Özgün Araştırmalar / *Original Articles*

- Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Piridoksin Bağımlı Epilepsi
  A Treatable Cause of Refractory Epilepsy: Pyridoxine-Dependent Epilepsy
- Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri: Tehlikenin Farkında mıyız?
  Childhood Intoxications: Are we Aware of the Danger?
- Bir Sendrom, Farklı Fenotipler; Fragile X Sendromu
  One Syndrome, Different Phenotypes: Fragile X Syndrome
- Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki *Acinetobacter Baumannii* Salgını Deneyimi
  Experience of an Outbreak due to Acinetobacter Baumannii in a Neonatal Intensive Care Unit
- Evaluation of Etiological Causes of Hematuria in Children
  Çocukluk Çağı Hematüri Olgularında Etiyolojik Nedenlerin İncelenmesi
- Preterm Bebeklerde Antenatal Betametazon Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi
  The Effect of Antenatal Betamethasone Treatment On Serum Thyroid Hormone Levels of Preterm Infants
- The Lactate/Albumin Ratio is an Effective Predictor for Mortality in Critically Ill Children
  Laktat / Albümin Orani, Kritik Hasta Çocuklarda Mortalite İçin Etkili Bir Belirleyicidir
- Çocukluk Çağı Mastürbasyonu Tanılı Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri
  Sociodemographic and Clinical Features of Cases with Childhood Masturbation
- Blood Product Requirement in Childhood Acute Myeloid Leukemia by Chemotherapy Regimens
  Çocukluk Çağı Akut Myeloid Lösemilerde Kan Ürünü Kullanımının Kemoterapi Bloklarına Göre Dağılımı
- Hypoglycemia Frequency in Babies Identified as at Risk
  Risk Belirlenen Bebeklerde Hipoglisemi İnsidansı
- Duchenne Musküler Distrofili Çocuklarda Genotip-Fenotip İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi
  The Genotype-Phenotype Correlation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: Single Center Experience
- Pancreatitis in Children: A Single Center Experience
  Çocuklarda Pankreatit: Tek Merkez Deneyimi

Olgu Sunumları / *Case Reports*

- Böbrek Nakli Sonrası Önemli Bir Komplikasyon: Transplant Renal Arter Stenozu
  An Important Complication After Transplantation: Transplant Renal Artery Stenosis
- Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu ve Dirençli Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Antite: İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis
  A Rare Entity in the Differential Diagnosis of Recurrent Pulmonary Infection and Refractory Iron Deficiency Anemia: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis
- A Rare Presentation of Behcet's Disease Detected Postoperatively
  Postoperatif İzlemde Saptanan Nadir Bir Behçet Hastalığı Olgusu

Derleme / *Review*

- Çocuklarda Epileptik Ensefalopatiler
  Pediatric Epileptic Encephalopathies

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi / *Turkish Journal of Pediatric Disease*

Cilt/*Volume* 14 Sayı/*Number* 6 Kasım/*November* 2020

Türkiye Çocuk Hast Derg
Turkish J Pediatr Dis

ISSN 1307-4490
E-ISSN 2148-3566

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/*Vol* 14 • Sayı/*Number* 6 • Kasım/*November* 2020

- **Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Piridoksin Bağımlı Epilepsi**
  Hepsen Mine SERİN, Sanem YILMAZ, Erdem ŞİMŞEK, Seda KANMAZ, Ayça AYKUT, Asude DURMAZ, Gül AKTAN, Hasan TEKGÜL, Sarenur GÖKBEN
- **Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri: Tehlikenin Farkında mıyız?**
  Serhat EMEKSİZ, Oktay PERK
- **Bir Sendrom, Farklı Fenotipler; Fragile X Sendromu**
  Hilal AYDIN, İbrahim Hakan BUCAK, Haydar BAĞIŞ
- **Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki *Acinetobacter baumannii* Salgını Deneyimi**
  Fatma ÇAKMAK ÇELİK, Canan AYGÜN
- **Evaluation of Etiological Causes of Hematuria in Children**
  Mehmet Emre ARI, Sare Gulfem OZLU, Gulay DEMIRCIN, Aysun CALTIK YILMAZ, Ozlem AYDOG, Mehmet BULBUL
- **Preterm Bebeklerde Antenatal Betametazon Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi**
  Ayşe ANIK, Berfu VURMAZ, Sercan ÖZTÜRK, Tolga ÜNÜVAR, Abdullah Barış AKCAN,Ahmet ANIK, Münevver KAYNAK TÜRKMEN
- **The Lactate/Albumin Ratio is an Effective Predictor for Mortality in Critically Ill Children**
  Fatih AYGUN, Cansu DURAK, Fatih VAROL, Haluk COKUGRAS, Yıldız CAMCIOGLU
- **Çocukluk Çağı Mastürbasyonu Tanılı Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri**
  İlkay KARABAY, Hüma BÖLÜK ŞENLİKCİ, Fatma Gülçin URAL, Tülay TEKDEMİR TİFTİK, Murat ERSÖZ, Selami AKKUŞ
- **Blood Product Requirement in Childhood Acute Myeloid Leukemia Chemotherapy Regimens**
  Elif GUDELOGLU, Davut ALBAYRAK, Canan ALBAYRAK

http://dergipark.gov.tr/tchd

ISSN: 1307-4490 E-ISSN 2148-3566
Cilt/*Vol*. 14, No.6, **Kasım**/*November*, 2020

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi
Turkish Journal of Pediatric Disease

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Yayın Organı
Official Journal of Ankara City Hospital, Child Hospital

Editör/*Editor*
Ersoy CİVELEK

Yardımcı Editör/*Associate Editor*
İstemi Han ÇELİK

Bölüm Editörleri
Section Editors
Benan BAYRAKÇI, *Ankara*
Umut Selda BAYRAKÇI, *Ankara*
Bahar BİNGÖLLER PEKCİCİ, *Ankara*
Güzin CİNEL, *Ankara*
Banu ÇELİKEL ACAR, *Ankara*
İ.İlker ÇETİN, *Ankara*
Bahar ÇUHACI ÇAKIR, *Ankara*
Suna EMİR, *Ankara*
Mehmet KESKİN, *Gaziantep*
Can Naci KOCABAŞ, *Muğla*
Ayşe METİN, *Ankara*
İlyas OKUR, *Ankara*
N. Yaşar ÖZBEK, *Ankara*
Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN, *Ankara*
Sinan SARI, *Ankara*
Emrah ŞENEL, *Ankara*
Saliha ŞENEL, *Ankara*
Hasan TEZER, *Ankara*
H. Tuğrul TİRYAKİ, *Ankara*
Sevim ÜNAL, *Çorum*
Özden Şükran ÜNERİ, *Ankara*
İbrahim YAKUT, *Ankara*

Danışma Kurulu
Advisory Board
Latif ABBASOĞLU, *İstanbul*
Devrim AKINCI, *Ankara*
Murat ALPER, *Ankara*
Semra ATALAY, *Ankara*
Begüm ATASAY, *Ankara*
Sefer AYCAN, *Ankara*
M. Fatih AZIK, *Muğla*
Gülsüm İclal BAYHAN, *Ankara*
Ali BAYKAN, *Kayseri*
Abdullah BEREKET, *İstanbul*
Aysun BiDECi, *Ankara*
Ayhan BiLGİÇ, *Konya*
Leyla BİLGiN, *İstanbul*
İlknur BOSTANCI, *Ankara*
Sinan CANAN, *Ankara*
Reha CENGİZLİER, *İstanbul*
Serdar CEYLANER, *Ankara*
Peyami CİNAZ, *Ankara*
Nilgün ÇAKAR, *Ankara*
Murat ÇAKIR, *Trabzon*
Ümran ÇALIŞKAN, *Konya*
Süleyman ÇELEBİ, *İstanbul*
Alpay ÇELiKER, *İstanbul*
Semra ÇETİNKAYA, *Ankara*
Salih ÇETİNKURŞUN, *Ankara*
Mahmut ÇOKER, *İzmir*
Feyza DARENDELİLER, *İstanbul*
Hacı Ahmet DEMiR, *Ankara*
Suzi DEMİRBAĞ, *Ankara*
Emine DiBEK MISIRLIOĞLU, *Ankara*
Ener Cağrı DİNLEYİCİ, *Ankara*
Figen DOĞU, *Ankara*
Ömer ERDEVE, *Ankara*
Pelin ERTAN, *Manisa*
İlgi ERTEM, *Ankara*
Mehmet ERTEM, *Ankara*
Fatih Süheyl EZGÜ, *Ankara*
Fulya GÜLERMAN, *Kırıkkale*
Mehmet GÜNDÜZ, *Ankara*
Koray HARMANCI, *Eskişehir*
Ateş KARA, *Ankara*
Candemir KARACAN, *Ankara*
Cüneyt KARAGÖL, *Ankara*
Tevfik KARAGÖZ, *Ankara*
Esra KARAKUŞ, *Ankara*
İbrahim KARAMAN, *Ankara*
İbrahim KARNAK, *Ankara*
Murat KIZILGÜN, *Ankara*
Abdullah KOCABAŞ, *Antalya*
Ülker KOÇAK, *Ankara*
Chester J. KOH, *Texas*
M. Hakan KORKMAZ, *Ankara*
Gülşen KÖSE, *İstanbul*
Serdar KULA, *Ankara*
Zarife KULOĞLU, *Ankara*
Selim KURTOĞLU, *Kayseri*
Tezer KUTLUK, *Ankara*
Prasad MATHEW, *New Mexico*
Engin MELEK, *Adana*
Levent MiDYAT, *Boston*
Nurullah OKUMUŞ, *Ankara*
Haşim OLGUN, *Muğla*
Akgün ORAL, *İzmir*
Fahri OVALI, *İstanbul*
Gönül ÖCAL, *Ankara*
Utku Arman ÖRÜN, *Ankara*
Ali ÖZDEK, *Ankara*
Behzat ÖZKAN, *İzmir*
Elif OZMERT, *Ankara*
Şinasi ÖZSOYLU, *Ankara*
Nergis SALMAN, *Ankara*
S.Ümit SARICI, *Ankara*
Ayşe SERDAROĞLU, *Ankara*
Tülin R. ŞAYLI, *Ankara*
Ayşe TANA ASLAN, *Ankara*
Burak TANDER, *Samsun*
Can TANELİ, *Manisa*
M. Ayşin TAŞAR, *Ankara*
Cüneyt TAYMAN, *Ankara*
Ayça TÖREL ERGÜL, *Kırıkkale*
Ceyda TUNA KIRSACLIOGLU, *Ankara*
Engin TUTAR, *İstanbul*
Münevver TÜRKMEN, *Aydın*
Canan TURKYILMAZ, *Ankara*
Zafer TURKYILMAZ, *Ankara*
Tayfun UÇAR, *Ankara*
F. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA, *Ankara*
Sadi VİDİNLİSAN, *Ankara*
Aydın YAĞMURLU, *Ankara*
Ahmet Yağmur BAŞ, *Ankara*
H. Neşe YARALI, *Ankara*
Gonca YILMAZ, *Karabük*
Hasan YÜKSEL, *Manisa*
Murat YURDAKÖK, *Ankara*

Biyoistatistik Danışmanları
Consultant in Biostatistics
Ersoy CİVELEK
Yavuz SANİSOĞLU

İngilizce Danışmanı
English Consultant
Zeynep GÖKER
Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY

Yayın Sekreterliği/*Secretary*
Emel KAYMAZ
(tchdergisi@gmail.com)

Cilt/*Vol*. 14, No.6, **Kasım**/*November*, 2020

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi
Turkish Journal of Pediatric Disease

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Adına Sahibi *Ankara City Hospital Child Hospital*	**Emrah ŞENEL** Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yazı İşleri Müdürü/*Manager*	**M. Akif AYDIN** Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yönetim Yeri/*Head Office*	Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi,Türkiye Tel: +90 (312) 552 60 00 Dahili: 401506
Editör/*Editor*	**Ersoy CİVELEK** Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi,Türkiye, Türkiye
Baskı/*Place of Printing*	Üçüncü Kitap © bir Remres Araştırma Reklamcılık Danışmanlık Yazılım Tic. Ltd. Şti. markasıdır. Kavaklıdere Mah. Güfte Cad. No:12/4 Kızılay, Çankaya, Ankara, Türkiye Tel: +90 (312) 419 01 53
Yayın Türü/*Publication Type*	Yaygın süreli/Common periodical Yılda altı kez yayımlanır: Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım Published four issues per year: January, March, May, July, September, November
Yayın Aralığı /*Publication periodical*	2 Aylık / 2 Monthly
Yayın Dili/*Publication language*	Türkçe /İngilizce
Dergimiz asitsiz kağıda basılmaktadır *This journal printed on acid-free paper*	Basım Tarihi/*Printing Date*: 30.11.2020
Kapak Resmi/*Cover Picture*	Türkün Demir DEMİRTAŞ (5 yaş/ years)

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Mart 2013 tarihinden itibaren DOI® sistemi üyesidir.
Turkish Journal of Pediatric Disease has been a member of the DOI® system since March 2013.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases, ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Turkish Journal of Pediatric Disease is indexed in Turkish Medical Index of TUBITAK/ULAKBIM, EBSCOhost Research Databases, CINAHL and Turkey Citation Index.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.
National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).
The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

ÇEVRE BİLGİSİ / *ENVIRONMENTAL INFORMATION*

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su arıtılarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.

AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nin açık erişimli bilimsel yayındır. Dergi bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayınlanır. Dergi iki ayda bir yayınlanmaktadır (Ocak Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım)

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nin yayın dili İngilizcedir. Ancak dergi değerlendirme için Türkçe ve İngilizce yazılar da kabul edilmektedir. Ancak Türkçe yazılmış makalelerin yazarlarının yazının kabul edilemesi durumunda yayınlanmak üzere dergiye yazının İngilizce versiyonunu yüklemeleri gerekmektedir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde orijinal makale, derleme, olgu sunumu, editöryal, çalışma yöntemi, kısa rapor, kitap incelemeleri, biyografiler ve editöre mektup yayınlanmaktadır. Ayrıca pedatrik cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, genetik, çocuk ve ergen psikiyatrisi ve hemşirelik konularında makaleler yayınlanabilir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen yazılar çift kör hakemlik sürecinden geçecektir. Her bir yazı tarafsız bir değerlendirme süreci sağlamak için alanda uzman en az iki harici, bağımsız hakem tarafından incelenecektir. Baş editör, tüm başvurular için karar alma sürecindeki nihai otoritedir.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

Abonelik İşlemleri

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Tıp Fakültesi olan Üniversite Kütüphanelerine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanlıkları'na, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanelerinin Başhekimlikleri'ne ve konu ile ilgilenen bilim insanlarına ücretsiz olarak ulaştırılmaktadır. Yayınlanan makalelerin tam metinlerine www.tchdergisi.org adresinden ücretsiz olarak ulaşılabilir. Abonelik işlemleri için lütfen http://dergipark.gov.tr /tchd adresini ziyaret ediniz.

Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

Yazarlar Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne bir yazı gönderirken, yazıların telif haklarını Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne devretmiş olmayı kabul ederler. Yayınlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten yazı geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Türk Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne ait Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formları (https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd adresinden indirilebilir). Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayınlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir.

The Turkish Journal of Pediatric Disease is an open access and a scientific publication journal that is published from the Ankara City Hospital, Children's Hospital. The journal is published in accordance with independent, unbiased, and double-blind peer review principles. The journal is published bimonthly (January, March, May, July, September, November)

The publication language of Turkish Journal of Pediatric Disease is English. However, the journal welcomes manuscripts both in Turkish and English for the evaluation. The authors of articles who had manuscript in Turkish are required to provide an English version of their accepted article before the publication.

In the Turkish Journal of Pediatric Disease original articles, reviews, case reports, editorials, short reports, book reviews, biographies and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of pedatric surgery, dentistry, public health, genetics, pshyciatrics and nursery could be published.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Pediatric Disease will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in the field, in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

Turkish Journal of Pediatric Disease is indexed in Turkish Medical Index of TÜBİTAK / ULAKBİM, EBSCOhost Research Databases and Turkey Citation Index.

Journal is published on acid free paper.

Subscription

Turkish Journal of Pediatric Disease is delivered free of charge to library of Medical Faculties, Departments of Pediatrics in Universities and Research Hospitals and also to researchers involved in pediatrics. Full text of the artciles are available on http://dergipark.gov.tr /tchd. For subscription please visit http://dergipark.gov.tr /tchd.

Scientific and ethical responsibility

When submitting a manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. The Turkish Journal of Pediatric Disease requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form (available for download at https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd). When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

Yazarlara bilgi bölümüne derginin basılı bölümünden ve "http://dergipark.gov.tr /tchd./yazarlara bilgi" bölümünden ulaşılabilir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nin açık erişimli bilimsel yayındır. Dergi bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayınlanır. Dergi iki ayda bir yayınlanmaktadır (Ocak Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım).

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nin yayın dili İngilizcedir. Ancak dergi değerlendirme için Türkçe ve İngilizce yazılar da kabul edilmektedir. Ancak Türkçe yazılmış makalelerin yazarlarının yazının kabul edilemesi durumunda yayınlanmak üzere dergiye yazının İngilizce versiyonunu yüklemeleri gerekmektedir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde orijinal makale, derleme, olgu sunumu, editöryal, çalışma yöntemi, kısa rapor, kitap incelemeleri, biyografiler ve editöre mektup yayınlanmaktadır. Ayrıca pedatrik cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, genetik, çocuk ve ergen psikiyatrisi ve hemşirelik konularında makaleler yayınlanabilir.

Derginin yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (WAME)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (COPE)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (CSE)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (EASE) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (NISO) (NISO)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice)) uygundur.

Yazıların yayına kabulü için en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyelidir. Değerlendirme için gönderilen yazılar daha önce elektronik veya basılı bir ortamda yayınlanmamış olmalıdır. Dergi, değerlendirilmek üzere başka bir dergiye gönderilen ve reddedilen yazılar hakkında bilgilendirilmelidir. Önceki inceleme raporlarının sunulması değerlendirme sürecini hızlandıracaktır. Kongre ve toplantılarda sunulan yazılarda yazının sunulduğu toplantının kongrenin adı, tarihi ve yeri de dahil olmak üzere ayrıntılı bilgi ile birlikte sunulmalıdır.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen yazılar çift kör hakemlik sürecinden geçecektir. Her bir yazı tarafsız bir değerlendirme süreci sağlamak için alanda uzman en az iki harici, bağımsız hakem tarafından incelenecektir. Baş editör, tüm başvurular için karar alma sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlardan deneysel, klinik ve ilaç çalışmaları ve bazı vaka raporları için gerekirse, etik kurul raporları veya eşdeğer bir resmi belge istenecektir. İnsanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarla ilgili yazılar için, hasta ve gönüllülerin yazılı bilgilendirilmiş olurlarının alınabileceği prosedürlerin ayrıntılı bir açıklamasının ardından elde edildiğini gösteren bir ifade eklenmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hayvanların acı ve ıstıraplarını önlemek için alınan önlemler açıkça belirtilmelidir. Hasta onamı, etik komite adı ve etik komite onay numarası hakkında bilgi de makalenin Materyal-Metod bölümünde belirtilmelidir. Hastaların anonimliklerini dikkatlice korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta veya yasal temsilcisi tarafından imzalanan bültenler eklenmelidir.

Tüm başvurular intihal araştırlması için yazılımsal olarak (iThenticate by CrossCheck) taranır.

İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu COPE yönergelerine uygun olarak hareket eder.

Yazar olarak listelenen her bireyin Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. ICMJE yazarlığın aşağıdaki 4 kritere dayanmasını önerir:

1. Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması

2. Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyayının içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götürecek şekilde katkı sağlanması

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

4. Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir.

Yazar olarak atananların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazı gönderim aşamasında ilgili yazarların, yazarlık katkı formunun imzalı ve taranmış bir versiyonunu (https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd adresinden indirilebilir) Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne göndermesini gerektirir. Yayın kurulu yazarlık şartarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir. Makalenin gönderilmesi aşamasında bir yazar makalenin gönderilmesi ve gözden geçirilmesi aşamalarında tüm sorumluluğu üstlenmeyi kabul ettiğini bildiren kısa bir açıklama göndermelidir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Yayın Kuruluna bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE yönergeleri kapsamında çözümlenecektir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itiraz durumlarını COPE kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerektiğinde, dergi içinde çözülemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir.

Yazarlar Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne bir yazı gönderirken, yazıların telif haklarını Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne devretmiş olmayı kabul ederler. Yayınlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten yazı geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Türk Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne ait Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formları (https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd adresinden indirilebilir). Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayınlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir.

Yazıların sonuçlarının rapor edilemesi sırasında genellikle istatistiksel analizler gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Tıp dergilerine katkıda bulunanlar için istatistiksel yönergeler. Br Med J 1983: 7; 1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi, Materyal ve Metot bölümünde ayrı bir alt başlık ile açıklanmalı ve bu süreçte kullanılan istatistiksel yazılımlar mutlaka belirtilmelidir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belitilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Yazılar, Tıbbi Çalışmalarda Bilimsel Çalışmanın Yürütülmesi, Raporlanması, Düzenlenmesi ve Yayınlanması için Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)) Önerileri'ne uygun olarak hazırlanmalıdır (Aralık 2019'da güncellenmiştir - http://www.icmje.org/icmje-recommendations). Bu liste aşağıda görülebilir.

CONSORT	Randominize kontrollü çalışma
STROBE	Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar
STARD	Tanı yöntemleri
PRISMA	Sistemetik derleme ve metaanaliz
ARRIVE	Deneysel hayvan çalışmaları
TREND	Randomize olmayan tutum ve davranış çalışmaları

Yazılar yalnızca derginin çevrimiçi (online) makale gönderme ve değerlendirme sistemi aracılığıyla gönderilebilir.

www.dergipark.org.tr/en/journal/2846/submission/step/manuscript/new. Başka herhangi bir araç aracılığıyla gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

Dergiye gönderilen yazılar öncelikle sekreterlik tarafından yazının derginin kurallarına uygun olarak hazırlanıp hazırlanmadığı yönünden teknik bir değerlendirme sürecinden geçecektir.

Derginin yazım kurallarına uymayan yazılar, düzeltme talepleriyle birlikte gönderen yazara iade edilecektir.

Yazarların yazıları hazırlarken ve sisteme yüklerken aşağıdaki konulara dikkat etmesi gerekmektedir:

Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formunun Kabulü ve ICMJE tyarafından önerilen Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu İlk başvuru sırasında (katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) sisteme yüklenmelidir. Bu formları www.dergipark.org.tr/tr/pub/tchd adresinden indirebilirsiniz.

Kapak SayfasınınHazırlanması:

Kapak sayfası tüm yazılarla birlikte gönderilmeli ve bu sayfa şunları içermelidir:

Yazının kapak sayfasında yazının İngilizce başlığı bulunmalıdır. Kapak sayfası yazarların adlarını, akademik ünvanlarının, ORCID numaralarını, kurumsal/mesleki bağlantılarını, yazının kısa başlığını (en fazla 50 karakter), kısaltmaları, finansal açıklama bildirimini ve çıkar çatışması bildirimini içermelidir. Yazı Türkiye'de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse yazılar için Türkçe bir başlık da gereklidir. Bir yazı birden fazla kurumdan yazar içeriyorsa, her yazarın adını, ayrı olarak listelenen kurumlarına karşılık gelen bir üst simge numarası izlemelidir. Tüm yazarlar için için isim soy isim, e-posta adresi, telefon ve faks numaraları dahili iletişim bilgileri verilmelidir. Ayrıca yazı ile ilgili olrak iletişim kurulacak sorumlu sorumlu yazarın kim olduğu belirtilmelidir.

Önemli Uyarı: Kapak sayfası ayrı bir belge olarak yüklenmelidir.

Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı e 300 kelime ile sınırlı olmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Derlemeler 8000 kelime ve 60 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Anahtar kelimeler:

Özetin sonunda konu indeksleme için her gönderime en az üç en fazla altı anahtar kelime eklenmelidir. Anahtar kelimeler kısaltma olmadan tam olarak listelenmelidir. Anahtar kelimeler "National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)" veritabanından seçilmelidir. Yazı Türkiye'de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

YAZI TÜRLERİ

Orijinal Araştırma Makalesi

Kelime sayısı: En çok 3500 kelime (Başlık, özet, anahtar kelimeler, kaynaklar, tablo ve figür yazıları hariç).

Ana metnin içereceği bölümler: Giriş, Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma

Başlık: En çok 20 kelime

Yapısal özet: En çok 250 kelime. Bölümler: Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuçlar ve Tartışma

Anahtar kelimeler: En az 3 en fazla altı kelime, alfabetik olarak sıralanmıştır.

Şekiller ve tablolar: Sayı sınırı yok ancak tam olarak gerekçelendirilmeli ve açıklayıcı olmalıdır.

Kaynaklar: En çok 40.

Orijinal makale İngilizce ise, İngilizce başlık, İngilizce yapılandırılmış özet (yapılandırılmış, İngilizce anahtar kelimeler). Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe yapılandırılmış özet ve İngilizce özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuç ve Tartışma olarak yapılandırılmıştır), Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

Çoğu okuyucu ilk olarak başlık ve özeti okuduğu için bu bölümler kritik öneme sahiptir. Ayrıca, çeşitli elektronik veritabanları yazıların sadece özetlerini indekslediklerı için özette önemli bulgular sunulmalıdır.

Makalenin diğer bölümleri Giriş, Gereç ve Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma, Teşekkür (gerekirse) ve Kaynaklar'dan oluşmalıdır. Makalelerin tüm bölümleri yeni bir sayfada başlamalıdır.

Derleme:

Kelime sayısı: En fazla 5000

Özet: En fazla 500 kelime

Anahtar kelimeler: En az üç en fazla altı kelime, alfabetik olarak sıralanmıştır.

Şekiller ve tablolar: Sayı sınır yok ancak tam olarak gerekçelendirilmeli ve açıklayıcı olmalıdır.

Kaynaklar: 80'e kadar

Derleme makaleleri, tıptaki belirli konuların kapsamlı olarak gözden geçirildiği, konunun tarihsel gelişimini, mevcut bilinenleri, araştırıma ihtiyacı olan alanları içeren yazılarır. Konu hakkında orijinal araştırmaları yazarlar tarafından yazılmalıdır. Tüm derleme yazıları kabulden önce diğer yazılara eşdeğer değerlendirme süreçlerine tabi tutulacaktır.

Derleme makaleleri şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe özet ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

Olgu Sunumu:

Kelime Sayısı: En fazla 2000 kelime

Özet: En fazla 200 kelime

Anahtar Kelime: En az üç en fazla altı kelime

Tablo ve Şekil: Toplamda en fazla beş ile sınırlandırılmıştır.

Kaynaklar: En fazla 15

Dergiye sınırlı sayıda olgu sunumu kabul edilmektedir. Olgu sunumlarının tanı ve tedavide zorluk oluşturan, nadir, literatürde yer almayan yeni tedaviler sunan ilginç ve eğitici olguların seçilmesine dikkat edilmektedir. Olgu sunumu giriş, olgu sunumu ve tartışma içermelidir.

Olgu sunumları şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe özet ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

Editöre mektup:

Kelime sayısı: En fazla 1500 kelime

Şekil ve tablolar: En fazla 3

Kaynaklar: En fazla 15

Editöre mektup daha önce yayınlanmış bir makalenin önemli bölümlerini, gözden kaçan yönlerini veya eksik bölümlerini tartışır. Dergi kapsamında okurların dikkatini çekebilecek konularda, özellikle eğitici vakalarda yer alan yazılarda editöre mektup şeklinde de gönderilebilir. Okuyucular ayrıca yayınlanan yazılar hakkındaki yorumlarını editöre mektup şeklinde sunabilirler. Bir özet ve Anahtar Kelimeler dahil edilmemelidir. Tablo, şekil, görüntü içerebilir. Metin alt başlıkları içermemelidir. Yorum yapılan makaleye bu yazının içinde uygun şekilde atıfta bulunulmalıdır.

Editöre mektuplar; İngilizce başlık. Türkiye'de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse editör mektubu için Türkçe bir başlık da gerekmektedir.

Çalışma Metodları:

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi araştırmanın şeffaflığını artırmak ve devam etmekte olan araştırmalar hakkında ilgili kişileri bilgilendirmek için çalışma metodları yayınlamaktadır. Çalışma metodlarının yayın kararı editör tarafından verilmektedir. Pilot çalışmaların veya fizibilite çalışmalarının metodları genellikle yayınlanmamaktadır.

Çalışma metodları yazıları, çalışmanın hipotezi, gerekçesi ve metodolojisi hakkında ayrıntılı bir açıklama sunan SPIRIT yönergelerine uymalıdır. Tüm çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olmalıdır. Klinik araştırmalar için tüm protokoller, araştırma kayıt numarasını ve kayıt tarihi verilmelidir.

Tablolar

Tablolar, referans listeden sonra ana belgeye dahil edilmelidir ana metin içine yarleştirilmemelidir. Ana metinde atıfta bulundukları sırayla numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerine açıklayıcı bir başlık konulmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar ana metinde tanımlansalar bile tabloların altında dipnotlarla tanımlanmalıdır. Tablolarda sunulan veriler, ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı, ancak ana metni desteklemelidir. Kısaltmalar için aşağıdaki semboller sırayla kullanılmalıdır: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, †→, ‡‡.

Şekiller ve şekil alt yazıları

Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, gönderim sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (TIFF veya JPEG formatında) olarak gönderilmelidir. Dosyalar bir Word belgesine veya ana metne yerleştirilmemlidir. Şekil alt birimleri olduğunda, alt birimler tek bir görüntü oluşturacak şekilde birleştirilmemeli, her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı yüklenmelidir. Resimlerin üzerine etiketleme (örneğin a,d,c,d gibi) yapılmamalıdır. Şekil altyazılarını desteklemek için görüntülerde kalın ve ince oklar, ok uçları, yıldızlar, yıldız işaretleri ve benzeri işaretler kullanılabilir. Görüntülerde bir bireyi veya kurumu gösterebilecek her türlü bilgi kör edilmelidir. Gönderilen her bir şeklin çözünürlüğü en az 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecinde gecikmeleri önlemek için, gönderilen tüm şekiller net ve büyük boyutlu olmalıdır (en küçük boyutlar: 100 × 100 mm). Şekil açıklamaları ana metnin sonunda metindeki sıraya göre ayrı ayrı listelenmelidir.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar ve akronimler, hem özet hem de ana metinde ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımın ardından parantez içinde verilmelidir.

Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi ve şehri ve şirketin ülkesini (ABD'de ise eyalet dahil) içeren ürün bilgileri, parantez içinde aşağıdaki biçimde sağlanmalıdır: The skin prick tests were performed using a multi-prick test device (Quantitest, Panatrex Inc, Placentia, California, USA)

Tüm referanslar, tablolar ve şekiller ana metin içinde belirtilmeli ve ana metin içinde belirtildikleri sırayla numaralandırılmalıdır. Orijinal makalelerin kısıtlılıkları tartışma bölümü içinde sonuç paragrafından önce belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

Yayınlara atıf yapılırken, en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yazarlar on yıldan eski referansları kullanmaktan kaçınmalıdır. Yazılarda 10 yıldan eski tarihli referans sayısının toplam referans sayısının %20'sini geçmemesine dikkat edilmelidir. Elektronik olarak yayınlanmış ancak cilt ve sayfa numarası verilmemiş yazılar atfedilirken DOI numarası verilmelidir. Yazarlar kaynakların doğruluğundan sorumludur. Referans numaraları metindeki cümlelerin sonunda metinde kullanıldıkları sıra ile numaralandırılmalıdır. Dergi adları "Index

Medicus" veya "ULAKBIM/Turkish Medical Index" de listelendiği gibi kısaltılmalıdır. Mümkün olduğunca yerel referanslar kullanılmalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklere uygun olarak yazılmalıdır.

Kaynak dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi) kullanılmalıdır. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi

(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog) Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa

numarası.

Örnek: Benson M, Reinholdt J, Cardell LO. Allergen-reactive antibodies are found in nasal fluids from patients with birch polen-induced intermittent allergic rhinitis, but not in healthy controls. Allergy 2003;58:386-93.

Kaynak dergi eki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun

kısaltılmış ismi (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog) Yıl;Cilt

(Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası.

Örnek: Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; (102 Suppl 1):275–82.

Kaynak kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı, adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Ringsven MK, Bond N. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar Publishers, 1996.

Kaynak kitaptan bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı, adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi,

Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd ed. New York: Raven P, 1995:466–78.

Kaynak toplantıda sunulan bildiri ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan bildiriler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır).Bildirinin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Kaynak elektronik dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt (Sayı). Available from: URL adresi. Erişim tarihi: Gün.Ay.Yıl.

Örnek: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. Nature 2008;451(7177): 397-9. Available from: URL:www.nature.com/nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html. Aaccessed 20 January 2008.

Kaynak web sitesi ise:

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

Örnek: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 12 Mart 2013. Available from: http://www.cdc.gov/

Kaynak tez ise:

Yazarın soyadı adının baş harfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yılı.

Örnek: Özdemir O. Fibrillin-1 gen polimorfizmi ve mitral kapak hastalığı riski. (Tez). Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006."

Düzeltme istenmesi aşaması:

Bir makalenin hakemler tarafından istenen değişiklikler yapılmış kopyası gönderilirken yazar, hakemler tarafından istenen her açıklama/düzeltmeye cevap vermekle yükümlüdür. Yazarlar hakemlerin düzeltme/açıklama isteklerini her isteğin ardından olacak şekilde madde madde açıklmalı, düzeltilmiş kopyaya yazılacak metin bu açıklamanın altına eklemelidir. Düzeltme yapılmış kopya dergiye ayrı bir kopya olarak yüklenmelidir. Düzeltilmiş yazılar düzeltme isteğinin gönderilmesinden itibaren 30 gün içinde gönderilmelidir. Yazının düzeltilmiş kopyasıistenilen sürede gönderilmezse yazı sistemden ototmatik olarak düşürülecektir ve tekrar başvuru yapılması gerekecektir. Eğer yazarlar ek zaman talep ediyorlarsa bu taleplerini ilk 30 günlük süre sona ermeden önce dergiye iletmelidir.

Kabul edilen yazılar dilbilgisi ve noktalama işaretleri yönünden kontrol edilir. Kabul süreci ve düzenleme işlemleri tamamlandıktan sonra yazı dergi web sayfasında cilt ve sayfa numarası verilmeden DOI verilerek yayınlanır.

Yazar Listesi/Sırası Değişimi

Yazı gönderildikten sonra yazar listesinin/sırasının değiştirilmesi (yazar adlarının silinmesi veya yeni yazar adı eklenmesi gibi) talepleri yayın kurulunun onayına tabidir. Bu talep yazar değişiklik formunun doldurulup dergiye yüklenmesi ile talep edilebilir. Bu form aşağıdakileri içerecek şekilde doldurulmalıdır: Talebin gerekçesi, yani yazar listesi, tüm yazarlar tarafından (yeni ve eski) imzalanan yeni bir telif hakkı transfer formu, yeni yazar tarafından imzalanmış çıkar çatışması formu.

Yazının Geri Çekilmesi Talebi

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi yüksek kaliteli yazılar yayınlamayı ve yayın etiğini korumayı taahhüt etmektedir. Yazarlardan, yayın etiğinde ve yazıların kalitesinde tavsiye edilen kurallara uymaları beklenmektedir.

Yazının geri çekilme talebi olağanüstü durumlarda talep edilmelidir. Bir yazının geri çekilmesi için yazarların dergiye geri çekme nedenlerini belirten ve tüm yazarlar tarafından imzalanan bir "Makale geri çekme Formu" yüklemeleri gerekmektedir. Bu form derginin web sayfasından indirilebilir. Yazarlar dergiden bu konuda olumlu bir cevap alana kadar makalelerinin geri çekilme işleminin tamamlanmadığını bilmelidir.

Bir makalenin inceleme süreci altı aydan uzun bir zaman almış ve yazarlara karar bildirilmemişse yazının geri çekilme talebi olumlu karşılanır.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The Turkish Journal of Pediatric Disease is an open access and a scientific publication journal that is published from the Ankara City Hospital, Children's Hospital. The journal is published in accordance with independent, unbiased, and double-blind peer review principles. The journal is published bimonthly (January, March, May, July, September, November)

The publication language of Turkish Journal of Pediatric Disease is English. However, the journal welcomes manuscripts both in Turkish and English for the evaluation. The authors of articles who had manuscript in Turkish are required to provide an English version of their accepted article before the publication.

In the Turkish Journal of Pediatric Disease original articles, reviews, case reports, editorials, short reports, book reviews, biographies and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of pedatric surgery, dentistry, public health, genetics, pshyciatrics and nursery could be published.

The editorial and the publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (WAME), the Committee on Publication Ethics (COPE), the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the Council of Science Editors (CSE), the European Association of Science Editors (EASE) and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The originality, high scientific quality, and the citation potential are the most important criterias for a manuscript to be accepted for the publication. Manuscripts submitted for the evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed if manuscript have been submitted to another journal for the evaluation and have been rejected for the publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with a detailed information of the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Pediatric Disease will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in the field, in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of the research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for the experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts that are concerning experimental researchs on humans, a statement should be informed included that shows a written informed consent of the patients and the volunteers who were given a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information of the patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity carefully. For the photographs that may reveal the identities of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with the COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship should be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable of all aspects of the work in

ensuring that questions related to the accuracy or the integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all of the four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all of the four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

The Turkish Journal of Pediatric Disease requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without a further review. As a part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all of the responsibility for the authorship during the submission and review stages of the manuscript.

The Turkish Journal of Pediatric Disease requires and encourages the authors and the individuals who involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all of the appeals and complaints.

When submitting a manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. The Turkish Journal of Pediatric Disease requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form (available for download at https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd). When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statistical analysis to support the conclusions are usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with the international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983: 7; 1489-93). Information about the statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified certainly.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the Turkish Journal of Pediatric Disease reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with the ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - http://www.icmje.org/icmje-recommendations).

CONSORT	Randomised controlled trials
STROBE	Observational epidemiological research
STARD	Diagnostic accuracy
PRISMA	Systematic reviews and meta-analysis
ARRIVE	Experimental animal studies
TREND	Non-randomized public behavior

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at

www.dergipark.org.tr/en/journal/2846/submission/step/manuscript/new. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will go firstly through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions not conforming to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with the technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form and

ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all of the contributing authors) during the initial submission. These forms are available for downloading at www.dergipark.org.tr/en/pub/tchd

Preparation of the Manuscript Title page:

Title page should be submitted for all of the submissions and this page should include:

Title page of the manuscript should include the English title of the article. The title page should include the authors' names, degrees, ORCID number and the institutional/professional affiliations, a short title (max 50 character), abbreviations, financial disclosure statement, and the conflict of interest statement. For manuscripts sent by the authors in Turkey, a title in Turkish is also required. If a manuscript includes authors from more than one institution, each author's name should be followed by a superscript number that corresponds to this/her institution, which is listed separately. Please provide a contact information for the corresponding author, including name, e-mail address, and telephone and fax numbers.

Important Notice: The title page should be submitted separately.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). For manuscripts sent by the authors in Turkey, key words in Turkish are also required.

MANUSCRIPT TYPES

Original Articles:

Word count: up to 3,500 (Introduction, Methods, Results, Discussion)

Title: maximum of 20 words

Structured abstract: up to 250 (Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion)

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: are not limited, but must be justified thoroughly

References: up to 40

Original articles should include; English title, English structured abstract (structured as, English key words. If the article is in Turkish, Turkish title and English title, Turkish structured summary and English summary (structured as Purpose, Material and Method, Conclusion

and Discussion), Turkish and English keywords are required.

for most readers, reading the abstract first, is critically important. Moreover, various electronic databases integrate only abstracts into their index, so important findings should be presented in the abstract.

The other sections of the manuscript should include Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement (if required) and References. All sections of the manuscripts should start on a new page.

Review Articles:

Word count: up to 5000

Abstract: up to 500 (Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion)

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: are not limited, but must be justified thoroughly

References: up to 80

Review articles are comprehensive analyses of the specific topics in medicine, which are written upon the invitation due to extensive experience and publications of authors on the review subjects. All invited review articles will also undergo peer review prior to the acceptance.

Review articles should include; English title, English abstract and English key words. For manuscripts sent by authors in Turkey, a Turkish title, Turkish abstract and Turkish key words are also required.

Case Reports:

Word count: up to 2000

Abstract: up to 200

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: total 5

References: up to 15

There is a limited space for the case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in the diagnosis and the treatment, those offering new therapies or revealing knowledge that are not included in the literature, and interesting and educative case reports are being/ will be accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation and Discussion.

Case reports should include; English title, English abstract and English key words. For manuscripts sent by authors in Turkey, a Turkish title, Turkish abstract and Turkish key words are also required.

Letters to the Editor:

Word count: up to 1500

Figures and tables: total 3

References: up to 15

This type of manuscript discusses about the important parts, overlooked aspects, or lacking parts of the previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a Letter to the Editor. Readers can also present their comments on published manuscripts in the form of a Letter to the Editor. An abstract and Keywords should not be included. Tables, Figures, Images, and other media can be included. The text should not include subheadings. The manuscript that is being commented on, must be properly cited in this manuscript.

Letters to the Editor should include; English title. For the letter to the editor sent by authors in Turkey, a Turkish title also required.

Study Protocols:

The Turkish Journal of Pediatric Disease welcomes study protocols to improve the transparency of research and inform the scholarly community about the trials that are being underway. Publication decision of study protocols will be by editorial decision. Study protocols for the pilot or feasibility studies are not generally taken into consideration.

Study protocol articles should follow the SPIRIT guidelines that provides a detailed account of the hypothesis, rationale, and methodology of the study. All study protocols must provide an Ethics Committee Approval. All protocols for the clinical trials require a trial registration number and the date of registration.

Tables

Tables should be included in the main document, presenting after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred in the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by the footnotes (even if they were defined within the main text). Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text. The following symbols should be used for abbreviations in sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or in the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures should also be blind. Any information within the images that may indicate an individual or an institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses as in the following format: The skin prick tests were performed using a multi-prick test device (Quantitest, Panatrex Inc, Placentia, California, USA).

All references, tables, and figures should be referred in the main text, and they should be numbered consecutively in the order that they are referred in the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

REFERENCES

While citing publications, the preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors should avoid using references that are older than ten years. The limit for the old reference usage is 20% in the journal. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference numbers should be indicated at the end of the sentences in the text as superscripts and references should be numbered consecutively in the order that they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBIM/ Turkish Medical Index". References should be typed in consistence

with the following examples. Native references should be used as much as possible.

If the reference is a journal;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus

(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog). Year;Volume:First and last page number.

Example: Benson M, Reinholdt J, Cardell LO. Allergen-reactive antibodies are found in nasal fluids from patients with birch polen-induced intermittent allergic rhinitis, but not in healthy controls. Allergy 2003;58:386-93.

If the reference is a journal supplement;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the article. Title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query. fcgi?db =nlmcatalog). Year;Volume (Suppl. Supplement number): First and last page number.

Example: Queen F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Envirol Health Perspect 1994;102 (Suppl. 1):S2755-S2782.

If the reference is a book;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the book. Edition number. City of publication; Publisher, Year of Publication.

Example: Ringsven MK, Bond N. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar Publishers, 1996.

If the reference is a book chapter;

Surname and initial(s) of the first name of the author(s) of the chapter. Title of the chapter. In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the book. Edition number. City of publication: Publisher, Year of publication: First and last page numbers of the chapter.

Example: Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2 nd ed. New York: Raven P, 1995:466-78.

If the reference is a conference paper presented in a meeting;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of a conference paper is more than 6 followed by "et al.". Title of the conference paper, If applicable In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the abstract book. Title of the meeting; Date; City of the meeting; Country. Publisher; Year: Page numbers.

Example: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992: 1561-5.

If the reference is an online journal:

Author(s)' surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references).Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus Year; Volume (Number). Available from:URL address. Accessed date:day.month.year.

Example: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. Nature 2008;451(7177): 397-9. Available from: URL:www.nature.com/nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html. Aaccessed 20 January 2008.

If the reference is a website:

Name of the web site. Access date. Available from: address of the web site.

Example: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acsess date: 12 March 2013. Available from: http://www.cdc.gov/

If the reference is a thesis:

Author's surname and initial of the first name. Title of the thesis (thesis). City; Name of the university (if it is a university); Year.

Example: Özdemir O. Fibrillin-1 gene polymorhism and risk of mitral valve disorders. (Thesis). Ankara: Gazi University, 2006.

REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue were raised by the reviewers, and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be cancelled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for the grammar, the punctuation, and the format. Once the publication process of a manuscript is completed, it will be published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before being included in it's scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript will be sent to the corresponding author and their publication approval will be requested within 2 days of their receipt of the proof.

CHANGE OF AUTHORSHIP AND WITHDRAWAL REQUEST

Change of Authoship

Any request to change the author list after submission, such as a change in the order of the authors or the deletion or the addition of author names, is subject to the Editorial Board's approval. To obtain this approval, please find and complete the change of authorship form on the Journal's website and send it to the Journal's office. This form should include the following information: The reason for the change of authorship signatures of all authors (including the new and/or removed author)

Please note, if you are adding or removing author/authors, a new copyright transfer form signed by all authors should also be sent to the editorial office after the Editorial Board approves the change of the authorship.

Withdrawal Policy

Turkish Journal of Pediatric Disease is committed to provide high quality articles and uphold the publication ethics to advance the intellectual agenda of science. We expect our authors to comply mbestly with the practice in publication ethics as well as in the quality of their articles.

Withdrawal of a manuscript will be permitted only for the most compelling and unavoidable reasons. For the withdrawal of a manuscript, authors need to submit an "Article withdrawal Form", signed by all of the authors mentioning the reason for withdrawaling to the Editorial Office. The form is available at the web page of the journal. Authors must not assume that their manuscript has been withdrawn until they have received appropriate notification to this effect from the editorial office.

In a case where a manuscript has taken more than six months' time for the review process, that this allows the author for withdrawing the manuscript.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Araştırmalar / *Original Articles*

461 Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Piridoksin Bağımlı Epilepsi
A Treatable Cause of Refractory Epilepsy: Pyridoxine-Dependent Epilepsy
Hepsen Mine SERİN, Sanem YILMAZ, Erdem ŞİMŞEK, Seda KANMAZ, Ayça AYKUT, Asude DURMAZ, Gül AKTAN, Hasan TEKGÜL, Sarenur GÖKBEN

465 Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri: Tehlikenin Farkında mıyız?
Childhood Intoxications: Are we Aware of the Danger?
Serhat EMEKSİZ, Oktay PERK

471 Bir Sendrom, Farklı Fenotipler; Fragile X Sendromu
One Syndrome, Different Phenotypes: Fragile X Syndrome
Hilal AYDIN, İbrahim Hakan BUCAK, Haydar BAĞIŞ

476 Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki *Acinetobacter Baumannii* Salgını Deneyimi
Experience of an Outbreak due to *Acinetobacter Baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit
Fatma ÇAKMAK ÇELİK, Canan AYGÜN

480 Evaluation of Etiological Causes of Hematuria in Children
Çocukluk Çağı Hematüri Olgularında Etiyolojik Nedenlerin İncelenmesi
Mehmet Emre ARI, Sare Gulfem OZLU, Gulay DEMIRCIN, Aysun CALTIK YILMAZ, Ozlem AYDOG, Mehmet BULBUL

488 Preterm Bebeklerde Antenatal Betametazon Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi
The Effect of Antenatal Betamethasone Treatment On Serum Thyroid Hormone Levels of Preterm Infants
Ayşe ANIK, Berfu VURMAZ, Sercan ÖZTÜRK, Tolga ÜNÜVAR, Abdullah Barış AKCAN, Ahmet ANIK, Münevver KAYNAK TÜRKMEN

493 The Lactate/Albumin Ratio is an Effective Predictor for Mortality in Critically Ill Children
Laktat / Albümin Orani, Kritik Hasta Çocuklarda Mortalite İçin Etkili Bir Belirleyicidir
Fatih AYGUN, Cansu DURAK, Fatih VAROL, Haluk COKUGRAS, Yıldız CAMCIOGLU

500 Çocukluk Çağı Mastürbasyonu Tanılı Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri
Sociodemographic and Clinical Features of Cases with Childhood Masturbation
Seda Aybüke SARI, Ayla UZUN ÇİÇEK

507 Blood Product Requirement in Childhood Acute Myeloid Leukemia by Chemotherapy Regimens
Çocukluk Çağı Akut Myeloid Lösemilerde Kan Ürünü Kullanımının Kemoterapi Bloklarına Göre Dağılımı
Elif GUDELOGLU, Davut ALBAYRAK, Canan ALBAYRAK

512 Hypoglycemia Frequency in Babies Identified as at Risk
Risk Belirlenen Bebeklerde Hipoglisemi İnsidansı
Ozge YUCE, Deniz ANUK INCE

518 Duchenne Musküler Distrofili Çocuklarda Genotip-Fenotip İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi
The Genotype-Phenotype Correlation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: Single Center Experience
Gonca BEKTAŞ, Gamze BAŞKENT, Melis ULAK ÖZKAN, Edibe PEMBEGÜL YILDIZ, Nur AYDINLI, Mine ÇALIŞKAN, Meral ÖZMEN

522 Pancreatitis in Children: A Single Center Experience
Çocuklarda Pankreatit: Tek Merkez Deneyimi
Ayşegül BÜKÜLMEZ, Pelin BALIKOĞLU, Ayşe Tolunay OFLU, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

Olgu Sunumları / *Case Reports*

528 Böbrek Nakli Sonrası Önemli Bir Komplikasyon: Transplant Renal Arter Stenozu
An Important Complication After Transplantation: Transplant Renal Artery Stenosis
Sevgin TANER, Sebla GÜNEŞ, Halil BOZKAYA, Mehmet Arda KILINÇ, İpek KAPLAN BULUT, Ahmet KESKİNOĞLU, Pınar YAZICI ÖZKAYA, Bülent KARAPINAR, Caner KABASAKAL

531 Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu ve Dirençli Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Antite: İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis
A Rare Entity in the Differential Diagnosis of Recurrent Pulmonary Infection and Refractory Iron Deficiency Anemia: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis
Mustafa BÜYÜKAVCI, Olena ERKUN, Mehmet Fatih ORHAN

536 A Rare Presentation of Behcet's Disease Detected Postoperatively
Postoperatif İzlemde Saptanan Nadir Bir Behçet Hastalığı Olgusu
Yusuf Alper KARA, Fatma Tugba GUVENC, Asuman GURKAN, Derya ERDOGAN

Derleme / *Review*

538 Çocuklarda Epileptik Ensefalopatiler
Pediatric Epileptic Encephalopathies
Aydan DEĞERLİYURT, Özlem YAYICI KÖKEN

Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Piridoksin Bağımlı Epilepsi

A Treatable Cause of Refractory Epilepsy: Pyridoxine-Dependent Epilepsy

Hepsen Mine SERİN[1], Sanem YILMAZ[1], Erdem ŞİMŞEK[1], Seda KANMAZ[1], Ayça AYKUT[2], Asude DURMAZ[1], Gül AKTAN[1], Hasan TEKGÜL[1], Sarenur GÖKBEN[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir,Türkiye

ÖZ

Amaç: Piridoksin bağımlı epilepsi, tipik olarak bebeklik veya erken çocukluk döneminde inatçı nöbetler ile seyreden nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Nöbetler geleneksel antiepileptik tedavilere dirençli olup, farmakolojik dozda piridoksine yanıt verir. Bu çalışmada Piridoksin Bağımlı Epilepsi (PBE) tanısı ile izlediğimiz altı hastanın klinik ve genetik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda piridoksin bağımlı epilepsi tanısı ile izlenen altı olgunun klinik ve genetik özellikleri ile prognozu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 5'i erkek, 1'i kız olup, yaş ortalaması 6.83±3.71 yıldı. Nöbet başlangıç yaşı ortalama 22.33±31.77 (3-90 gün) olup, bir hasta (n:4) hariç diğerleri yenidoğan döneminde başlamıştı. Üç hastada fokal motor nöbet, 2 hastada jeneralize motor nöbet ve 1 hastada epileptik spazm izlendi. Hastaların vitamin B6 tedavisi bir hasta hariç erken dönemde başlandı. Erken dönem tedavi başlanan bir hasta dışında diğer hastalarda mental retardasyon, stereotipik hareketler ve otistik bulgular izlendi. Yapılan moleküler genetik analizde 5 farklı mutasyon saptanmıştır [2 olguda homozigot c.1597delG (p.Ala533ProfsTer18), 1 olguda homozigot c.781 A>G (p.Met261Val),1 olguda birleşik heterozigot c.328C>T (p.Arg110Ter)/c.1566-1G>T, 1 olguda heterozigot c.328C>T (p.Arg110Ter) ve 1 olguda heterozigot c.1356 A>C (p.Lys452Asn)].

Sonuç: Piridoksin Bağımlı Epilepsi tedavi edilebilir epilepsi nedenlerinden biri olup açıklanamayan dirençli nöbetleri olan bebeklerde mutlaka düşünülmeli ve terapotik dozda piridoksin tedavisine başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nöbet, Piridoksin bağımlı epilepsi, Vitamin B6

ABSTRACT

Objective: Pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) is a rare autosomal recessive disorder that typically presents with refractory seizures in infancy or early childhood. Seizures are resistant to conventional antiepileptic treatments and responsive to pharmacologic doses of pyridoxine. In this study, we aimed to present the clinical and genetic features of six patients followed up in our clinic with PDE diagnosis.

Material and Methods: Pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) is a rare autosomal recessive disorder that typically presents with refractory seizures in infancy or early childhood. Seizures are resistant to conventional antiepileptic treatments and responsive to pharmacologic doses of pyridoxine. In this study, we aimed to present the clinical and genetic features of six patients followed up in our clinic with PDE diagnosis.

Results: Among six patients five were male and one was female. Mean age was 6.83 ± 3.71 years. The mean age of onset for seizures was 22.33 ± 31.77 (3-90 days). Seizures had started in the newborn period in all patients except one patient (n: 4). Three patients had focal motor seizures, 2 patients had generalized motor seizures and 1 patient had epileptic spasms. Vitamin B6 therapy was started in the early period except one patient. Mental retardation, stereotypic

SERİN HP : 0000-0002-4109-9401
YILMAZ S : 0000-0002-8719-0665
ŞİMŞEK E : 0000-0002-4413-8779
KANMAZ S : 0000-0002-8738-1242
AYKUT A : 0000-0002-1460-0053
DURMAZ A : 0000-0002-4109-9401
AKTAN G : 0000-0002-5367-2236
TEKGÜL H : 0000-0002-9972-0651
GÖKBEN S : 0000-0001-7896-5716

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 02.05.2019 tarih ve 19-5T/47 sayı ile onay alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *SERİN HP:* Tasarım, Makale yazımı, literatür tarama, veri toplama, ***YILMAZ S:*** Tasarım, analiz, ***ŞİMŞEK E:*** Literatür tarama, veri toplama, ***KANMAZ S:*** Literatür tarama, veri toplama, ***AYKUT A:*** Makale yazımı, tasarım, ***DURMAZ A:*** Analiz, danışmanlık, ***AKTAN G:*** Analiz, danışmanlık ,***TEKGÜL H:*** Danışmanlık, ***GÖKBEN S:*** Danışmanlık, denetleme

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Serin HP, Yılmaz S, Şimşek E, Kanmaz S, Aykut A, Durmaz A ve ark. Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Piridoksin Bağımlı Epilepsi Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni:PBE. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:461-464.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hepsen Mine SERİN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: hepsenmine@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 21.05.2019
Kabul tarihi / Accepted : 18.09.2019
Elektronik yayın tarihi : 13.05.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.568456

movements and autistic findings were observed in the all patients except one patient who had received early treatment. Molecular genetic analysis revealed 5 different mutations [homozygous c.1597delG (p.Ala533ProfsTer18) in 2 cases, homozygous c.781 A> G (p.Met261Val) in 1 case, compound heterozygous c.328C> T (p.Arg110Ter) / c.1566- 1G>T, 1 case heterozygous c.328C> T (p.Arg110Ter) and 1 case heterozygous c.1356 A> C (p.Lys452Asn)] .

Conclusion: Pyridoxine-dependent epilepsy is a treatable cause of epilepsy and should come to mind in infants with unexplained refractory seizures. Treatment with a therapeutic dose of pyridoxine should be started promptly.

Key Words: Seizure, Pyridoxine-dependent epilepsy, Vitamin B6

GİRİŞ

Piridoksin bağımlı epilepsi (PBE) (OMIM # 266100), geleneksel antiepileptik tedaviye direnç ve B6 vitaminin farmakolojik dozlarına terapötik cevap ile karakterize otozomal resesif epileptik ensefalopatidir (1). İlk olarak 1954'te, tedaviye dirençli nöbetleri olan ve B6 vitamini içeren bir multivitamin kokteyli uygulandıktan sonra nöbetleri duran bir bebekte tanımlanmıştır (1). Altta yatan genetik defekt uzun süre bilinmediğinden PBE tanısı, kontrollü bir piridoksin uygulama ve kesilme denemesinden sonra nöbetlerde remisyon ve nüks görülmesine dayanmaktaydı (2). Prevalans yaklaşık olarak 1:276.000 ile1:700.000 arasındadır (3). PBE hastalarında tanımlanan klinik özellikler anormal fetal hareketler, perinatal hipoksik-iskemik hasar, irritabilite, kas tonusu değişiklikleri, solunum sıkıntısı, abdominal distansiyon, hepatomegali, hipotermi, şok ve asidozdur (4). Konvansiyonel olarak tanı için dört klinik kriter gereklidir: Antiepileptik tedaviye dirençli nöbetler, piridoksine iyi yanıt, piridoksin monoterapisinde tam nöbet kontrolü ve piridoksin yoksunluğundan sonra nöbet tekrarı (3).

Piridoksin bağımlı epilepsili hastaların çoğunda bozukluğa, α-aminoadipik semialdehit dehidrojenazın enzim aktivitesindeki eksiklik neden olur (5). Sorumlu gen, lizin katabolizmasının pipekolik asit yolağındaki alfa-aminoadipik semialdehit dehidrojenazı (a-AASA dehidrojenaz) kodlayan antiquitin (ALDH7A1) olup, 5q31.4 kromozomu üzerinde bulunur (6).

Bu çalışmada PBE tanısı ile izlediğimiz altı hastanın klinik ve genetik özelliklerini sunduk.

GEREÇ ve YÖNTEMLER:

Çalışmaya Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda PBE tanısı ile izlenen altı hasta alındı. Hastaların dosyalarından demografik verileri, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, nörogörüntüleme ve elektroensefalografi (EEG) sonuçları, genetik analizleri, tanı yaşı, tedavileri ve klinik izlemleri kayıt edildi. Bu çalışma için Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 02.05.2019 tarih ve 19-5T/47 sayı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 5'i erkek, 1'i kız olup, yaş ortalaması 6.83±3.71 yıldı. İki ailede birinci derece akrabalık öyküsü mevcuttu.

Hastaların hepsi term doğmuş olup, bir hastada mekonyumlu doğum, bir hastada da asfiktik doğum öyküsü vardı. Nöbet başlangıç yaşı ortalama 22.33± 31.77 (3-90gün) olup, bir hasta (n:4) hariç diğerleri yenidoğan döneminde başlamıştı. Üç hastada fokal motor nöbet, 2 hastada jeneralize motor nöbet ve 1 hastada spazm tipi nöbet izlendi. Hastaların ilk EEG'si bir hastada (n:3) normal olup, diğerlerinde fokal keskin dalga deşarjları izlendi. Hastaların vitamin B6 tedavisi bir hasta hariç erken dönemde başlanmıştı. Dört numaralı hastanın ateşle tetiklenen nöbetleri olması nedeniyle ön planda Dravet sendromu düşünülmüş, bakılan SCN1A ve SCN1B'de mutasyon saptanmamış, bu süreçte hasta başka merkezlerde takip edilmişti. Son başvurusunda ALDH7A1 gen analizi gönderilmiş ve PBE tanısı konularak vitamin B6 tedavisi 9 yaşında başlanmıştır. Erken dönem tedavi başlanan bir hasta dışında diğer hastalarda mental retardasyon, stereotipik hareketler ve otistik bulgular eşlik ediyordu.

Klinik olarak PBE hastalığı öntanısı alan 6 olgunun intravenöz kan örneği alınarak ALDH7A1 (NM_001182.4) geni ile ilgili tüm kodlayıcı ekzonların ve ekzon-intron bileşkelerinin Sanger dizi analizi ile yöntemi ile analizleri yapılmıştır. Yapılan moleküler genetik analizde 2 olguda homozigot c.1597delG (p.Ala533ProfsTer18), 1 olguda homozigot c.781 A>G (p.Met261Val), 1 olguda birleşik heterozigot c.328C>T (p.Arg110Ter)/c.1566-1G>T, 1 olguda heterozigot c.328C>T (p.Arg110Ter) ve 1 olguda heterozigot c.1356 A>C (p.Lys452Asn) olmak üzere 5 farklı mutasyon saptanmıştır (Tablo I). Varyant Sınıflandırılması in silico tahminleme algoritmaları (SIFT, PolyPhen, MutationTaster), farklı biyoinformatik veritabanları (ClinVar, dbSNP, HGMD, VarSome) ve ACMG varyant patojenite klasifikasyonu göz önüne alınarak yapılmıştır. Saptanan c.781 A>G (p.Met261Val) ve c.1356 A>C (p.Lys452Asn) mutasyonları literatürde daha önceden tanımlanmamış olup klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyant olarak tanımlanmıştır. Hastaların klinik, radyolojik özellikleri ve genetik analizleri Tablo I'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Piridoksin bağımlı epilepsi klasik olarak neonatal dönemde başlayan dirençli nöbetlerle karakterize olup, olguların 1/3'ünde geç başlangıçlı (3 yaşa kadar) nöbetler, otizm, fenobarbital gibi sık kullanılan antiepileptik ilaçlara veya düşük doz piridoksine yanıtı içeren atipik seyir görülebilir. Bu seride, tüm olguların nöbetleri neonatal dönem ya da erken infantil dönemde başlamış olup klasik prezentasyon göstermişlerdir (7). Nöbet tipleri aynı hastada bile değişkendir ve miyoklonik, klonik,

Tablo I: Hastaların klinik, radyolojik ve genetik özellikleri.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6
Yaş(yıl)/Cinsiyet	1/K	11/E	5/E	10/E	4/E	10/E
Akrabalık	var	var	yok	yok	yok	yok
Nöbet başlangıcı	3.gün	3.gün	3.gün	3.ay	1.ay	5.gün
Nöbet tipi	Fokal motor	Jeneralize motor	Jeneralize motor	Fokal motor	Spazm	Fokal motor
EEG	Frontoemporal keskin dalga	Sağ hemisfer arka bölümlerde keskin dalga	Normal	Frontal ve arka bölümlerde bağımsız fokus	İmmatürite	Sol hemisfer arka bölümlerde keskin dalga
Magnetik rezonans görüntüleme	Hidrosefali, Korpus Kallozum agenezisi	Korpus Kallozum hipoplazisi multikistik ensefalomalazi	Hidrosefali	Korpus Kallozum spleniumu ince	Talamus ve globus pallidusta hiperinttensite	Serebral atrofi
Tedavi başlama yaşı	18.gün	35.gün	1 yaş	9 yaş	7.ay	10.ay
Nörolojik muayene	Normal	Stereotipi	Otizm	Ilımlı MR	Global gelişim geriliği	Otizm
Tedavi	B6 vitamini	B6 vitamini	B6 vitamini	VPA, LEV, STM, B6 vitamini	VPA, CLN, B6 vitamini	B6 vitamini
ALDH7A1 gene mutation	Homozigot c.1597delG (p.Ala533ProfsTer18)	Homozigot c.781 A>G (p.Met261Val)	Birleşik heterozigot c.328C>T (p.Arg110Ter)/ c.1566-1G>T	Heterozigot c.328C>T (p.Arg110Ter)	Heterozigot c.1356 A>C (p.Lys452Asn)	Homozigot c.1597delG (p.Ala533ProfsTer18)
	Tanımlı	Yeni VUS	Tanımlı / Tanımlı	Tanımlı	Yeni VUS	Tanımlı

VPA: *Valproik asit,* ***LEV:*** *Levetirasetam,* ***CLN:*** *Klonazepam,* ***STM:*** *Sultiam,* ***VUS:*** *Klinik önemi bilinmeyen*

bilateral tonik-klonik, fokal nöbet, infantil spazm görülebilir, hatta status epileptikus gelişme eğilimi mevcuttur (8,9). Hastalarımızın üçünde fokal motor nöbet, ikisinde jeneralize motor nöbet, birinde spazm tipinde nöbet izlenmiş olup, hiçbirinde status epileptikus gelişmedi.

Piridoksin bağımlı epilepsili hastalarda EEG normal olabileceği gibi, yüksek voltaj delta aktivitesi, fokal diken dalga deşarjları, burst-supresyon paterni ve nadiren hipsaritmi görülebilir (10,11). Bizim de bir hastamızın başlangıç EEG'si normal olup, diğer hastalarımızda fokal keskin dalga deşarjları izlendi. Nörogörüntülemede, korpus kallozum hipoplazisi, posterior fossa anormallikleri (mega sisterna magna), hidrosefali, beyaz madde anormallikleri, fokal kortikal displazi, heterotopi ve nöronal migrasyon defektleri gibi çoklu beyin malformasyonları bildirilmiştir (12,13). Hastalarımızın üçünde korpus kallozum anormalliği (agenezi, hipoplazi, gövde kısmının ince olması), ikisinde hidrosefali saptandı. Mekonyumlu doğum öyküsü olan bir hastamızda multikistik ensefalomalazi, asfiktik doğum öyküsü olan diğer bir hastamızda da serebral atrofi ile uyumlu görünüm mevcuttu.

Piridoksin bağımlı epilepside klinik spektrum nöbetlerle sınırlı değildir. Birçok hastada kas tonusu değişiklikleri, irritabilite, psikomotor gerilik gibi nörolojik işlev bozuklukları gözlenmektedir. Hastaların çoğunda hafif-orta derecede gelişimsel gerilik görülür (2). Bu semptomların, piridoksin tedavisinin geç başlanılmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bazı hastalarda bu nörolojik bulgular nöbetlerin başlangıcından itibaren mevcuttur (14). Bizim hastalarımızda da eşlik eden mental retardasyon ve otizm tanıları mevcuttu. Postnatal 18. günde tedavisi başlanan olgumuzun gelişimi normal seyretmektedir.

2000 yılında Cormier ve ark. (15) PBE'ye neden olan genin 5q31.2 kromozomunda lokalize olduğunu bildirdiler. 2006 yılında Mills ve ark. (6) ALDH7A1 genini PBE'den sorumlu gen olarak tanımladı ve etkilenen PBE'li hastalarda mutasyon tespit ettiler. Şimdiye kadar, antiquitin (ALDH7A1) geninde birçok mutasyon tanımlanmıştır. ALDH7A1 mutasyonları missense, nonsense ve splice site mutasyonlarını içerir (16). Altı olguda 2'si yeni olmak üzere 5 farklı mutasyon saptanmıştır. Hastalarda, 2 missense, 1 nonsense,1 splice site ve 1 delesyon tipi mutasyon saptanmıştır. PBE resesif kalıtım modeli gösterse de literatürde dizi analizi ile heterozigot mutasyon saptanan, klinik olarak bulgu veren hastalarda ALDH7A1 genindeki kopya sayısı değişikliklerinin de incelenmesi gerektiği önerilmektedir (17). Altı olgunun dördünde homozigot mutasyon saptanırken ikisinde heterozigot mutasyon saptanmıştır.

Antiquitin (ATQ) eksikliğinin standart tedavisi farmakolojik dozlarda yaşam boyu piridoksin takviyesini içerir. Optimal doz henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Çoğu hastada, idame dozlarının çocuklarda 15- 30 mg/kg/gün oral yolla veya yenidoğanlarda 200 mg/gün, yetişkin hastalarda 500 mg /gün kadar olması gerektiği kabul edilmektedir (7). Tedavi sırasında,

piridoksine gecikmiş yanıtın olabileceği ve bazen yanıtın 3-7 gün içinde alınabileceği akılda tutulmalıdır. Piridoksine yanıt vermeyen olgularda piridoksal fosfat 30-50mg/kg/gün ve folinik asit 3-5mg/kg/gün tedaviye eklenebilir (18).

Piridoksin kullanımı ile kimyasal piridoksal fosfatın (PLP) inaktivasyonu kompanse edilirken, lizin katabolizmasından kaynaklanan substratların birikimi yeterince azalmaz. Potansiyel olarak nörotoksik olan bu bileşiklerin, iyi nöbet kontrolüne rağmen, bazı hastalarda görülen gelişimsel gecikme veya bilişsel geriliğin nedeni olabilir (19). Bu nedenle PBE'de diyette lizin kısıtlaması, lizin türevli substratların birikimini azaltabilir ve muhtemelen serebral fonksiyonun iyileşmesine katkıda bulunabilir. Yine diyete arginin eklenmesi, barsaktan lizin emilimini azaltmada yardımcı olur (20). Bazı hastalarda enfeksiyon ile nöbetler tetiklenebilir. Bu durumda piridoksin dozu üç gün süreyle iki katına (40mg/kg/g, büyük çocuklarda 500mg/g) arttırılmalıdır. Hamilelik sırasında verilen ek piridoksin (100mg/g) ile risk altında veya doğrulanmış PBE'li fetusun doğum öncesi tedavisi mümkündür, tedavi ile intrauterin nöbetler önlenebilir ve nörogelişimsel prognoz iyileştirilebilir (18,20). Hastalarımızın dördünde sadece piridoksin tedavisi ile nöbet kontrolü sağlanırken, heterozigot mutasyon saptanan iki olguda çoklu antiepileptik tedaviye ihtiyaç duyuldu.

Tüm bu yeni bulgular ve literatürdeki diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde PBE'de saptanan mutasyonların oldukça heterojenite gösterdiği izlenmiştir. Literatürde daha önce tariflenmeyen c.781 A>G (p.Met261Val) ve c.1356 A>C (p.Lys452Asn) varyantları ilk defa bildirilmiştir.

Piridoksin bağımlı epilepsi tedavi edilebilir epilepsi nedenlerinden biri olup açıklanamayan dirençli nöbetleri olan bebeklerde mutlaka düşünülmeli ve terapotik dozda piridoksin tedavisine başlanmalıdır. Tanının moleküler olarak doğrulanması, yeterli genetik danışma ve erken tedavinin uygulanması için son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Hunt Ad Jr, Stokes J Jr, Mccrory Ww, Stroud Hh. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. Pediatrics 1954;13:140–5.
2. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. Dev Med Child Neurol 2001;43:416–20.
3. Gospe SM Jr. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol 2006;19:148-53.
4. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K,Aylett S,Varadkar S, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). Brain 2010;133:2148-59.
5. Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. Nat Med 2006;12:307–9.
6. Plecko B, Paul K, Paschke E, Stoeckler-Ipsiroglu S, Struys E, Jakobs C, et al. Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutations of the antiquitin (ALDH7A1) gene. Hum Mutat 2007;28:19-26.
7. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Mol Genet Metab 2011;104:48-60.
8. Gordon N. Pyridoxine dependency: an update. Dev Med Child Neurol 1997;39:63-5.
9. SM Gospe. Pyridoxine-dependent seizures: findings from recent studies pose new questions. Pediatr Neurol 2002;26:181–5.
10. Nabbout R, Soufflet C, Plouin P,Dulac O. Pyridoxine dependent epilepsy: a suggestive electroclinical pattern. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:125-9.
11. L. Hellstrom-Westas L, Blennow G, Rosen I. Amplitude-integrated encephalography in pyridoxine-dependent seizures and pyridoxine-responsive seizures. Acta Paediatr 2002;91:977–90.
12. Jansen LA, Hevner RF, Roden WH, Hahn SH, Jung S, Gospe SM Jr. Glial localization of antiquitin: implications for pyridoxine-dependent epilepsy. Ann Neurol 2014;75:22–32.
13. Jain-Ghai S, Mishra N, Hahn C, Blaser S, Mercimek-Mahmutoglu S. Fetal onset ventriculo- megaly and subependymal cysts in a pyridoxine dependent epilepsy patient. Pediatrics 2014;133:e1092–6.
14. Perez B, Gonzalez L, Verdu A. Clinical, biomedical, and moleculer studies in pyridoxine-dependent epilepsy. Antisense therapy as possible new therapeutic option. Epilepsia 2013;54:239-48.
15. Cormier-Daire V, Dagoneau N, Nabbout R, Burglen L, Penet C, Soufflet C, et al. A Gene for Pyridoxine-Dependent Epilepsy Maps to Chromosome 5q31. Am J Hum Genet 2000;67: 991-3.
16. Tlili A, Hentati N, Chaabane R. Pyridoxine-dependent epilepsy in Tunisia is caused by a founder missense mutation of ALDH7A1 gene. Gene 2013; 518: 242-5.
17. Mefford HC, Zemel M, Geraghty E, Cook J, Clayton PT, Paul K, et al. Intragenic deletions of ALDH7A1 in pyridoxine-dependent epilepsy caused by Alu-Alu recombination. Neurology 2015;85:756-62.
18. Campistol J. Epilepsy in inborn errors of metabolism with therapeutic options. Semin Pediatr Neurol 2016;23:321-31.
19. Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. Dev Med Child Neurol 2012;54:849-54.
20. Van Karnebeek CD, Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. Curr Treat Options Neurol 2015;17:335.

Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri: Tehlikenin Farkında mıyız?

Childhood Intoxications: Are we Aware of the Danger?

Serhat EMEKSİZ, Oktay PERK

S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Ankara Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada iki yıllık süre içinde hastanemiz çocuk yoğun bakımına kabul edilen zehirlenme olgularının demografik özelliklerini, zehirlenme nedenlerini, yoğun bakımdaki prognozlarını ve kalış sürelerini, mekanik ventilatör ve ekstrakorporeal destek tedavisi gereksinimlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Yoğun bakım ünitemize 1 Ocak 2017- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında kabul edilen 138 hastanın yaş ve cinsiyet dağılımları, zehirlenme nedenleri, acil servise başvuru süreleri ve acil servisten yoğun bakıma alınma süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri geriye dönük araştırıldı.

Bulgular: Zehirlenme nedeni ile çocuk yoğun bakıma kabul edilen 138 hastanın 74'ü kız (%53.6), 64'ü erkekti (%46.4). Yaş ortalaması 118.4±67.4 aydı. Olguların %34.8'i kaza, %50.8'i özkıyım amaçlı ve %14.4'ü keyif verici madde sonucu zehirlenmeydi. Hastaların 106'sı (%76.8) ilaçlarla, 32'si (%23.2) ilaç dışı maddeler ile zehirlenmişti. İlaç ilişkili zehirlenmelerde santral sinir sistemi ilaçları en sık rastlanan ajan iken, ilaç dışı etkenlerden en sık sentetik kanabinoidler gözlendi. Yoğun bakımda ortalama kalış süresi 2.2±1.2 gündü. Mortalite oranı %2.1'di.

Sonuç: Çocukluk çağı zehirlenmeleri hastaneye başvuruların en sık nedenlerinden biridir. Zehirlenmenin erken farkedilmesi ve uygun tedavi yaklaşımları hayat kurtarıcıdır. Aile eğitimi, ilaçların çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklanması, reçetesiz ilaç satılmaması gibi koruyucu önlemler önemlidir. Çalışmamızda keyif verici maddeler ile zehirlenme oranı yüksek bulunmuştur. Aile yapısı, sosyo-kültürel ve çevresel faktörler, keyif verici madde kullanımında belirleyicidir. Aile içi ilişkiler, halkın bilinçlendirilmesi ve hükümetin politikaları madde kötüye kullanımının önlenmesinde kilit rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Zehirlenmeler, Çocuk Yoğun Bakım, Madde Kötüye Kullanımı

ABSTRACT

Objective: In this study; we aimed to analyze of the intoxication cases demographic characteristics, causative agent, prognosis and length of intensive care unit stay, need for mechanical ventilation and extracorporeal support therapy treated in our pediatric intensive care unit over a two-year period.

Material and Methods: The medical records of 138 patients who accepted to the pediatric intensive care unit (PICU) due to intoxication from 1 January 2017- 31 December 2018, were evaluated retrospectively according to their demographic characteristics, etiology, time until admission to the emergency service, length of stay in the PICU and total length of stay in the hospital.

Results: Seventy-four (53.6%) of 138 patients who were admitted to the PICU due to intoxication were female and 64 patients were male (46.4%). The mean age was 118.4±67.4 month. 34.8% of poisoning cases were accidental, 50.8% were suicidal and 14.4% were synthetic cannabinoid, alcohol or drug abuse. 106 (76.8%) of cases were drug-

EMEKSİZ S : 0000-0002-8951-4774
PERK S : 0000-0002-2586-5954

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Sağlık bilimleri üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan Karar no: 2019-105 ile onay alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *EMEKSİZ S*: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. ***PERK O:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Emeksiz S, Perk O. Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri: Tehlikenin Farkında mıyız? Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:465-470.

Ek bilgi / *Additional information*: 14. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresinde Ekim 2017 tarihinde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Serhat EMEKSİZ
S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM,
Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: serhatemeksiz@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 01.07.2019
Kabul tarihi / Accepted : 10.10.2019
Elektronik yayın tarihi : 25.03.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.585124

related intoxication, while 23.2% were the non-drug-related. Central nervous system drugs were the most common agent in drug-related poisoning, however, synthetic cannabinoids were the most common agent in nondrug-related poisoning. The mean duration of stay in the PICU was 2.2±1.2 days and the mortality rate was 2.1%.

Conclusion: Childhood poisonings are one of the most common causes of hospital admissions. Early detection of poisoning and appropriate treatment are life-saving. Preventive measures such as family education, storage of medicines out of the reach of children, and non-prescription drugs are important. In our study, the rate of intoxication with substance misuse was found to be high. Family structure, socio-cultural and environmental factors are the determinants of substance misuse. Family relations, public awareness, and government policies play a key role in preventing substance misuse.

Key Words: Intoxications, Pediatric Intensive Care Unit, Substance Misuse

GİRİŞ

Çocukluk çağı morbidite ve mortalitesinin sık görülen ve önlenebilir nedenlerinden olan zehirlenmeler, hastane yatışlarının da önde gelen nedenlerindendir. Zehirlenmelerde klinik genellikle asemptomatik olmakla birlikte nadiren hayatı tehdit edici bulgular gözlenebilir (1). Zehirlenmeye neden olan etken maddenin niteliği ve miktarı, hastaneye ulaşma süresi gibi faktörler zehirlenmenin ciddiyetini belirler. Klinik durum ve hastanın ciddiyeti göz önüne alınarak ihtiyaç halinde hasta yakın takip ve tedavi amaçlı çocuk yoğun bakım ünitelerine yatırılır.

Toksik madde; kaza, özkıyım veya keyif verici amaçlı alınabilir. Her üç durum da tıbbi acil olarak değerlendirilmeli, klinik duruma göre tetkik ve tedavi başlanmalıdır. Ülkemizde en sık zehirlenme ilaçlar nedeniyle olmaktadır (2). Çocuk yoğun bakım ünitelerinin niteliğinin iyileştirilmesi zehirlenme vakalarının daha iyi ve yakından takip edilmesi, gerekli tetkik ve tedavilerin ivedilikle uygulanması zehirlenmeye bağlı mortaliteyi son yıllarda azaltmıştır (1).

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitemize zehirleme tanısı ile yatan hastaların demografik verilerini, epidemiyolojik özelliklerini saptamayı, hastalık seyirlerini ve mortaliteyi belirlemeyi ve alınabilecek önlemleri irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çocuk yoğun bakım ünitemizde 1 Ocak 2017- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında yatarak takip ve tedavi edilen 138 zehirlenme olgusu geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastanemizde ilk değerlendirmeleri çocuk acil servisinde yapılarak yoğun bakım ihtiyacı olduğu düşünülen hastalar (toksik dozda ilaç alımı, hemodinamik bozukluk, bilinç takibi, organ yetmezliği takibi, kanama bozukluğu, anaflaksi, sosyal endikasyon) çocuk yoğun bakım uzmanına danışılarak çocuk yoğun bakım ünitemize kabul edildi. Hastaların dosya bilgileri demografik özellikleri, zehirlenme etkenleri, nedenleri karşılasma yolu, hastaneye geliş süresi, yoğun bakıma kabul süresi, mekanik ventilatör ihtiyacı, uygulanan invaziv tedaviler ve prognozları açısından incelendi. Olgular 0-144 ay arası, 145 ay ve üstü olarak 2 gruba ayrıldı. Zehirlenme etkenleri yönünden ilaçlar ve ilaç dışı maddeler olarak, zehirlenmenin meydana geliş şekli bakımından da kaza, özkıyım ve keyif verici madde olarak üç grupta değerlendirildi. Olgular ayrıca zehirlenme sonrası acil servise başvuru süresi, acil servisten yoğun bakıma yatış süresi, mekanik ventilatöre bağlanma, renal replasman tedavisi ve terapötik plazma değişimi uygulanması, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede yatış süresi ve mortalite oranları açısından da incelendi. Çalışma için Sağlık bilimleri üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan Karar no: 2019-105 ile onay alınmıştır.

Veriler SPSS 22.0 paket programına kaydedildi ve istatistiksel analiz yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değer (%) biçiminde gösterildi. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde Ki-kare, Student-t testi ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı süre içinde çocuk yoğun bakım ünitemizde toplam 2695 hasta takip edilirken zehirlenmeler bu sayının (n=138) %5.1'ini oluşturmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın 74'ü kız (%53,6), 64'ü erkekti (%46.4). Ortalama yaş 118.4±67.4 aydı. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde 0-144 ay arası 40 hasta (%29), 145 ay ve üstü 98 hasta (%71) olarak görüldü (Tablo I). Ortalama

Tablo I: Zehirlenme olgularının yaşa göre demografik verilerinin değerlendirilmesi.

	0-144ay n (%)	>145 ay n (%)	Toplam n (%)
Cinsiyet			
Kız	21 (15.2)	53 (38.4)	74 (53.6)
Erkek	19 (13.8)	45 (32.6)	64 (46.4)
Zehirlenme Nedeni			
Kaza	40 (29)	8 (5.8)	48 (34.8)
Özkıyım	0	70 (50.8)	70 (50.8)
Keyif verici madde	0	20 (14.4)	20 (14.4)
Zehirlenme etkeni			
İlaç	32 (23.2)	74 (53.6)	106 (76.8)
İlaç dışı	8 (5.8)	24 (17.4)	32 (23.2)

Tablo II: Zehirlenmeye neden olan ilaç ve ilaç dışı nedenler.

	n (%)
İlaçlar	158 (100)
Santral Sinir Sistemi İlaçları	40 (25.3)
Analjezik ve Antipretikler	35 (22.1)
Kardiyovasküler sistem ilaçları	24 (15.2)
Antibiyotik grupları	16 (10.2)
Mide koruyucuları	14 (8.8)
Antihistaminikler	12 (7.6)
Demir preperatları	6 (3.8)
Diğer ilaçlar	11 (7)
İlaç dışı nedenler	32 (100)
Sentetik kanabinoidler	8 (25)
Alkol ve türevleri	6 (18.8)
Mantar	4 (12.6)
Korozif madde	4 (12.6)
Amfetamin ve türevleri	2 (6.2)
Esrar ve türevleri	2 (6.2)
Çakmak gazı (bütan)	2 (6.2)
Yılan sokması	2 (6.2)
Akrep sokması	2 (6.2)

PRISM skoru 6.04±3.3'tü. Hastaların 106'sı (%76.8) ilaçlarla, 32'si (%23.2) ilaç dışı maddeler ile zehirlenmişti. Zehirlenme nedenlerine baktığımızda kaza ile zehirlenme 48 hasta (%34.8), özkıyım amaçlı zehirlenme 70 hasta (%50.8), keyif verici madde ile zehirlenme 20 hasta (%14.4) olarak tespit edildi. Kaza ile zehirlenme 0-144 ay arası grupta (n=40), özkıyım (n=70) ve keyif verici madde ile zehirlenme (n=20) 145 ay ve üstü olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Keyif verici madde ile zehirlenen 20 hastanın yaş ortalaması 178±10.4 aydı. 20 hastanın 17'si erkek (%85), 3'ü kızdı (%15). Hastaların zehirlenme sonrası acil servise geliş süreleri ortalama 2.1±0.9 saat iken, acil servisten yoğun bakıma geliş süresi ortalama 1±0.7 saat olarak bulundu. Özkıyım amaçlı zehirlenmelerde hastaneye başvuru süresi ortalama 4.6±3.4 saat, kaza ile zehirlenmelerde 1.3±0.3 saatti, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hastaların 102'si (%74) hastanemize doğrudan başvurmuş, 36'sı (%26) dış merkezden kabul edilmişti. Olguların 59'unda (%55.6) tekli ilaç alımı, 47'sinde (%44.4) çoklu ilaç alımı ile zehirlenme mevcuttu. Kaza nedenli zehirlenmeler daha çok tekli ilaç ve ilaç dışı maddelerle olurken, özkıyım amaçlı zehirlenmelerde çoklu ilaç alımı daha fazlaydı. Özkıyım amaçlı zehirlenme olgularından 32'si (%45.8) antipsikotik-antidepresan tedavi kullanmaktaydılar ve 6 hastanın (%8.5) daha önce de özkıyım amaçlı nedenle hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Özkıyım amaçlı zehirlenme ve keyif verici madde ile zehirlenme tanısıyla yatırılan tüm hastalar çocuk psikiyatristi tarafından görüldü ve 40 hastaya (%44.4) antipsikotik ve/veya antidepresan ilaç desteği başlandı. Özkıyım amaçlı zehirlenen hastaların 18'inde (%25) daha önce keyif verici madde alma öyküsü mevcuttu. İlaç ilişkili zehirlenme görülen 106 olguda toplam 158 ilaç ile zehirlenme meydana gelmişti (Tablo II). Santral sinir sistemi ilaçları [(n=40) (%25.3)] en sık rastlanan ajandı daha sonra ağrı kesiciler [(n=35) (%22.1)] gelmekteydi (Tablo II). İlaç dışı nedenlerden ise en sık sentetik kanabinoidler [n=8 (%22)] ile zehirlenme görülmekteydi (Tablo II). Keyif verici madde alımı öyküsü olan hastaların kan ve idrarlarından gönderilen toksik tarama panelinde 8 hastada (%30) kan etanol düzeyi yüksek, 2 hastada da (%10) idrar amfetamin düzeyi yüksek bulundu, diğer hastalarımızın sonuçlarında herhangi bir toksik maddeye rastlanılmadı. Zehirlenme etkenleri en sık n=122 ile oral yolla (%88.4) alınırken, n=12 inhalasyon yoluyla (%8.6), n=4 deri yoluyla (%3) alınmıştı. 14 hastanın (%10.1) entübasyon ihtiyacı oldu. Entübe takip edilen hastalar değerlendirildiğinde 8 hastanın (%57,2) özkıyım amaçlı ilaç aldığı, 6 hastanın (%42.8) da keyif verici madde aldığı saptandı. 5 hastaya (%3.6) hemodiyaliz, 14 hastaya (%10.2) terapötik plazma değişimi, 6 hastaya (%4.5) da hem terapötik plazma değişimi hem de hemodiyaliz yapıldı. Ortalama yoğun bakımda yatış günü 2.2±1.2 gün, ortalama hastanede yatış süresi 3.6±2.1 gündü. Çalışma süresince üç hasta (%2.1) kaybedildi. Hayatını kaybeden üç hastada da keyif verici madde alım öyküsü (2 hasta sentetik kanabinoid, 1 hasta çakmak gazı (bütan) inhalasyonu) mevcuttu. Yoğun bakıma kabullerinden sonra entube halde takip edilen üç hastada da çoklu organ yetmezlikleri gelişti. Laboratuvar verileri ve klinik değerlendirmeleri doğrultusunda bu hastalardan ikisine terapötik plazma değişimi ve hemodiyaliz işlemi, bir hastaya da sadece hemodiyaliz işlemi uygulandı. Ancak etkin tedaviye rağmen hastalar hayatlarını kaybettiler.

TARTIŞMA

İlaçlar, ev kimyasalları, tarımsal ilaçlar, karbonmonoksit gibi gaz ajanlar, mantar ve diğer gıdalar, alkol ve diğer bağımlılık yapıcı maddeler, hayvan ısırıkları veya hayvan sokmaları zehirlenme nedeni olarak sayılabilir. Zehirlenme nedeni ve etken yaşa, cinsiyete, mevsimlere, sosyo-ekonomik durumu, kültür düzeyine göre değişkenlik göstermektedir (3). Geç müdahale edildiğinde morbidite ve mortalite oranının yüksek olmasından dolayı erken hastaneye başvuru ve uygun tedavi önem arz etmektedir.

Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporunda Türkiye'deki tüm zehirlenme olgularının yaklaşık %60'ının 18 yaş altında olduğu bildirilmiştir. On beş-on dokuz yaş grubunda özkıyım amaçlı zehirlenme olgu sayısı daha fazla iken 2-3 yaş çocuklarda ise kaza ile zehirlenmelerin daha sık olduğu belirtilmiştir (4). Çalışmamızda kaza ile zehirlenme 0-144 ay arası grupta (n=40), özkıyım amaçlı ilaç alımı (n=70) ve keyif verici madde ile zehirlenme (n=20) 145 ay ve üstü olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Kaza sonucu zehirlenmelerin 0-144 ay çocuklarda daha sık görülmesinin nedeninin hareketliliğin artması, araştırma ve öğrenme merakının gelişmesinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Aile büyüklerinin dikkatsizce davranmaları, ilaç ve diğer toksik maddelerin çocukların ulaşabileceği yerlerde bırakılmaları kaza

sonucu zehirlenmenin en önemli önlenebilir nedenlerindendir.

Adelösan yaş grubunda ergenlik dönemi önemli bir sorundur. Ergenlik dönemi fiziksel değişikliklere uyum sağlama çabasının yanında pek çok psikososyal sorunların ortaya çıktığı bir dönemdir (5,6). Stres faktörleriyle baş etmede yetersizlik hissetme, okul başarısızlığı, çevresel ve ailesel faktörler adelosanı özkıyıma veya keyif verici madde kullanmaya yönelmesine neden olabilmektedir (5,7,8). Özkıyım amaçlı zehirlenme olgularının çoğunlukla adölesan yaş grubunda gerçekleşmesi nedeniyle bu gruptaki çocukların aile ve okul yaşantısındaki gerginliklerde kendilerini zehirleme hatta öldürmeye kadar ulaşan girişimlerde bulunabileceği akılda tutulup ailelerin bu konularda daha duyarlı olması gerekmektedir. Özkıyım girişiminde bulunan hastaların daha önceki bir psikolojik bozukluğa (depresyon, anksiyete bozukluğu) sahip olma olasılığı yüksektir (9). Ozdel ve ark.'nın (10) Türkiye'de gerçekleştirdikleri araştırmada özkıyım girişiminde bulunan gençlerin %74.6'sında psikiyatrik sorun olduğu ve %28.5'inde majör depresyon belirlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda da özkıyım amaçlı zehirlenme olgularının 32'si (%45.8) daha önceden bir psikolojik bozukluğa sahipti ve antipsikotik ve/veya antidepresan ilaç kullanmaktaydı ancak anamnezleri sorgulandığında hemen hemen hepsi ya düzenli doktor takiplerine gitmemekteydiler yada ilaçlarını düzenli kullanmamaktaydılar. Ayrıca özkıyım amaçlı zehirlenme olgularının 6'sının (%8.5) daha önce özkıyım amaçlı hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Psikolojik bozukluk nedeniyle takip edilen bireylerin her ne kadar tedavileri için ilaç kullansa da takiplerine düzenli gitmeleri ve doktorlarının önerileri doğrultusunda ilaçlarını uygun şekilde kullanmaları gerekmektedir. Ne yazık ki altta yatan nedenin düzeltilmesi ve bireyin sağlıklı bir yaşantı sürmesi için ilaçlar tek başına çözüm değildir. Ebeveynlerin, okul psikologlarının ve çevre desteğinin oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Özdemir ve ark. (11) çocuk yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada ilaç ile olan zehirlenme oranı %64.4 ilaç dışı zehirlenme oranı %35.6 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların 106'sı ilaçlarla (%76.8), 32'si ilaç dışı maddeler (%23.2) ile zehirlenmişti. İlaç dışı maddeler ile zehirlenmeler geçmiş yıllarda 1-5 yaş arasında sık görülürken son yıllarda 12 yaş ve üstü grupta daha sık görülmeye başlanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da 145 ay üstü yaş grubunda ilaç dışı zehirlenmeler (n=24) diğer yaş grubuna oranla daha sık olarak görülmüştür ($p<0.05$). Literatürde çocuk hastalarda yapılan daha önceki çalışmalarda, ilaç dışı zehirlenme etkenleri içerisinde en sık koroziv maddelerle zehirlenmeyle karşılaşılmaktaydı (11,13). Ancak çalışmamızda sentetik kanabinoidler ve alkol ve türevleri ile zehirlenme daha sık görülmüştür (Tablo II). Madde kötüye kullanımı ile davranım bozuklukları, anksiyete ve depresyon tanısı alma sıklığının önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (14). Crosby ve ark.(15), marihuana ve alkol kullanımı olan, çocuk-ergenlerin %40'ının özkıyım düşüncesi olduğunu ve %25'inin böyle bir özkıyım girişim eylemini gerçeklestirdiğini saptamıştır. Güler ve ark.'nın (16) yaptıkları bir çalışmada, sigara ve alkol kullanan adelosanlarda özkıyım düşünce sıklığını daha yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da özkıyım amaçlı zehirlenen hastaların 18'inde (%25) daha önce keyif verici madde alma öyküsü mevcuttu. Keyif verici maddelere kolay ulaşılma, ucuz olması, her ne kadar denetimler yapılsa da satışının katlanarak devam etmesi, arkadaş çevresi, özenme, psikolojik destek ihtiyacı duyan çocuklarda aile desteğinin yetersiz olması son yıllarda görülen keyif verici madde kullanımındaki artışın başlıca nedenleridir. Aile çevresinden gerekli maddi veya manevi desteği bulamayan bireylerin madde kötüye kullanımına yönelebilecekleri literatürde belirtilmiştir (17). Bu durumun ülkemiz için ileriki yıllarda daha tehlikeli boyutlara ulaşabileceğini, çocuklarımızı ve gençlerimizi keyif verici maddelerden uzaklaştırmak için gerekli tedbirlerin alınması ve bu bireylere aile ve çevre desteğinin sağlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde çocuklarda yapılan çalışmalarda ilaç ilişkili zehirlenmelerde birinci sırada santral sinir sistemi ilaçları, ikinci sırada ise ağrı kesicilerin olduğu bildirilmiştir (18,19). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ilaç ilişkili zehirlenmelere baktığımızda santral sinir sistemi ilaçları [n=40 (%25.3)] en sık rastlanan ajandı daha sonra ağrı kesiciler [n=35(%22.1)] gelmekteydi (Tablo II). Santral sinir sistemi ilaçları; yüksek dozlarda alındığında ölümle sonuçlanan ciddi zehirlenmelere yol açabilmektedirler. Son yıllarda kullanımının artması ve reçetesiz de temin edilmesi nedeniyle zehirlenme etkeni olarak sık karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca hastaların psikiyatrik sorunları nedeniyle antipsikotik veya antidepresan ilaç kullanmaları, özkıyım girişimi amacıyla bu ilaçların kullanımını arttırmaktadır. Çalışmamızda özkıyım amaçlı zehirlenmelerde çoklu ilaç alımı fazlaydı. Çoklu ilaç alımlarında en sık antidepresan kombinasyonları saptanırken, bunu analjezik anti-enflamatuar ilaçlar izledi. Ağrı kesici ve analjezik ilaçlar; kolay ulaşılabilir olması, reçete gerektirmeksizin alınabilmesi, her evde bulunması nedeniyle özkıyım amaçlı zehirlenmelerde santral sinir sistemi ilaçları gibi sık karşımıza çıkmaktadırlar.

Toksik dozda zehirlenme olgularının tedavilerinin başarısı, hastaların ilk saatlerde acil servise ulaştırılmasına bağlıdır. Yorulmaz ve ark.(20) yaptığı çalışmada olguların dörtte üçünün ilacı aldıktan sonraki iki saat içinde acil servise başvurduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da 1-6 saat içinde olguların acil servise başvurdukları bildirilmiştir (21,22). Çalışmamızda hastaların acil servise geliş süreleri ortalama 2.1±0.9 saat iken, acil servisten yoğun bakıma geliş süreleri ortalama 1±0.7 saat olarak bulundu. Çocuk yoğun bakıma geç kabul edilen hastalar dış merkezden 112 eşliğinde kabul edilen hastalardı. Çalışmamızda özkıyım amaçlı zehirlenmelerde hastaneye ortalama başvuru süresi (4.6±3.4 saat), kaza sonucu zehirlenmelere (1.3±0.3 saat) göre daha geçti, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Özkıyım amaçlı alımlarda

hastaların ailelerine geç bilgi vermesi ve/veya ailelerin durumu geç farketmesi hastaneye geç başvurmalarının başlıca nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

Zehirlenmelerde esas tedavi acil hastaya yaklaşım protokolünün uygulanmasıdır. Ayrıca zehirlenmeye neden olan etken maddenin emilmesinin engellenmesi veya azaltılması, sistemik antidotların verilmesi, etken maddenin metabolizmasının değiştirilmesi, vücuttan atılımının hızlandırılması uygulanan diğer tedavilerdir. Ciddi zehirlenmelerde mekanik ventilasyon uygulamaları hayat kurtarıcıdır, ancak aynı zamanda kötü prognoz göstergesi de olabilir. Even ve ark. (23) çocuk yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmalarında entübasyon oranını kaza ile zehirlenmelerde %5 olarak, özkıyım amaçlı zehirlenmelerde %20 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuk yoğun bakımda zehirlenme nedeni ile yatan hastalarda entübasyon oranı %4.7 olarak bildirilmiştir (12). Çalışmamızda da zehirlenme olgularından, 14 hasta (% 10.1) entübe edilerek mekanik ventilatörde takip edildi. 14 hastanın 3'ü yaşamını yitirmişti. Mekanik ventilatör gereksinimi olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Terapötik plazma değişimi (özellikle proteine bağlanma oranı yüksek ilaç alımlarında) ve renal replasman tedavisi bazı zehirlenmelerde ilaç eliminasyonunu hızlandırması nedeni ile tedavide endikasyon dahilinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ünitemizde iki uygulamada çok hızlı bir şekilde yapılmaktadır. Çalışma süresinde 5 hastaya (%3.6) hemodiyaliz, 14 hastaya (%10.2) terapötik plazma değişimi, 6 (%4.4) hastaya da hem terapötik plazma değişimi hem hemodiyaliz yapıldı. Bu tedaviler ile hastalarda ilaç eliminasyonu sağlanarak, ilaçların toksik etkilerinin azaltmayı hedef alarak klinik ve vital bulgular mümkün olduğunca düzeltilmeye çalışıldı.

Literatürde çocuklarda yapılan çalışmalarda çocuk yoğun bakım ünitesine yatan zehirlenme olgularında ölüm oranları %0.4-8.9 arasında bildirilmiştir (23,24). Bizim çalışmamızda ise çocuk yoğun bakım ünitemizde zehirlenme ilişkili mortalite oranı (n=3) %2.1 olarak gözlenmiştir.

Sonuç olarak, çocuk yoğun bakım ünitelerinin artan hizmet kalitesine rağmen zehirlenmeye bağlı ölümler önemini korumaktadır. Bu yüzden öncelikli amacımız zehirlenmeleri önlemek olmalıdır. Çalışmamızda özkıyım amaçlı zehirlenmelerin ve keyif verici madde kullanımına bağlı zehirlenmelerin görülme sıklığında artış olduğunu belirtmiştik. Bu artış ileriki yıllarda daha tehlikeli boyutlara ulaşabilir. Özkıyım amaçlı ilaç alımının önüne geçmek için, birey-aile ilişkisinin çok özenli ve dikkatli kurulması, okul eğitimi boyunca bireylerin yeterince dinlenmesinin ve destek verilmesinin gerektiğini düşünmekteyiz. Keyif verici maddelere son yıllarda daha kolay ulaşılması, yaygınlaşması, arkadaş çevresinin etkisi bu maddelerin kullanımını arttırmaktadır. Çocukların ebeveyinleriyle ve arkadaşları ile yaşadığı sorunların daha dikkatli değerlendirilmesi ve bu konularda toplumun bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Madde kötüye kullanımı ile mücadele kapsamında tüm öğretmen ve öğrencilere ilkokul, ortaokul ve lise eğitimi boyunca gerekli (sözlü sunum, görsel sunum) uyarı ve eğitimlerin verilmesi önem arzetmektedir. Aile yapısı, sosyo-kültürel ve çevresel faktörler, keyif verici madde kullanımında belirleyicidir. Aile içi ilişkiler, halkın bilinçlendirilmesi ve hükümetin politikaları madde kötüye kullanımının önlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Toplumumuzun eğitim düzeyinin artması, ebeveynlerin çocuklarına daha fazla ilgi ve özveri göstermesi ve gerekli önlemleri alması ile zehirlenme vakalarının azalabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Akgül F. Er A. Çelik FÇ. Çağlar A. Ulusoy E. Yılmaz D ve ark. Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2016;3:91-6.
2. Sahin S. Carmen KB. Dinleyici EC. Acute poisoning in children; data of a pediatric emergency unit. Iran J Pediatr 2011;21:479-84
3. Araz C. Toklucu MÖ. Nizamoğlu M. Pala E. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2017;13:57-64
4. Özcan N. İkincioğulları D. Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporu Özeti. Türk Hij Den Biyol Derg. 2009;66 (Özel Sayı 3):29-58.
5. Hatipoğlu NŞ. Adolesanlarda psikososyal gelişim. Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2013;4:12-5.
6. Üstü Y. Uğurlu M. Ergenlik döneminde ruhsal sağlık ve yaşam kalitesi. Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2014;5:59-63.
7. Yalaki Z. Çakır İ. Taşar MA. Yalçın N. Bilge YD. Anne ve ergenlerdeki depresif belirtilerin ergen intiharları ile ilişkisi. Dicle Tıp Dergisi 2012;39:350-8.
8. Johnson LA. Parsons ME. Adolescent suicide prevention in a school setting use of a gatekeeper program. NASN Sch Nurse 2012;27:312-7.
9. Lee H. Lin HJ. Yeh ST. Chi CH. Guo HR. Presentations of patients of poisoning and predictors of poisoning-related fatality: findings from a hospital-based prospective study. BMC Public Health 2008;8:7
10. Ozdel O. Varma G. Atesci FC. Oguzhanoglu NK. Karadag F. Amuk T. Characteristics of suicidal behavior in a Turkish sample. Crisis 2009;30:90-3.
11. Ozdemir R. Bayrakci B. Tekşam O. Yalçin B. Kale G. Thirty-three-year experience on childhood poisoning. Turk J Pediatr 2012;54:251-9.
12. Tekerek NÜ. Dursun A. Akyıldız BN. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2016;3:21-6.
13. Öntürk AY. Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:103-13.
14. Neighbors B. Kempton T. Forehand R. Co-occurence of substance abuse with conduct. anxiety. and depression disorders in juvenile delinquents. Addic Behav 1992;17:379-86.
15. Crosby R. Salazar LF. Diclemente RJ. Yarber WL. Caliendo AM. Staples-Home M. Health risk factors among detained adolescent females. Am J Prev Med 2004;27:40410.

16. Güler N. Güler G. Ulusoy H. Bekar M. Lise öğrencileri arasında sigara. alkol kullanımı ve intihar düşüncesi sıklığı. Cumhuriyet M J 2009;31:340-5.
17. Kabasakal U. Elazığ'da İntihar Olaylarının Sosyolojik Analizi. Elazığ: F.Ü. Sosyal Bil. Enst. Doktora Tezi 2005
18. Manzar N. Saad SM. Manzar B. Fatima SS. The study of etiological and demographic characteristics of acute household accidental poisoning in children-a consecutive case series study from Pakistan. BMC Pediatr 2010;10:28.
19. Lin YR. Wu TK. Liu TA. Chou CC. Wu HP. Poison exposure and outcome of children admitted to a pediatric emergency department. World J Pediatr 2011;7:143-9.
20. Yorulmaz A. Akbulut H. Yahya İ. Aktaş R. Emiroğlu HH. Peru H. Çocuk Acil Servisine Zehirlenme Nedeni ile başvuran Olguların Geriye Dönük olarak Değerlendirilmesi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2017; 4: 96-103.
21. Ağın H. Çalkavur Ş. Olukman Ö. Ural R. Bak M. Çocukluk çağında zehirlenmeler: Son 2 yıldaki olguların değerlendirilmesi. J Pediatr 2002; 11:186-96.
22. Yılmaz HL. Derme T. Yıldızdaş D. Alhan E. Çukurova bölgesindeki çocukluk çağı zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009;52:68-74.
23. Even KM. Armsby CC. Bateman ST. Poisonings requiring admission to the pediatric intensive care unit: A 5-year review. Clin Toxicol 2014;52:519-24.
24. Jayashree M. Singhi S. Changing trends and predictors of outcome in patients with acute poisoning admitted to the intensive care. J Trop Pediatr 2011;57:340-6.

Bir Sendrom, Farklı Fenotipler; Fragile X Sendromu

One Syndrome, Different Phenotypes: Fragile X Syndrome

Hilal AYDIN[1], İbrahim Hakan BUCAK[2], Haydar BAĞIŞ[3]

[1]Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye
[2]Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye
[3]Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

ÖZ

Amaç: Fragile-X sendromunda değişen derecelerde zihinsel gerilik, uzun ve dar yüz, öne çıkan alın ve çene yapısı, büyük kulaklar temel bulgulardır. Bu çalışmada Fragile X sendromu tanısı konulan olguların özgeçmiş-soygeçmiş, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve yakın klinik izlemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Fragile X sendromu tanısı koyulan olguların klinik ve fizik muayene özellikleri, laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaşları 5-14 yaş arasında değişen 5 erkek olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların tamamında değişen derecelerde mental retardasyon ve kaba yüz görünümü mevcuttu. Hastalarımızın polikliniğe en sık başvuru yakınması zihinsel gerilikti. İki hastada hiperaktivite, bir hastada kendine zarar verme, bir hastada unutkanlık ve enürezis mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamında nöromotor retardasyon olduğu ve bu nedenle özel eğitim aldığı, bir olgunun atipik otizm tanısı olduğu, bir hastanın ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHAB) nedeni ile ilaç kullanım öyküsü olduğu belirlendi. Hemogram ve biokimyasal parametreler normal aralıktaydı. İki hastanın kranial görüntülemesi normaldi, diğer hastaların kranial görüntülemesinde; Olgu 1'de bilateral hipokampal alanda subraknoid mesafede ılımlı artış, Olgu 3'te korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, Olgu 4'te periventrikuler posterior alanda T2A/FLAIR'de hiperintensite izlendi. Olguların 6-9 aylık izleminde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Ailelere verilen genetik danışmanlık sonrasında bir olgunun iki erkek kardeşinde de Fragile X sendromu tanısı konularak özel eğitime yönlendirildi.

Sonuç: Genel pediatri polikliniği ve çocuk yan dal polikliniklerine her gün çok sayıda ta- nısı konulamayan mental retarde hasta başvurmaktadır. Uzun/dar yüz, öne çıkan alın/çene yapısı, büyük kulaklar, makroorşidizm ve zihinsel geriliği olan hastalarda ilk düşünmemiz gereken Fragile X sendromudur.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Fragile X sendromu, Zihinsel gerilik

ABSTRACT

Objective: The main findings in fragile X syndrome are varying degrees of mental retardation, a long, narrow face, a prominent forehead and chin, and large ears. The purpose of this study was to evaluate patient and family histories, clinical characteristics, laboratory findings, and close clinical follow-up of cases diagnosed with fragile X syndrome.

Material and Methods: Clinical and physical examination characteristics and laboratory results of cases diagnosed with fragile X syndrome were evaluated retrospectively.

AYDIN H : 0000-0002-2448-1270
BUCAK İH : 0000-0002-3074-6327
BAĞIŞ H : 0000-0002-1140-8058

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için etik kuruldan izin alındı (2019/3-33).

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *AYDIN H:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***BUCAK İH***: Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, ***BAĞIŞ H:*** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek,Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Aydın H, Bucak İH, Bağış H. Bir Sendrom, Farklı Fenotipler; Fragile X Sendromu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:471-475.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hilal AYDIN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye
E-posta: drhilalaydin@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 30.08.2019
Kabul tarihi / Accepted : 12.11.2019
Elektronik yayın tarihi : 25.03.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.613271

Results: Five male patients aged 5-14 years were included in the study. Varying degrees of mental retardation and a coarse facial appearance were present in all cases. The most common presentation symptom in our polyclinic was mental retardation. Hyperactivity was present in two patients, self-harm behavior in one, and forgetfulness and enuresis in one. Neuromotor retardation was present in all patients, who were therefore receiving special education, while atypical autism was diagnosed in one case and a history of drug use due to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) was present in another. Blood count and biochemical parameters were with normal ranges. Cranial imaging was normal in two patients, while a moderate increase in subarachnoid space in the bilateral hippocampal areas was observed in Case 1, hypoplasia in the splenium and the posterior 1/3 of the body of the corpus callosum in Case 3, and hyperintensity on T2A/FLAIR in the posterior periventricular area in Case 4. No problems were encountered during 6-9 month follow-up. Two brothers of one case were also referred for special education following genetic counseling provided for the families.

Conclusion: Increasing numbers of patients with undiagnosed mental retardation are presenting to pediatric general and side branch polyclinics. Fragile x syndrome is the first condition that should be considered in patients with a long/narrow face, a prominent forehead/jaw, large ears, macroorchidism, and mental retardation.

Key Words: Child, Fragile X syndrome,Intellectual disability

GİRİŞ

Fragile X Sendromu (FXS) erkeklerde görülen ailesel mental retardasyonun en sık nedenidir. Zihinsel geriliğe sebep olan Down Sendromundan sonra ikinci sıklıkla görülmektedir. FXS prevalansı erkeklerde 1/1667, kadınlarda 4/10000 olarak bildirilmektedir (1). Etyolojide, X kromozomunun q27.3 bölgesinde bulunan Fragile X mental retardasyon 1 (FMR1) geninin 5'ucunda translasyon olmayan bölgesindeki CGG üçlü nükleotid tekrar sayısının artışı rol oynamaktadır (2). Fragile X sendromunda değişen derecelerde zihinsel gerilik, uzun ve dar yüz, öne çıkan alın ve çene yapısı, büyük kulaklar temel bulgulardır. Fenotip olarak kuşaklar arasında ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada mental retardasyon nedeni ile çocuk nöroloji polikliniğine başvuran birbirinden farklı fenotipik özellik gösteren ve Fragile X sendromu tanısı konulan olguları sunmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk Nöroloji polikliniğine 01.01.2017-31.06.2018 yılları arasında zihinsel gerilik ve kaba yüz görünümü nedeniyle takip edilen ve Fragile X sendromu tanısı konulan beş olgu retrospektif incelendi (Tablo I). Olgulara hastane kayıtlarından yaş, cinsiyet, özgeçmiş/soygeçmiş, fenotipik özellikleri, laboratuvar (hemogram, biyokimyasal parametreler, vitamin B12, tiroid fonksiyon testleri, folat, ferritin, 25 OH D vitamin düzeyi, genetik analizleri), kranial magnetik rezonans görüntülemeleri değerlendirildi. Çalışma için etik kuruldan izin alındı (İzin no: 2019/3-33).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen beş olgunun yaş ortalaması 114 ± 38 ay (60-168 ay) ve olguların hepsi erkekti. Olguların tamamında değişen derecelerde mental retardasyon ve kaba yüz görünümü mevcuttu. Hastalarımızın polikliniğe başvuruş şikayetleri değişkenlik göstermekle birlikte en sık klinik yakınma zihinsel gerilikteydi. Olguların ikisinde hiperaktivite (Olgu 3 ve 4), birinde kendine zarar verme (Olgu 1), birinde unutkanlık ve enürezis (Olgu 2) yakınması mevcuttu. Hastaların postnatal öykülerinde hepsinde nöromotor retardasyon olduğu ve bu nedenle özel eğitim aldıkları belirlendi. Bir olgu (Olgu 4) atipik otizm nedeni ile dış merkezde takipte iken, bir olgunun (Olgu 3) ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHAB) nedeni ile ilaç kullandığı tespit edildi. Olgu 5 haricindeki vakalarda anne baba arasında akrabalık bağı yoktu. Olguların üçünün (Olgu 1,3 ve 5) soy geçmişinde mental retardasyonu olan aile bireyi öyküsü bulunmaktaydı. Olgu 3'te vitamin B12 düzeyi: 100 pg/ml'di ve olguya vitamin B12 tedavisi başlandı. Bütün olguların hemogram ve biokimyasal parametreleri ile iki olgunun (Olgu 1 ve 5) metabolik sonuçları normal aralıktaydı. Diğer üç hastanın metabolik tetkikleri yapılamadı. İki hastanın kranial görüntülemesi normaldi, diğer hastaların kranial görüntülemesinde anormal bulgular saptandı. Olgu 1'in dış merkezde çekilen kranial görüntülemesinde bilateral hipokampal alanda subraknoid mesafede ılımlı artış, Olgu 3'te korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, her iki lateral ventrikül okspital hornunda ılımlı genişleme, Olgu 4'te periventrikuler posterior alanda T2A ve FLAIR'de hiperintensite izlendi. Olgularımızın tamamında Fragile X sendromu FMR- 1 Geni analizinde CGG tekrar sayısı >200 olduğu belirlendi. Olguların 6-9 aylık takibinde ek patoloji izlenmedi. Ailelere verilen genetik danışmanlık sonrasında Olgu 5'in iki erkek kardeşininde Fragile X sendromu olduğu belirlendi ve özel eğitime yönlendirildi.

TARTIŞMA

FXS; X kromozomu ile ilişkili kalıtımsal bir hastalıktır ve Down Sendromundan sonra en sık görülen ikinci mental gerilik nedenidir. Sendromun etyolojisinde X kromozomunun q27.3 bölgesinde bulunan Fragile X mental retardasyon 1 (FMR1) geninin 5' ucunda, translasyon olmayan bölgesindeki CGG üçlü nükleotid tekrar sayısının artışı rol oynamaktadır. FMR proteini nöronal gelişimde, sinaptik iletim ve elastisitede önemli görevler üstlenmektedir. Bu nedenle FMR proteininin hiç üretilemediği ya da miktarının önemli derecede azaldığı durumlarda nöronal etkilenme kaçınılmazdır. CGG üçlü nükleotid tekrar sayısı 50-200 arasında olduğu zaman premutasyondan bahsedilir, premutasyona sahip taşıyıcı olan bireylerin zeka ve fenotipleri normaldir. Premutasyon, sonraki kuşaklara aktarılırken tam

Tablo I: Olgularımızın özellikleri şematize edilmiş hali.

Olgu	Cinsiyet/ Yaş	Şikayet	Özgeçmiş	Soygeçmiş	Fenotip	Laboratuvar	Kraial Mrg
OLGU 1	E, 14Y	Kendine zarar verme	NMR ÖEA	Hala ve amcada MR	Uzun yüz, büyük kulak, makroorşidizm, sinofriz, prognatizm, ayrık dişler	Tandem MS aminoasit ve açil karnitin, idrar-kan aminoasit, amonyak ve laktat, hemogram ve biokimya normal	Bilateral hipokampal alanda subaraknoid mesafede ılımlı artış
OLGU 2	E, 10y	Unutkanlık, enürezis zeka geriliği	NMR ÖEA	Özellik yok	Geniş yüz, Obezite, burun kökü basık	Hemogram ve biyokimyasal parametreler normal	Normal
OLGU 3	E, 9y	Konuşmada anlaşılmama, hiperaktivite	DEHAB nedeni ile risperidon metilfenidat kullanım öyküsü, ÖEA,NMR	Abilerde MR	Büyük kulak, Uzun yüz, basık burun, hipertelorizm, Malokluzyon	B12: 100pg/ml diğer laborotuvar tetkikleri normal	Korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, her iki lateral ventrikul okspital hornunda ılımlı genişleme
OLGU 4	E, 5y	Hiperaktivite	Atipik otizm tanılı, NMR	Özellik yok	Kepçe kulak, Uzun yüz, geniş alın	Hemogram ve biokimyasal parametreler normal	Periventrikuler posterior alanda T2A ve FlAIR'de hiperintensite
OLGU 5	E,10y	Mental gerilik	YDYB ünitesinde sepsis ve solunum güçlüğü nedeni ile yatış, NMR	Akrabalık öyküsü mevcut Abi ve kardeşte MR (Genetik'e yönlendirilen hastalarda Fragile X sendromu tanısı konuldu)	Geniş yüz, kepçe kulak, Sinofriz	Tandem MS aminoasitaçil karnitin, idrar-kan aminoasit, amonyak ve laktat,hemogram ve biokimya normal	Normal

NMR: *Nöromotor retardasyon,* ***ÖEA:*** *Özel eğitim alıyor,* ***DEHAB:*** *Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu*

mutasyona dönüşüm riski yüksek olduğu için önem taşımaktadır (1). Tam mutasyonda, CGG tekrar sayısı 200'den fazladır ve bu bireyler hastalık fenotipini tam olarak göstermektedirler. Zeka geriliği, uzun ve dar yüz, büyük kulaklar ve büyük testis bulgularına Martin Bell fenotipi denilmektedir (3,4). Yenidoğan döneminde ise hipotoni ve motor gerilik önemli klinik bulgular olarak dikkat çekmektedir. Bu dönemde ani bebek ölümlerinin sık görüldüğü yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Yenidoğan döneminde FXS sendromuna ait tipik klinik bulgular görülmediğinden dolayı bu dönemde hastalığın tanısını koymak oldukça zordur. Literatürde FXS olgularının doğum kilosunun hastanın kardeşlerine göre daha fazla ve baş çevresinin ise normal persantil eğrilerinin üstünde olduğu bildirilmiştir (5). Çalışmaya dahil edilen olguların hepsinde postnatal öykülerinde nöromotor gerilik dışında dikkat çeken bir bulgu yoktu. FXS'lu olgular cinsiyetlerine (kız/erkek); premutasyon veya tam mutasyon taşımalarına, yenidoğan/ prepubertal/pubertal/postpubertal dönemde olmalarına göre klinik açıdan farklılıklar sergilemektedir (6,7). Zeka geriliği yaş ilerledikçe özellikle ergenlik ve sonrasında belirginleşmektedir. Hastalarımızın tamamında değişen derecelerde mental retardasyonu mevcuttu. Ergenlik öncesi erkeklerin fizik muayenesinde en dikkat çekici özellik; belirgin ya da büyük kulaklardır ve yapılan çalışmalarda olguların %80'inin yaşıtlarına göre büyük kulaklara sahip oldukları belirtilmiştir. Uzun ve dar yüz puberte öncesi bireylerde nadiren görülmektedir. Olgularımızın hemen hepsinde değişen derecelerde kaba yüz görünümü mevcuttu. Vakaların tipik yüz görünümü ile ilgili ayrıntılı bulgular Tablo I'de paylaşılmıştır. Literaturde FXS'lu olgularda makrosefali sıklığı %50-81 arasında bildirilmiştir ancak hiçbir olgumuzda makrosefali bulunmamaktaydı (1).

Metakarpofalangeal eklemlerde hiperekstansibilite %60 oranında saptanmaktadır(1). Dört hastamızda (Olgu 1-3,5) eklem hipermobilitesi bulunmaktaydı. Pes planus olguların %50'sinden fazlasında ve pektus ekskavatum deformitesi ise %43 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (1). Hiçbir hastamızda

Tablo II: Fragile X Sendromun klinik özellikleri.

	Klinik karakterikler	Prevelans
Fiziksel	Uzun yüz	%83; erişkinlerde daha yaygın oluşur
	Makrosefali	%50-81
	Belirgin kulaklar	%75
	Belirgin çene	%80; sadece erişkinlerde oluşur
	Pes planus	%29-69
	Eklem hipermobilitesi	%50-70; erişkinlerde daha az yaygın
	Makroorşidizm	%95 adolesan ve erişkinlerde oluşur
Psikolojik	DEHAB	Erkeklerin %80'i ve kızların %40'ında %58-86
	Anksiyete	%30-60
	Otizm spektrum bozukluğu	
Gelişimsel	Dil defisitleri	Erkeklerin %100'ünde ve kızların %60-75'inde
	Entellektuel bozukluk	Erkeklerin %85'inde ve kızların %25-30'unda
Diğer	Strabismus	%8-30
	Rekurren otit	%47-75; ilk 5 yılda ortaya çıkar
	Gastrointestinal yakınmalar	%31
	Obezite	%30-61
	Nöbetler	%15-20

pes planus ve pes ekskavatum deformitesi bulunmamaktaydı. Obezite %30-61 oranında bulunmakla birlikte sadece olgu 2'de vücut ağırlığı 97 persantilin üzerindeydi ve diğer olgularımızın vücut ağırlığı normal persantil aralığındaydı. Makroorşidizm %95 oranında adolesan ve ergenlik döneminde izlenir (1). Sadece 1 olgumuzda makroorşidizmi mevcuttu (Olgu 1). Fragile X sendromuna sahip olguların %20'sinde eşlik eden epilepsi olduğu vurgulanmaktadır. Serebellumdaki başlıca nörotransmitter olan gamaaminobutirik asitin (GABA) reseptör alt ünitesi geninin, Xq27.3'deki Fragile bölgeye yakın olması ve nöbet patofizyolojisinde GABA nöronlarının etkisi nedeni ile Fragile X mutasyonunun GABA reseptör alt ünite geninin fonksiyonunu da etkilediğini düşündürmektedir (8,9). Literatürün aksine çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde epilepsi tanısı yoktu ve özgeçmişlerinde konvulziyon geçirdiklerine ait bilgiye rastlanılmadı.

Mevcut veriler ışığında olguların iki yaşına geldiklerinde konuşmada gerilik ve hiperaktivite şikayeti nedeni ile doktora başvurdukları görülmektedir. Pubertal dönemle birlikte hiperaktivite daha baskın hale gelebilmektedir. Olgu 3 dış merkezde dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanısı ile takip ve tedavi edilmekte idi. Konuşma bozukluğu dikkat çekici bir bulgu olmakla birlikte konuşma zorlayıcı, dağınık, tekrarlayıcı, kekeleyerek ve patlayıcı tarzda olabilmektedir (10). Otizme ait klinik bulgular, pubertal dönemde erkek olguların önemli bir kısmında bulunmaktadır (11). Olgu 4 atipik otizm tanısı ile dış merkezde izlenmekte iken başvurduğu kliniğimizde Fragile X sendromu tanısı konuldu.

Adolesan dönemden itibaren hastaların %80'inde mitral valv prolapsusu ve %18-52'sinde progresif olmayan hafif aort kökü dilatasyonu saptanmaktadır. Bu bulgular, bağ dokusu displazisi ve anormal elastin yapısı nedeni ile meydana geldiği düşünülmektedir (12). Olguların hepsi çocuk kardiyolojiye yönlendirildi ve takiplerinde herhangi bir kardiyak patolojiye rastlanılmadı.

FXS'lu çocuklarda anormal beyin gelişimi ve kognitif disfonksiyon bildirilmiştir. FXS'lu bireylerin kranial magnetik rezonans görüntülemesi genellikle normaldir. Kranial görüntülemede anormallikler çoğunlukla diffuz atrofi ile hemisfer ve lobar kortikal hacmin artmasına bağlı olarak kortikal kalınlaşma izlenir. Bununla birlikte serebeller vermis ve superior temporal girusun boyutunun azalması, hipokampus, amigdala, caudat nukleus ve talamus hacimlerinde artmaya rastlanmıştır (13). Moro ve ark. (14) 2006 yılında yayınladıkları bir FXS'lu vakada periventrikuler noduler heterotipi saptamışlardır. Sadece olgu 1'de literatür ile uyumlu olarak bilateral hipokampal alanda ılımlı artış izlendi. Olgu 3'te korpus kallosum gövde 1/3 arka kısım ve spleniumda hipoplazi, her iki lateral ventrikül okspital hornunda ılımlı genişleme, Olgu 4'te periventrikuler posterior alanda T2A ve FLAIR'de hiperintensite saptandı. Olgu 3 ve 4 literatürde bahsedilmeyen kranial görüntüleme bulgularına sahipti.

Uyku problemleri genel populasyona göre değerlendirildiğinde Fragile X sendromlu adolesan dönem hastalarda daha yaygın karşılaşılan klinik bir durumdur. Uykuya dalamama, gece uykudan uyanma, erken uyanma ve parasomniler gibi uyku bozuklukları izlenmekte iken uyku problemlerinin görülme sıklığı %26-%47 arasında değişmektedir (15,16). Çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde mevcut uyku problemi yoktu ve takiplerinde de böyle bir şikayete rastlanılmadı.

Strabismus FXS'in fenotipik karakterlerinden biridir. Ekzotropya FXS'lu çocuklarda daha yaygın olarak saptanmaktadır (17). Çalışmaya dahil edilen olguların rutin göz muayenelerinde strabismus tespit edilmedi. Olgular göz bölümü ile ortak izleme alındı. Literatürden elde edilen veriler doğrultusunda hazırlanan FXS'a ait karakteristik özellikler Tablo II'de özetlendi.

FXS'unu Sotos Sendromu, Prader Willi Sendromu, Klinefelter Sendromundan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sotos Sendromunda; aşırı boy uzunluğu, akromegalik görünüm, serebellar nistagmus, strabismus, sindaktili, megakolon ve hemihipertrofi gibi bulgular

ön plandadır (18). Prader Willi sendromunda; karakteristik yüz görünümü, obezite, genital anomaliler ve yenidoğan döneminde emme problemleri bulunmaktadır (19). Fragile X sendromlu bazı vakalarda Prader-Willi fenotipi olarak adlandıran 'hiperfaji, obezite, hipogonadizm, gecikmiş puberte' gibi özellikler mevcuttur ve bu fenotipin olguların %5'ini oluşturduğu vurgulanmaktadır (20). Klinefelter Sendromunda; uzun boy, jinekomasti, küçük testis, önikoid görünüm karakteristik özellikleridir (21).

Sonuç olarak; genel pediatri ve çocuk yan dal polikliniklerine her gün çok sayıda tanısı konulamayan mental retardasyon nedeni ile başvuran hasta bulunmaktadır. Yukarıda belirtilen fenotipik özellik gösteren (uzun ve dar yüz, öne çıkan alın ve çene yapısı, büyük kulaklar, makroorşidizm) ve mental retardasyonu olan hastalarda ayırıcı tanıda ilk düşünmemiz gereken Fragile X sendromu olduğu bu çalışmada vurgulanmaktadır. Neticede bu olguların erken tanı koyulması sonucunda genetik danışmalık ve özel eğitim almaları sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Saldarriaga W, Tassone F, Gonzalez-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Ha- german R. Fragile X syndrome. Colombia Medica 2014;45:190-8.
2. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell 1991;65:905-14.
3. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome, human genome epidemiology review. Genetics in medicine 2001;3:359-71.
4. Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X Syndrome. 3rd ed. Baltimore,The John Hopkins University Press. 2002.
5. Turner G, Daniel A, Frost M. X-linked mental retardation, macro-orchidism, and the Xq27 fragile site. J Pediatr 1980;96:837-41.
6. Sobesky WE, Taylor AK, Pennington BF, Bennetto L, Porter D, Riddle J, et al. Molecular/ clinical correlations in females with fragile X. Am J Med Genet 1996;64:340–5.
7. Pretto DI, Mendoza-Morales G, Lo J, Cao R, Hadd A, Latham G, et al. CGG allele size somatic mosaicism and methylation in FMR1 premutation alleles. J Med Genet 2014;51:309–18.
8. Çarman KB. Normal neuromotor development of children. Osmangazi Journal of Medicine 2016;38:17-9.
9. Kravis EB. Epilepsy in fragile X syndrome. Dev Med Child Neurol 2002;44:724-8.
10. Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman JR. Fragile X syndrome: A review of clinical management. Intractable Rare Dis Res 2016;5:145-57.
11. Akash R, Shergill J, Salcedo-Arellano M, Saldarriaga W, Duan XL, Hagerman R. Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. F1000Res 2017;6:2112.
12. Hagerman RJ, Synhorst DP. Mitral valve prolapse and aortic dilatation in the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1984;17:123-31.
13. Hessl D, Rivera SM, Reiss AL. The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004;10:17–24.
14. Moro F, Pisano T, Bernardina BD, Polli R, Murgia A, Zoccante L, et al. Periventricular heterotopia in fragile X syndrome. Neurology 2006;67:713–5.
15. Kronk R, Bishop EE, Raspa M, Bickel JO, Mandel DA, Bailey DB Jr. Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey. Sleep 2010;33:679-87.
16. Mindell JA, Meltzer LJ, Carskadon MA, Chervin RD. Developmental aspects of sleep hygiene: Findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. Sleep Med 2009;10:771-9.
17. Hatton DD, Buckley E, Lachiewicz A, Roberts J. Ocular status of boys with fragile X syndrome: A prospective study. J AAPOS 1998;2:298-302.
18. Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos syndrome. Gene reviews. 2004 Dec 17 In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington 1993–2016.
19. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. Gene reviews. 1998 Oct 6 [Updated 2016 Feb 4]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington 1993–2016.
20. Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, Ferranti J, Croquette MF, Goodlin-Jones B, Hagerman RJ. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. J Dev Behav Pediatr 2007;28:133-8.
21. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. Colomb Med (Cali) 2014;45:190–8.

Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki *Acinetobacter Baumannii* Salgını Deneyimi

Experience of an Outbreak due to *Acinetobacter Baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit

Fatma ÇAKMAK ÇELİK[1], Canan AYGÜN[2]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki (YYBÜ) *A.baumannii* salgını ve kaynak tespitinin analiz edilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Ondokuz Mayıs Üniversitesi YYBÜ'nde 12/06/2009-10/09/2009 tarihleri arasında *A.baumannii* enfeksiyonu tanısı ile 18 yenidoğan tedavi edildi. Salgın sırasında enfekte vakalar 48 saatten daha uzun YYBÜ'de izlenmekte olup, trakeal aspirat, kan veya beyin omurilik sıvısında (BOS) A. baumannii üretilen, klinik olarak pnömoni veya sepsis bulguları olan bebekler olarak tanımlandı. Kaynak tespiti için tüm ortam, tıbbi cihazlar ve çalışanlardan kültür alındı.

Bulgular: Çalışma döneminde toplam yatan hasta sayısı 171 olup, 18 (%10.5) hastada takipne gibi solunum sıkıntısı bulgularının ön planda olduğu çoklu ilaç direnci olan *A. baumannii* ilişkili pnömoni veya sepsis gelişti. Çalışma döneminde kaybedilen toplam yenidoğan sayısı 21 olup, bunlardan 10 hastada *A. Baumannii* etken olarak tespit edildi. Hastaların %61.1'inin doğum ağırlığı 1500 gr'ın altındaydı ve %77.8'i prematüreydi. İki *A.baumannii* suşlarından ikisinde karbapenem hassasiyeti varken, 16 suş sadece kolistine duyarlıydı. Colomycin® tedavisi uygulanan 12 hastanın tedavi süresince böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlendi. Tedaviye bağlı yan etki gözlenmedi. Enfekte/kolonize hastalar izole edildi. Çalışanlardan alınan el kültürlerinde üreme olmadı. Surveyans çalışmalarında mekanik ventilatör nemlendiricileri ve oksijen manometrelerindeki sular kaynak olarak tespit edildi. Servise 10 gün boyunca yeni hasta yatışı durduruldu. Eylül ayı sonunda salgın sonlandı.

Sonuç: Bu salgın ünitedeki ilk *A. baumanii* salgınıdır. Literatürdeki salgınlarda ünite personelinin yanı sıra, mekanik ventilasyon gereçleri ve klimalar kaynak olarak saptanmıştır. Ünitemizdeki salgında da mekanik ventilatör nemlendiricileri ve oksijen manometrelerindeki sular kaynak olarak belirlendi. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde mortalite oranı yüksek olan bu mikroorganizmanın kaynağının belirlenmesi ve servise yeni yatışların durdurulması salgını sonlandırmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, Nozokomiyal sepsis, Salgın, Yenidoğan

ABSTRACT

Objective: To investigate an outbreak of nosocomial infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in a level 3 neonatal intensive care unit in Turkey.

Material and Methods: Eighteen babies with multi-drug resistant *A.baumannii* infection and were treated with colistin between June 2009 and September 2009 in the NICU of Ondokuz Mayıs University. Infected case was defined as patient hospitalized longer than 48 hours in the NICU, during the outbreak period with the clinical signs of pneumonia

ÇAKMAK ÇELİK F : 0000-0002-6833-9786
AYGÜN C : 0000-0002-7955-5943

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma, Beykoz Üniversitesi Araştırma ve Proje Geliştirme Etik Komisyonu, 24.09.2020 tarih ve 2020/2 karar numarası ile onaylanmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *ÇAKMAK ÇELİK F:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, İlgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***AYGÜN C:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Çakmak Çelik F ve Aygün C. Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki *Acinetobacter baumannii* Salgını Deneyimi . Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:476-479.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Fatma ÇAKMAK ÇELİK
Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: clkfatma@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 02.10.2020
Kabul tarihi / Accepted : 02.11.2020
Elektronik yayın tarihi : 27.11.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.797149

or sepsis and isolation of A. baumannii from tracheal aspirate, cerebrospinal fluid and/or blood culture. Cultures from the environment and staff were taken for the source analysis.

Results: During the study period among 171 neonates followed in the NICU, 18 (10.5%) babies had pneumonia or septicemia due to multi-drug resistant *A. baumannii* and presenting mostly with respiratory symptoms such as tachypnea. During the same period, 21 babies died and 10 of them died secondary to *A. baumannii* infection. Among the patients with *A. baumannii* infection, 11 (61.1%) neonates were very low birth weight (birth weight <1500 g), and 14 (77.8%) neonates were born premature. *A. baumannii* in two patients were sensitive to carbapenems and 16 were only sensitive to colistin. Renal and liver function tests were followed during the treatment with colistin among 12 patients without any side effects. All infected/colonised babies were isolated. The staff's cultures of hand were negative. Humidifiers of ventilators and oxygen manometers were determined by surveyans studies as the source of infection. New patient hospitalization stopped for 10 days. The outbreak ended at the end of September.

Conclusion: This outbreak is the first *A. baumanii* outbreak in our unit. Previous publications reported the resources of *A. baumanii* outbreak as unit staff, air conditionars, and equipment of mechanic ventilators. We found humidifiers of ventilators and oxygen manometers as the source of the outbreak. We stopped hospitalization of very low birth weight infants until controlling the outbreak.

As a conclusion advanced infection control measures, finding the source, cohorting patients, education of the team stopped the spreading of infection.

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, Nosocomial septicemia, Outbreak, Newborn

GİRİŞ

Neonatal sepsis neonatoloji alanındaki teknolojik ve bilimsel gelişmelere rağmen yenidoğan döneminde önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (1). Neonatal sepsisde erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortalite oranlarını azaltır (2). Nozokomiyal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere neonatal sepsis için yenidoğanın immatür bağışıklık sistemi, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki (YYBÜ) invazif girişimler önemli risk faktörleridir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyon sıklığı %7-24'dür (3). Nozokomiyal enfeksiyonlarda en sık saptanan etken koagülaz negatif stafilokoklar gibi gram pozitif bakterilerdir. Sık saptanan gram negatif sepsis etkenleri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* olarak belirlenmiştir (4). Nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinde gelişen çoklu antibiyotik direnci, tedaviyi güçleştirirken morbidite ve mortaliteyi arttırmakmaktadır (5).

A. baumannii su ve toprakta bulunan gram-negatif, aerobik bir kokobasildir. Yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, bakteriyemi, menenjite neden olmaktadır (6). Hastane salgınlarına da sebep olan çoklu antibiyotik dirençli *A. baumannii* nozokomiyal enfeksiyon etkeni de olabilmektedir. Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi YYBÜ'ndeki *A. baumannii* salgını, kaynak tespiti ve *A. baumannii* enfeksiyonu geçiren bebekler analiz edilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi YYBÜ'nde 12/06/2009-10/09/2009 tarihleri arasında 18 yenidoğan *A. baumannii* enfeksiyonu tanısı ile izlendi. Bebeklerin demografik özellikleri hasta dosyalarından öğrenildi. Salgın sırasında 48 saatten daha uzun süre YYBÜ'de izlenen bebeklerde enfeksiyon gelişmişti. Hasta bebek; trakeal aspirat, kan veya beyin omurilik sıvısında (BOS) *A. baumannii* üretilen, klinik olarak pnömoni veya sepsis bulguları olan yenidoğanlar olarak tanımlandı. *A. baumannii* enfeksiyonu ile takip edilen bebekler YYBÜ içerisinde izole edildi. Üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına dirençli *A. baumannii* suşları çoklu antibiyotik direncine sahip olarak kabul edildi (7). Hastalardan alınan kan ve BOS kültür örnekleri Bactec Ped Plus şişelerine alınarak BACTEC 9240 (Becton Dickinson, ABD) cihazında çalışıldı. Bu sistemle üreme olan örneklerde antibiyotik duyarlılık testleri, Vitek 2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatik sistemiyle yapıldı. Kaynak tespiti için tüm ortam, tıbbi cihazlar ve çalışanlardan kültür alındı.

BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca YYBÜ'nde takip edilen toplam 171 bebekten 18'inde *A. baumannii* üremesi oldu ve enfeksiyon sıklığı %10.5 olarak belirlendi. Çalışma süresinde ölen 21 hastadan 10'u *A. baumannii* enfeksiyonuna bağlı kaybedildi. Olguların klinik özellikleri Tablo I'de, invaziv girişim sıklığı Tablo II'de verilmiştir. Hastaların 14'ü (%77.8) prematüre olup 11'inin (% 61.1) doğum ağırlığı (DA) <1500 g'di. *A. baumannii* enfeksiyonu gelişen hastaların yatış tanıları sırasıyla dokuz hastada prematürite ve respiratuvar distress sendromu; iki hastada prematürite ve yenidoğanın geçici takipnesi; bir hastada prematürite-SGA ve hipoglisemi; bir hastada prematürite-Down sendromu ve yenidoğanın geçici takipnesi; bir hastada Carmy sendromu-SGA ve yenidoğanın geçici takipnesi; bir hastada primer pulmoner hipertansiyon; bir hastada ağır perinatal asfiksi; bir hastada konjenital hidrosefali ve yenidoğanın geçici takipnesi; bir hastada yenidoğanın geçici takipnesiydi.

A. baumannii enfeksiyonu nedeniyle ölen hasta sayısı 10'du (%55.5). Bunlardan sadece iki bebek prematüre değildi (bir bebek Carmy sendromu, bir bebek primer pulmoner hipertansiyon tanısı almıştı). Ölen bebeklerden yedisinin (%70) DA <1500 g ve beş bebeğin DA <1000 g'di. Üç bebeğin DA 1500 g'ın üzerinde olup bir hastaya Carmy sendromu (DA: 2000 g), bir hastaya primer pulmoner hipertansiyon (DA: 2500 g), bir hastaya Down sendromu (DA: 1720 g) tanıları konulmuştu. Kan ve BOS kültüründe üreme olan hastaların %80'i kaybedildi.

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellik	Sonuç
Gestasyonel yaş (hafta) (Ortalama ± SD*)	31.5±5.1 (25- 39)
Doğum ağırlığı (g) (Ortalama ± SD)	1717.8±892.5 (720- 3400)
Erkek/ Kız (%)	11 (61.1) / 7 (38.9)
Doğum şekli, vajinal yol/sezaryen (%)	3 (16.7) / 15 (83.3)
Doğum yeri OMÜ†/Dış merkez (%)	10 (55.6) / 8 (44.4)
Yatış süresi (gün) (min-max)	29±23.1 (3-90)

SD:** *Standart deviasyon,* †OMÜ:** *Ondokuz Mayıs Üniversitesi*

Tablo II: Hastalarda invaziv girişim sıklığı.

İnvaziv girişim	n (%)
Endotrakeal entübasyon (%)	18 (100)
Umblikal ven kateteri + (%) / - (%)	16 (88.9) / 2 (11.1)
Ventilatör ilişkili pnömoni + (%) / - (%)	15 (83.3) / 3 (16.7)
Üreme zamanı (gün) (ort±SD)	9.3 ± 5.2 (3- 24)

***SD:** *Standart deviasyon.*

Beş hastada (%27.8) kan ve BOS, 10 hastada (%55.6) trakeal aspirat, 2 hastada (%11.1) trakeal aspirat ve kan, bir hastada (%5.5) kan kültüründe üreme oldu. Hastaların bulgularının ortaya çıkış zamanı ortalama 9.3±5.2 (3-24) gündü. İki hastada (%11.1) karbapenem hassasiyeti varken, 16 hastada (%88.9) sadece colistimethate sodium (Colomycin®) (çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*) hassasiyeti tespit edildi. Colistimethate tedavisi uygulanan 12 hastanın sekizine (%66.7) inhaler (2x500.000 IU), dördüne (%33.3) hem intravenöz (3 dozda, 62.500 IU/kg/gün) hem inhaler tedavi uygulandı. Ölen hastaların altısında (%33.3) kan ve/veya BOS kültürlerinde üreme olduğu hastalar kaybedildikten sonra öğrenildiğinden, bu olgulara colistimethate tedavisi verilemedi. Colistimethate tedavisi uygulanan tüm hastaların tedavi süresince böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlendi. Hiçbir hastada tedaviye bağlı yan etki gözlenmedi.

Salgın nedeniyle enfekte / kolonize olan tüm hastalar izole edildi. Çalışanlardan alınan el kültürlerinde üreme olmadı. Surveyans çalışmalarında mekanik ventilatör nemlendiricileri ve oksijen manometrelerindeki suların kaynak olduğu belirlendi. Servise 10 gün boyunca yeni hasta yatışı durduruldu ve Eylül ayı sonunda salgın sonlandı.

TARTIŞMA

Çoklu ilaç direncine sahip A. baumannii 1980'lı yıllardan beri YYBÜ'lerindeki salgınlarda etken olarak izole edilen ve mortaliteyi arttıran nozokomiyal bir patojendir (8-9). Literatürde neonatal sepsiste *A. baumannii* kan kültür pozitifliğinin %8–22 oranında olduğu bildirilmiştir (10-11). *A. baumannii* enfeksiyonun mortalitesi %13.9-83 olarak çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (12). Prematüre doğum önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (13). Hastalarımızın %77.8'inin prematüre, %61.1'inin DA <1500 g'dı ve çalışmada on bebek (%55.5) kaybedildi. Mahich S ve arkadaşlarının yaptığı Hindistan'dan yakın zamanda bildirilen bir çalışmada, *A. baumannii* enfeksiyonuna bağlı mortalite çalışmamıza benzer şekilde %62.8 olarak bildirilmiştir (10). Ancak, bu çalışmadan farklı olarak preterm bebek oranı %46.5 olarak bildirilmiş olup, bu çalışma mortalitesinden (%77.8) daha düşüktür (2). Çalışmada ölen bebeklerden yedisi (%70) çok düşük doğum ağırlıklıydı (DA <1500 g). Buradan anlaşılacağı üzere prematüre bebeklerin cilt ve gastrointestinal sistem bariyerlerinin yetersiz oluşu, bağışıklık sistemlerinin immatür oluşu, yapılan girişimler ve hastanede uzun yatış süreleri nozokomiyal enfeksiyonlar için risk oluşturmaktadır (3,11). Kan ve BOS kültüründe üreme olan hastalarda mortalite oranı %80 olarak belirlendi. Beş (%27.8) hastada kan ve BOS, 10 (%55.6) hastada trakeal aspirat, iki (%11.1) hastada trakeal aspirat ve kan, bir (%5.5) hastada kan kültüründe üreme olduğu saptandı.

A. baumannii çoklu ilaç direnci geliştirdiği için değişik antibiyotik kullanımı gereksinimi olmaktadır (13). Son yıllarda üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemlerin gereğinden fazla ve uzun süreli kullanımının, antibiyotik direncini arttırdığı bildirilmiştir (14). Çoklu ilaç direnci olmayan *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler ilk tercihtir. Çoklu ilaç direnci söz konusu olduğunda ise antibiyogram sonucuna göre antibakteriyel tedavi düzenlenir. Çalışmamızda iki hastadan alınan kültür antibiyogramlarında karbapenem hassasiyeti varken, 16 (%88.9) hastada sadece colistimethate (Colomycin®) (çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*) duyarlılığı vardı. Colomycin® tedavisi uygulanan 12 hastanın sekizine (%66.7) inhaler (2x500.000 IU), dördüne (%33.3) hem intravenöz (3 dozda, 62.500 IU/kg/gün) hem inhaler tedavi uygulandı. Colomycin® tedavisi sırasında tüm hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlendi, hiçbir hastada tedavi süresince ilaca bağlı yan etki gözlenmedi.

Bu salgın ünitedeki ilk *A. baumannii* salgındı. Literatürdeki salgınlarda ünite personelinin yanı sıra, musluk, tıbbi aletler, nemlendiricileri, mekanik ventilasyon gereçleri ve klimalar kaynak olarak saptanmıştır (15). El hijyenine dikkat edilmemesi bulaş riskini arttırır (16). Ünitemizdeki salgında da mekanik ventilatör nemlendiricilerindeki ve oksijen manometrelerindeki sular kaynak olarak belirlendi. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde mortalite oranı yüksek olan bu mikroorganizma kaynağının belirlenmesi ve servise yeni yatışların durdurulması salgını sonlandırmıştır.

Sonuç olarak çoklu ilaç direncine sahip *A. baumannii* suşları YYBÜ'lerinde, özellikle prematüre bebeklerde ciddi nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. Hastalara bakım verirken enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı, ortam, kullanılan alet ve cihazların temizliğine dikkat edilmeli, uzun süreli ve gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:217-24.
2. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. Lancet 2005; 365:1175-88.
3. Goldmann DA, Freeman J, Durbin WA, Jr. Nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1983;147:635-41.
4. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill 2008;13:19045.
5. Touati A, Achour W, Cherif A, Hmida HB, Afif FB, Jabnoun S, et al. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit: Antimicrobial susceptibility and genotyping analysis. Ann Epidemiol 2009;19: 372-8.
6. Huang Y, Hiu L, Wu T, Leu HS, Hsieh WS, Chang TM, et al. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteriemia in a neonatal intensive care unit: clinical implications and genotyping analysis. Pediatr Infect Dis J 2002;21:1105-9.
7. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii.* Clin Infect Dis 2003;36:1268-74.
8. Simmonds A, Munoz J, Rosenfeld- Aguero M, Carbonaro C, Montecalvo M, Clones B, et al. Outbreak of *Acinetobacter* infection in extremely low birth weight neonates. Pediatr Infect Dis J 2009;28: 210-4.
9. Al Jarousha AM, El Jadba AH, Al Afifi AS, El Qouqa IA. Nosocomial multidrug-resistant *A. baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. Int J Infect Dis 2009; 13:623-8.
10. Chaurasia S, Sivanandan S, Agarwal R, Ellis S, Sharland M, Sankar MJ. Neonatal sepsis in South Asia: huge burden and spiralling antimicrobial resistance. BMJ 2019; 364:k5314.
11. Chatterjee S, Datta S, Roy S, Ramanan L, Saha A, Viswanathan R, Som T, Basu S Carbapenem Resistance in Acinetobacter baumannii and Other *Acinetobacter spp.* Causing Neonatal Sepsis: Focus on NDM-1 and Its Linkage to ISAba125. Front Microbiol 2016; 7:1126.
12. Swati Mahich, Suresh Kumar Angurana, Renu Suthar, Venkataseshan Sundaram, Vimal Singh Munda, Vikas Gautam. *Acinetobacter* Sepsis Among Out-born Neonates Admitted to Neonatal Unit in Pediatric Emergency of a Tertiary Care Hospital in North India. Indian J Pediatr 2020: 1–7.
13. Amira M. Sultan, Wael A. Seliem Identifying Risk Factors for Healthcare-Associated Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit. Sultan Qaboos Univ Med J 2018;18: e75–e80.
14. Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: S201-6.
15. Cefai C, Richards J, Gould FK, McPeake P. An outbreak of *Acinetobacter* respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilatory equipment. J Hosp Infect 1990;15:177-82.
16. Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou ML, Vieu JF. Epidemiology of nosocomial infections due to *Acinetobacter calcoaceticus*. J Hosp Infect 1987;10: 105-13.

Evaluation of Etiological Causes of Hematuria in Children

Çocukluk Çağı Hematüri Olgularında Etiyolojik Nedenlerin İncelenmesi

Mehmet Emre ARI[1], Sare Gulfem OZLU[2], Gulay DEMIRCIN[3], Aysun CALTIK YILMAZ[4], Ozlem AYDOG[5], Mehmet BULBUL[6]

[1]Mehmet Emre ARI; University of Health Sciences, Dr Sami Ulus Childrens and Maternity Training and Research Hospital; Department of Pediatric Cardiology, Ankara, Turkey
[2]Ankara Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Turkey
[3] TOBB ETU University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Turkey
[4] Keçiören Training and Research Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Turkey
[5] Ondokuz Mayıs University, Faculty Of Medicine Department of Pediatric Nephrology, Samsun, Turkey
[6] University of Health Sciences, Dr Sami Ulus Childrens and Maternity Training and Research Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: Hematuria is an important and common sign of urinary system diseases in children. Careful assessment is needed for definitive diagnosis and appropriate management. In this study we aimed to investigate the demographic and clinical characteristics of patients who were admitted to our pediatric nephrology clinic with hematuria and to determine the features that will guide the diagnosis.

Material and Methods: Medical charts of 370 patients who were referred to our clinic in a period of four years with gross/macroscopic or microscopic hematuria were evaluated retrospectively. Demographical data, clinical and laboratory findings, imaging modalities and diagnosis of the patients were investigated.

Results: Of the patients 195 (52.7 %) were boys and 175 (47.3%) were girls and the majority of the patients were in the age group of 6-10 years. Two hundred and thirty-four (%63.2) of the patients had macroscopic hematuria and 44 (15.3 %) had glomerular hematuria. Non-glomerular causes were found to be significantly higher among patients with macroscopic hematuria (p=0.002). Acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) formed the most of glomerular hematuria and urinary system infections formed the large number of non-glomerular hematuria causes respectively.

Conclusion: This study suggests that a careful history, detailed physical examination and clinical evaluation may elucidate the etiology in most of the patients with hematuria. Advanced imaging modalities and renal biopsy are indicated only in selected cases.

Key Words: Childhood, Etiology, Hematuria

ARI ME :0000-0001-7932-1074
OZLU SG :0000-0002-9609-1511
DEMIRCIN G :0000-0003-2433-6644
CALTIK YILMAZ A :0000-0003-0774-4419
AYDOG O :0000-0002-3117-5968
BULBUL M :0000-0001-9007-9653

Conflict of Interest / *Çıkar Çatışması*: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethics Committee Approval / *Etik Kurul Onayı*: The study was approved by the hospital academic board.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: *ARI ME: Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar, ***OZLU SG:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***DEMIRCIN G:*** Planning methodology to reach the Conclusions, Planning methodology to reach the Conclusions, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***CALTIK YILMAZ A:*** Planning methodology to reach the Conclusions, Planning methodology to reach the Conclusions, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***AYDOG O:*** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***BULBUL M:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study., Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Ari ME, Ozlu SG, Demircin G , Caltik Yilmaz A, Aydog O, Bulbul M. Evaluation of Etiological Causes of Hematuria in Children. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:480-487.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:
Sare Gulfem OZLU
Ankara Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine
Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Turkey
E-posta: saredr@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 27.07.2019
Accepted / Kabul tarihi : 11.11.2019
Online published : 24.03.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.597567

ÖZ

Amaç: Hematüri çocuklarda üriner sistem hastalıklarının önemli bir bulgusudur. Altta yatan ciddi hastalıkların belirtisi olabileceğinden ayırıcı tanı için dikkatli bir değerlendirme ve iyi bir klinik yaklaşım gerektirmektedir. Bu çalışmada pediatrik nefroloji kliniğimize hematüri nedeni ile başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve tanıya yol gösterecek özelliklerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, kliniğimizde makroskopik ve/veya mikroskopik hematüri nedeniyle izlenmiş olan 370 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirilerek gerçekleştirildi. Hastaların demografik verileri,laboratuar sonuçları ve klinik bulguları, görüntüleme tetkikleri ve nihai tanıları araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 195'i (%52.7) erkek, 175 (%47.7)'si kızdı ve çoğunluğu 6-10 yaş grubunda yer almaktaydı. Hastaların 234'ü (%63.2) makroskopik hematüri ile başvururken, 44'ünde (%15.3) glomerüler hematüri saptandı. Makroskopik hematüri grubunda non-glomerular nedenler anlamlı olarak yüksek bulundu. Glomerüler hematüri nedenleri arasında ülkemizde halen yaygın olarak saptanan akut poststreptokokkal glomerülonefrit (APSGN), non glomerüler nedenlerden de üriner sistem enfeksiyonu en yüksek oranda görülen hastalıkları oluşturmaktaydı.

Sonuç: Bu çalışma dikkatli bir öykü, ayrıntılı fizik muayene ve klinik değerlendirme ile hematüri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda etiyolojinin aydınlatılabileceğini göstermektedir. İleri görüntüleme tetkikleri ve renal biyopsi sadece seçilmiş vakalarda endikedir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk Çağı, Etiyoloji, Hematüri

INTRODUCTION

Hematuria is one of the most common causes of pediatric nephrology consultation in childhood clinical practice. It is defined as the presence of blood in urine and is classified as microscopic or gross. Microscopic hematuria is defined as the presence of 3-5 erythrocytes per high power field or microliter of urine and its prevalence is 0.5-2 % among children and adolescents. Gross hematuria is discoloration of urine due to the presence of blood and its prevalence is approximately 0.1% in children (1-5).

Hematuria may originate from upper or lower urinary tract. Upper urinary tract sources are glomerulus, tubular system or interstitium. Pelvicaliceal system, ureter, bladder or urethra are the sources of hematuria from lower urinary tract (2). In children glomerular sources are more commonly observed than the sources from lower urinary tract. The major glomerular causes of hematuria are APSGN, IgA nephropathy, thin basement membrane nephropathy (TBMN) and Alport syndrome while the major non-glomerular causes are urinary tract infections, hypercalciuria and stone disease.

Differential diagnosis of hematuria may be established with detailed history, physical examination and routine laboratory tests. Kidney biopsy is indicated for selected cases (3). We retrospectively evaluated the patients who had been followed up for gross or microscopic hematuria in our pediatric nephrology clinic.

MATERIALS and METHODS

Medical charts of 370 patients who were referred to our clinic in a period of four years with gross or microscopic hematuria were evaluated retrospectively. Demographical data of the patients, beginning and duration of the signs and symptoms, history of upper respiratory tract infection or trauma was obtained from the hospital records. Parental consanguinity, family history of chronic kidney disease (CKD), hematuria, Alport syndrome, IgA nephropathy and nephrolithiasis were recorded. Medical charts of the patients were also carefully reviewed for clinical features as hypertension, edema, rashes and upper respiratory tract infection (URTI). The study was approved by the hospital academic board.

Microscopic examination of the patients was done after centrifugation (with a rpm of 3000 for 3 minutes) and presence of five or more erythrocytes was defined as hematuria.

Routine urine examination, whole blood count, renal function tests and electrolytes, coagulation profile, complement levels, immune-globulins, hepatitis markers, anti-streptolysin O titers, throat and urine culture were obtained for every patient. Renal ultrasound was also performed. Antinuclear antibodies, anti-double stranded DNA antibodies; peripheral and cytoplasmic nuclear antibodies were investigated in selected patients. Computerized tomography and arteriography were performed when indicated. Ophthalmological and audiometric examination was carried out in patients who had family history of chronic kidney disease, Alport syndrome, hematuria, deafness and/or ophthalmological problems. Renal biopsy was considered for selected cases as unidentified gross hematuria suggesting a glomerular disease, recurrent gross hematuria, microscopic hematuria with a family history of hematuria or renal disease and microscopic hematuria with proteinuria.

Family members of the patients were also evaluated for microscopic hematuria.

Patients were divided into three groups according to the clinical presentation of hematuria: *Gross or macroscopic hematuria* was defined as hematuria visible to the naked eye; a*symptomatic isolated microscopic* hematuria was defined as hematuria without any other signs or symptoms and *symptomatic microscopic hematuria* as hematuria accompanied by variable clinical signs.

Glomerular hematuria was defined by clinical and laboratory features as presence of hypertension, edema, systemic

symptoms; and presence of red blood cell casts and distorted red blood cells with a ratio of more than 20 %; and proteinuria more than >2 + on dipstick evaluation respectively.

Glomerular, non-glomerular and idiopathic causes of hematuria were recorded.

Patients were classified into five groups according to their age as group 1: 0-2 years of age, group 2: 3- 5 years of age, group 3: 6-10 years of age, group 4: 11- 15 years of age and group 5: 16 years of age and above.

We investigated whether there was any difference according to age and sex and age groups by gender in hematuria. The relationship between age, sex, hematuria pattern and course, and causes of hematuria were also evaluated.

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed using the 'SPSS for Windows 15.0' package program (SPSS 'Statistical Package of Social Sciences' Inc., Chicago IL). The data obtained from the measurements were expressed as mean and standard deviation values; categorical data (sex, disease, etiologic group, etc.) was expressed according to the frequency (percent). Statistical evaluations were performed with a chi-square test and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Three hundred and seventy patients were admitted to our nephrology clinic with hematuria in a period of four years. Mean age of the patients was 7±3.5 years (4 months -17 years). One hundred and ninety-five of the patients (52.7%) were boys and 175 (47.3%) were girls. Although the number of boys with hematuria was greater than girls; there was not a significant difference between the two groups (p= 0.298).

When evaluated according to age, hematuria was more common in the age group of 6-10 years (p=0.001) and when evaluated according to gender to age it was more common among boys aged between 11 and 15 years old (p=0.019). Table I summarizes the distribution of the patients according to the age groups.

The most common presenting feature was red colored or brown/tea colored urine (63.2%). Abdominal pain (20.5%), dysuria (16.5%) and fever (13%) were also frequent symptoms at admission. In 39 (10.5%) of the patients' hematuria was incidentally detected. Presenting symptoms are summarized in Table II.

Table I: Age groups of the patients.

Age groups (years)	Number of the patients	Percentage of the patients (%)
0-2	27	7.3
3-5	111	30
6-10	164	44.3
11-15	63	17
≥16	5	1.4

Table II: Presenting signs and the symptoms of the patients.

Symptoms	n	%
Tea/brown or red colored urine	234	63.2
Abdominal pain	76	20.5
Dysuria	61	16.5
Fever	48	13.0
Vomiting	29	7.8
Frequent urination	26	7.0
Loin pain	25	6.8
Swelling	17	4.6
Sore throat	12	3.2
Urinary incontinence	11	3.0
Diarrhea	10	2.7
Cough	8	2.2
Arthalgia	1	0.3
Rash	1	0.3
Epistaxis	1	0.3
Incidentally detected hematuria	39	10.5

On physical examination upper respiratory tract infection (URTI) signs were most frequently detected features. Edema, hypertension and rash were observed with a frequency of 3%, 0.8% and 0.5% respectively. Ocular anomalies irrelevant with Alport syndrome were detected in two of the 55 patients who underwent ophthalmological examination. Deafness was detected in three of the 58 patients and one of them was diagnosed with Alport syndrome.

Thirty-seven of the patients (10 %) had parental consanguinity. Family history of kidney disease existed in 147 (39.7%) of the patients and the most common disorder was urolithiasis (Table III).

Two hundred and thirty-four of the patients (63.2%) were admitted with macroscopic hematuria. Microscopic examination

Table III: Kidney diseases detected in family members.

Renal diseases	n	%	Relatives		
			1st degree	2nd degree	3rd degree
Urolithiasis	106	72.1	60	40	6
CKD	34	23.1	8	20	6
Unknown etiology	2	1.3	1	1	-
Alport disease	1	0.6	-	1	-
Others*	4	2.7	2	2	-
Total	147	100	71	64	12

CKD: *Chronic kidney disease* ****:*** *Familial mediterranean fever, Behçet's disease, Renal cell carcinoma*

Table IV: Laboratory parameters at admission.

Parameters	n	%
Anemia	51	14.4
Thrombocytopenia	2	0.6
Elevated BUN levels	9	2.7
Elevated creatinine levels	8	2.4
Hypoalbuminemia	56	17.9
Prolonged PT	7	3.7
Prolonged aPTT	3	1.6
Low C3	28	10.6
Low C4	3	1.1
Elevated ASO	32	17.2
Positive throat culture	17	9.7
Positive urine culture	61	17.9

n: *number,* ***BUN:*** *blood urea nitrogen,* ***PT:*** *prothrombin time,* ***APTT:*** *activated partial thromboplastin time;* ***C3:*** *complement factor 3;* ***C4:*** *complement factor 4;* ***ASO:*** *antistreptolysin O*

Table V: Ultrasound findings.

Findings	n	%
Normal	183	56.7
Hydronephrosis	40	12.4
Increased echogenicity	29	9
Microlithiasis	25	7.7
Urolithiasis	23	7.1
Cystitis	15	4.6
Congenital abnormalities	5	1.5
Decreased kidney size	2	0.6
Cyst	2	0.6
Renal hematoma	1	0.3

revealed that 208 (63.2%) of the patients had isomorphic, 81 (21.9%) had dysmorphic and 81 (21.9%) had mixed types of erythrocytes. Accompanying laboratory findings were pyuria in 52 patients (14.1%), non-nephrotic range proteinuria in 63 patients (17%) and nephrotic range proteinuria in two of the patients (0.5%).

Urine calcium to creatinine ratio was high in 50 patients (15.4%) and uric acid to creatinine ratio was high in 4 patients (2.2 %). Timed urine collection was carried out for 77 patients and 35 of them (45.5%) had hypercalciuria and 2 of them had hyperoxaluria with hypercalciuria. Thirty-two of the patients (11.1%) had urolithiasis. Forty percent of the patients with hypercalciuria and 43.7% of the patients with urolithiasis had a family history of stone disease. Although patients who had a family history of stone disease had a higher rate of urolithiasis and hypercalciuria this did not reach a statistically significant state (p=0.07 and p= 0.17 respectively)

Table VI: Renal biopsy results.

Findings	n	%
Alport syndrome	6	28.5
IgA nephropathy	3	14.2
Normal	3	14.2
MPGN	2	9.5
Crescentic glomerulonephritis	2	9.5
Non spesific findings	2	9.5
APSGN	1	4.7
PAN	1	4.7
TBMD	1	4.7

n: *number,* ***IgA:*** *Immunoglobulin A,* ***MPGN:*** *Membranoproliferative glomerulonephritis,* ***TBMD:*** *Thin Basement Membrane Disease,* ***APSGN:*** *Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis,* ***PAN:*** *Polyarteritis nodosa*

Hypocomplementemia is an important clue for diagnosis and it was observed in 31 of the patients (8.2%). Laboratory features of the patients are summarized in Table IV.

Ultrasound was performed for 323 patients (87.3%) and pathological findings were detected in 140 (43.3%) of them. Hydronephrosis, hyperechogenic kidneys, microlithiasis and urolithiasis were the most common features (Table V). Doppler ultrasonography was carried out in 40 patients and revealed nutcracker syndrome in two patients.

Computed tomography was performed for only two patients and perirenal haematoma secondary to trauma was detected in one patient and obstruction of superior mesenteric artery was detected in the other one. Magnetic resonance angiography revealed minimal obstruction in left renal vein at the level of superior mesenteric artery in one patient. Intravenous pyelography was performed in 23 patients and urolithiasis was detected in two (8.7%), hydronephrosis in 3 (13%) and vascular compression in 2 (8.7%) of the patients respectively.

Twenty-one patients out of 370 had undergone renal biopsy. The most common disease diagnosed by biopsy was Alport syndrome. IgA nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and crescentic glomerulonephritis were the other common disorders detected by renal biopsy (Table VI).

Patients were divided into three groups according to the source of hematuria as glomerular, non-glomerular and idiopathic. Hematuria was non-glomerular in origin in most of the cases with a ratio of 72.4% and in glomerular origin with a ratio of 15.3 %. In 35 of the patients (12.2%) there was not any identifiable cause and they were classified as idiopathic hematuria. The most common underlying disease was urinary tract infection in 21.2 % of the patients. Crystalluria (hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria) and urolithiasis were also common etiological factors for hematuria (Table VII). Eighty-three of the patients lost follow up so we could not be able to identify their diagnosis.

Table VII: Diagnosis of the patients.

Diagnosis	n	%
GLOMERULAR DISEASES	**44**	**15.3**
Primary Glomerular Diseases	**14**	**4.8**
Alport Syndrome	6	2.1
IgA Nephropathy	3	1
MPGN	2	0.7
Crescentic glomerulonephritis	2	0.7
TBMD	1	0.35
Secondary Glomerular Diseases	**30**	**10.5**
APSGN	23	8
FMF	5	1.7
PAN	1	0.35
HSP	1	0.35
NON-GLOMERULAR DISEASES	**208**	**72.4**
Urinary Tract Infections	61	21.2
Urolithiasis	32	11.1
Crystalluria	38	13.2
hypercalciuria	29	10.1
hyperuricosuria	4	1.4
hyperoxaluria	3	1
hypercalciuria and hyperoxaluria	2	0.7
Anatomic defects	37	12.9
Hydronephrosis	27	9.4
Bifid renal pelvis	3	1
Cortical cyst	2	0.7
Nutcracker syndrome	2	0.7
Vesicoureteral reflux	1	0.35
Urachus cyst	1	0.35
Hypoplastic kidneys	1	0.35
Coagulopathies	9	3.1
Others	31	10.8
Hemodynamic factors due to infections	24	8.4
Hemorrhagic cystitis	3	1
Secondary to growth hormone therapy	1	0.35
Neuroblastoma	1	0.35
Renal heamatoma secondary to trauma	1	0.35
Hemodynamic factors secondary to cardiac diseases	1	0.35
IDIOPATHIC	**35**	**12.2**
TOTAL	**287**	**100**

n: *Number;* ***IgA:*** *Immunoglobulin A,* ***MPGN:*** *Membranoproliferative glomerulonephritis,* ***TBMD:*** *Thin Basement,* ***APSGN:*** *Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis,* ***FMF:*** *Familial Mediterranean Fever,* ***PAN:*** *Polyarteritis Nodosa,* ***HSP:****Henoch Schonlein Purpura*

Table VIII: Number and percentage of the patients according to the type of hematuria.

Type of hematuria	n	%
Asymptomatic microscopic hematuria	39	10.6
Symptomatic microscopic hematuria	97	26.2
Macroscopic hematuria	234	63.2
Total	370	100.0

When the diagnoses were evaluated according to gender, glomerular diseases were most commonly observed among boys (18.3%) and urinary tract infections were more frequently observed among girls (27.6%) did not show any statistical significance" (p=0.057). Urolithiasis was the most common cause of hematuria in the age group of 0-2 years and it was detected in 8 of the patients (34.8%). In the age groups of 3 to 5 and 6 to 10 years urinary tract infections were the most frequent etiological factors (24 patients: 27.6% and 28 patients: 22%, respectively). Between the ages 11 to 16 years glomerular diseases were the most common cause of hematuria (10 patients, 21.3%). Because the number of the patients in each

age group was relatively limited, we could not compare the significance of this difference.

Among the patients who were presented with macroscopic hematuria non-glomerular causes were more commonly detected (p=0.000). Fifty-three out of 234 patients with macroscopic hematuria lost follow up; urinary tract infections were the most common (26 %) diagnosis among the remaining 181 patients with macroscopic hematuria.

Symptomatic microscopic hematuria was detected in 97 (26.2%) of the patients and asymptomatic microscopic hematuria was in 39 of the patients (10.6 %) (Table VIII). Glomerular diseases were the most common features in symptomatic group and urinary tract infections and urolithiasis were in the asymptomatic group.

DISCUSSION

In this report we evaluated 370 patients who were presented to our pediatric nephrology clinic with gross or microscopic hematuria. Gross hematuria is an important health concern for families and causes them to seek medical care immediately. Microscopic hematuria is often detected incidentally or during school or community screening programs and it is in fact much more common than gross hematuria (1, 6-7). In our study, gross hematuria was more frequent than microscopic hematuria (63.2 % versus 36.8 %) and this was attributed to the anxiety of families and their immediate attempt to search medical care as mentioned above.

Contrary to previous studies which reported that hematuria was not specific for a particular age group, we detected that it was more frequently observed between age group 6 and 10 years (8). It was also more common among boys aged between 11 and 15 years old. This difference with previous studies may be related with the design of our study; we evaluated the patients who were referred to our clinic so this may not reflect the actual distribution of age.

A thorough history and physical examination is crucial to establish a differential diagnosis of hematuria. Exercise induced hematuria, urogenital trauma and coagulation deficiencies are easily detected by a careful history (1, 9). Existence of upper respiratory tract infection in the previous history may be suggestive of glomerulonephritis (4, 10). In according to this statement, a significant amount of our patients had URTI prior to hematuria (24.3%); among them 18 (24%) had various type of glomerulonephritis and 11 (14.6%) had APSGN.

Family history of kidney disease is another important clue for diagnosis; nephrolithiasis, hereditary nephropathies, thin basement membrane disease and polycystic kidney disease are common causes of familial hematuria. In addition, presence of renal insufficiency, congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT), urolithiasis, Alport syndrome and IgA nephropathy should be sought (9,10). In this report 147 of the patients had (39.7%) a family history of kidney disease and urolithiasis was the most common feature (106 patients, 28.6 %). Patients who had family history of urolithiasis had a higher rate of stone disease and hypercalciuria but this did not reach a statistically significant state (p=0.07 and p=0.17 respectively). Although conflicting results exist in the literature (11, 12), we think that patients with a positive history of stone disease or hypercalciuria should be more carefully investigated in the highlight of our findings.

Careful physical examination should be carried out for patients with hematuria. Presence of hypertension, rash, abdominal mass, edema should be investigated. In patients whom particularly Alport syndrome is considered ophthalmological and audiological consultations should be repeated (13).

On laboratory evaluation microscopic examination of urine is the first step to confirm the presence and morphology of red blood cells (3,9,10). Presence of 75-80% or more dysmorphic erythrocytes is highly suggestive of glomerular hematuria. A significant relationship with the morphology of erythrocytes and glomerular or non-glomerular diseases was detected in this report (p=0.000). Microscopic examinations were carried out with a conventional optical microscope. Although there are contradictions in the use of conventional optical microscopy to assess the origin of hematuria recent reports revealed that it is possible to identify the morphology of erythrocytes either by conventional optical microscope or phase-contrast microscopy (14). Proteinuria; especially nephrotic range proteinuria may also be suggestive of glomerular diseases (10,15). Renal biopsy may be considered earlier in this group of patients (15). In this report 63 of the patients (17%) had non-nephrotic range and 2 (0.5%) of them had nephrotic range proteinuria. Glomerular causes were detected in 23 and non-glomerular causes were detected in 36 of these patients. We could not be able to define the origin of hematuria in the other four patients. Non-nephrotic range proteinuria with hematuria in non-glomerular disorders may be explained by the hemolysis of erythrocytes in urine (3, 10).

Compromised kidney function tests are more commonly observed in glomerular hematuria than non-glomerular hematuria (15). We detected elevation in serum BUN and creatinine levels in 15.9% of patients with glomerular hematuria and 1% of non-glomerular hematuria at admission. Hypocomplementemia may also be another important clue for glomerular hematuria. Patients with APSGN, C3 glomerulopathy, SLE and shunt nephritis may present with hypocomplementemia and hematuria (3,15). APSGN was detected in 23 and MPGN was detected in 3 out of 31 of our patients with hematuria and hypocomplementemia in accordance with previous reports (16).

When clinical findings suggest a non-glomerular source of hematuria imaging modalities may be used preferentially in the investigation of hematuria, ultrasonography, renal doppler

ultrasonography, intravenous urography, multidetector computed tomography are the main techniques to evaluate non-glomerular hematuria both for children and adults (18-21). Conventionally traditional radiography has been used to detect nephrolithiasis but nowadays it is mostly replaced by ultrasonography (18). In our study, ultrasonography was performed on 323 patients without classifying them according to presenting symptom as macroscopic or microscopic hematuria. Pathological findings were observed in 140 of the patients (43.3%) and are summarized in table IV. The most common finding was hydronephrosis; microlithiasis and nephrolithiasis were also common. Only one patient had renal mass (0.3%) on ultrasonography and he was diagnosed as neuroblastoma.

Renal doppler ultrasonography is another recommended imaging modality especially in cases of unexplained hematuria with or without abdominal pain. According to the previous reports, nutcracker syndrome (NS) is one of the leading causes of isolated hematuria in children without urinary tract infection and proteinuria and renal Doppler ultrasonography should be considered as the first screening tool for detecting NS (20, 22). Doppler ultrasonography was carried out for 40 of the patients in this study and nutcracker syndrome was diagnosed in one of them. Another patient had non-diagnostic signs of NS on Doppler ultrasonography, so diagnosis was confirmed by MR angiography. As mentioned above Park et al. (23) speculated that NS is an underestimated condition and it should be considered in children particularly with isolated hematuria. Shin et al. (22) detected NS in 60 out of the 149 patients with isolated hematuria. Although the number of NS is low in our study, in according to these reports we concluded that NS should be more carefully investigated in patients with hematuria.

Renal biopsy is indicated for selected patients with hematuria. Presence of family history of hematuria or nephritis, accompanying proteinuria, hypocomplementemia, nephrotic syndrome and hypertension, persistent microscopic hematuria or recurrent gross hematuria are common indications for renal biopsy (3,10). Twenty-one of our patients (5.6%) underwent renal biopsy in this study. Alport syndrome and IgA nephropathy was the two most common diseases diagnosed with renal biopsy. Although IgA nephropathy was the most common finding in the study of Lee at al.(14), frequency of the other diseases was similar with our report. We attributed this slight difference to the discrepancies of renal biopsy policies.

As mentioned before hematuria may be suggestive of glomerular or non- glomerular diseases. In our study glomerular hematuria was detected in 15.3% of the patients and non-glomerular hematuria was in 72.4% respectively. In 12.2% of the patients there was no identifiable causes, so this group was defined as idiopathic hematuria. These results are inconsistence with the previous reports (9,17).

Among the patients with hematuria, urinary tract infection was the most common etiology (21.2%). Crystalluria (13.2%), anatomic defects (12.9%) and urolithiasis (11.1%) were also frequently detected. There are various frequencies reported in the literature and these discrepancies in the frequency may be attributed to the heterogeneity of the study populations (17, 24, 25). Crystalluria is a striking feature in our study, the most common form was hypercalciuria (76.3%). Hyperuricosuria (10.5%), hyperoxaluria (7.9%) and hypercalciuria with hyperoxaluria (5.2%) were also detected. In a recent report by Spivacow et al. (25) reported hypercalciuria (43.5%) and hypocitraturia (31.7%) as the most common causes of asymptomatic idiopathic hematuria. They also found that although much less frequent hyperoxaluria, hypomagnesuria and hyperuricosuria may cause hematuria (25).

CONCLUSION

Hematuria is a relatively common feature in childhood. With a detailed history, physical examination and meticulous urinalysis, etiology will be identified in the most of patients. In the rest, simple laboratory and radiological examinations are compatible to establish the diagnosis. In a few patients, invasive tests such as renal biopsy may be required. The retrospective nature of the study and the fact that patients were not assessed by a single specialist were the two main limitations. Although the study was retrospective and included patients both with macroscopic and microscopic hematuria we believe that it may be informative for the common etiologies and simple diagnostic modalities of hematuria and may contribute to prevent unnecessary investigations.

REFERENCES

1. Hiren, P. Patel, John J. Bissler. Hematuria in children. Pediatric Clinics of North America 2001; 48: 6.
2. Davis ID, Avner ED. Clinical evaluation of the child with hematuria. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007:2170.
3. Yap HK, Weng Lau PY. Hematuria and Proteinuria. In: Geary D, Schaefer F (eds). Comprehensive Pediatric Nephrology. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008:179-84.
4. Tu WH, Shortliffe LD. Evaluation of asymptomatic, atraumatic hematuria in children and adults. Nat Rev Urol 2010; 7:189-94.
5. Shenay M, Webb NJA. Clinical Evaluation of the Child with Suspected Renal Disease. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Norishige Y, Emma F, Goldstein S (eds). Pediatric Nephrology; 7th ed. 2016; p.608.
6. Cho BS, Kim SD. School urinalysis screening in Korea. Nephrology (Carlton) 2007;12: S3-7.
7. Sönmez F, Yenisey Ç, Cüce D, Ülgen H. Asymptomatic hematuria, proteinuria and pyuria in school children. Med J Ege University 1997; 7:23-5.

8. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. Urology 2007; 69:166-9.
9. Youn T, Trachtman H, Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. Clin Pediatr (Phila) 2006; 45:135-41.
10. Pan CG. Evaluation of gross hematuria. Pediatr Clin North Am 2006; 53:401-12.
11. Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. Pediatrics 1998; 102:E42.
12. Stapleton FB, Roy S 3rd, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. N Engl J Med 1984 24; 310:1345-8.
13. Rheault M.N, Kashtan CE. Inherited Glomerular Diseases. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Norishige Y, Emma F, Goldstein S. Pediatric Nephrology; 7th ed 2016; p:779-795.
14. Martinez MG, dos S Silva V, do Valle AP, Amaro CR, Corrente JE, Martin LC. Comparison of different methods of erythrocyte dysmorphism analysis to determine the origin of hematuria. Nephron Clin Pract 2014; 128:88-94.
15. Wenderfer SE, Gaut JP. Glomerular Diseases in Children. Adv Chronic Kidney Dis 2017; 24:364-71.
16. Dagan R, Cleper R, Davidovits M, Sinai-Trieman L, Krause I. Post-Infectious Glomerulonephritis in Pediatric Patients over Two Decades: Severity-Associated Features. Isr Med Assoc J 2016; 18:336-40.
17. Lee JH, Choi HW, Lee YJ, Park YS. Causes and outcomes of asymptomatic gross haematuria in children. Nephrology (Carlton) 2014; 19:101-6.
18. Moloney F, Murphy KP, Twomey M, O'Connor OJ, Maher MM. Haematuria: an imaging guide. Adv Uro 2014; 2014:414125.
19. Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tractultrasonography in the evaluation of haematuria-a report of over 1,000 cases. Ann R Coll Surg Engl 2002; 84:203-5.
20. Park SJ, Oh JY, Shin JI. Diagnostic value of renal Doppler ultrasonography for detecting nutcracker syndrome in children with recurrent gross hematuria. Clin Pediatr (Phila) 2012; 51:1001.
21. O'Connor OJ, McSweeney SE, Maher MM. Imaging of hematuria. Radiol Clin North Am 2008; 46:113-32.
22. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound Pediatr 2007; 166:399-404.
23. Park SJ, Shin JI. Renal Doppler ultrasonography in the diagnosis of nutcracker syndrome. Eur J Pediatr 2013; 172:135-6.
24. Esteghamati M, Ghasemi K, Nami M. Prevalence of idiopathic hypercalciuria in children with urinary system related symptoms attending a pediatric hospital in Bandar Abbas in 2014. Electron Physician 2017; 25:5261-4.
25. Spivacow FR, Del Valle EE, Rey PG. Metabolic risk factors in children with asymptomatic hematuria. Pediatr Nephrol 2016; 31:1101-6.

Preterm Bebeklerde Antenatal Betametazon Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

The Effect of Antenatal Betamethasone Treatment On Serum Thyroid Hormone Levels of Preterm Infants

Ayşe ANIK[1], Berfu VURMAZ[2], Sercan ÖZTÜRK[3], Tolga ÜNÜVAR[4], Abdullah Barış AKCAN[1], Ahmet ANIK[4], Münevver KAYNAK TÜRKMEN[1]

[1] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
[2] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
[3] Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
[4] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın Türkiye

ÖZ

Amaç: Yenidoğan ölümleri ve ağır morbiditelerini azaltan antenatal betametazon tedavisinin preterm bebeklerdeki serum tiroid hormonlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2013-2019 yılları arasında doğan ve gebelik haftası 32 hafta ve altında olan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan toplam 156 bebek bu retrospektif çalışmaya alındı. Bebeklerin bilgilerine hastane kayıt sisteminden ulaşıldı. Bebekler hiç steroid almayan, tek doz alan ve tam doz alan olmak üzere üç gruba ayrıldı. Yaşamın 30. gününden önce bakılan tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, çoğul gebelik durumu, cinsiyet, anne yaşı, preeklampsi, erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, annede tiroid hastalığı, bebeğin hastanede kalma süresi, tiroid testi örneklem zamanı, Apgar skoru, patent duktus arteriyozus, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi ve bronkopulmoner displazi oranı açısından her üç grup arasında fark saptanmadı. Tam doz steroid alanlarda surfaktan ihtiyacı anlamlı olarak düşüktü. Serum serbest tiroksin (sT4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri açısından her üç grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada preterm bebeklerde antenatal betametazon profilaksisinin serum tiroid hormonlarına etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Antenatal, Steroid, Tiroid uyarıcı hormon, Tiroksin

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effect of antenatal betamethasone treatment on serum thyroid hormones in preterm infants.

Material and Methods: A total of 156 babies born between 2013-2019 with gestational age of ≤32 weeks were included in this retrospective study. Information of the babies was accessed from the hospital records. Infants were divided into 3 groups according to betamethasone treatment: no treatment, partial dose, and complete dose. Thyroid function tests were compared between the groups before 30th days of life.

ANIK A :0000-0002-0673-3403
VURMAZ B :0000-0003-3880-0401
ÖZTÜRK S :0000-0002-7952-5656
ÜNÜVAR T :0000-0002-5517-5030
AKCAN AB :0000-0003-0181-1166
ANIK A :0000-0002-7729-7872
KAYNAK TÜRKMEN M :0000-0001-8436-6613

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma öncesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: 2019/84 Tarih: 25.04.2019). Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *ANIK A:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirm, ***VURMAZ B:*** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, ***ÖZTÜRK S:*** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, ***ÜNÜVAR T:*** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, ***AKCAN AB:*** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, ***ANIK A:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, ***KAYNAK TÜRKMEN M:*** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Anık A, Vurmaz B, Öztürk S, Ünüvar T, Akçan AB, Anık a ve ark. Preterm Bebeklerde Antenatal Betametazon Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:488-492.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Ayşe ANIK
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
E-posta: drayseank@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 13.03.2020
Kabul tarihi / Accepted : 17.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 30.10.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.701610

Results: There was no difference between the three groups in terms of gestational age, route of delivery, birth weight, rate of multiple pregnancy, gender, maternal age, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, maternal thyroid disease, hospital stay, sampling time of serum thyroid hormones, Apgar score, patent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. The surfactant treatment was significantly low in the patients receiving complete dose of steroid. There was no difference between the three groups in terms of serum free thyroxine (fT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels.

Conclusion: It has been shown that antenatal betamethasone treatment has no effect on serum thyroid hormones in preterm infants.

Key Words: Antenatal,Steroid,Thyroid stimulating hormone, Thyroxine

GİRİŞ

Antenatal steroid (ANS) tedavisi preterm doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla sık kullanılan bir yöntemdir(1). Preterm doğumlarda ANS, başta respiratuvar distres sendromu (RDS) olmak üzere yenidoğan ölümlerinin azaltılmasında oldukça etkili bir yöntemdir (2). İleri derecede preterm doğan bebeklerin %87'sinin ANS aldığı bildirilmiştir (3). ANS tedavisinin faydası doz bağımlı olup, bu tedaviden en fazla faydayı tam doz alan bebekler görmektedir (4). Türk Neonatoloji Derneği'nin RDS ve surfaktan tedavisi rehberinde, erken doğum tehdidi olan 231/7 hafta ile 346/7 hafta arasındaki tüm gebelere ANS tedavisi önerilmektedir. Önerilen tedavi şemaları; öncelikle 24 saat arayla toplam 2 doz 12 mg intramüsküler betametazon, bu tedavi uygulanamıyor ise 12 saat arayla toplam 4 doz 6 mg intramüsküler deksametazon uygulamasıdır (5). Antenatal steroidler fetal surfaktanın yapısında bulunan fosfolipid ve protein metabolizması üzerine direkt etki göstererek akciğer matürasyonunu hızlandırırlar (6). Ayrıca steroidler fetal tiroid hormonu aktivitesini artırarak fetal akciğer matürasyonunu indirekt olarak da hızlandırabilmektedir (7).

Preterm bebeklerde tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle de geç başlangıçlı tiroid uyarıcı hormon (TSH) yüksekliği ile karakterize doğuştan hipotiroidi sık görülmektedir (8). Ayrıca preterm bebeklerde yaşamlarının ilk günlerinde hem hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin immatüritesi, hem de tiroid dışı hastalıklar nedeni ile hipotiroksinemi sıktır (9, 10). Antenatal glukokortikoidler birçok organın fonksiyonel ve morfolojik matürasyonunu hızlandırır. Prenatal glukokortikoidlerin fetal triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) sentezini artırabileceğini bildiren veriler bulunmakla birlikte, ANS tedavisinin preterm bebeklerin tiroid fonksiyonlarına etkileri iyi bilinmemektedir (11). ANS uygulanmayan, tek doz uygulanan ve tam doz uygulanan bebeklerin tiroid fonksiyonlarını inceleyen çok az sayıdaki çalışmanın sonuçları da çelişkilidir. Bu çalışmada, preterm bebeklerde antenatal steroid tedavisinin postnatal tiroid hormonlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) takip edilen, 32 hafta ve altında doğan ve medikal kayıtları eksiksiz olan bebekler alınmıştır. Çalışma öncesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: 2019/84 Tarih: 25.04.2019).

Çalışma için verileri tam olan, 2013-2019 yılları arasında YYBÜ'ne yatmış bebeklerin dosya kayıtlarından doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyeti, hastanede yatış süresi, anne yaşları, preeklampsi, erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, tiroid hastalığı gibi gebelik sorunları, Apgar skorları, surfaktan tedavileri, izlemde gözlenen patent duktus arteriyozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi morbiditeleri ve dopamin kullanımı kaydedildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak; (i) ilk 30 gün içinde konjenital hipotiroidi tanısı ile tiroksin tedavisi başlanan bebekler, (ii) çoklu konjenital anomalisi olanlar, (iii) ilk 30 gün içinde ölen bebekler ve (iv) ANS alım öyküsüne ulaşılamayan ve ilk 30 gün içinde tiroid fonksiyon testleri bakılmayan bebekler olarak belirlendi. Avrupa Çocuk Endokrinolojisi Derneği'nin uzlaşı raporu ile uyumlu olacak şekilde, TSH düzeyi 20 mIU/mL üzerinde olan veya TSH 6.5-20 mIU/mL arasında olup izlemde düşüş göstermeyen bebeklere konjenital hipotiroidi tanısı konuldu (12).

Antenatal intramüsküler betametazonu 24 saat ara ile 12 mg iki doz alanlar tam doz almış olarak kabul edildi. Bebekler antenatal betametazon tedavisine göre üç gruba ayrıldı: (i) hiç almayanlar, (ii) tek doz alanlar, (iii) iki doz alanlar. Bebekler serum serbest T4 (sT4) ve TSH düzeylerine bakılma zamanına göre üç gruba ayrıldı: (i) 7-14. günler arası, (ii) 15-22. günler arası ve (iii) 23-30. günler arası. Serum TSH düzeyi için eşik değer bebeğin doğum haftası ve kan örneğinin alındığı güne göre tanımlandı. Serum TSH için eşik değer, (i) 22-27 hafta arasında doğan bebeklerde 7-14. günler arasında ise 12.7 mIU/mL, 15-22. günler arasında ise 11.8 mIU/mL, 23-30. günler arasında ise 11.0 mIU/mL; (ii) 28-31 hafta arasında doğan bebeklerde; 7-14. günler arasında ise 10.6 mIU/mL, 15-22. günler arasında ise 9.0 mIU/mL, 23-30. günler arasında ise 8.2 mIU/mL olarak kabul edildi (13). Serbest T4 düzeyinin >0.80 ng/dL olması normal olarak kabul edildi (14).

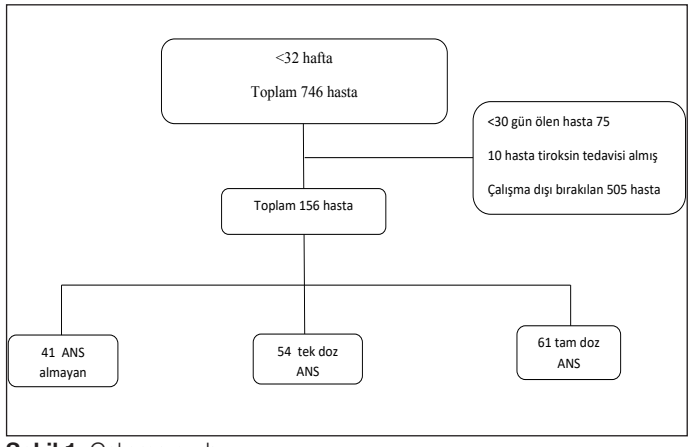
Araştırma verileri SPSS 24.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı, yüzde ve ortalama±standart sapma ile gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, diklik ve çarpıklık katsayıları ve histogram ile değerlendirildi. İstatistiksel analizde

kategorik veriler için ki-kare testleri; üç grup karşılaştırması için veriler normal dağılıma uyuyorsa tek yönlü ANOVA testi, uymuyorsa Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Ki-kare testlerinde 2x2'lik tablolarda minimum beklenen değerin 5'in altında olması halinde Fisher's Exact test, 5'in üzerinde olması halinde Pearson ki-kare değeri kullanıldı. Çok gözlü ki-kare testleri uygulanırken minimum beklenen değeri 5'in altında %20'den az göz olması halinde Pearson çok gözlü ki-kare testi, %20 veya daha fazla göz olması halinde Exact ki-kare testi kullanıldı. Tip I hata düzeyi %5 olarak belirlenmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 32 hafta ve altında doğan, kayıtları tam ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan toplam 156 bebek alındı (85 erkek, 71 kız). ANS tedavisi açısından değerlendirildiğinde bebeklerin 41'i (%26) hiç steroid almayan, 54'ü (%35) tek doz alan, 61'i (%39) tam doz alan gruptaydı (Şekil 1).

Antenatal steroid almayan, tek doz alan ve tam doz alan bebekler arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, Apgar skoru, dopamin ve surfaktan tedavileri, anne yaşı, çoğul gebelik, preeklampsi, erken membran rüptürü, koriyomaniyonit ve maternal tiroid hastalığı açısından fark saptanmadı. Tam doz steroid alanlarda surfaktan ihtiyacı anlamlı olarak düşüktü (p=0.01) (Tablo I). Surfaktan tedavisi verilen 61 hastanın ikisine (%3) üç doz, 25'ine (%41) iki doz, 34'üne ise (%56) tek doz surfaktan verilmişti. Antenatal steroid tedavisi ile bebeklerin morbiditeleri ve hastanede kalış süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo II). Antenatal steroid almayan, tek doz alan ve tam doz alan bebekler arasında sT4 ve TSH düzeyleri açısından fark saptanmadı. Benzer şekilde tiroid hormonlarının örneklem zamanı açısından her üç grup arasında fark yoktu (Tablo III).



Şekil 1. Çalışma grubu.

TARTIŞMA

Preterm bebeklerde antenatal steroid tedavisinin serum tiroid hormon düzeylerine etkisini araştıran bu çalışmada, ANS tedavisinin tiroid hormon düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Kortizol, fetal dönemde birden çok fizyolojik olay için gerekli olan ve kritik öneme sahip bir hormondur. Gebeliğin sonlarına doğru seviyesi giderek artan ve doğumdan kısa bir süre sonra en yüksek düzeye ulaşan kortizol T4'ün T3'e dönüşümünü artırır (11). Bu bilgiden yola çıkarak neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılan ANS tedavisinin, tiroid bezinin gelişimini ve tiroid hormon düzeylerini etkileyebileceği düşünülse de, bu konudaki literatür verileri çok az ve sonuçlar çelişkilidir. Hayvan çalışmalarında ANS uygulaması sonrası serum T3

Tablo I: Antenatal steroid tedavisine göre anne ve bebeklerin özellikleri.

Özellik	Almayan (n=41)	Tek Doz (n=54)	Tam Doz (n=61)	p
Bebeklerin özellikleri				
Doğum haftası	29.92 (2.33)	29,82 (2.39)	29.51 (2.07)	0.308*
Doğum ağırlığı (g)	1483.9 (447.9)	1391.9 (402.2)	1393.2 (408.9)	0.510†
Erkek cinsiyet	25 (29.4)	27 (31.8)	33 (38.8)	0.733‡
Sezaryen doğum	33 (26.8)	41 (33.3)	49 (39.8)	0.761‡
APGAR <7	3 (30)	3 (30)	4 (40)	1.000§
Dopamin tedavisi	12 (31.6)	12 (31.6)	14 (36.8)	0.830‡
Surfaktan tedavisi	19 (31.1)	25 (41)	17 (27.9)	0.017‡
Annelerin özellikleri				
Anne yaşı (yıl)	27.4 (8)	28.6 (6)	29.1 (6.6)	0.501*
Çoğul Gebelik	10 (32.3)	13 (41.9)	8 (25.8)	0.569‡
Preeklampsi	7 (20.6)	20.6 (38.2)	14 (41.2)	0.710‡
Erken membran Rüptürü	3 (13.6)	10 (45.5)	9 (40.9)	0.264§
Koriyoamniyonit	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	0.140§
Maternal tiroid Hastalığı	7 (21.9)	14 (43.8)	11 (34.4)	0.136‡

*Ortalama (standart sapma) ya da n (%), *Kruskal Wallis H Testi, †Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), ‡Çok Gözlü Pearson Ki-Kare Testi, §Exact Ki-Kare Testi*

Tablo II: Antenatal steroid uygulaması ve neonatal morbiditelerin ilişkisi.

Morbidite	Almayan (n=41)	Tek Doz (n=54)	Tam Doz (n=61)	p
Patent duktus arteriyozus				
Yok	22 (22.9)	35 (36.5)	39 (40.6)	0.857*
Var (tedavi yok)	6 (28.6)	5 (23.8)	10 (47.6)	
Var (ilaç tedavisi)	11 (31.4)	13 (37.1)	11 (31.4)	
Var (cerrahi)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
Nekrotizan enterokolit				
Yok	35 (26.5)	46 (34.8)	51 (38.6)	0.948*
Evre 1	4 (22.2)	6 (33.3)	8 (44.4)	
Evre 2-3	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	
İntraventriküler kanama				
Yok	36 (25.7)	48 (34.3)	56 (40)	0.839*
Evre 1	2 (25)	3 (37.5)	3 (37.5)	
Evre 2-3	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25)	
Prematüre retinopatisi	6 (33.3)	6 (33.3)	6 (33.3)	0.707†
Bronkopulmoner displazi	8 (30.8)	8 (30.8)	10 (38.5)	0.839†
Hastanede kalış süresi (gün)	41.5 (38.8)	41.3 (34.2)	42.5 (33.3)	0.693‡

*Ortalama (standart sapma) ya da n (%), *Exact Ki-Kare Testi, †Çok Gözlü Pearson Ki-Kare Testi, ‡Kruskal Wallis H Testi.*

Tablo III: Antenatal steroid uygulaması ve tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi.

Tiroid Fonksiyon Testleri	Almayan (n=41)	Tek Doz (n=54)	Tam Doz (n=61)	p
Serbest T4 (ng/dL)	1.1 (0.32)	1.08 (0.2)	1.07 (0.2)	0.970[1]
TSH (mIU/mL)	3.07 (2.1)	2.52 (1.47)	2.4 (1.15)	0.523[1]
Tiroid testleri bakılma zamanı (gün)	20.5 (7.8)	22.2 (6.8)	22 (7.08)	0.608[1]
Tiroid Testlerine Bakılma Zamanı				
7-14. Gün	16 (32.7)	19 (38.8)	38.8 (28.6)	0.954[2]
15-22. Gün	10 (20)	17 (34)	23 (46)	
23-30. Gün	15 (26.3)	18 (31.6)	24 (42.1)	

*Ortalama (standart sapma) ya da n (%), *Kruskal Wallis H Testi, †Çok Gözlü Pearson Ki-Kare Testi.*

düzeyinin arttığını bildiren çalışmaların varlığına rağmen, preterm bebeklerde ANS tedavisinin tiroid fonksiyonlarına etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (15). Osathanondh ve ark. (16) antenatal deksametazon ile tedavi edilen preterm bebeklerin kord kanındaki T3 düzeylerinin, tedavi edilmeyenlerden 3 kat yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarının çalışmamızdan farklı olmasının nedenleri olarak kullanılan steroidin cinsinin, serum düzeyine bakılan tiroid hormonunun (T3) ve örneklem zamanının farklı olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ballard ve ark. (17) prenatal TRH tedavisinin tiroid hormonlarına etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubu olarak antenatal betametazon ile tedavi edilen bebekleri almışlar ve antenatal betametazon ile tedavi edilen bebeklerin kord kanında ve 24. saatte, tiroid hormonlarında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Benzer şekilde 97 preterm bebekte 5, 10 ve 15. günlerde serum tiroid hormonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, ANS tedavisinin serum tiroid hormonlarına etkisinin olmadığı bildirilmiştir (18). Bu konu ile ilgili yapılmış olan en geniş serili çalışmada, Kaluarachchi ve ark. (19), 260 preterm bebekte ANS tedavisinin tiroid fonksiyonlarına etkisini araştırmışlardır. Çalışmamıza benzer şekilde, preterm bebekleri hiç ANS almayan, tek doz alan veya tam doz alanlar olarak üç grupta incelemişler ve postnatal 30. gündeki sT4 ve TSH düzeyleri arasında her üç grup arasında fark saptamamışlardır. Serbest T4 düzeyi düşük olan bebek sayısının her üç grupta aynı olduğunu; ancak TSH>6 IU/L olan bebek sayısının hiç ANS tedavisi almayan grupta, tek doz ve tam doz alan gruba göre yüksek olarak -ancak p değeri sınırda- rapor etmişlerdir (sırası ile %23, %12 ve %9, p=0.05). Ayrıca, hiç ANS tedavisi almayan bebeklerde RDS şiddetinin ve surfaktan gereksiniminin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (19). Kritik hastalığı ve RDS olan bebeklerde serum T4 ve T3 düzeylerinin daha düşük olabildiği göz önüne alındığında, Kaluarachchi ve ark'nın çalışmasında, hiç ANS tedavisi almayan gruptaki tiroid disfonksiyonuna RDS'nin de katkı sağlamış olabileceği düşünüldü (18, 19). Ayrıca, Kaluarachci ve ark'nın (19) yaşamın 30. gününde TSH için eşik değer olarak aldığı 6 IU/L değeri de, klinik pratikte mutlak tedavi endikasyonu taşımamaktadır. Avrupa Çocuk Endokrinolojisi Derneği'nin uzlaşı raporunda, yaşamın 3. haftasından sonra TSH değerinin 6-20 IU/L arasında bulunması durumunda serum tiroid hormonlarının, tedavi verilmeksizin bir hafta sonra kontrol edilebileceği belirtilmektedir (12). Tüm bu nedenlerle, Kaluarachchi ve ark'nın (19) rapor ettiği bu

çalışmanın sonuçlarının klinik pratiği etkileyecek bir etkiye sahip olmadığı ve ANS tedavisinin hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenine anlamlı bir etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda yaşamın ilk 30 gününde tiroksin tedavisi başlandığı için çalışma dışı bırakılan 10 hastanın verileri incelendiğinde, bu hastaların her 3 grupta da eşit olarak dağıldığı görülmüştür. Her ne kadar hasta sayısı az olsa da, bu sonuç ANS tedavisinin tiroid hormonlarına etkisinin olmadığı görüşünü pekiştirmiştir. Antenatal steroid tedavisi ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçlarının tutarsız olmasının nedenleri arasında; (i) çalışma yöntemlerinin farklı olması, (ii) tiroid hormonlarının ölçüm yöntemi ile eşik değerlerinin farklı olması ve (iii) kan örneklerinin alınma zamanı gibi metodolojik farklılıklar sayılabilir.

Preterm bebeklerde hasta ötiroid sendromuna neden olan RDS, PDA, NEK, IVK gibi morbiditelerde serum tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler görülebilmektedir (20). Çalışmamızda her üç grupta RDS, PDA, NEK, IVK gibi morbiditeler benzer sıklıkta görüldüğü için bu morbiditelerin, tiroid hormon düzeyleri üzerine etkilerinin her üç grupta benzer olduğu düşünülmüştür. Kaluarachchi ve ark'nın (19) çalışmasına benzer şekilde, çalışmamızda da ANS tedavisi ile genel mortalite ve PDA, NEK, BPD gibi kritik hastalık sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bülbül ve ark. da (21) ANS tedavisi ile IVK, PDA, NEK, BPD arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları verilerin retrospektif elde edilmesi ve hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır. Bunlar dışında hastaların T3 düzeyine bakılmamış olması ve ANS tedavisi ile doğum arasındaki sürenin bilinmemesi de diğer kısıtlayıcı faktörlerdir. Ancak, çalışmanın tek merkezli olması, hasta uygulamalarının standart ve belirli bir protokol dahilinde yapılmış olması, perinatal risk faktörlerinin de detaylı olarak ortaya konmuş olması çalışmayı güçlendiren önemli faktörlerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada, tek doz veya tam doz ANS'in preterm bebeklerin serum tiroid hormon düzeylerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür. ANS tedavisinin hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenine etkisinin tam olarak ortaya konabilmesi için daha geniş serili, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. Semin Fetal Neonatal Med 2019;24:182-8.
2. Briceno-Perez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019;234:32-7.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA 2015;314:1039-51.
4. Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K. Antenatal steroids: can we optimize the dose? Curr Opin Obstet Gynecol 2014;26:77-82.
5. Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distress Sendromu ve Surfaktan Replasman Tedavisi Rehberi, 2018 Güncellemesi. 2018:1-24.
6. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD004454.
7. Justus G, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Dudenhausen JW, Braun T. Avoiding the prenatal programming effects of glucocorticoids: are there alternative treatments for the induction of antenatal lung maturation? J Perinat Med 2015;43:503-23.
8. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. Pediatr Neonatol 2018;59:3-14.
9. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2019;24:15-21.
10. Iijima S. Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? J Matern Fetal Neonatal Med 2019;32:2591-7.
11. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. Clin Perinatol 2012;39:769-83.
12. 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. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:363-84.
13. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants. Pediatrics 2019;144: e20190290.
14. Zhu L, Zhang X, He X, Yang X, Wang Y, Wang C, et al. Reference intervals for serum thyroid hormones in preterm hospitalized infants. J Pediatr Endocrinol Metab 2013;26:463-7.
15. Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Sly P, Kohen R, et al. Postnatal lung function in preterm lambs: effects of a single exposure to betamethasone and thyroid hormones. Am J Obstet Gynecol 1995;172:872-81.
16. Osathanondh R, Chopra IJ, Tulchinsky D. Effects of dexamethasone on fetal and maternal thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, and thyrotropin levels. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:1236-9.
17. Ballard PL, Ballard RA, Creasy RK, Padbury J, Polk DH, Bracken M, et al. Plasma thyroid hormones and prolactin in premature infants and their mothers after prenatal treatment with thyrotropin-releasing hormone. Pediatr Res 1992;32:673-8.
18. Franklin RC, Purdie GL, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome. Arch Dis Child 1986;61:589-92.
19. Kaluarachchi DC, Zhao Q, Colaizy TT. Antenatal steroids and thyroid hormone function in preterm infants. J Perinatol 2018;38:1466-70.
20. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. Neoreviews 2020;21:e30-e6.
21. Bülbül A, Gül FÖ, Uslu S, Ünal ET, Dursun M, Zübarioğlu U, Babayiğit A, Nuhoğlu A. The effect of antenatal steroid on the early outcome of premature infants. The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital 2014;48:1-7.

The Lactate/Albumin Ratio is an Effective Predictor for Mortality in Critically Ill Children

Laktat / Albümin Oranı, Kritik Hasta Çocuklarda Mortalite İçin Etkili Bir Belirleyicidir

Fatih AYGUN[1], Cansu DURAK[2], Fatih VAROL[1], Haluk COKUGRAS[1], Yıldız CAMCIOGLU[1]

[1]Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Istanbul, Turkey
[2]Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Pediatric Infectious Disease, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Many predictive biomarkers were developed to evaluate the prognosis and mortality of critically ill children. Serum lactate level is a common biomarker because hyperlactatemia is associated with mortality in these patients. Previous studies have shown that serum albumin level is also a useful biomarker. Several recent articles suggested that the combination of serum lactate and albumin is a more effective predictor of mortality in critically ill patients. This study aimed to determine whether the lactate/albumin (L/A) ratio was a better prognostic factor than serum lactate level alone.

Material and Methods: Thus, we retrospectively investigated the relationship between L/A ratio and lactate, and their relationship with invasive mechanical ventilation, noninvasive mechanical ventilation support, inotropic drug need, acute renal kidney injury, continuous renal replacement therapy, mortality, and duration of pediatric intensive care unit stay.

Results: A total of 379 patients with a mean age of 4.8±5.3 years (range, 1 month to 18 years) were included in this study. The average duration of stay in the paediatric intensive care unit was 7.4±11.5 days, and the median L/A ratio was 0.46 (range, 0.11–10.0). Our findings indicate that the L/A ratio and serum lactate level were associated with mortality in critically ill children. However, our analysis also suggested that an L/A ratio of >0.5 upon admission is an overall better predictor of mortality.

Conclusion: We conclude that the L/A ratio is a useful and effective predictor of mortality in critically ill children.

Key Words: Abumin, Intensive care unit, Lactate, Paediatric, Prognosis

ÖZ

Amaç: Kritik hasta çocukların prognozunu ve mortalitesini değerlendirmek için birçok öngörücü biyobelirteç geliştirilmiştir. Hiperlaktateminin kritik hastalarda mortalite ile ilişkili olması nedeniyle serum laktat seviyesi yaygın bir biyobelirteçtir. Önceki çalışmalar, serum albümin seviyesinin de faydalı bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Bazı yeni makaleler, serum laktat ve albümin kombinasyonunun kritik hastalardaki ölüm oranlarını daha etkili bir belirleyicisi olduğunu ileri sürdü. Bu çalışmada laktat / albümin (L / A) oranının tek başına serum laktat seviyesinden daha iyi bir prognostik faktör olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu nedenle bu biyobelirteçler ile invaziv mekanik ventilasyon, invaziv olmayan mekanik ventilasyon desteği, inotropik ilaç ihtiyacı, akut böbrek hasarı, sürekli renal replasman tedavisi, mortalite ve çocuk yoğun bakım yatış süresi arasındaki ilişkiyi geriye dönük olarak inceledik.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalamaları 4.8 ± 5.3 yıl (1 ay ile 18 ay arasında değişen) 379 hasta dahil edildi. Pediatrik yoğun bakım ünitesinde ortalama kalış süresi 7.4 ± 11.5 gün, ortanca L / A oranı 0.46 (dağılım, 0.11-10.0)'di. Bulgularımız kritik

AYGUN F : 0000-0001-6519-6583
DURAK C : 0000-0001-6309-8859
VAROL F : 0000-0002-2424-6887
COKUGRAS H : 0000-0002-0086-3936
CAMCIOGLU Y : 0000-0002-4796-6828

Conflict of Interest / Çıkar çatışması: On Behalf of All Authors, the Corresponding Author States That There is No Conflict of Interest.

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: For study 29430533-903.99-109967 numbered and Ethics committee approval was received on 13 December 2018.

Contribution of the Authors / Yazarın Katkısı: AYGUN F: Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***DURAK C:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***COKUGRAS H:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article. ***CAMCIOGLU Y:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study.

How to cite / Atıf Yazım Şekli : Aygun F, Durak C, Cokugras H, Camcıoglu Y. The Lactate/Albumin Ratio is an Effective Predictor for Mortality in Critically Ill Children. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:493-499.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Fatih AYGUN
Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty,
Department of Pediatric Intensive Care Unit, Istanbul, Turkey
E-posta: faygun9@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 15.07.2019
Accepted / Kabul tarihi : 07.11.2019
Online published : 25.03.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.591883

hasta çocuklarda L / A oranı ve serum laktat seviyesinin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, analiz sonuçlarımız > 0.5 L / A oranının genel olarak daha iyi bir mortalite belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç: L / A oranının kritik hasta çocuklarda mortalitenin yararlı ve doğru bir belirleyicisi olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Sözcükler: Albumin, Yoğun bakım ünitesi, Laktat, Prognoz, Pediatrik

INTRODUCTION

Many predictive biomarkers were developed to evaluate the prognosis and mortality in critically ill children(1). Serum lactate concentration is a commonly used biomarker (2,3). Specifically, it has been used as an indicator of tissue hypoperfusion and cellular hypoxia in patients (3–5). Hyperlactatemia is also associated with short-term mortality in critically ill children (2,4,5). Many studies have reported that hyperlactatemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients (6,7). Furthermore, serum lactate concentration at the paediatric intensive care unit (PICU) admission predicts mortality (8).

Serum albumin can be an indicator of systemic inflammation (9). Several studies have suggested that albumin is a biomarker of mortality and prognosis (9,10). More recently, it was reported that the combination of lactate and albumin is a better predictor of mortality in critically ill patients. Our study showed a significant association between the lactate/albumin (L/A) ratio and mortality (11–13).

In this study, we evaluated the efficacy of the L/A ratio to more accurately predict mortality in critically ill children compared to that of only serum lactate levels.

MATERIALS and METHODS

Healthcare provision for children aged from one month to 18 years admitted to PICU equipped with seven beds, seven ventilators, and two isolation rooms. Data was collected and extracted from medical records (in accordance with the ethical principles for medical research) for all patients admitted for various critical illnesses in the PICU between January 2014 and February 2019. All patients who were admitted for <24 hours, died on the first day of admission, had missing medical data, or diagnosed with metabolic/liver disease were excluded from the study (Figure I). Approval was obtained according to World Medical Association Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subject from the Ethics Committee of the institution in which the study was conducted (Ethical committee, no: 29430533-903.99-109967, December 13, 2018). We have recorded all materials, data, computer codes, and protocols associated with the publication for readers.

Demographic data were recorded upon the admission to the intensive care unit. The sex, age, invasive mechanical ventilation (IMV), noninvasive mechanical ventilation (NIV), duration of pediatric intensive care unit stay., mortality, inotropic drug need, acute kidney injury (AKI), Paediatric Risk of Mortality (PRISM III) score, continuous renal replacement therapy (CRRT), red blood cell (RBC) transfusion were recorded for all patients. The laboratory values were obtained from the first blood withdrawal following admission to the intensive care unit (ICU).

AKI was defined as oliguria (urine output: <0.5 ml per kg of body weight per hour) and an elevated serum creatinine concentration for the patient's age, or a 1.5-fold increase in serum creatinine concentration in 24 hours.

The PRISM III score was calculated with an online calculator (available at: https://kalite.saglik.gov.tr/). Blood pressure (systolic and diastolic) was recorded in the first 24 hours for each patient. Heart rate and the respiratory rate per minute, partial arterial oxygen pressure to fraction of inspired oxygen (ie, PaO_2/FiO_2), partial arterial pressure of oxygen (i.e., $PaCO_2$), prothrombin to partial thromboplastin time, serum total bilirubin, calcium, potassium, glucose, bicarbonate, pupillary response, and Glasgow coma score were used to determine the PRISM III score.

Initial blood gases and serum albumin concentration were recorded. Blood was collected into vacutainer tubes, processed and analysed (Beckman Coulter, Brea, California, US). The measurement of blood gasses was done using a standard gas injector (Radiometer ABL 700, Brønshøj, Denmark). Hypoalbuminaemia was classified as a serum albumin concentration of <3.0 g/dL.

SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY) was used for statistical analysis. Continuous variables were expressed as mean±standard deviation; whereas, categorical variables were expressed as frequency. Pearson chi-square and analysis of variance (ANOVA) were used for the comparison of categorical data between groups. The relationship between lactate and the L/A ratio was examined using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Multivariate binary logistic regression models were employed to calculate the odds ratios (ORs) with 95% confidence interval (CIs) for L/A ratio. For all data, A P value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The medical records of 486 patients were evaluated. A total of 18 patients were excluded because of early discharge from the ICU (<24 hours of admission) or missing medical data. An additional 89 patients were excluded from the study because of metabolic disease. There were 379 patients included in the study. The demographic characteristics of these patients are

Table I: Demographic Characteristics of Patients in the Paediatric Intensive Care Unit Between January 2014 and February 2019.

Characteristics	Total no. of patients, n=379 (%)/Mean ± SD
Sex	
Male	208 (54.9 %)
Female	171 (45.1%)
Reason for hospitalisation	
Respiratory system disease	122 (32.2%)
Neurologic disease	59 (15.6%)
Sepsis	50 (13.2%)
Post-operation	50 (13.2%)
Nephrology	41 (10.9%)
Cardiovascular disease	17 (4.5%)
Haematology-oncology	15 (4.0%)
Endocrinology	12 (3.2%)
Other	13 (3.4%)
Age	4.76±5.31 years (range, 1 month to 18 years)
Acute kidney injury	67 (17.7%)
Inotropic medication	81 (21.4%)
CRRT	40 (10.6%)
IMV	154 (40.6%)
Duration of stay in the PICU, days	7.35±11.51
Central venous catheter	190 (50.1%)
Red Blood Cell Transfusion	168 (44.3%)
PRISM III	15.20±14.12
NIV	128 (33.8%)
Mortality	27 (7.1%)

CRRT: *continuous renal replacement therapy,* ***IMV:*** *invasive mechanical ventilation,* ***PICU:*** *paediatric intensive care unit,* ***PRISM:*** *Paediatric Risk of Mortality score,* ***NIV:*** *non-invasive mechanical ventilation*

Table II: Comparison of Prognostic Factors for Lactate/albumin ratio.

	Lactate/Album Ratio		p
	≤0.5 (n=221)	>0.5 (n=158)	
Sex			
Male	119 (53.8%)	89 (56.3%)	0.354
Female	102 (46.2%)	69 (43.7%)	
Age, years	4.49±4.89	5.14±5.83	0.238
IMV support	80 (36.2%)	74 (46.8%)	0.038
Inotropic drug usage	24 (10.9%)	57 (36.1%)	<0.001
Acute kidney injury	29 (13.1%)	38 (24.1%)	0.006
Continuous renal replacement therapy	19 (8.6%)	21 (13.3%)	0.143
NIV support	68 (30.8%)	60 (37.9%)	0.144
Mortality	5 (2.3%)	22 (13.9%)	<0.001
Duration of stay in PICU	8.09±12.39	6.82±10.82	0.288
PRISM III	14.10±13.46	17.88±16.39	<0.001
Sepsis	19 (8.6%)	31 (19.6%)	0.002
Heart failure	13 (5.9%)	28 (17.7%)	<0.001
RBC transfusion	83 (37.6%)	85 (53.8%)	<0.001

IMV: *invasive mechanical ventilation,* ***NIV:*** *noninvasive mechanical ventilation,* ***PICU:*** *paediatric intensive care unit,* ***PRISM:*** *paediatric Risk of Mortality score*

Table III: Analysis of Prognostic Factors by Roc Analysis for Lactate/Albumin Ratio.

Parameter	95% CI							
	AUC	SE	Specificity	Lower Bound	Upper Bound	Cut-off Value	Sensitivity	p
NIV	0.552	0.031	55.0%	0.491	0.613	0.485	51.6%	0.097
CRRT	0.584	0.054	55.2%	0.479	0.689	0.495	55.0%	0.082
IMV	0.574	0.031	52.2%	0.514	0.634	0.495	50.6%	0.074
AKI	0.625	0.041	44.6%	0.545	0.705	0.475	65.7%	<0.001
Sepsis	0.645	0.046	41.9%	0.555	0.736	0.415	70.0%	<0.001
Inotropic drugs usage	0.726	0.034	66.8%	0.660	0.792	0.505	71.6%	<0.001
Heart failure	0.735	0.044	57.7%	0.649	0.821	0.505	70.7%	<0.001
Mortality	0.792	0.050	57.3%	0.694	0.890	0.495	85.2%	<0.001

S.E: *Standard error,* ***CI:*** *confidence interval*

Table IV: Analysis of Lactate Value by ROC Analysis for Prognostic Factors in PICU Patients.

Parameter	95% CI							
	AUC	SE	Specificity	Lower Bound	Upper Bound	Cut-off Value	Sensitivity	p
NIV	0.546	0.031	49.8%	0.485	0.607	1.65	56.7%	0.148
CRRT	0.513	0.057	47.3%	0.402	0.623	1.65	50.0%	0.795
IMV	0.530	0.031	47.5%	0.468	0.591	1.65	52.3%	0.330
AKI	0.557	0.044	38.1%	0.470	0.643	1.45	65.2%	0.149
Sepsis	0.587	0.048	42.3%	0.492	0.682	1.55	62.0%	0.048
Inotropic drugs usage	0.672	0.037	52.8%	0.600	0.744	1.65	69.1%	<0.001
Heart failure	0.693	0.047	49.6%	0.602	0.784	1.65	68.3%	<0.001
Mortality	0.770	0.055	62.6%	0.662	0.877	1.95	81.5%	<0.001

SE: *Standard error,* ***CI:*** *confidence interval*

Table V: Logistic Regression Analysis of the Lactate/albumin Ratio (>0.5) for Prognostic Factors in the PICU.

RISK	95% confidence, interval	Odds Ratio	p
Mechanical Ventilation	0.573-1.491	0.925	0.747
Noninvasive Mechanical Ventilation	0.814-2.102	1.308	0.267
Heart failure	0.475-2.721	1.136	0.774
Blood product transfusions	0.686-1.929	1.151	0.595
Acute Kidney Injury	0.460-2.594	1.092	0.842
Continuous Renal Replacement Therapy	0.300-2.249	0.832	0.703
Sepsis	0.594-2.563	1.234	0.573
Inotropic drug usage	1.513-6.285	3.084	0.002
Mortality	1.018-7.417	2.257	0.047

shown in Table I. Two hundred eight (54.9 %) of the patients were male, and 171 (45.1%) were female. The mean patient age was 4.76±5.31 years (range, one month to 18 years). The mean body weight was 11.10±9.71 (range 2.2–77) kg. The most frequent cause of hospitalisation was respiratory disorders (n=122, 32.2%), followed by neurological disease (n=59, 15.6%), sepsis (n=50, 13.2%) and post-operation (n=50, 13.2%). The mean duration of stay in the PICU was 7.35±11.51 days. IMV was used in 154 (40.6%) patients, and NIV was used in 128 (33.8%) patients. AKI developed in 67 (17.7%) patients during PICU stay, and 40 (10.6%) of these patients underwent CRRT. There were a total of 27 (7.1%) patients lost during pediatric intensive care unit stay.

In this study, the median L/A ratio was 0.46 (range, 0.11–10.0). Thus, we separated patients into two groups: (1) L/A ratio: <0.5; and (2) L/A ratio: >0.50). There was a statistically significant relationship between patients with an L/A ratio of >0.5 and the following (Table II): IMV support (p=0.038), inotropic drug use

Table VI: Correlation Between Lactate, Lactate/Albumin Ratio, And Prism III Score in the Study Group.

Risk factors	Lactate		Lactate / albumin ratio		PRISM[1] III score	
	r	p	r	p	r	p
Lactate	-	-	0.932	<0.001	0.357	<0.001
Lactate / albumin ratio	0.932	<0.001	-	-	0.429	<0.001
PRISM1 III score	0.357	<0.001	0.429	<0.001	-	-

PRISM[1]: *pediatric risk of mortality*

(p<0.001), mortality (p<0.001), AKI (p=0.006), PRISM III score (p<0.001), sepsis (p=0.002), heart failure (p<0.001), and RBC transfusion (p<0.001).

Analysis of ROC curves (Table III) for mortality (area under curve [AUC], 0.792) showed that an L/A ratio with a cut-off value of 0.495 has a sensitivity of 85.2% and a specificity of 57.3%. Heart failure (AUC, 0.735) showed 70.7% sensitivity and 57.7% specificity; inotropic drugs use (AUC, 0.726) showed 71.6% sensitivity and 66.8% specificity; sepsis (AUC, 0.645) showed 70.0% sensitivity and 41.9% specificity; and AKI (AUC, 0.625) showed 65.7% sensitivity and 44.6% specificity. NIV, CRRT, and IMV all exhibited low sensitivity and specificity (Table III). The relationships between the L/A ratio and prognostic factors are presented in Table I.

Analysis of ROC curves for mortality (AUC, 0.770) showed that a lactate concentration with a cut-off value of 1.95 has a sensitivity of 81.5% and a specificity of 62.6% (Table IV). Heart failure (AUC, 0.693) showed 68.3% sensitivity and 49.6% specificity; inotropic drugs use (AUC, 0.672) showed 69.1% sensitivity and 52.8% specificity; sepsis (AUC, 0.587) showed 62.0% sensitivity and 42.3% specificity. AKI, NIV, CRRT, and IMV all exhibited low sensitivity and specificity (Table IV). The relationships between the lactate values and prognostic factors are presented in Figures II.

The relationship between the prognostic factors and an L/A ratio of >0.5 were calculated using logistic regression models (Table V). The OR (95% CI) for prognostic factors were as follows: mortality was 2.257 (1.018–7.417); inotropic drug use was 3.084 (1.513–6.285); sepsis was 1.234 (0.594–2.563); CRRT was 0.832 (0.300–2.249); and AKT was 1.092 (0.460–2.594).

There were statistically significant correlations between PRISM III score and lactate (r =0.357, p<0.001), and L/A ratio (r =0.429, p<0.001) (Table VI).

DISCUSSION

In this study, we examined if the L/A ratio was a better prognostic factor than serum lactate. Assessment of the L/A ratio is straightforward and measured using a routine test. Herein, we showed that an L/A ratio of >0.5, as well as serum lactate, could predict mortality in critically ill children at admission. However, the L/A ratio was a better predictor of mortality than serum lactate concentration. This relationship between the L/A ratio (>0.5) and mortality was further supported by ROC and logistic regression analysis. Therefore, the L/A ratio might be a useful tool for determining the prognosis of critically ill children.

Some variables have been developed to determine the response to treatment and prognosis in critically ill patients such as serum lactate, PRISM, and serum albumin. However, the most commonly used tool is serum lactate. The Surviving Sepsis Campaign and early goal-directed therapy recommend following lactate concentration (14,15). For this reason, many studies have examined the relationship with lactate and prognosis of patients in intensive care. Hyperlactatemia is reported to be an independent predictor of mortality in critically ill patients (4–8,16). Most studies on lactate have focused on septic shock patients (1,3,5). Previous studies have shown similar findings to ours in critically ill patients (6,7). In our study, hyperlactatemia was associated with mortality, heart failure, inotropic drug use, and sepsis. The most common area in the ROC curve for lactate was mortality.

Serum albumin is suggested to be a useful biomarker for critically ill patients. As a negative acute phase reactant, its concentration, normally 3.5–5.0 g/dl, is decreased with sepsis and metabolic disease (9,10). Furthermore, the half-life of albumin (i.e.,~20 days) can be significantly reduced by systemic inflammation, malnutrition, and liver disease (17). One large population study, demonstrated that serum albumin is an important marker of mortality and morbidity (18). In another study, serum albumin was the laboratory value that was most closely associated with mortality in adult patients with sepsis (19). However, the efficacy of albumin as a prognostic factor can be negatively affected by health conditions that directly reduce the concentration of serum albumin (i.e., chronic malnutrition and inflammation). Similarly, confounding factors, associated with hepatic and kidney insufficiency, reduce the prognostic value of serum lactate (20). Based on these limitations, patients with metabolic or liver diseases were excluded from this study. Moreover, we only measured initial serum lactate and albumin concentration.

In a large pediatric study, Leite and et al. (21) reported that serum albumin was associated with mortality, duration of mechanical ventilation, clinical severity score, malnutrition, and serum

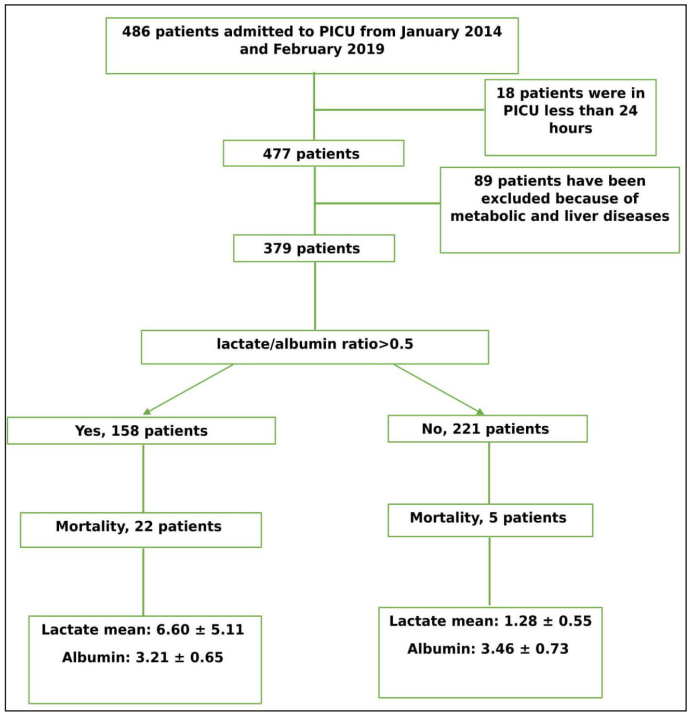


Figure I: Cohort Flow

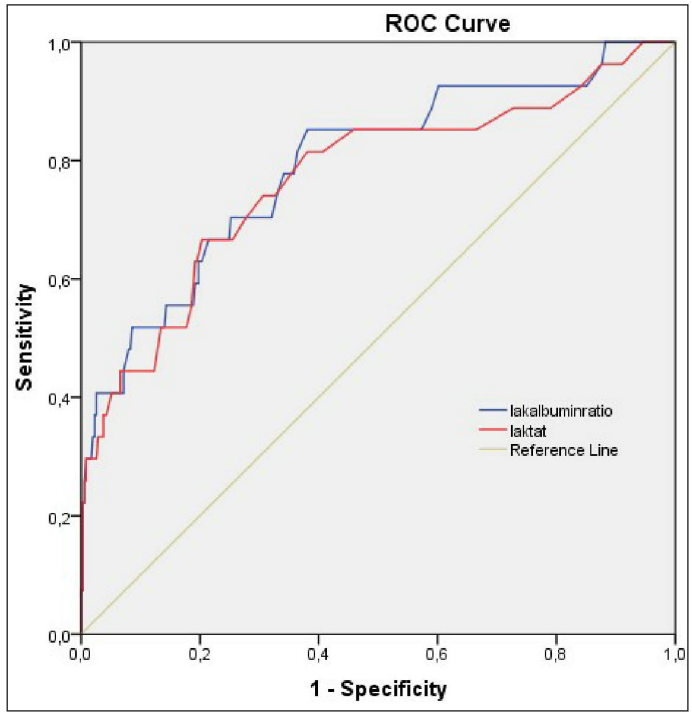


Figure II: Analysis of ROC curves of correlation between mortality and biomarkers (lactate, lactate/albumin ratio).

lactate. This study showed that albumin and lactate levels were related each others. Therefore, combination of these laboratory values (the L/A ratio) may be a more valuable prognostic factor. Already, it was the aim of our study, too.

To date, there are only a few articles that examined the L/A ratio in critically ill children. These mostly reported that serum lactate concentration was related to prognosis (11–13). The L/A ratio has been suggested to be a more sensitive predictor than the individual biomarkers. Serum lactate and albumin are categorised as positive and negative acute phase reactants, respectively. Thus, an increase in the L/A ratio would more accurately reflect a pro-inflammatory condition (i.e., high lactate, low albumin). The L/A ratio is also suggested to be a better predictor of mortality. One adult study, reported that the L/A ratio was associated with mortality in patients with septic shock (11). This article was different from our study, in that the sample size was smaller, and the participants were all in septic shock. More recently, Lichtenauer et al. (22) reported that the L/A ratio at admission was associated with poor outcome in patients. In our study, the L/A ratio was associated with short-term mortality, and the ROC curves showed that the L/A ratio was a better predictor of mortality than serum lactate. Pearson correlation analysis also showed the that L/A ratio was better of the PRISM III score than serum lactate. However, as these correlations were weak (r <0.500), the L/A ratio could not be considered a better predictor than serum lactate. In the largest adult study that included the ten centers, Shin and et al reported that the prognostic performance of the L/A ratio was better than a single lactate measurement for predicting 28-day mortality in critically ill septic patients (23). Similar to our study, initial L/A ratio was associated with mortality in this study. In contrast, most of the patients had an underlying chronic disease such as diabete, cardiovascular disease, etc.

There have been many articles that focused on the relationship between inotropic drug use and poor prognosis. In the literature, Belletti and et al. (24) suggested that delayed inotrope initiation is associated with increased mortality. In our study, there was a significant relationship between the L/A ratio (>0.5) and the need for inotropic drugs (36.1%). Our analysis also showed that patients with L/A ratio >0.5 had over three times more inotrope drugs use. Based on these findings, we can say a high L/A ratio is associated with increased inotropic drug use. Our data also indicated that the L/A ratio was a better predictor of inotropic drug use than serum lactate alone (AUC, 0.726 vs 0.672). Furthermore, we showed that sepsis and heart failure were associated with both the L/A ratio and serum lactate; however, the L/A ratio was a better predictor of sepsis (AUC, 0.645 vs 0.587) and heart failure (AUC, 0.735 vs 0.693) than serum lactate concentration. Finally, our results showed that AKI was associated with the L/A ratio (p <0.001), but not serum lactate alone (p=0.149).

A limitation of the current study was its retrospective design. In addition, it was conducted at a single centre. Although this approach yielded valuable data, our findings may not be easily applied to other clinics or facilities because of the potential variability. Our study was the first to use a large sample size (n=379) to determine if the L/A ratio was a better prognostic factor for patients admitted to the PICU. However, to address the limitations of our study, additional investigation will be required. We think that there are needing more specifically,

large-scale prospective and multi-centre studies for support our findings. On the other hand, the fact that such a study evaluating the L/A ratio as a prognostic factor in PICU has not been done before in the literature makes our study valuable.

In conclusion, our study showed that the L/A ratio of patients upon admission to the PICU was associated with mortality in critically ill children. Furthermore, the L/A ratio was a better predictor of mortality than serum lactate, which is the currently recommended biomarker for patients with a critical illness. The serum L/A ratio as a clinical biomarker of mortality can be used in critical illness.

REFERENCES

1. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JR, Barbosa AP, Salluh JI. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. Rev Bras Ter Intensiva 2016;28:472–82.
2. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all–cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta–analysis. Crit Care Med 2014; 42:2118–25.
3. Gibot S. On the origins of lactate during sepsis. Crit. Care 2012;16:151.
4. Martin J, Blobner M, Busch R, Moser N, Kochs E, Luppa PB. Point–of–care testing on admission to the intensive care unit: lactate and glucose independently predict mortality. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 405-12.
5. Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Early blood lactate area as a prognostic marker in paediatric septic shock. Intensive Care Med 2013; 39:1818–23.
6. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et. al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. Intensive Care Med 2016;42: 202–10.
7. Bai Z, Zhu X, Li M, Hua J, Li Y, Pan J, et al. Effectiveness of predicting in–hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. BMC Pediatr 2014;14: 83.
8. Morris KP, McShane P, Stickley J, Parslow RC. The relationship between blood lactate concentration, the Paediatric Index of Mortality 2 (PIM2) and mortality in paediatric intensive care. Intensive Care Med. Intensive Care Med 2012;38:2042–6.
9. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. Intern Emerg Med 2012;7: S193–9.
10. Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, Brabrand M. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30–day all–cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. PloS One 2014; 9: e105983.
11. Wang B, Chen G, Cao Y, Xue J, Li J, Wu Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. J Crit Care 2015; 30:271–5.
12. Choi SJ, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Association between the lactate/albumin ratio and mortality in pediatric septic shock patients with underlying chronic disease: Retrospective pilot study. Minerva Pediatr 2016.
13. Shin J, Hwang SY, Jo IJ, Kim WY, Ryoo SM, Kang GH, et al. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting 28-day mortality in critically ill sepsis patients. Shock 2018; 50: 545–50.
14. Dellinger RP, Levv MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2013;41:580–637.
15. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345: 1368–77.
16. Jansen TC, Van BJ, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate–guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open–label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 752–61.
17. Taverna M, Marie, AL, Mira, JP, Guidet, B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. Ann Intensive Care 2013; 3: 4.
18. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. Arch Surg 1999; 134: 36–42.
19. Artero A1, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community–acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. J Crit Care 2010; 25: 276–81.
20. Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, Schneeweiss B, Trauner M, Zauner C, et al. Acid-base disorders in liver disease. J Hepatol 2017; 67:1062–73.
21. Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. Pediatr Crit Care Med 2016;17:e50-7.
22. Lichtenauer M, Wernly B, Ohnewein B, Franz M, Kabisch B, Muessig J, et al. The Lactate/Albumin Ratio: A Valuable Tool for Risk Stratification in Septic Patients Admitted to ICU. Int J Mol Sci 2017;18: E1893.
23. Shin J, Hwang SY, Jo IJ, Kim WY, Ryoo SM , Kang GH, et al. Prognostic Value of The Lactate/Albumin Ratio for Predicting 28-Day Mortality in Critically ILL Sepsis Patients. Shock 2018;50:545-50.
24. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta–analysis of randomized clinical trials. Br J Anaesth 2015;115: 656–75.

Çocukluk Çağı Mastürbasyonu Tanılı Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Sociodemographic and Clinical Features of Cases with Childhood Masturbation

Seda Aybüke SARI, Ayla UZUN ÇİÇEK

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi,Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocukluk çağı mastürbasyonu klinik uygulamada giderek yaygınlaşmakla birlikte, bugüne kadar literatürde bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Bu nedenle bu çalışmada çocukluk çağı mastürbasyonuyla ilişkili klinik ve sosyodemografik özellikleri ve buna yol açan tetikleyici faktörleri belirleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 01.01.2019-01.01.2020 tarihleri arasında genital yolla kendi kendini uyarma şikâyeti ile getirilen 0-8 yaş arası 29 olgunun dosyası geriye dönük olarak incelendi. Olguların sosyodemografik ve klinik verileri ile çocukluk çağı mastürbasyonuyla ilgili tetikleyici faktörler SPSS Versiyon 20 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Olguların %72.4'ü kız, %27.6'sı erkekti. Ortanca yaş kızlar ve erkekler için sırasıyla 61.0 ay ve 60.0 aydı. Mastürbasyon başlangıcı için ortanca yaş kızlarda 24.0 ay, erkeklerde ise 36.0 aydı. Çalışmadaki çocukların büyük çoğunluğu orta veya yüksek gelirli ailelerden geliyordu. En sık genitoüriner enfeksiyonlar olmak üzere, olguların %72.9'unda mastürbasyona yol açan en az bir tetikleyici faktör saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda olguların ebeveynlerinin büyük çoğunluğunun sosyokültürel açıdan iyi düzeyde olmasına rağmen, çocuklarını mastürbasyon davranışının ortaya çıkmasından ortalama 24 ay sonra hekime götürdüklerini saptadık. Bu durum mastürbasyonun halen ebeveynler için tabu olarak görüldüğünü destekler nitelikteydi.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk, Etyoloji, Mastürbasyon

ABSTRACT

Objective: Childhood masturbation is becoming increasingly common in clinical practice, though, studies to date on this subject have been quite limited in the literature. To address this, we aimed to contribute the literature by examining clinical and sociodemographic aspects associated with childhood masturbation and by identifying predisposing factors that lead to it.

Material and Methods: The files of 29 patients aged between 0-8 years who were admitted to the Department of Child and Adolescent Mental Health and Diseases of Sivas Cumhuriyet University between the dates 01.01.2019 and 01.01.2020 with the complaint of showing genital self-stimulation were examined retrospectively. Their sociodemographic and clinical data and the predisposing factors related with childhood masturbation were analyzed with SPSS Version 20 statistical package program.

SARI SA : 0000-0003-4793-0662
UZUN ÇİÇEK A : 0000-0003-2274-3457

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alındı (2020-02/34). Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *SARI SA:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, Çalışma için hayati önem taşıyan personel, çevre, mali destek araçlarının sağlanması, Biyolojik örneklerin ve çalışmaya dahil edilen hastaların sorumluluğunu almak. ***UZUN ÇİÇEK A:*** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, Çalışma için hayati önem taşıyan personel, çevre, mali destek araçlarının sağlanması, Biyolojik örneklerin ve çalışmaya dahil edilen hastaların sorumluluğunu almak.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Sarı SA, Uzun Çiçek A. Çocukluk Çağı Mastürbasyonu Tanılı Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:500-506.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Seda Aybüke SARI
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
E-posta: aybuke_sari@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 25.03.2020
Kabul tarihi / Accepted : 29.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 21.10.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.709047

Results: The percentage of females in the total study population was 72.4%; whereas the percentage of males was 27.6%. The median ages were 61.0 months and 60.0 months for females and for males, respectively. The median age at onset of masturbation was 24.0 months in females and it was 36.0 months in males. The vast majority of the children in the study were from a middle or high income family. At least one predisposing factor for masturbation was present in 72.9% of children, where the leading factor was genitourinary infections.

Conclusion: As a result of our study, we found that although the majority of the parents had high sociocultural background, they applied to a physician on average 24 months after the appearance of masturbation behavior in their children. This supports the view that masturbation is still considered as a taboo topic among parents.

Key Words: Child, Etiology, Masturbation

GİRİŞ

Çocukluk çağı mastürbasyonu (ÇÇM); prepubertal çağdaki bir çocuğun genital bölgelerini haz amaçlı ritmik şekilde uyarması ve buna eşlik eden anormal postür ve hareketler, terleme, yüzde kızarma ve takipne ile karakterize bir tablodur (1,2). DSM-V'te (Mental Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) ÇÇM ayrı bir başlık altında tanımlanmamıştır ve tanı kriterleri yer almamaktadır (3). Öte yandan ICD-10'da (Hastalıklar ve İlgili Sorunların Uluslararası Sınıflandırması) detaylı bir şekilde tanımlanmamakla birlikte ''Başlangıcı genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde olan diğer özgül davranışsal ve duygusal bozukluklar (F98.8)" başlığı altında yer almaktadır (4). Mastürbasyon, çocuklarda normal seksüel davranış yelpazesinin bir parçası olarak kabul edilir ve çocukluk çağının herhangi bir döneminde gözlenebilir (5). Çocuklarda görülen mastürbasyon davranışını erişkin cinselliğinden ayırmak gerekir. Her ne kadar eylem cinselliği çağrıştırsa da çocukta davranışın hizmet ettiği haz ve sonrasındaki rahatlama, erişkinin aldığı cinsel haz ve doyumdan farklıdır. Çocuklarda mastürbasyona genellikle erotik düşlemler eşlik etmez (6). ÇÇM'nin sıklığı ile ilgili net bir epidemiyolojik veri olmamakla birlikte yaşamın ilk 2 ayından itibaren görülmeye başladığı, okul öncesi çocuklarda görülme sıklığının 4 yaş civarında arttığı ve kız çocuklarında erkek çocuklara oranla daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (2,7). Yapılan bir çalışmada çocuklarda mastürbatuvar davranışların ortalama 1,5- 2,7 yaş arası başladığı, sıklığının günde ortalama 2-4 kez olduğu ve 3,9-10 dakika sürdüğü bulunmuştur (8). Prepubertal dönemde ise kademeli bir şekilde arttığı; 7 yaşında yaklaşık %10 oranında görülürken 13 yaşında %80 oranında görüldüğü belirtilmiştir (9). Erkek ergenlerin %90-95'i, kız ergenlerin ise %50- 60'ı en az bir kez mastürbasyon yaptığını bildirmiştir (1).

Mastürbasyon sırasında uyluk ve kalçaların kasılması, ritmik pelvik hareketler, suprapubik bölgeye mekanik basınç uygulama, terleme, inleme veya homurdanma şeklinde ses çıkarma, yüzde kızarma, düzensiz ve sık soluma şeklinde belirtiler gözlenir. Bu belirtiler erişkin cinsel eylemlerine benzemesi nedeni ile aileler tarafından çocuklarında erken cinsellik başladığına dair korku ve endişe hali yaratır. Ailelerin utanç ve suçluluk duyguları ile çocuklarına karşı öfke ve cezalandırma gibi eylemlere başvurmasına neden olabilir. Bu tutumlar çocukta rahatlama ihtiyacına neden olup çocuğun daha fazla mastürbasyon yapmasına neden olabilir. Bu nedenle aile ve çocuğun işlevselliğini olumsuz yönde etkileyen bu durumun uygun müdahaleler ile giderilmesi oldukça önemlidir. Bu belirtiler bazen epilepsi, karın ağrısı veya üriner hastalıklarla karışabilir. Mastürbasyon esnasında çocukta bilinç değişikliği olmaz ve dikkatin başka bir uyaranla dağıtılmasıyla epizod sona erer, bu şekilde epileptik nöbetlerden ayrılır (2,8,10-12).

ÇÇM'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı tetikleyici faktörler bildirilmiştir. Bunlar; bakım veren ile çocuk arasında yeterli duygusal ilişkinin olmaması, annenin uzun süreli hastalığı veya yokluğu, boşanma, kardeş doğumu, memeden kesme gibi nedenlere bağlı bakım veren (anne) ile çocuk arasındaki duygusal ilişkinin sekteye uğraması olabilir (9,12,13). Bazı çocuklarda ise genitoüriner bölgedeki lokal bir irritasyona sekonder mastürbasyon davranışı gözlenebilir. Dar pantolonlar, idrar yolu enfeksiyonları, paraziter hastalıklar, balanit, vulvovaginit, diyaper dermatiti (pişik) ve fimozis mastürbasyonu başlatan nedenler olabilmektedir (12). Yine çocuklarda cinsel istismar gibi travmatik bir nedene bağlı aşırı mastürbasyon gözlenebilir (14). Literatür incelendiğinde ÇÇM ile ilgili yayınların büyük çoğunluğunun olgu sunumları şeklinde olduğu görülmektedir. Davranışın altında yatan nedenler ve tetikleyici faktörlerin incelendiği kapsamlı klinik çalışmalar ise oldukça az sayıdadır.

Biz bu çalışmada ÇÇM olgularını belirtilerin başlangıç yaşı, sıklığı, yapılış şekli gibi klinik özellikleri; aile yapısı, sosyoekonomik düzey, ebeveynlerin, özellikle annenin, çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri açısından incelemeyi; mastürbasyonun tetikleyici faktörlerini belirlemeyi ve tüm bulgular eşliğinde literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 01.01.2019-01.01.2020 tarihleri arasında aileleri tarafından sürtünme ve kendi kendini uyarma şikayeti ile getirilen ve alınan anamnez ve klinik görüşme sonrasında ÇÇM tanısı alan 0-8 yaş arası çocukların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çocuk nörolojisine başvuran ve non-epileptik paroksismal olaylardan tam olarak ayrıcı tanısı yapılmamış infantil dönemdeki 2 çocuk çalışmaya dahil edilmedi. Bunun dışında sürtünerek, bacaklarını kasarak veya el yordamı ile ritmik hareketler şeklinde kendi kendini uyaran, dışardan uyarma veya dikkatin başka yöne çekilmesiyle hareketleri duran ve bu hareketlere terleme, takipne ve/veya yüzde kızarma eşlik eden, sonrasında rahatlama

veya uykuya dalma görülen çocuklar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterleri karşılayan, anamnez, klinik görüşme ve video kayıtları ile ÇÇM tanısı konulan toplam 29 çocuğun dosyası geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alındı (2020-02/34). Çalışmaya dahil edilen çocukların cinsiyeti, yaşı, kardeş sayısı, anne-baba yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, ailenin sosyoekonomik düzeyi, aile yapısı gibi sosyodemografik bulgularının yanı sıra çocuğa bakım verenin kim olduğu, annenin bakım verdiği süre, anne sütü alma süresi; mastürbasyon davranışı ile ilgili olarak ise, ne zaman başladığı, sıklığı, yabancıların yanında davranışın yapılıp yapılmadığı, gün içinde hangi zaman aralığında yapıldığı, tetikleyici faktörlerin ve eşlik eden tırnak yeme, parmak emme, uyku bozukluklarının olup olmadığı ile ilgili bilgilere bölümümüzde tutulan tıbbi dosya kayıtlarından ulaşıldı.

İstatistiksel yöntem:

Çalışmamızda sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiklerden ortanca ve minimum-maksimum, kategorik değişkenler içinse frekans ve yüzde kullanıldı. Ayrıca grup ortancaları

Tablo I: Demografik ve sosyoekonomik özelliklerin cinsiyete göre dağılımı.

Demografik Özellikler	Toplam (n:29)	Kız (n:21)	Erkek (n:8)	p	X^2
Yaş (ay)	61.0 (min:9-maks:98)	61.0 (min:9-maks:98)	60.0 (min:22-maks:92)	0.660	-
Anne yaşı (yıl)	36.0 (min:22-maks:44)	37.0 (min:25-maks:44)	34.5 (min:22-maks:38)	0.112	-
Baba yaşı (yıl)	39.0 (min:26-maks:49)	39.0 (min:29-maks:49)	37.5 (min:26-maks:44)	0.365	-
Kardeş					0.001
Var	18 (%62.1)	13 (%61.9)	5 (%62.5)	1.000	
Yok	11 (%37.9)	8 (%38.1)	3 (%37.5)		
Anne Eğitim düzeyi					1.669
Okur-yazar değil	1 (%3.4)	1 (%4.8)	0 (%0.0)	0.796	
İlkokul	7 (%24.1)	6 (%28.6)	1 (%12.5)		
Ortaokul	2 (%6.9)	1 (%4.8)	1 (%12.5)		
Lise	6 (%20.7)	4 (%19.0)	2 (%25.0)		
Üniversite	13 (%44.9)	9 (%42.9)	4 (%50.0)		
Baba Eğitim düzeyi					3.548
İlkokul	2 (%6.9)	2 (%9.5)	0 (%0.0)	0.315	
Ortaokul	2 (%6.9)	2 (%9.5)	0 (%0.0)		
Lise	11 (%37.9)	6 (%28.6)	5 (%62.5)		
Üniversite	14 (%48.3)	11 (%52.4)	3 (37.5)		
Anne Mesleği					1.797
Ev Hanımı	13 (%44.8)	8 (%38.1)	5 (%62.5)	0.407	
İşçi	14 (%48.3)	2 (%9.5)	0 (%0.0)		
Memur	2 (%6.9)	11 (%52.4)	3 (%37.5)		
Baba mesleği					0.662
Çalışmıyor	1 (%3.4)	1 (%4.8)	0 (%0.0)	0.718	
İşçi	19 (%65.5)	7 (%61.9)	2 (%25.0)		
Memur	9 (%31.0)	13 (%33.3)	6 (%75.0)		
Gelir düzeyi (TL)					2.135
0-2000	3 (%10.3)	2 (%9.5)	1 (%12.5)	0.344	
2000-4000	6 (%20.7)	3 (%14.3)	3 (%37.5)		
4000+	20 (%69.0)	16 (%76,2)	4 (%50.0)		
Aile Yapısı					0.064
Çekirdek	22 (%75.9)	16 (%76.2)	6 (%72.5)	0.968	
Geniş	4 (%13.8)	3 (%14.3)	1 (%12.5)		
Boşanmış	3 (%10.3)	2 (%9.5)	1 (%12.5)		
Bakım veren *					5.861
Anne	15 (%51.7)	8 (%38.1)	7 (%87.5)	0.053	
Yakın akraba	9 (%31.0)	8 (%38.1)	1 (%12.5)		
Bakıcı	5 (%17.2)	5 (%23.8)	0 (%0.0)		
Primer annenin bakım verdiği süre (ay)	18.0 (min:4-maks:72)	9.0 (min:4-maks:60)	45.0 (min:5-maks:72)	0.100	-
Anne sütü alma süresi (ay)	11.0 (min:0-maks:30)	13.0 (min:0-maks:26)	6.5 (min:0-maks:30)	0.186	-

*****_kreş, anasınıfı veya ilkokula başlayana kadarki sürede bakım veren kişi_

karşılaştırılırken, normal dağılmayan iki kategorik değişkenin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, ikiden fazla kategorik değişkenin karşılaştırılmasında Kruskal- Wallis testi kullanıldı. İki sayısal değişkenin arasındaki ilişkiyi incelemek ve eğer ilişki varsa bu ilişkinin yönünü ortaya koymak için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için lineer regresyon analizi yapıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi ve IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 9-98 ay arası değişen toplam 29 olgu alındı. Olguların %72.4'ü (n=21) kız, %27.6'sı (n=8) erkekti. Yaş ortancaları 61.0 (min:9- maks:98) aydı. Çocuklara ait sosyodemografik veriler, çocukların anne sütü alma süreleri ve çocuklara bakım veren ile ilgili bilgiler Tablo I'de özetlenmiştir.

Mastürbasyon davranışı ile ilgili başlangıç yaşı, sıklığı, ne şekilde yapıldığı, yapılan zaman aralığı ve yabancıların önünde bu davranışın yapılıp yapılmadığına ilişkin bilgilerin cinsiyete göre dağılımları Tablo II'de verilmiştir.

Mastürbasyon davranışını başlatan tetikleyici faktörlere ait bilgiler Tablo III'te verilmiştir. Çocukların %75.9'unda mastürbasyon başlangıcı ile ilişkili en az bir tetikleyici faktör saptandı. Tamamı kızlarda görülen genitoürüner enfeksiyonlar en sık saptanan nedendi. Çalışmaya dahil edilen hiçbir olguda cinsel istismara maruziyet tetikleyici faktör olarak saptanmadı. Kız çocuklarının hemen hemen yarısında mastürbasyon başlangıç nedeni genitoüriner enfeksiyonlardı. Kız çocuklarının ikisinde ise birden fazla neden saptandı.

Mastürbasyon davranışına eşlik eden durumlara bakıldığında ise erkek çocukların yarısından fazlasına (n=7, %62.5) tırnak yeme ve parmak emme gibi duygusal yoksunluk belirtilerinin eşlik ettiği ve uykuya dalmakta ve uykuyu sürdürmekte zorluk yaşadıkları gözlendi. Kız çocuklarının ise sadece üçte birine (n=7) bu belirtiler eşlik etmekteydi.

Tablo IV'te görüldüğü üzere mastürbasyon sıklığı ile ilişkili faktörler incelendi. Mastürbasyon sıklığı ile yabancı önünde mastürbasyon yapıp yapmama ve ne şekilde mastürbasyon yaptığı arasında anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla p=0.003 ve p=0,033). Buna göre günde 3 ve üzeri sıklıkta mastürbasyon yapan çocukların daha fazla yabancı önünde bu davranışı sergiledikleri görüldü. Ayrıca çocukların en fazla bir yere veya bir eşyaya sürtünme şeklinde mastürbasyon yaptığı fakat sıklık azaldıkça bu davranışı el ile veya bacakları kasarak yaptıkları görüldü.

Mastürbasyon başlangıç yaşı ile sırasıyla anne sütü alma süresi ve primer annenin bakım verdiği süre arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Her iki değişkenle davranışın başlangıç yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla p= 0.768; p= 0.770). Bakım veren kişi ile mastürbasyon başlangıç yaşı arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.751). Mastürbasyon davranışının nasıl yapıldığı ile anne sütü alma süresi ve primer annenin bakım verdiği süre arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0.093; p=0.259). Benzer şekilde mastürbasyon davranışının nasıl yapıldığı ile bakım verenin kim olduğu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p= 0.273).

Davranışın yapıldığı zaman aralığı ile uykuya dalmakta güçlük yaşama arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.025). Buna göre uykuya dalmakta güçlük yaşayan çocukların gece yatarken mastürbasyon yaptıkları gözlendi. Uykuyu sürdürmekte güçlük ile arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.052).

Elde edilen verilerden risk faktörlerinin ÇÇM tanısını öngörüp görmediğini belirlemek için lineer regresyon analizi yapıldı. Sonuç olarak mastürbasyon sıklığını bağımlı değişken, diğer

Tablo II: Mastürbasyon davranışı ile ilişkili veriler.

	Toplam	Kız (n=21)	Erkek (n=8)	p	X^2
Başlangıç yaşı (Ay)	32.0 (min:3-maks:92)	24.0 (min:3-maks:92)	36.0 (min:18-maks:72)	0.607	–
Sıklığı				0.302	2.395
Günde 1-2	11 (%37.9)	7 (%33.3)	4 (%50.0)		
Günde 3 ve üzeri	13 (%44.8)	9 (%42.9)	4 (%50.0)		
Haftada 1-2	5 (%17.2)	5 (%23.8)	0 (%0.0)		
Ne şekilde yapıyor?				0.059	5.676
El ile	7 (%24.1)	5 (%23.8)	2 (%25.0)		
Bacaklarını kasarak	9 (%31.0)	9 (%42.9)	0 (%0.0)		
Bir yere veya eşyaya sürtünerek	13 (%44.9)	7 (%33.3)	6 (75.0)		
Tanımadığı insanların içinde bu davranışı yapar mı?				0.383	0.514
Evet	14 (%48.3)	11 (%52.4)	3 (%37.5)		
Hayır	15 (%51.7)	10 (%47.6)	5 (%62.5)		
Yapılan zaman aralığı				0.517	0.818
Gün içi	27 (%93.1)	19 (%90.5)	8 (%100)		
Gece yatarken	2 (%6.9)	2 (%9.5)	0 (%0.0)		

Tablo III: Tetikleyici Faktörler ve cinsiyete göre dağılımları.

	Toplam	Kız (n:21)	Erkek (n:8)	p	X^2
Tetikleyici Faktör					
Var	22 (%75.9)	18 (%85.7)	4 (%50.0)	0.068	4.035
Yok	7 (%24.1)	3 (%14.3)	4 (%50.0)		
Sütten kesilme		4 (%19.0)	0 (%0.0)		
Kardeş doğumu		2 (%9.5)	2 (%25.0)		
Bakıcı değişikliği		2 (%9.5)	0 (%0.0)		
Ebeveynlerden ayrı kalma		3 (%14.3)	0 (%0.0)		
Boşanma		2 (%9.5)	1 (%12.5)		
Genito-üriner Enfeksiyon		10 (%47.6)	0 (%0.0)		
Sünnet		0 (%0.0)	2 (%25.0)		

Tablo IV: Mastürbasyon sıklığı ile ilişkili faktörler

	Günde 1-2	Günde 3 ve üzeri	Haftada 1-2	p
Cinsiyet				
Kız	7 (%33.3)	9 (%42.9)	5 (%23.8)	0.302
Erkek	4 (%50)	4 (%50)	0 (%0)	
Bakım veren kişi				
Anne	5 (%33.3)	7 (%46.7)	3 (%20)	0.759
Yakın akraba	3 (%33.3)	4 (%44.4)	2 (%22.2)	
Bakıcı	3 (%60)	2 (%40)	0 (%0)	
Kardeş varlığı				
Var	6 (%33.3)	9 (%50)	3 (%16.7)	0.757
Yok	5 (%45.5)	4 (%36.4)	2 (%18.1)	
Yabancı önünde yapma durumu				
Yapıyor	1 (%7.1)	10 (%71.4)	3 (%21.4)	0.003
Yapmıyor	10 (%66.7)	3 (%20.0)	2 (%13.3)	
Ne şekilde yapıyor				
El ile	2 (%28.6)	3 (%42.9)	2 (%28.6)	0.033
Bacakları kasarak	1 (%11.1)	5 (%55.6)	3 (%33.3)	
Bir yere veya bir eşyaya sürtünerek	8 (%61.5)	5 (%38.5)	0 (%0)	
Tetikleyici faktör varlığı				
Var	7 (%31.8)	10 (%45.5)	5 (%22.7)	0.287
Yok	4 (%57.1)	3 (%42.9)	0 (%0)	
Anne sütü alma süresi (ay)	13.0 (min:2-maks:30)	3.0 (min:0-maks:24)	9.0 (min:2-maks:26)	0.346

parametreleri (örneğin anne yaşı, gelir durumu, cinsiyet vb.) bağımsız değişken olarak aldığımızda bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkene olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı durum mastürbasyon başlangıç yaşı için de geçerliydi (p>0.05).

TARTIŞMA

Çalışmamızda son 1 yıl içerisinde polikliniğimize başvuran ve çocukluk çağı mastürbasyonu tanısı alan olgular geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunu (%72.4) kızlar oluşturmaktaydı ve kız/erkek oranı 2.6:1 olarak saptandı. Kızların çoğunlukta olması ÇÇM'yi inceleyen literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdi (13,14,16). Kız erkek oranı Ünal'ın (13) çalışmasında 2.05, Tural Hesapçıoğlu ve ark (16) yaptığı çalışmada 2.25 iken bizim çalışmamızda daha yüksek bulundu. Çalışmalarda kızlardaki yüksek oranın ülkemizin psikososyal ve kültürel özellikleri nedeniyle ebeveynlerin mastürbasyon davranışına bakış açısından ve kız çocuklarında mastürbasyon gözlenmesi durumunda ebeveynlerin panik ve kaygı duygusuyla daha çok yardım arama ve hekime başvurmalarından kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (13,16). Literatürde mastürbasyon başlangıcının erken çocukluğun herhangi bir döneminde olabileceği fakat en sık 2 yaş altı dönemde görüldüğü bildirilmiştir (9,13). Çalışmamızdaki olgulardan sadece 2'si infantil dönemdeydi ve mastürbasyon başlangıç yaşı kızlarda ortalama 24 ay, erkeklerde ise ortalama 36 aydı. Bizim çalışmamızdaki başlangıç yaşının diğer çalışmalarda saptanan başlangıç yaşından daha ileri olmasının olgu sayımızın azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Öte yandan olgularımızın mastürbasyon başlangıç yaş ortalamaları ile

başvuru anındaki yaş ortalamaları arasında kızlarda yaklaşık 26 ay, erkeklerde ise 20 ay fark bulundu. Mastürbasyon başlangıç yaşı ile başvuru yaşı arasındaki bu farkın, toplumumuzun kültürel yapısı, mastürbasyonun cinsellikle eş tutulması ve cinsellikle ilgili toplumsal tabular nedeniyle ebeveynlerin sorunu gizleme ihtiyacından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğu sosyoekonomik düzeyi orta ve iyi ailelerin çocuklarıydı. Üçte birinden fazlası (%38) tek çocuktu. Ebeveynlerin büyük çoğunluğunun sosyokültürel ve eğitim düzeyi yüksekti. Kız çocukların annelerinin % 62'si çalışırken, erkeklerin % 62'sinin annesi ev hanımıydı. Tek çocuk olmak ve çalışan anne çocuğu olmak bazen anne-çocuk arasındaki duygusal ilişkinin aksamasına, böylece yeterli duygusal doyum sağlayamayan çocuğun kendine yönelmesine ve kendi kendini uyarmasına yol açabilir (17). Malone, anne ile yeterli duygusal iletişimi olmayan küçük çocukların kendi bedenini keşfetmeye yöneldiklerini ve sonrasında kendi kendilerini uyararak kaygılarını ortadan kaldırdıklarını ve doyum sağladıklarını belirtmiştir (17). İnfantil dönemde genital organların el ile uyarılması çok sık gözlenmezken yaş arttıkça el ile uyarmanın daha fazla gözlenebildiği bilinmektedir (18,19). Çocukların, özellikle kız çocuklarının bacaklarını ve kasıklarını kasarak, el ile veya bir objeye veya bir yere sürtünerek mastürbasyon yaptıkları gözlenmiştir (20,21). Çalışmamızda kızların en sık bacaklarını kasarak (%42.9) erkeklerin ise en sık (%75) bir yere veya eşyaya sürtünme yoluyla mastürbasyon yaptıkları saptandı.

Gelişimsel olarak fallik dönemde çocukların kendi cinsiyetlerini keşfetmelerinden sonra başkalarının genital organlarını merak etme, dokunmaya çalışma, gözetleme, kendi genital organını başkalarına gösterme gibi cinsel davranışlar gösterdiği bilinmektedir (22). Tipik olarak bu davranışların çocuğun kültürel ve ahlaki normları kavraması ve ebeveynlerin bu davranışların 'özel-mahrem' olduğu yönündeki söylemleri ve öğretileri sonucu 5 yaşa doğru giderek azaldığı gözlenmektedir (22). Bu nedenle çocukların mastürbasyon yapmak gibi mahremiyet teşkil eden bir davranışı genellikle yalnızken ve kendileri ile ilgilenilmiyorken yaptıkları görülmektedir (20). Bizim çalışmamızda ise çocukların hiçbirisinde gelişimsel ve bilişsel düzeyde bir gecikme olmamasına rağmen, kızlarda daha fazla olmak üzere olguların yarısına yakınının (n=14) tanımadığı insanların içerisinde bu davranışı yaptığı belirlendi. Bu durum özellikle gün içinde sık yapan olgularda saptandı ve sıklıkla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmalar ÇÇM'nin genellikle genitoüriner bir enfeksiyonu takiben veya stresli bir yaşam olayı sonrasında başladığını göstermiştir. Erken sütten kesme, kardeş doğumu, annenin hastalığı gibi nedenlerle annenin çocuk ile yeterli vakit geçirememesi (10,13,16) veya duygusal olarak yetersiz bakım veren- çocuk ilişkisi (14,17) çocuklarda mastürbasyonu başlatan nedenler arasındadır. Ayrıca cinsel kötüye kullanıma maruz kalma çocuklarda aşırı mastürbasyon için bir tetikleyici faktördür (15). Çalışmamızda da Ünal'ın çalışmasıyla (13) benzer şekilde en sık saptanan tetikleyici faktör genitoüriner enfeksiyonlardı. Genitoüriner enfeksiyonları sırasıyla sütten kesilme, kardeş doğumu, ebeveynlerden ayrı kalma, boşanma, bakıcı değişikliği ve sünnet izledi. Örneklemimizde cinsel istismar öyküsü olan çocuk olmaması nedeniyle cinsel istismar çalışmamızda tetikleyici faktörler arasında saptanmadı.

Mental retardasyon ve Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocukların sağlıklı yaşıtlarına göre ahlaki ve toplumsal normları geç öğrenmelerinin etkisi veya anksiyete gibi başka nedenlerle daha fazla mastürbasyon yaptıkları bildirilmiştir (23). Türkbay ve ark ise ÇÇM'nin Obsesif Kompülsif Bozukluğun (OKB) bir belirtisi olarak karşımıza çıkabileceğini belirtmiştir (24). Ayrıca bu çocuklara psikiyatrik hastalıkların yanı sıra tırnak yeme, parmak emme gibi emosyonel belirtiler ile uykuya dalmakta güçlük ve/veya uykuyu sürdürmekte güçlük gibi uyku bozukluklarının eşlik ettiği bilinmektedir (13). Ailelerden alınan anamnez ve klinik değerlendirme sonrasında çalışmamızdaki çocukların hiçbirinde mental retardasyon, OSB ve OKB saptanmadı. Öte yandan erkeklerin yarısından fazlasına, kızların ise üçte birine duygusal belirtiler ve uyku bozukluğunun eşlik ettiği bulundu.

ÇÇM ile ilgili yapılan çalışmalarda infantil dönemde daha fazla olmak üzere çocuklara mastürbasyon esnasında aldıkları postür nedeni ile yanlışlıkla distoni veya epilepsi tanısı konulduğu bildirilmiştir. Ayrıca bazı çocukların mastürbasyon yaparken suprapubik bölgeye bası yapmaları üriner veya abdomen kaynaklı bir hastalıkları olabileceğini düşündürmektedir (2,9,18). Annelerden alınan bilgilere göre çalışmamızdaki çocukların hiçbirine yanlışlıkla organik hastalık tanısı konulmadığı öğrenildi. Mastürbasyon başlangıç yaşı ile çocukların polikliniğimize başvuru zamanları arasındaki sürenin fazla olduğu saptandı. Bu durum örneklemimizin küçük olmasının yanında ebeveynlerin konu ile ilgili çekinceleri nedeniyle geç başvuru yapmalarına bağlandı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar; çalışmanın retrospektif nitelikte olması, örneklem sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca çalışmaya alınan çocukların yaş grubunun küçük olması nedeniyle eşlik eden ruhsal patolojiler ölçek bazında veya yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme ile değerlendirilememiştir. Çocukluk çağı mastürbasyonu ile ilgili yayınlar incelendiğinde sosyodemografik ve klinik özellikler ile tetikleyici faktörlerin tartışıldığı çalışma sayısının az olduğu görülmektedir. Bu açıdan çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda mastürbasyon davranışının daha çok kız çocuklarında görüldüğü, ortalama 24 ay civarında başladığı, sıklıkla bir yere veya bir eşyaya sürtünme yolu ile yapıldığı saptandı. Başta genitoüriner enfeksiyonlar olmak üzere olguların dörtte üçünde davranışı başlatan en az bir tetikleyici

faktör olduğu bulundu. Mastürbasyonun başlangıç yaşı ile olguların polikliniğe başvuru zamanları arasında yaklaşık 24 ay fark olduğu görüldü.

Mastürbasyon halen toplumumuzun büyük çoğunluğu tarafından tabu olarak nitelendirilen bir davranış olmayı sürdürmektedir. Öyle ki bu davranış çocuklarda görüldüğünde ebeveynlerin kaygı ve panik düzeyleri daha fazla olmaktadır. Toplumun getirdiği ahlaki ve kültürel normlar nedeniyle aileler bu konuyu görmezden gelmeye çalışmakta veya gizleme eğilimi göstermektedir. Bu nedenle davranışın ortaya çıkmasından çok sonra polikliniğe başvurdukları görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Leung AK, Robson WL. Childhood masturbation. Clin Pediatr (Phila) 1993;32:238-41.
2. Yang ML, Fullwood E, Goldstein J, Mink JW. Masturbation in infancy and early childhood presenting as a movement disorder: 12 cases and a review of the literature. Pediatrics 2005;116:1427-32.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: Author, 2013.
4. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. World Health Organization, Geneva, 1992.
5. Friedrich WN, Fisher J, Broughton D, Houston M, Shafran CR. Normative sexual behavior in children: a contemporary sample. Pediatrics 1998;101:E9.
6. Yorbik Ö, Mutlu C. Çocukluk Çağı Mastürbasyonu. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2016;23:59-66.
7. De Alwis AC, Senaratne AM, De Silva SM, Rodrigo VS. Bladder calculus presenting as excessive masturbation. Ceylon Med J 2006; 51:121-2.
8. Nechay A, Ross LM, Stephenson JB, O'Regan M. Gratification disorder ("infantile masturbation"): a review. Arch Dis Child 2004;89:225-6.
9. Rutter M. Normal psychosexual development. J Child Psychol Psychiatry 1971;11:259–83.
10. Mallants C, Casteels K. Practical approach to childhood masturbation-a review. Eur J Pediatr 2008;167:1111-7.
11. Pandurangi AA, Pandurangi SA, Mangalwedhe SB, Mahadevaiah M. Gratification behavior in a young child: Course and management. Journal of the Scientific Society 2016;43:48–50.
12. Wolf DS, Singer HS. Pediatric movement disorders: an update. Curr Opin Neurol 2008; 21:491-6.
13. Unal F. Predisposing factors in childhood masturbation in Turkey. Eur J Pediatr 2000;159:338-42.
14. McCray GM. Excessive masturbation of childhood: a symptom of tactile deprivation? Pediatrics 1978;62: 277-9.
15. Sauzier M. Disclosure of child sexual abuse. For better or for worse. Psychiatr Clin North Am 1989;12:455-69.
16. Tural Hesapcioglu S, Aktepe E, Ozyay F, Kaytanli U, Ozmen S, Ademhan Tural D, et al. The Relationship Between Children's Masturbation Behavior and Their Mothers' Temperament and Character Dimensions: A Case-Control Study. J of Mood Disorders 2017;7:20-7.
17. Malone CA. Some observations of low socioeconomic children and autoeroticism. J Am Psychoanal Assoc 1968;16:95.
18. Couper RT, Huynh H. Female masturbation masquerading as abdominal pain. J Paediatr Child Health 2002;38:199-200.
19. Aydın M, Yılmaz H, Kabakuş N, Açık Y, Ertuğrul S. Erken Çocukluk Dönemi Masturbasyonu Tanısı Alan Olgularımızın Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri. Turkiye Klinikleri J Pediatr 2007;16:13-8.
20. Yurtbay T, Görker I. Çocukluk Masturbasyonu Olgularının Duygusal Ve Davranış Sorunları ile Annelerinin Tutum Ve Ruhsal Belirtileri Arasındaki İlişki. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2004;11:65-74.
21. Yates A. Childhood sexuality. In: Lewis M, ed. Child and Adolescent Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkinks; 2002:274-86.
22. Strachan E, Staples B. Masturbation. Pediatrics Rev 2012;33;190-1.
23. Realmuto GM, Ruble LA. Sexual behaviors in autism: problems of definition and management. J Autism Dev Disord 1999; 29:121-7.
24. Türkbay T, Doruk A, Erman H, Söhmen T. Obsesif kompulsif bozukluğun belirti dağılımının ve komorbiditesinin çocuk ve ergenler ile erişkinler arasında karşılaştırılması. J Clin Psy 2000;3:86-91.

Blood Product Requirement in Childhood Acute Myeloid Leukemia by Chemotherapy Regimens

Çocukluk Çağı Akut Myeloid Lösemilerde Kan Ürünü Kullanımının Kemoterapi Bloklarına Göre Dağılımı

Elif GUDELOGLU[1], Davut ALBAYRAK[2], Canan ALBAYRAK[2]

1Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Samsun, Turkey
[2] Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Pediatric Hematology, Samsun, Turkey

ABSTRACT

Objective: This study evaluates total erythrocyte, random platelet and apheresis platelet suspension requirement in pediatric acute myeloid leukemia (AML) patients in relation to ongoing chemotherapy (CT) regimens.

Material and Methods: A total of 37 pediatric patients diagnosed with AML were included in this retrospective study. Data on patient demographics (age, gender), age at diagnosis, type of CT protocol, completion of CT protocol and amount of blood product use (erythrocytes, apheresis platelet and random platelet) and survival during CT were retrieved from hospital records.

Results: The total number of erythrocytes, apheresis platelets and random platelets received by 37 AML patients from the date of diagnosis were 1275 (mean (min-max): 27 (10-102) bags), 1287(mean (min-max): 25 (-99 bags) and 1237(mean (min-max): 20 (7-139) bags), respectively.

AIE as followed by maintenance treatment was associated with the highest amount of erthryocyte ($p<0.001$) and apheresis platelet ($p<0.001$) use when compared to other CT regimens, while maintenance treatment as followed by AIE was associated with the highest amount of random platelet use ($p=0.008$) as compared with other CT regimens. No significant difference was noted between AI and haM protocols in terms of blood product use, while apheresis platelet and random platelet use were lowest with HAM treatment ($p<0.001$ and $p=0.008$, respectively).

Conclusion: In conclusion, our findings indicate a great amount blood product transfusion to be required in children with AML under chemotherapy and emphasize the likelihood of transfusion need to alter with respect to ongoing CT regimen.

Key Words: Acute myeloid leukemia, Blood products, Chemotherapy, Child, Transfusion

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada; akut myeloid lösemi (AML) tanılı çocuk hastalarda toplam eritrosit, random trombosit ve aferez trombosit süspansiyonu gereksiniminin, hastanın o dönemde almış olduğu kemoterapi (KT) bloğu ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma, toplam 37 pediatrik AML hastasında yürütülmüştür. Hastaların demorgrafik özellikler, KT protokolü ve kan ürünleri gereksinimi (eritrosit, aferez ve random trombosit) ve sağkalıma dair veriler hastane kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Tanıdan itibaren toplam eritrosit, aferez trombosit ve random trombosit kullanım miktarları sırasıyla, 1275 (ortanca (min-maks): 27 (10-102) adet), 1287(ortanca (min-maks): 25 (6-99 adet) ve 1237(ortanca (min-maks): 20 (7-139) adet) olarak bulundu. AIE ve onu izleyen idame blokları, diğer KT bloklarına göre en yüksek eritrosit ($p<0.001$) ve

GUDELOGLU E : 0000-0002-3818-017X
ALBAYRAK D : 0000-0002-7947-3817
ALBAYRAK C : 0000-0002-9912-9626

Conflict of Interest / *Çıkar çatışması*: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethics Committee Approval / *Etik kurul onayı*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. The study was approved by the Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee with the decision number OMU KAEK 2014/748 dated 25.07.2014. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Contribution of the Authors / *Yazarların katkısı* : *GUDELOGLU E:* Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***ALBAYRAK D:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***ALBAYRAK C:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Gudeloglu E, Albayrak D, Albayrak C. Blood Product Requirement in Childhood Acute Myeloid Leukemia By Chemotherapy Regimens. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:507-511.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Elif GUDELOGLU
Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine,
Department of Child Health and Diseases, Samsun, Turkey
E-posta: drelif55@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 04.07.2019
Accepted / Kabul tarihi : 04.11.2019
Online published : 24.03.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.587123

aferez trombosit (p<0.001) kullanım miktarı ile ilişkili bulunurken, idame ve onu izleyen AIE en yüksek random trombosit kullanım miktarı ile ilişkiliydi (p=0.008). AI ve haM protokolleri arasında kan ürünü kullanım miktarı açısından anlamlı bir fark gözlenmezken, HAM protokolü en düşük aferez trombosit ve random trombosit kullanım miktarları ile ilişkili bulundu (sırasıyla, p<0.001 ve p=0.008).

Sonuç: Sonuç olarak bulgularımız, AML tanılı çocuk hastalarda büyük miktarda kan ürünü transfüzyon gereksinimine ve bu devam eden KT rejiminin bu gereksinim üzerindeki olası değiştirici etkisine işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut myeloid lösemi, Kan, Kemoterapi, Çocuk,Transfüzyon

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous malignant disease group characterized by the uncontrolled proliferation of progenitor cells of the myeloid series in the bone marrow. Although it is more common in adults, it constitutes 15-25% of childhood acute leukemia and considered to be responsible for 30% of deaths due to childhood leukemia (1-3).

Although the survival rate for pediatric AML continues to rise due to modern oncological therapies (1). AML is a disease which requires frequent transfusion of erythrocyte and platelet suspensions during treatment in relation to treatment-related severe and sustained cytopenias.

To our knowledge no study to date has investigated the blood product requirement pediatric AML patients with respect to type of ongoing chemotherapy regimen.

The aim of this study is therefore to evaluate for the first time in the literature, association of total erythrocyte, random platelet and apheresis platelet suspension requirements in pediatric AML patients under chemotherapy (CT) and to assess the relation of different CT regiments with the blood product requirement.

MATERIAL and METHOD

A total of 51 patients diagnosed with AML were enrolled in this retrospective study conducted at Pediatric Hematology clinics between January 2005 and January 2014. Of 51 patients initially enrolled, 37 patients were subjected to the final analysis after exclusion of 14 patients due to follow up at another hospital (n=7) and missing data on blood bank or hospital information management system (n=7). The relapse periods of patients who were followed with a diagnosis of AML but were relapsed were excluded.

Data on patient demographics (age, gender), age at diagnosis, type of CT protocol (AIE followed either by “AI, haM” or “ HAM, AI, hAM” and then by HAE and maintenance), completion of CT protocol and amount of blood product use (erythrocytes, apheresis platelet and random platelet) and survival during CT were retrieved from hospital records.

AML BFM 98 and AML BFM 2004 treatment protocols are applied in our clinic in routine management of AML patients. Standard risk group AML patient treatment schedule starts with AIE Protocol and ends with AI, haM and HAE and maintenance. High risk group AML patient treatment schedule; starts with AIE Protocol and ends with HAM, AI, hAM, HAE and maintenance.

The total number of erythrocyte, random platelet and apheresis platelet suspension requirements of each AML patient from the date of diagnosis to the end of the treatment were retrived from blood bank records. The use of blood products between CT protocols were recoded based on total number of blood cells and bags.

In our department, erythrocyte transfusion indication in children with AML includes administration of 15 ml/kg (500 ml at most) erythrocyte suspension (ES) when blood hemoglobin concentration is lower than 8 g/d or hematocrit level is lower than 24% (4-8). The dose of ES is 15 ml/kg for ≤20 kg patients, and 500 ml (two units) at most for patients > 20 kg. In the blood bank of our hospital, ES with an average volume of 250 ml per unit (one bag=one=one unit) prepared with Saline +Adenine +Glucose+Mannitol (SAG-M) with 55-60 % hematocrit is used and it can be kept up to 42 days at 1° – 6° C in the refrigerator. However, the erythrocyte used in patients with acute leukemia are 5-7 day erythrocytes in the form of ES irradiated at 2500 cGy dose and they undergo inline leukocyte filter application before being stored in the blood bank (2-6).

Platelets are kept at 20-24 C° in the blood bank of our hospital and due to risk for bacterial infection at this temperature; the period of keeping platelet is limited to only five days. At the end of five days, platelets lose their vitality by 20-25% (2-6). In our hospital, there are two types of platelet suspension (PS) as apheresis and random with a unit (one bag=one=one unit) volume of 60 ml on average. Our first choice in patients with thrombocytopenia is administration of apheresis platelet, given that it includes more intense platelet in a smaller volume (a unit of apheresis platelet suspension corresponds to 6-8 random-donor (random) platelet suspension in terms of the number of platelets). If apheresis platelet cannot be obtained, random platelet suspension calculated as one unit to 10 kg is given (2-6). In our hospital, the criteria for platelet suspension treatment in children with AML is platelet levels of < 30.000/ µl under normal conditions and platelet levels of < 40.000 / µL in the course of infection. The study protocol was approved by the OMU Ethic Committee (KAEK 2014/748).

Statistical analysis

Statistical analysis was made using IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Normality

assumption was tested with Kolmogorov Smirnov test. Kruskall Wallis with Bonferroni correction and Mann Whitney U test were used in the analysis of continuous data. Data were expressed as "mean (minimum-maximum) and percent (%) where appropriate. p<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics and survivorship status

Overall, females composed 40.5% of the study population and 65.0% of patients were in the 1-9 years age group. AIE and AI were applied in all patients, along with haM (92.0%), HAE (79.0%), HAM (65.0%) or maintenance (70.0%) protocols (Table I).

Table I: Demographic and clinical characteristics and survivorship status.

	n(%)
Age*	
≤ 1 and ≥9	13(35.0)
1-9	24(65.0)
Gender*	
Male	22(59.5)
Female	15(40.5)
CT protocol*	
AIE	37(100.0)
AI	37(100.0)
haM	34(92.0)
HAE	29(79.0)
HAM	24(65.0)
Maintenance	26(70.0)
Survivorship status*	
Survivor	30(81.1)
Non-survivor	7(18.9)
Male	2
Female	5
Last CT regimen	
HAM	2
haM	3
Maintenance	2

*****:*n(%)*

In total 7 (18.9%) patients did not survive to treatment completion including 5 male and 2 males. The last regiment before death was HAM (n=2), haM (n=3) or maintenance (n=2) among non-survivors (Table I).

Blood product use according to CT regimens

The total number of erythrocytes, apheresis platelets and random platelets received by 37 AML patients from the date of diagnosis were 1275 (mean (min-max): 27 (10-102) bags), 1287(median (min-max): 25 (6-99 bags) and 1237(median (min-max): 20 (7-139) bags), respectively. In those who completed the all steps of CT protocols (n=25), the total number of erythrocytes, apheresis platelets and random platelets were 828 (median (min-max): 24 (10-102) bags), 738 (median (min-max): 23 (6-88 bags) and 853 (median (min-max): 19 (7-139) bags), respectively (Table II).

The AIE block as followed by maintenance treatment was associated with the highest amount of erthryocyte (p<0.001) and apheresis platelet (p<0.001) use when compared to other CT regimens, while maintenance treatment as followed by AIE was associated with the highest amount of random platelet use (p=0.008) as compared with other CT regimens (Table II). No significant difference was noted between AI and haM protocols in terms of blood product use, while apheresis platelet and random platelet use were lowest with HAM treatment (p<0.001 and p=0.008, respectively) (Table II).

DISCUSSION

Demographic characteristics of patients in our cohort seems consistent with male predilection and age at onset (range, 8.2 to 11.5 years) of the childhood AML reported in past studies (9-17).

Table II: Blood product use according to CT regimens.

	Erythrocyte			Apheresis platelet			Random platelet		
	n	Total number	Median per patient (min-max)	n	Total number	Median per patient (min-max)	n	Total number	Median per patient (min-max)
Total	37	1275	27 (10-102)	37	1287	25 (6-99)	37	1237	20 (7-139)
Completed treatment	25	828	24 (14-102)	25	738	23 (6-88)	24	853	19 (7-139)
CT regimen									
AIE	37	330	8 (2-20)^{B}	36	352	9 (1-28)^{A}	29	357	11 (2-31)^{A}
HAM	23	97	3 (1-10)^{A}	21	61	3 (1-10)^{B}	14	71	5 (3-9)^{B}
AI	35	214	4 (1-39)^{A}	29	205	4 (1-49)^{AB}	19	130	5 (2-16)^{AB}
haM	33	181	5 (1-16)^{A}	28	168	5 (1-25)^{AB}	14	123	5 (2-34)^{AB}
hAE	27	200	6 (1-49)^{AB}	27	223	4 (1-74)^{AB}	16	188	9 (1-46)^{AB}
Maintenance	15	253	7 (1-57)^{AB}	13	278	7 (2-66)^{A}	11	369	27 (1-102)^{AB}
p value			**0.001**			**<0.001**			**0.008**

A, B, AB: *No differences between blocks with the same letter for each, CT protocol in terms of blood product use*

In general AML is associated with an acute onset and heterogeneous nature of admission symptoms depending on the degree of bone marrow deficiency or the width of extramedullar expansion (9). Nonetheless, a need for frequent blood and blood product transmission is commonly encountered during treatment of AML patients, given the high prevalence of hemorrhage symptoms (13).

Supportedly, our findings indicate the high need for blood products during chemotherapy of AML patients with average 27, 25 and 20 bags of erythrocytes, apheresis platelets and random platelets received during the treatment course. This seems notable given the consideration of blood transfusion requirement to be one of the most significant cost driver associated with the management of AML (18). Our findings revealed association AIE and maintenance regimens with highest amount of erthryocyte, apheresis platelet and random platelet use, whereas lower need for apheresis platelet and random platelet transfusion under HAM treatment in AML patients.

No study to date has addressed the amount of blood product use in pediatric AML patients under chemotherapy. In a past study among eldery AML patients, authors noted the association of low-intensity treatments with requirement of a reduced number of transfused blood products as compared with intensive chemotherapy, and indicated low intensity treatment to be a cost-effective alternative to best supportive care (18). Notably, the AZA-001 study showed that, compared with conventional care regimes (CCR), myelodysplastic syndrome (MDS) patients receiving AZA had prolonged median survival, had delayed progression to AML, had reduced dependence on transfusions (19). Significant difference in the amount of blood product use according to CT protocol in our cohort pediatric AML patients seems notable in this regard.

Transfusion of blood products is a key component of the supportive management in patients with acute leukemia (20). Indeed, in a past study among AML patients belonging to the denomination of Jehovah's Witnesses (JW), who are bound by their religious convictions not to accept blood products, reduced dose chemotherapy without transfusion support was reported to be associated with a lower rate of remission, high mortality by severe anemia and very low chances for long-term remissions (21). However, due to lack of standardized evidence-based guidelines for blood product transfusions, a wide variation exist in blood product transfusion practices across several clinical scenarios. Hence a need for developing specific transfusion goals for blood products for acute leukemia patients is emphasized for limiting unnecessary transfusions without compromising outcomes (20).

The current study, providing data for the first time in the literature on blood product use in relation to chemotherapy protocols among pediatric AML patients, emphasize frequent transfusion need in AML patients and informs both families and blood bank authorities about how much the need for transfusion can increase numerically in some steps of the treatment.

In conclusion, our findings indicate a great amount blood product transfusion to be required in children with AML under chemotherapy and emphasize the likelihood of transfusion need to alter with respect to ongoing CT regimen. The efficiency of the transfusion can depend on many factors such as the type of acute leukemia, patient age, patient gender, CT regimen, or concomitant infection, sepsis, or intense consumption coagulopathy. Our findings emphasize need for large prospective randomized trials to address requirement of blood products in AML populations with respect to patient profile, concomitant disorders and treatments, to improve blood product transfusion practice in AML patients and to prevent unnecessary transfusions.

REFERENCES

1. Golub TRA, R.J. Acute myelogenous leukemia. In: DG PPaP, editor. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Company 2002:545-89.
2. Margolin JF SC, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: DG PPaP, editor. Principles and Practiceof Pediatric Oncology. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:489-544.
3. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. J Immunol Methods 2000;243:59-75.
4. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10.000/microL versus 20.000/microL. J Clin Oncol 1997;15:1143-9
5. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med 1997;337:1870-5.
6. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1519-38.
7. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10(9)/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10(9)/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood 1998;91:3601-6.
8. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, Pollock BH, Garzarella L, Kao KJ, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8:569-76.
9. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. Environ Health Perspect 2007;115:138-45.
10. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin. 2000;50:7-33.

11. Lanzkowsky P. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 5 ed. New York: Elsevier; 2011.
12. Webb DK, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K, et al. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. Blood 2001;98:1714-20.
13. Kutanis A. Çocukluk Çagı Akut Lösemi Vakalarının Retrospektif Degerlendirilmesi. (Tez). İstanbul : İstanbul Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
14. Günes AM. Türkiyede uygulanan AML sagaltım protokolleri ve sonuçları. 6 Ulusal Hematoloji Kongresi 2007:6-9.
15. Apak H. Türkiyede uygulanan AML sağaltım protokolleri ve sonuçları: BFM AML sağaltım protokolleri. 6 Ulusal Hematoloji Kongresi 2007:92-5.
16. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. Leukemia 2000;14:2223-33.
17. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N, Pui CH, Rubnitz JE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. Leukemia 2005;19:2125-9.
18. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. Transfus Clin Biol 2015;22:341-7.
19. Edlin R, Connock M, Tubeuf S, Round J, Fry-Smith A, Hyde C, Greenheld W. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Health Technol Assess 2010;14:69-74.
20. Pine AB, Lee EJ, Sekeres M, Steensma DP, Zelterman D, Prebet T, et al. Wide variations in blood product transfusion practices among providers who care for patients with acute leukemia in the United States. Transfusion 2017;57:289-95.
21. Wilop S, Osieka R. Antineoplastic chemotherapy in Jehovah's Witness patients with acute myelogenous leukemia refusing blood products - a matched pair analysis. Hematology 2018;23:324-9.

Turkish Journal of Pediatric Disease
Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Hypoglycemia Frequency in Babies Identified as at Risk

Risk Belirlenen Bebeklerde Hipoglisemi İnsidansı

Ozge YUCE[1], Deniz ANUK INCE[2]

[1]Başkent University, Faculty of medicine, Department of pediatrics, Division of Endocrinology, Ankara, Turkey
[2]Başkent University, Faculty of medicine, Department of pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective study was to determine the frequency of hypoglycemia in babies at risk and to examine our follow-up results up to 48 hours postnatally. It is also aimed at comparing the demographic characteristics of babies with and without hypoglycemics.

Material and Methods: The newborns screened with hypoglycemia ICD code were evaluated in terms of risk factors, and the patients were grouped according to risk factors. All babies at risk were screened up to 48 hours post-natally. Hypoglycemia was defined as a blood glucose concentration <47 mg/dl, regardless of the age of the baby.

Results: Blood glucose concentration first 48 hours after birth was measured in 823 babies with the hypoglycemia ICD code. Hypoglycemia was detected in 251 (30.4%) of these babies. 215 (26%) out of 823 babies were screened for having at least one risk factor for hypoglycemia. Hypoglycemia was detected in 149 (69.3%) of them. frequency of hypoglycemia increased in all babies at risk except infant of diabetic mother. Even through although almost all of the babies at risk developed hypoglycemia in the first 24 hours, we detected hypoglycemia in 7 of them(4.6%) during postnatal 24-48 hours. There were statistically significant differences in demographic characteristics of babies at risk who did and did not become hypoglycemic.

Conclusion: Hypoglycemia is common in babies at risk. Without early detection and timely diagnosis and treatment can cause negative consequences of neurological and developmental. Therefore, continuous monitoring of blood glucose level in babies at risk should be performed to reduce its impact.

Key Words: Hypoglycemia frequency, Risk factors

ÖZ

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı risk altındaki yenidoğanlarda hipoglisemi sıklığını belirlemek ve doğum sonrası 48 saate kadar sonuçlarını değerlendirmekti. Ayrıca hipoglisemi olan ve olmayan yenidoğanların demografik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hipoglisemi ICD kodu ile taranan yenidoğanlar risk faktörleri açısından değerlendirildi ve hastalar risk faktörlerine göre gruplandırıldı. Risk altındaki tüm bebekler doğum sonrası 48 saate kadar tarandı. Hipoglisemi, kan şekeri konsantrasyonunun 47 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlandı.

Bulgular: Hipoglisemi tanı kodu olan 823 yenidoğanın postnatal ilk 48 saat içinde ölçümlenen kan şekeri konsantrayonları değerlendirildi. 251'inde (% 30.4) hipoglisemi saptandı. 823 yenidoğanın 215'i (% 26) hipoglisemi

YUCE O : 0000-0002-2653-4065
ANUK INCE D : 0000-0002-4369-2110

Conflict of Interest / *Çıkar Çatışması*: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethics Committee Approval / *Etik Kurul Onayı*: The study was approved by the local ethics committee (Başkent University of Medicine, 28.05.2010. 94603339-604.01.02/20009)

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: *YUCE O: Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materi-als, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study., Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***ANUK INCE D:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, super-vising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execu-tion of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study., Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Yuce O, Anuk Ince D. Hypoglycemia Frequency in Babies Identified as at Risk. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:512-517.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Ozge YUCE
Başkent University, Faculty of medicine, Department of pediatrics,
Division of Endocrinology, Ankara, Turkey
E-posta: drozgeyuce@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 22.08.2020
Accepted / Kabul tarihi : 23.09.2020
Online published : 27.11.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.784141

için en az bir risk faktörüne sahip olduğu için tarandı. Bunların 149'unda (%69.3) hipoglisemi saptandı. Diyabetik anne bebekleri dışında risk altındaki tüm yenidoğanlarda hipoglisemi insidansı artmıştır. Bununla birlikte, risk altındaki bebeklerin tamamına yakını ilk 24 saatte hipoglisemi geliştirmesine rağmen, 7'sinde (%4.6) postnatal 24-48 saat içinde hipoglisemi tespit ettik. Hipoglisemik olan ve olmayan Riskli yenidoğanların demografik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı.

Sonuç: Hipoglisemi riskli yenidoğanlarda yaygındır. Erken tarama zamanında teşhis ve tedavi olmadan, nörolojik ve gelişimsel olumsuz sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle, nörogelişimsel olası etkilerini azaltmak için risk altındaki yenidoğanlarda kan şekeri düzeyinin sürekli olarak izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hipoglisemi sıklığı, Risk faktörleri

INTRODUCTION

Due to the metabolic adaptation process, most healthy newborns experience low blood glucose levels in the first hours of life (1,2). This temporary decline quickly improves within hours and reaches normal ranges. However, some newborns experience a more prolonged, recurrent and severe hypoglycemia particularly in the presence of specific risk factors. Repeated episodes can cause brain damage if they are not detected early and diagnosed and treated at the right time (3,4). Therefore, assessment and treatment of prolonged/recurrent hypoglycemia are important to prevent negative neurological and developmental consequences.

Most hypoglycemic infants do not have a specific symptom or physical examination finding of hypoglycemia. So, neonatal units should be able to monitor glucose. Recently, the American Academy of Pediatrics (AAP) published a guideline for screening and management of hypoglycemia in newborns at risk (5). This guideline defined babies at risk for hypoglycemia as late preterm (34-36 6/7 weeks) birth, to have a diabetic mother (IDM: infant of diabetic mother), low birth weight for gestational age (SGA: small for gestational age) and high birth weight for gestational age (LGA: large for gestational age). Optimum screening approaches are suggested depending on the risk factors and the blood glucose values observed in the first 24 hours (5). However, there is no standardized and accepted protocol of how to monitor neonates who do not have these risk factors or how infants with risk factors should be monitored after the first 24 hours.

In our study, we aimed to determine the frequency of hypoglycemia in babies at risk and also detect any differences in the frequency related to different risk factors. We also compared the demographic characteristics of babies at risk with and without hypoglycemia and planned to evaluate the consistency between our approach to infants at risk of hypoglycemia and current recommendations.

MATERIALS and METHODS

This observational and retrospective study was conducted in Başkent University between 1 January 2016-1 April 2019.

The newborns screened with hypoglycemia ICD code were assessed in terms of risk factors, and the patients were grouped based on the risk factors. Risk groups were determined according to recommendations of the AAP (5):

- Small-for gestational-age (SGA) infants: birth weight 10 percentile [according to the Fenton
- growth curve] (6).
- Large-for-gestational-age (LGA) infants: birth weight >90 percentile [according to the Fenton growth curve] (6).
- Infant of diabetic mother (IDM): maternal type 1 or type 2 diabetes mellitus or gestational diabetes mellitus [according to the criteria published by the American Diabetes Association in 2010] (7).
- Late preterm infant (LPI): a premature infant born between 34-36 6/7 gestational weeks

Infants of diabetic mothers were included in the IDM group regardless of their birth weight to avoid overlapping of patients while grouping. LPTs group was formed based on gestational age regardless of the babies' SGA or LGA status.

Infants who had any disease other than hypoglycemia (sepsis, polycythemia) or who suffered from congenital malformations and perinatal asphyxia were excluded from the study.

All infants were breast or formula-fed in the first hour after birth. Later on, they were fed with intervals of two or four hours. Babies with hypoglycemia were encouraged to be fed with breast-milk. Babies who refused to suck were given expressed breast milk, infant formula or dextrose 10% via syringe and the glucose concentration was re-checked half an hour later. I.V. glucose treatment was started in those who did not have any changes in their glucose concentration.

Capillary blood samples were obtained by nursing staff via heel-/finger-pricking. Blood glucose concentrations were determined using the "Accu-check Glucometer" (ACON Laboratories INC. eUSA) and test strips.

We defined hypoglycemia as a blood glucose concentration <47 mg/dl and severe hypoglycemia as <35 mg/dl (8-11). An episode of hypoglycemia was as defined as one or more consecutive blood glucose concentrations <4 mg/dl. Recurrent hypoglycemia was defined as a further episode of hypoglycemia after successful treatment within 24h.

Although the babies at risk did not experience hypoglycemia in the first 24 hours of the study, intermittent blood glucose measurements were performed for 48 hours after birth. Within 24-48 hours, the level of blood glucose was routinely measured before every two to three feedings. The study was approved by the local ethics committee (Başkent University of Medicine, 28.05.2010. 94603339-604.01.02/20009).

RESULTS

Blood glucose concentration in the first 48 hours after birth was measured in 823 babies with the hypoglycemia ICD code. Hypoglycemia was detected in 251 (30.4%) of these babies. Of them, 215 were screened for having at least one risk factor for hypoglycemia. Hypoglycemia was detected in 149 (69.3%) of them. Of the babies, 66 (30.7%) with at least one risk factor, but not with hypoglycemia, were included in the control group (Figure 1).

IDM was found in 71 (47.6%), LPI in 45 (30.2%), SGA in 26 (17.4%) and LGA in seven (4.7) in the hypoglycemic group and not in the hypoglycemic group, IDM was found in 50 (75.7%), LPI in eight (12.1%), SGA in seven (10.6%) and LGA in one (1.5%) when the babies were grouped according to the risk factors (Table I). There were significant differences in the demographic characteristics of babies at risk who did and did not become hypoglycemic. The results were summarized in Table II. Male babies were found to be more likely to become hypoglycemic. The majority of hypoglycemic babies (129/149, 86.5%) showed no clinical signs, however, 14 hypoglycemic babies (12.2 %) were too sleepy to feed, five had difficulty sucking and one was noted to be jittery.

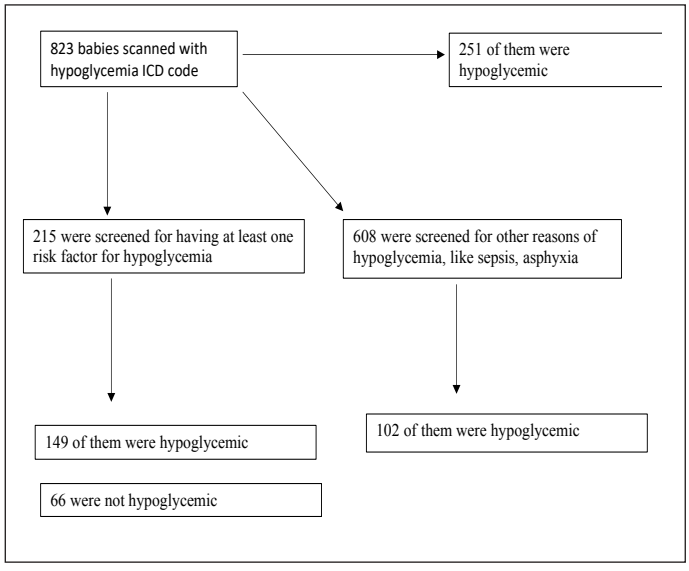


Figure 1: Selection of the hypoglycemic babies at risk.

The frequency of hypoglycemia increased significantly in all risk groups except for the IDM group. The most commonly predicted risk factors were found to be in the LGA babies. Infants of diabetic mothers who did not develop hypoglycemia had significantly lower birth weights and higher singleton pregnancy rates. Blood glucose levels of almost all mothers were regulated by diet and their Hba1c values were significantly lower ($p<0.001$).

The time of hypoglycemia was assessed according to the groups. Most babies who carried a risk developed hypoglycemia 107/149, (72%) in the first 4 h. Hypoglycemia was detected mostly in the LGA and IDM groups in the first 4 hours after birth and recurred in 4-24 hours in 28 babies (26%). Between 4-24 hours, 64 babies developed hypoglycemia. We observed hypoglycemia in only seven babies within 24-48 hours after birth. Of them, four were in the LPI group, two in SGA and one in LGA.

Recurrent hypoglycemia was observed in 24% of all babies. Of the 98 recurrent episodes, 34 (34.6%) occurred within eight hours of the initial episode and 82 (83.6%) within 24 hours. Of the babies, 19% had severe hypoglycemia which occurred in the first four hours in almost half of them. Although there were recurrent mild hypoglycemia attacks, none of the babies experienced severe hypoglycemia after 24 hours. The occurrence times according to risk groups and recurrent, prolonged and severe hypoglycemia frequency were presented in Tables III and IV.

Table I: Distribution of babies who did and did not become hypoglycemic according to the risk factors.

All newborns at risk (n=215)	Hypoglycemic n=149 (%)	Not hypoglycemic n=66 (%)
IDM group	71 (47.6)	50 (75.7)
LPIs	45 (30.2)	8 (12.1)
SGA infants	26 (17.4)	7 (10.6)
LGA infants	7 (4.7)	1 (1.5)

n: *number of patients;* ***IDM:*** *Infant of diabetic mother;* ***LGA:*** *Large-for-gestational-age;* ***SGA:*** *Small for gestational age;* ***LPI:*** *Late preterm infant.*

Table II: Demographic data for babies at risk who did and did not become hypoglycemic and their mothers.

	Hypoglycemic	Not hypoglycemic	p
Maternal age[a]	35 (24-51)	32 (21-43)	<0.001
Parity[a]	1 (1-6)	2 (1-6)	<0.001
BMI at booking (kg/m²)	28.5±7	29.3 ±7.9	0.035
Weight change during pregnancy (kg)	14.3±7.1	12.5±7.3	<0.001
Diabetes	42/149 (28.1%)	50/60 (83.3%)	<0.001
Diet controlled	27/42 (64.3%)	43/50 (86%)	<0.001
Insulin	15/42 (35.7%)	7/50 (14%)	<0.001
Hba1c (mmol/l)	7.08 ± 1.12	5.9 ± 0.98	<0.001
Babies (n)	149	66	
Male (n)	85 (57%)	24 (36.3%)	<0.001
Birth weight[a]	2600 (960-5070)	3240 (1645-4920)	0.001
Gestation age (week)[a]	36.6 (29.4-41.3)	38 (34-40.2)	0.031
Singleton	111 (74.4%)	59 (%89.3)	0.017
Apgar score at 5 minutes[a]	8 (3-9)	8 (4-9)	0.001
Cesarean delivery, n (%)	132 (88.5%)	58 (87.8%)	NS

Table III: Distribution of the hypoglycemia according to the risk groups and hypoglycemia occurrence time.

	IDM group n=71 (%)	LPIs n=45 (%)	SGA infants n=26 (%)	LGA infants n=7 (%)
Hypoglycemia within first 4 h	62 (87.3%)	23 (51%)	16 (76.9%)	6 (85.7%)
Hypoglycemia in 4-24 h	27 (38%)	25 (55.5%)	15 (57.6%)	1 (14.3%)
Hypoglycemia in 24-48 h	0 (0%)	4 (8.8%)	2 (7.7%)	1 (14.3%)
Severe hypoglycemia within first 4 h	6 (20%)	5 (33.3%)	2 (20%)	1 (14.3%)
Severe hypoglycemia in first 4-24 h	8 (22.%)	6 (21.4%)	2 (25%)	0 (0%)

n: *number of patients;* ***IDM:*** *Infant of diabetic mother;* ***LGA:*** *Large-for-gestational-age;* ***SGA:*** *Small for gestational age;* ***LPI:*** *Late preterm infant.*

Table IV: Distribution and comparison of the incidence of hypoglycemia according to risk groups.

	IDM group (n=71)	LPIs (n=45)	SGA infants (n=26)	LGA infants (n=7)
Severe hypoglycemia, n(%)	37 (52.1%)	11 (24.4%)	10 (38.4%)	1 (14.2%)
Prolonged hypoglycemia, n(%)	5 (7%)	8 (17.7%)	6 (23%)	0 (0%)
Reccurent hypoglycemia, n(%)	15 (21.1%)	9 (20%)	10 (38.4%)	1 (14.2%)

n: *number of the hypoglycemia episodes;* ***IDM:*** *Infant of diabetic mother;* ***LGA:*** *Large-for-gestational-age;* ***SGA:*** *Small for gestational age;* ***LPI:*** *Late preterm infant.*

DISCUSSION

The present study was conducted to determine the frequency of hypoglycemia in newborn babies at risk and detect the differences of the frequency related to different risk factors. In our study, the frequency among all screened babies was 30.4% (251/823) while it was 59.3% (149/215) among babies identified as being under risk. The frequency of hypoglycemia varied between the risk groups. The reasons for being under risk and the number of risk factors did not affect the frequency of hypoglycemia.

Routine measurement of blood glucose is recommended to prevent neonatal hypoglycemia for newborns at risk (5). Therefore, it is aimed to prevent the negative neurological and developmental effects of hypoglycemia. There is a significant difference in the screening for hypoglycemia between clinicians and nurseries regardless of the recommendations (9). Various results have been obtained in the frequency of hypoglycemia due to different approaches. This variability depended on many factors such as the definition of hypoglycemia, feeding status and timing of the blood glucose test.

Neonatal hypoglycemia was more common in our study than the previously reported, which might be due to several reasons. Firstly, our standard approach was to strictly control the blood glucose levels of newborns who were under risk for 48 hours after birth, thus, we had an increased opportunity to detect hypoglycemia. Another reason was that we defined <47 mg/dl as the limit of hypoglycemia. The frequency increased in line

with the limit blood glucose value determined for hypoglycemia. Stark et al. (10) defined hypoglycemia as a blood glucose concentration of < 40mg/dl and reported a 27% frequency in admitted babies who were under risk. When they recalculated the frequency based on the Swiss and the AAP guidelines, namely <45 mg/dL instead of <40 mg/dL, they found that the frequency increased from 27 to 43%. Harris et al. (8) reported the frequency of hypoglycemia to be 51% when they accepted the hypoglycemia limit value as 47 mg/dl (5,11). The frequency of hypoglycemia in babies under risk was 17.8% by Hosağası et al. (12) in the first 24 hours according to the AAP guideline.

Duration of monitoring blood glucose is important to determine the frequency of hypoglycemia. Continuous glucose monitoring may provide more accurate information. The current screening guidelines recommend that infants with diabetes and large babies should have monitoring discontinued 12 hours after birth (if the blood glucose is > 47 mg/dl) and late preterm babies and small babies after either 24 or 36 hours (5,13). Contrary to these recommendations, we performed intermittent glucose measurement in all babies under risk for 48 hours. Also, only seven babies developed moderate hypoglycemia after 24 hours and the length and frequency of blood glucose monitorization time increased the frequency.

Another important issue related to neonatal hypoglycemia is the time and type (breast or formula) of feeding. This could be observed in the study by Heck and Erenburg et al. (14). Although they accepted the cut-off value as 40 mg/dl for hypoglycemia, they found the frequency rate higher. This difference was explained by the researchers with the possible "rebound" hypoglycemic effect of formula feeding. In our study, it was not possible to predict the effect of type of feeding on frequency due to the lack of knowledge. Our hospital was baby-friendly and almost all mothers chose to breastfeed in the first few hours after birth. However, because the anxiety of mothers who could not breastfeed increased the nurses' tendency to feed with the babies with formula, we did not know how successful we were in this. LGA babies whose mothers did not have diabetes mellitus were claimed to be under risk for transient hypoglycemia (15). Our results supported this hypothesis. We detected hypoglycemia in the first postnatal hours in almost all of the LGA babies. Only one baby developed hypoglycemia after 24 hours after birth. Besides, none of the babies had prolonged hypoglycemia. Recurrent and severe hypoglycemia was observed in only one baby. In many studies, the frequency of hypoglycemia was high in the first postnatal hours in LGA babies (12,16). Some researchers even argued that glucose monitoring should not be extended up to 48 hours (17). We cannot support this idea due to the small number of LGA babies in our study. Nevertheless, we had a baby who developed hypoglycemia after 24 hours.

Recent studies have shown that the risk of hypoglycemia was significantly higher in the SGA babies than in LGA and AGA (11, 12, 18). Apart from the increased frequency of hypoglycemia, low or high birth weight is an important determinant for the severity, recurrence and duration of hypoglycemia. Our data supported this and the severity, recurrence and duration of hypoglycemia were statistically higher in the SGA babies than in LGA.

Infants of diabetic mothers commonly experience hypoglycemia in the first hours after birth. However, the infants of diabetic mothers treated with diet did not have any association with hypoglycemia, while a significant increase in the frequency of hypoglycemia was observed in those born to mothers treated with insulin or oral agents (19,20). Our findings were in line with this result. We can speculate that this may represent objective evidence that strict control of diabetes has long term benefits in the postnatal period. This should be carefully interpreted since we could not compare further glucose levels due to no indication of follow up in controls.

Late preterm infants are physiologically and metabolically immature compared with term infants. Furthermore, the feeding difficulty is another concern in late preterm infants. Therefore, the increased risk of hypoglycemia in the postnatal period is not surprising. The frequency of hypoglycemia in LPIs is reported to be three times of that in term infants, and nearly two-thirds of these late preterm infants require intravenous dextrose (21).

In their prospective study, Celik et al. (22) found absolute hypoglycemia in 14.5% of late preterm infants. This study found an increased risk for hypoglycemia in the postnatal period (between selected groups) in the LPI group and the rate of hypoglycemia among all risk groups was 20.9%.

Of the babies in our study, 19% had severe hypoglycemia which occurred in the first four hours in almost half of them. Severe hypoglycemia was not detected after 24 hours in any of these babies although there were recurrent mild hypoglycemia attacks. Recurrent hypoglycemia, which is important for long-term adverse neurological effects, was observed in 24.1% of all babies with hypoglycemia. Recurrent hypoglycemia was seen more frequently in the SGA babies. Recent studies highlighted the importance of recurrent hypoglycemia and pointed out the necessity of a well-designed follow- up study to determine the developmental outcomes of babies who experienced early/recurrent hypoglycemia (12, 23). Such a study will provide further evidence for the early intervention and strict control of blood glucose. Our study had some limitations and recommendations. The most important limitation of this study was its retrospective and observational design. The low number of babies under risk and some adequacies regarding our records was another limitation of this study. Contrary to the recommendations by the AAP, we accepted 47 mg/dl as the limit value for hypoglycemia and blood glucose measurement of all babies under risk was monitored for 48 hours (5). Therefore, the number of tests was high and some babies were applied avoidable intervention, which also increased the frequency of hypoglycemia considerably. Even the possibility of

rebound hypoglycemia may have contributed to the frequency of hypoglycemia observed in the present study because our nurses often preferred formulas or dextrose while intervening hypoglycemia. Because we did not record how we intervened in hypoglycemia, we could not determine this. Another result of this study was that our nurses tended to feed babies, who could not have breast milk, with formula. Similarly, we cannot predict the outcome of this.

To conclude, neonatal hypoglycemia is common in babies under risk and they should be routinely screened for blood glucose regardless of the recognition of risk factors and early attention should be paid to feeding. Additionally, we believe that it is appropriate to establish follow-up criteria for the first postnatal 48 hours.

REFERENCES

1. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. Pediatrics 2000;105:1141-5.
2. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. J Pediatr 2015;167:238-45.
3. Anchan JC, Carr NR, Ahmad KA. Neonatal hypoglycemia: is there a neurodevelopmental impact in early childhood?. J Perinatol 2019; 39:4-7.
4. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. JAMA pediatrics 2017; 171:972-83.
5. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics 2011;127:575-9.
6. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC pediatrics 2013;3:59-7.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33: S62-9.
8. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. J pediatr 2012;161:787-91.
9. Harris DL, Weston PJ, Battin MR, Harding JE. A survey of the management of neonatal hypoglycemia within the Australian and New Zealand Neonatal Network. J Paediatr Child Health 2009; 26:1-8.
10. Barbosa M, Bek Helmig R, Hvidman L. Twin pregnancies treated with emergency or ultrasound-indicated cerclage to prevent preterm births. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:3227-32.
11. Berger TM, Das-Kundu S, Pfister RE, Pfister R, Stocker M, Zimmermann U. Betreuung von Neugeborenen !34 0/7 SSW mit erhohtem Hypoglykamierisiko oder Hypoglykamie im Gebarsaal und in der Wochenbettstation. Pediatr Ann 2007;18: 15-7.
12. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. Pediatr Neonatol 2018;59:368-74.
13. Aziz K, Dancey P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. Paediatr Child Health 2004; 9:723-9.
14. Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. J pediatr 1987; 110:19-122.
15. Ogata E. Carbohydrate metabolism. In: Gordon B, Fletscher M, MacDonald M, editors. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1994;78-86.
16. Schaefer-Graf UM, Rossi R, Bührer C, Siebert G, Kjos SL, Dudenhausen JW, et al. Rate and risk factors of hypoglycemia in large-for-gestational-age newborn infants of nondiabetic mothers. Am J Obstet Gynecol 2002;187:913-7.
17. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. Am J Perinatol 1993; 10:150-4.
18. Zhou W, Yu J, Wu Y, Zhang H. Hypoglycemia incidence and risk factors assessment in hospitalized neonates. J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 28:422-5.
19. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, Einav S, Klinger G, Levy-Khademi F. Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32:786-72.
20. Begum S, Dey SK, Fatema K. Neonatal glycemic status of infants of diabetic mothers in a tertiary care hospital. Indian J Endocrinol Metab 2018; 22:621-6.
21. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. Pediatrics 2004; 114:372-6.
22. Celik IH., Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. J Maternal Fetal Neonatal Med 2013; 26:459-62.
23. Hay WW, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. J Pediatr 2009;155:612-7.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi
Turkish Journal of Pediatric Disease

Duchenne Musküler Distrofili Çocuklarda Genotip-Fenotip İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

The Genotype-Phenotype Correlation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: Single Center Experience

Gonca BEKTAŞ[1], Gamze BAŞKENT[2], Melis ULAK ÖZKAN[3], Edibe PEMBEGÜL YILDIZ[3], Nur AYDINLI[3], Mine ÇALIŞKAN[3], Meral ÖZMEN[3]

[1] Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[2] İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[3] İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Duchenne musküler distrofi (DMD), distrofin genindeki mutasyonların neden olduğu ilerleyici kas güçsüzlüğü ile seyreden bir hastalıktır. Bu çalışmada, DMD tanılı çocuklarda distrofin genindeki farklı mutasyonlar ile motor fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2016 ile Ocak 2018 tarihleri arasında DMD tanısı ile takip edilen, yürüyebilen ve ek hastalığı olmayan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler, genetik mutasyon sonuçları, steroid kullanım süreleri ve 6 dakika yürüme testi sonuçları kaydedildi. Çocuklar distrofin genindeki mutasyona göre delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyona sahip olanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Üç grup arasında 6 dakika yürüme testi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: DMD tanılı 33 erkek hasta çalışmaya dahil edildi, ortalama yaşları 6.7 ± 2 yıldı (4-11 yıl). Yirmi iki hastada (%67) delesyon, 6 hastada (%18) duplikasyon, 5 hastada (%15) nokta mutasyon mevcuttu. Steroid tedavisi alan 18 hastanın ortalama steroid kullanma süresi 1.6 ± 0.8 yıldı (0.5-3 yıl). Üç grup arasında yaş ve steroid kullanım süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Distrofin geninde delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyon saptananların ortalama 6 dakika yürüme mesafesi sırasıyla 324 ± 51 metre (220-427 metre), 326 ± 77 metre (264-440 metre) ve 285 ± 38 metreydi (250-326 metre). Altı dakika yürüme testi açısından nokta mutasyon saptanan hastalarda delesyon ve duplikasyon saptanan hastalara göre yürüme mesafesi daha kısa olmakla birlikte istatiksel olarak 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05).

Sonuç: DMD tanılı çocuklarda distrofin genindeki mutasyonun tipi ile klinik gidiş arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Hastalığın ilerleme hızı benzer mutasyon tiplerinde dahi bireysel farklılıklar gösterebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Distrofi, Gen

ABSTRACT

Objective: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is characterized by progressive muscle weakness caused by mutations in the dystrophin gene. In this study, we aimed to investigate the relationship between different mutations in the dystrophin gene and motor functions in children with DMD.

BEKTAŞ G : 0000-0002-6725-3964
BAŞKENT B : 0000-0003-3473-2210
ULAK ÖZKAN M : 0000-0002-8226-3941
PEMBEGÜL YILDIZ E : 0000-0002-8016-0404
AYDINLI N : 0000-0003-0492-3411
ÇALIŞKAN M : 0000-0002-6869-3937
ÖZMEN M : 0000-0003-4316-1499

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma protokolü, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *BEKTAŞ G:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***BAŞKENTG:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.***ULAK ÖZKAN M:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***PEMBEGÜL YILDIZ E:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***AYDINLI N:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.***ÇALIŞKAN M:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***ÖZMEN M:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Bektaş G, Başkent G, Ulak Özkan M, Pembegül Yıldız E, Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M. Duchenne Musküler Distrofili Çocuklarda Genotip-Fenotip İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:518-521.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Gonca BEKTAŞ
Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
E-posta: goncabektas@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 22.05.2019
Kabul tarihi / Accepted : 04.11.2019
Elektronik yayın tarihi : 24.03.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.568736

Material and Methods: Children with DMD followed-up between January 2016 and January 2018 were evaluated. Demographic data, genetic mutations, duration of steroid treatment and 6-minute walk test results were recorded. The children were divided into three groups according to the mutation in the dystrophin gene as deletion, duplication and point mutation. The 6-minute walk test results were compared between the three groups.

Results: Thirty-three male patients with DMD at a mean age of 6.7 ± 2 years (4-11 years) were included in the study. Twenty-two patients (67%) had deletion, 6 patients (18%) had duplication and 5 patients (15%) had point mutations. The mean duration of steroid treatment was 1.6 ± 0.8 years (0.5 to 3 years) in 18 patients receiving steroid treatment. There were no significant differences between the three groups in terms of age and steroid use (p> 0.05). The mean 6-minute walk test result was 324 ± 51 meters (220-427 meters), 326 ± 77 meters (264-440 meters) and 285 ± 38 meters (250-326 meters) in children with deletion, duplication and point mutation of the dystrophin gene, respectively. Although the walking distance in 6-minute walk test was shorter in children with point mutation compared to the children with deletion and duplication, there was no statistically significant difference observed between the 3 groups (p> 0.05).

Conclusion: There is no significant relationship between the type of mutation in the dystrophin gene and clinical course in children with DMD. The progression rate of the DMD may show a difference.

Key Words: Child, Dystrophy, Gene

GİRİŞ

Duchenne musküler ditrofi (DMD) çocukluk çağında en sık görülen musküler distrofidir. X'e bağlı resesif olarak geçiş gösteren distrofin gen mutasyonu sonucunda gelişir, sıklığı 1/3500-5000 canlı erkek doğumdur. Erken çocukluk döneminde başlayan semptomlar ilerleyici seyrederek ikinci dekatta bağımsız yürümenin kaybına yol açar (1).

Son yıllarda, DMD hastalığında belirli mutasyon tipleri için hastalık seyrini iyileştirici etkisi gösterilmiş tedavilerin ortaya çıkması, tedavi etkinliğini değerlendirmede farklı mutasyon tipleri için doğal klinik seyrin tanımlanmasını önemli hale getirmiştir (2, 3).

Çalışmamızda, yürüyebilen DMD tanılı çocuklarda mutasyon tipi ile motor fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde Ocak 2016 ile Ocak 2018 tarihleri arasında DMD tanısı ile takip edilen çocukların retrospektif olarak değerlendirildiği tek merkezli bir çalışmadır.

Distrofin geninde hastalığa neden olan mutasyon saptanan, fenotipi DMD ile uyumlu, 4 yaşından büyük, yürüyebilen ve basit komutları yerine getirebilen çocuklar çalışmaya dahil edildi. Ek hastalığı olan ve steroid dışında ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma protokolü, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm katılımcılar çalışmaya katılmayı kabul etti ve katılımcıların yasal velisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hastaların demografik verileri, distrofin genindeki mutasyonunun tipi, steroid kullanım süreleri, kardiyolojik değerlendirmeleri, ekokardiyografi ve 6 dakika yürüme testi sonuçları kaydedildi. Çocuklar distrofin genindeki mutasyona göre delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyona sahip olanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Mutasyonun bulunduğu yere göre distrofin geninin 5' ucundaki mutasyonlar (ekzon 44'den yukarı) proksimal, DMD geninin 3' ucundaki mutasyonlar (ekzon 44'den aşağı) distal mutasyonlar olarak sınıflandırıldı (4).

Altı dakika yürüme testi yürüyebilen DMD tanılı hastalarda motor fonksiyonun ve dayanıklılığın değerlendirilmesinde geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir testtir (5-7). McDonald ve ark. (5) tarafından tanımlanan standart prosedürlere uygun olarak 6 dakika boyunca yürünen mesafe metre olarak kaydedilir. Altı dakika yürüme testi sonuçları DMD klinik seyriyle ilişkilendirilmiştir (6).

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizlerde SPSS for Windows sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, nitel değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen DMD tanılı 33 erkek hastanın yaş ortalaması 6.7 ± 2 yıldı (4-11 yıl). Hastaların tanı alma yaşı ortalama 4.2 ± 2.2 yıldı (1-8 yıl). Yirmi beş hastada (%76) erken çocukluk döneminde motor gelişimde gecikme mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar yardımsız yürüyebiliyordu.

Altı dakika yürüme testi sırasında 15 hasta steroid tedavisi almıyordu. Tedavi alan 18 hastanın ortalama steroid kullanma süresi 1.6 ± 0.8 yıldı (0.5-3 yıl).

Yirmi iki hastada (%67) delesyon, 6 hastada (%18) duplikasyon, 5 hastada (%15) nokta mutasyon mevcuttu. Delesyona uğrayan ekzon sayısı açısından 4 hastada (%12) tek ekzonda, 4 hastada (%12) 2 ekzonda, 4 hastada (%12) 6 ekzonda, 3 hastada (%11) 3 ekzonda, 3 hastada (%11) 5 ekzonda delesyon mevcuttu. Birer hastada (%3) ise 4, 8, 10 ve 19 ekzonu içeren delesyon saptandı. Tek ekzon delesyonu saptanan 2 hastada ekzon 45, bir hastada ekzon 43 ve 1 hastada ekzon 48 delesyonu mevcuttu. En büyük delesyon saptanan hastada 3-19 arasındaki ekzonlar

Tablo I: Duchenne musküler distrofi tanılı hastaların genetik mutasyon tipine göre demografik ve klinik verileri.

	Delesyon	Duplikasyon	Nokta mutasyon	p
n (%)	22 (67)	6 (18)	5 (15)	
Yaş ortalaması (yıl), aralık	6.8 ± 1.9 (4.5-10.5)	7.2 ± 1.6 (4.5-9)	6 ± 2.9 (4-11)	0.500
Steroid kullanan hastalar, n (%)	12 (55)	4 (67)	2 (40)	0.680
Steroid kullanım süresi (yıl) aralık	1.8 ± 0.8(0.5-3)	1.1 ± 0.6(0.5-2)	0.8 ± 0.4(0.5-1)	0.480
Altı dakika yürüme testi (metre), aralık	324 ± 51 (220-427)	326 ± 77(264-440)	285 ± 38 (250-326)	0.270

ile 43-44 ekzonunda delesyon mevcuttu.

Toplamda 20 hastada (%60) 6 veya daha az ekzonu içeren delesyon mevcuttu, 2 hastada (%6) ise 10 ve üzerinde ekzonu içeren delesyon saptandı. Tek ekzon delesyonu ekzon 45 (n=2), ekzon 48 (n=1) ve ekzon 43'te (n=1) saptandı. Tüm delesyonlarda en sık etkilenen ekzon, ekzon 50 (n=11)'di, sonrasında sıklık sırasına göre ekzon 49 (n=10), 48 (n=10) ve 47 (n=7) delesyonu saptandı. Çoklu ekzon delesyonu olan hastalarda en sık 45-50 delesyonlarını içeren 6 ekzonda delesyon (n=3) ve 48-50 delesyonlarını içeren 3 ekzonda delesyon saptandı. Delesyon saptanan hastalardan 17 hastada (%77) distal mutasyon, 4 hastada (%18) proksimal mutasyon, 1 hastada (%5) ise proksimal-distal mutasyon saptandı.

Duplikasyon saptanan 6 hastada en sık ekzon 5-6 (n=3), 8-11 (n=2), 12-13 (n=2) ve 45'i (n=2) içeren duplikasyonlar saptandı. Tek ekzon duplikasyonu 1 hastada (%3) saptandı. Dört hastada (%12) 6'dan az sayıda ekzonu içeren duplikasyon, 1 hastada (%3) ise 17 ekzonu içeren duplikasyon mevcuttu. Dört hastada (%67) proksimal, 2 hastada (%33) distal duplikasyon saptandı.

Nokta mutasyonu saptanan hastaların tümünde nonsense mutasyon mevcuttu. Tüm DMD tanılı hastalarda nonsense mutasyonunun sıklığı %15 olarak saptandı. Delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyonu olan hastalar arasında test anındaki yaş ortalaması sırasıyla 6.8 ± 1.9 yıl (4.5-10.5 yıl), 7.2 ± 1.6 yıl (4.5-9 yıl), 6 ± 2.9 yıldı (4-11 yıl). Üç grup arasında yaş ortalaması ve steroid kullanım sıklığı ve süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, p=0.5, p=0.68, p=0.48).

Tüm hastaların 6 dakika yürüme mesafesi ortalaması 322 ± 55 (220-440 metre) metreydi. Distrofin geninde delesyon saptanan hastaların ortalama 6 dakika yürüme mesafesi 324 ± 51 metre (220-427 metre), duplikasyon saptananlarda 326 ± 77 metre (264-440 metre) ve nokta mutasyonu olanlarda 285 ± 38 metreydi (250-326 metre). Altı dakika yürüme testi açısından nokta mutasyon saptanan hastalarda delesyon ve duplikasyon saptanan hastalara göre yürüme mesafesi daha kısa olmakla birlikte istatiksel olarak 3 grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.27) (Tablo I).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, 4 ile 11 yaşları arasındaki DMD tanılı çocuklarda genetik mutasyon tipiyle motor fonksiyonlar arasındaki ilişki retrospektif olarak incelendi. Distrofin geninde delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyon saptanan hastaların motor fonksiyonları 6 dakika yürüme testiyle değerlendirildi. Altı dakika yürüme testi sonuçları delesyon ve duplikasyon saptananlarda nokta mutasyonu olanlardan daha iyiydi, ancak bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Altı dakika yürüme testinin başvuruda ve başvurudan 12 ay sonra değerlendirildiği 191 DMD tanılı çocuğu içeren bir çalışmada da benzer şekilde 3 grup arasında 6 dakika yürüme testi sonuçları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, duplikasyon ve nokta mutasyonu olan hastaların 6 dakika yürüme testi sonuçlarının delesyonu olanlardan daha iyi olduğu bildirilmiştir (8). Altı dakika yürüme testi sonuçlarındaki fark, hastalık seyrini etkileyen boy, ağırlık değişkenlerinin ya da hastalık fenotipi ile ilişkili olduğu gösterilmiş SPP1 veya LTBP4 genotiplerinin farklılığından kaynaklanabilir (9, 10).

Çalışmaya dahil edilen DMD tanılı hastaların yarısından çoğunda (%67) distrofin geninde delesyon saptandı. DMD tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda bir veya daha fazla ekzonda delesyon saptanma sıklığı %46-78 olarak bildirilmiştir (11-16). Çalışmamızda önceki çalışmalarla benzer şekilde en sık tek ekzon delesyonu ekzon 45'te saptanmıştır (14, 17, 18). Japonya'daki bir referans merkezinde ise en sık ekzon 52, ikinci sıklıkta ekzon 45'te tek ekzon delesyonu saptandığı bildirilmiştir (15). Tüm delesyona uğrayan ekzonlar arasında ise literatürle benzer şekilde en sık ekzon 50 delesyonu saptandı (17). Delesyonların çoğu distal (%77), az bir kısmı proksimal (%18) başlangıçlıydı. Daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda da distal başlangıçlı delesyonların (%56-74) proksimal başlangıçlı delesyonlardan (%15-38) daha sık olduğu bildirilmiştir (11, 14).

DMD tanılı hastalarda ikinci sıklıkta (%18) distrofin geninde duplikasyon saptandı. Önceki çalışmalarda duplikasyon sıklığı %7-20 olarak saptanmıştır (11, 16, 19). En sık duplikasyona uğrayan ekzon 5-6 olarak saptandı. Önceki çalışmalarda ise en sık ekzon 2 duplikasyonu saptandığı bildirilmiştir (11, 16, 18). Bu farklılık çalışmamızdaki hasta sayısının göreceli olarak azlığından kaynaklanabilir. Duplikasyon yerleşimi ise literatürle benzer şekilde çoğunlukla proksimal daha az sıklıkta distaldeydi (11, 16).

Nokta mutasyonu üçüncü sıklıkta (%15) saptandı, nokta mutasyonu olan hastaların tümünde nonsense mutasyon mevcuttu. Nokta mutasyon sıklığı %10-34 olarak saptanmış olup bunlarında çoğunda (%50-75) nonsense mutasyon

bulunduğu bildirilmiştir (11-13,15). Çalışmamızdaki tüm DMD tanılı hastalar içinde nonsense mutasyonu olan hastaların sıklığı (%15) literatürde tanımlanan sıklıkla (%17) benzerdi (11). Nonsense mutasyonu olan hastalarda ataluren tedavisiyle erken stop kodon okunmasının engellenmesi hastalığın prognozunu iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (2). Uygun zamanda ataluren tedavisinin planlanabilmesi açısından nonsense mutasyonu olan hastaların tanınması önemlidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Hasta sayısı göreceli olarak azdı. İkincil olarak, yaş, boy, steroid kullanım süreleri gibi değişkenlerin homojen olduğu gruplar arasında karşılaştırma yapılması daha güvenilir sonuçlar verebilirdi. Üçüncül olarak, hastalığın fenotipiyle ilişkili olduğu tanımlanan SPP1 veya LTBP4 genotipleri değerlendirmeye dahil edilebilirdi (9, 10). Son olarak, 6 dakika yürüme testinin hastalığın seyri boyunca değişiminin incelenmesi genotipin hastalığın ilerleme hızı üzerine etkisini değerlendirmek açısından yol gösterici olabilirdi.

Sonuç olarak, DMD tanılı çocuklarda distrofin genindeki mutasyonun tipi ile klinik gidiş arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Hastalığın ilerleme hızı benzer mutasyon tiplerinde dahi bireysel farklılıklar gösterebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2014;24:482-91.
2. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;390:1489-98.
3. Shimizu-Motohashi Y, Murakami T, Kimura E, Komaki H, Watanabe N. Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis 2018;13:93.
4. D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, Comi GP, Magri F, Del Bo R, et al. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. Pediatr Neurol 2011;45:292-9.
5. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve 2010;41:500-10.
6. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Atkinson L, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. Muscle Nerve 2010;42:966-74.
7. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. Muscle Nerve 2013; 48:357-68.
8. Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, Messina S, Vita GL, Fanelli L, et al. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. PLoS One 2014;9:e83400.
9. Pegoraro E, Hoffman EP, Piva L, Gavassini BF, Cagnin S, Ermani M, et al. SPP1 genotype is a determinant of disease severity in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2011;76:219-26.
10. Flanigan KM, Ceco E, Lamar KM, Kaminoh Y, Dunn DM, Mendell JR, et al. LTBP4 genotype predicts age of ambulatory loss in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 2013;73:481-8.
11. Vieitez I, Gallano P, González-Quereda L, Borrego S, Marcos I, Millán JM, et al. Mutational spectrum of Duchenne muscular dystrophy in Spain: Study of 284 cases. Neurologia 2017;32:377-85.
12. Cunniff C, Andrews J, Meaney FJ, Mathews KD, Matthews D, Ciafaloni E, et al. Mutation analysis in a population-based cohort of boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. J Child Neurol 2009;24:425-30.
13. Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Baena M, Verdura E, Nascimento A, et al. DMD Mutations in 576 Dystrophinopathy Families: A Step Forward in Genotype-Phenotype Correlations. PLoS One 2015;10:e0135189.
14. Tuffery-Giraud S, Béroud C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel-Calemard L, et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. Hum Mutat 2009;30:934-45.
15. Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yamauchi Y, et al. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. J Hum Genet 2010;55:379-88.
16. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. Hum Mutat 2015;36:395-402.
17. Vengalil S, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, Mahadevappa M, Sekar D, Purushottam M, et al. Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy Confirmed by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification: Genotype-Phenotype Correlation in a Large Cohort. J Clin Neurol 2017;13:91-7.
18. Yang J, Li SY, Li YQ, Cao JQ, Feng SW, Wang YY, et al. MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/ BMD. BMC Med Genet 2013;14:29.
19. White SJ, Aartsma-Rus A, Flanigan KM, Weiss RB, Kneppers AL, Lalic T, et al. Duplications in the DMD gene. Hum Mutat 2006;27:938-45.

Pancreatitis in Children: A Single Center Experience

Çocuklarda Pankreatit: Tek Merkez Deneyimi

Aysegul BUKULMEZ[1], Pelin BALIKOGLU[1], Ayse Tolunay OFLU[1], Cigdem OZER GOKASLAN[2]

[1]Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Afyonkarahisar,Turkey
[2]Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Radiology, Afyonkarahisar, Turkey

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical, laboratory and etiological differences between children having acute pancreatitis, acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis.

Material and Methods: Medical records of children who were diagnosed with pancreatitis between January 2014 and December 2017 were evaluated retrospectively. The study was approved by the Ethics Committee of Afyonkarahisar University of Health Sciences.

Our cases were classified as acute pancreatitis, acute recurrent pancreatitis and chronic pancretitis according to INSPPIRE group definitions.

Results: Etiology, demographic characteristics, laboratory and radiological findings were compared between acute pancreatitis (group 1) and acute recurrent and chronic pancreatitis (group 2) groups. 43 patients (78.2%) were enrolled in acute pancreatitis group (group 1). In group 2; 8 cases had acute recurrent pancreatitis and 4 cases had chronic pancreatitis [a total of 12 cases (21.8%)].

When the etiologies of our cases were examined; Group 1 had idiopathic (88.5%), stone (2.3%), trauma (2.3%), infections (4.6%) and choledochal cyst (2.3%), respectively. In group 2, they were found to be idiopathic (50%), congenital anomalies of the pancreatic duct (8.3%), allergy (8.3%), autoimmunity (8.3%) and genetic causes (25%).

There was no statistical difference between the groups in terms of laboratory values. In our study, the cause of pancreatitis could not be generally identified in all groups.

Conclusion: In cases having acute pancreatitis, infections were the second most common etiology; and common causes of acute recurrent and chronic pancreatitis have been found as genetic causes.

Key Words: Acute pancreatitis, Chronic pancreatitis, Etiology

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada akut pankreatit, akut rekürren pankreatit ve kronik pankreatit tanısı ile izlenen çocukların klinik, laboratuvar ve etiyolojik farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında pankreatit tanısı ile izlenen çocukların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Olgularımız INSPPIRE grubu tanımlamalarına göre akut pankreatit, akut rekürren pankreatit ve kronik pankretit olarak sınıflandırılmıştır. Akut pankreatit (grup 1) ve akut rekürren ve kronik pankreatit (grup 2) grupları arasında etiyoloji, demografik özellikler, laboratuvar ve radyolojik bulgular karşılaştırılmıştır.

BUKULMEZ A : 0000-0002-6013-5172
BALIKOGLU P : 0000-0002-0568-9965
OFLU AT : 0000-0002-5389-2220
OZER GOKASLAN C : 0000-0001-5345-1735

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest*: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. The study was approved by Ethics Committee of Afyonkarahisar University of Health Sciences.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *BUKULMAZ A:* Constructing the hypothesis or idea of research and/or article,Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***BALIKOGLU P:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***OFLU AT:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***OZER GOKASLAN C:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Bukulmez A, Balikoglu P, Oflu AT, Ozer Gokaslan C. Pancreatitis in Children: A Single Center Experience. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:522-527.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Ayşegul BUKULMEZ
Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics , Afyonkarahisar, Turkey
E-posta: aysegulbukulmez@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 01.08.2019
Accepted / Kabul tarihi : 04.11.2019
Online published : 24.03.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.600267

Bulgular: Akut pankreatit grubunda (grup 1) 43 hasta (%78.2) mevcuttur. Grup 2; akut rekürren pankreatit tanısı alan 8 olgu ve kronik pankreatit tanısı ile izlenen 4 olgu içermektedir [toplam 12 olgu (%21.8)]. Olgularımızın etiyolojisine bakıldığında grup 1'de idiyopatik (%88.5), taş (%2.3), travma(%2.3) ve enfeksiyonlar (%4.6),koledok kisti (%2.3); grup 2 de ise idiyopatik (%50), pankreatik kanalın konjenital anomalileri (%8.3), alerji (%8.3), otoimmünite (%8.3) ve genetik sebeplerdir (%25). Her iki grup arasında laboratuvar değerleri açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda tüm gruplarda genellikle pankreatitin nedeni tanımlanamamıştır. Akut pankreatit olgularında etiyolojide ikinci sırada enfeksiyonlar mevcut olup, akut rekürren ve kronik pankreatitte sık görülen nedenler genetik sebepler olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Akut pankreatit, Kronik pankreatit, Etyoloji

INTRODUCTION

Childhood pancreatitis has begun to be detected more frequently in recent years due to the increase in the awarenesses of healthcare professionals and more detailed evaluation of the etiologies of pancreatitis (1).

According to International Study Group of Pediatric Pancreatitis (INSPPIRE), childhood pancreatitis was classified as acute pancreatitis (AP), acute recurrent pancreatitis (ARP) and chronic pancreatitis (CP). AP has been described as a reversible inflammatory process which can be limited only in pancreas or causes multisystemic failure of organ functions. ARP includes recurrent acute pancreatic attacks including normal periods during one month and longer. CP has been characterized by irreversible damage in the pancreatic tissue such as fibrosis and necrosis; and causes endocrine or exocrine failure in the pancreas (1-2).

The diagnosis of childhood AP is made according to the criteria by INSPPIRE and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). According to these, it has been shown that two out of three following criteria are required for the diagnosis of AP: 1-characteristic abdominal pain (epigastric with or without back invasion or upper right quadrant), 2-increase in serum amilase and/or lipase values three or more times of the upper limit of normal and 3-imaging findings that are consistent with AP (AP-consistent findings at ultrasound, magnetic resonance imaging or computerized tomography (3). The rate of the development of recurrent pancreatitis following the first acute pancreatitis attack is 20% and chronic pancreatitis development rate following recurrent pancreatitis is 35%; and these rates were found to be 21.5% and 22% among children, respectively (4-5).

There is not any consensus regarding the diagnosis and management of childhood pancreatitis; and adult guidelines have been used. The etiology of acute pancreatitis in children is different from the adults. The most common causes are alcohol and gallstones in adults. Biliary system abnormalities, medications, systemic and metabolic diseases and blunt abdominal trauma are the leading causes of pancreatitis among children. Therefore, application of the data of adult pancreatitis to childhood pancreatitis is controversial. 30% of AP cases among children are associated with gallstones causing obstruction of the pancreatic duct (6-7). In this study, it was aimed to assess clinical, laboratory and etiological differences of AP, ARP and CP in childhood period.

MATERIALS and METHODS

The study was conducted in a tertiary hospital between January 2014 and December 2017. Medical records of children who were diagnosed with pancreatitis were retrospectively assessed. The study was approved by Ethics Committee of Afyonkarahisar University of Health Sciences. The diagnosis of AP was made; based on the presence of 2 of these 3 variables: (i) clinical symptoms associated with AP such as abdominal pain, nausea and vomiting, (ii) elevated serum amylase levels [>3xUNL (upper normal limit); normal range <100 U/L] and/or elevated serum lipase levels (>3xUNL; normal range <70U/L), and (iii) radiological changes associated with pancreatitis (1).

Patients were classified as acute pancreatitis, acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis according to INSPPIRE group definitions (2). Etiologic factors, demographic characteristics, laboratory and radiological findings were compared between acute pancreatitis (group 1) and acute recurrent and chronic pancreatitis (group 2) groups. The choice of diagnostic imaging methods was based on the criteria published by Grover et al. (8) Imaging techniques performed to the patients, including ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and/or magnetic resonance cholangiography (MRCP) were also evaluated. Ultrasonography was applied to all patients because it is a useful and non-invasive method. However, in cases where optimal evaluation could not be performed due to the gases in the intestine due to paralytic ileus and patient movement CT was performed. In addition, in cases of increased pancreatic size, edema and peripancreatic area could not be evaluated adequately by US and in the presence of suspicion of fluid collection or necrosis in the peripancreatic area, CT was performed.

MRI was performed if the patient's clinical findings worsened progressively. MRCP has been used in biliary tract and pancreatic duct examination. MRCP was performed in patients

with suspected choledochus, pancreatic duct and pancreatic pathology.

The severity of AP was classified as mild, moderately severe and severe AP according to the criteria defined by NASPGHAN Pancreas Committee (9).

Statistical Analysis

Descriptive statistics for the whole sample were generated as follows: Frequency for categorical variables; mean and standard deviation for continuous variables with normal distributions; median with minimum and maximum values for continuous variables without normal distributions. Chi-square test was used to compare the percentage distributions of categorical data between groups. In order to compare the averages of the groups, the normal distribution of the data was evaluated by Shapiro Wilk test. In the independent groups; T test was used to compare when means' distributions were normal. Otherwise, Mann Whitney U test was used to compare. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 package program. Values of P <0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

The total number of patients included in the study was 55 and 43 (78.2%) were diagnosed with AP, 8 with ARP and 4 with CP. There was not a statistically significant difference between groups in terms of age, gender and BMI z scores (Table I). BMI Z scores of the patients also did not change according to gender (p=0.303) and age (p=0.133).

When the initial complaints of the patients were examined, it was found that the most common cause was abdominal pain in both groups. The ratio of patients with abdominal pain, vomiting and nausea was 95.3%, 56.3%, 37.5% in group 1, and 91.7%, 66.7%, 33.3% in Group 2, respectively.

In the evaluation of the initial laboratory tests; cvomplete blood count, transaminases, renal function tests and serum levels

Table I: Demographic and body mass index Z score characteristics of the patients.

	Group 1	Group 3	p
Age (years), Mean ± SD	9.9 ± 4.46	10.03 ± 4.98	0.900
Male, n (%)	23 (53.5)	8 (66.7)	0.400
Body mass index Z score, kg/m²	-0.12 ± 1.23	-0.61 ± 1.54	0.300

Table II: Initial laboratory findings of the patients.

	Group 1		Group 2		p
	Median	Min-max	Median	Min-max	
Hb (g/dl)	13.3	10.50-16.40	13.66	11-15.1	0.250
WBC (/mm³)	10170	4300-1902	6840	6500-8100	0.290
Plt (/mm³)	274039	196000-743000	287416	175000-412000	0.570
Amylase (U/L)	943	172-3374	1248	355-4351	0.170
Lipase (U/L)	1474	26-7714	1251	25-5483	0.420
BUN (mg/dl)	12	6-32	14	8-35	0.280
Calcium (mg/dl)	9.8	9.2-10.5	9.8	9-11	0.890
Albumin (mg/dl)	4.4	3.6-5.3	4.5	4-5	0.690
AST (U/L)	67	17-675	41	19-128	0.810
ALT (U/L)	38	6-306	23	9-68	0.450
GGT (U/L)	32	4-438	22	6-152	0.140
ALP (U/L)	203	4-401	384	69-2259	0.560
LDH (U/L)	316	134-724	312	76-662	0.780
T-bil (mg/dl)	0.72	0.12-3	0.58	0.14-2	0.790
D-bil (mg/dl)	0.25	0.02-1.66	0.13	0.02-0.3	0.240
T-chol (mg/dl)	140	102-186	151	118-187	0.170
TG (mg/dl)	67	31-149	65	31-83	0.690
D-Dimer (ug/ml)	1.6	0.1-18.3	2.2	0.3-8.2	0.160

Hb: *Hemoglobin (N= 12-17),* ***WBC:*** *White blood cells (N=4000-10000),* ***Plt****: Platelets (N=160000-370000),* ***Amylase:*** *N=28-100,* ***Lipase:*** *N=13-60,* ***BUN:*** *Blood urea nitrogen (N=6-23),* ***Calcium:*** *N=8.6-10.2,* ***Albumin:*** *N=3.5-5.2,* ***AST:*** *N=0-40,* ***ALT****: N=0-41,* ***GGT:*** *N= 0-60,* ***ALP****: Alkaline phosphatase (N=35-130),* ***LDH****: N=135-225,* ***T-bil****: Total bilirubin (N=0.3-1.2),* ***D-bil****: Direct bilirubin (N=0-0.3),* ***T-chol****: Total cholesterol (N=0-200),* ***TG****: Triglycerides (N=0-150),* ***D-Dimer:*** *N=0-0.05*

Table III: Radiological characteristics of patients.

	Number of patients who underwent radiological examination, n	Presence of radiological findings n (%)
USG	55	28 (50.9)
BT	23	17 (73.9)
MRI	28	16 (57.1)
MRCP	30	17 (56.6)

Table IV: Classification of patients according to the severity of radiological findings (n=55).

Findings	n (%)
Normal	27(49.0)
Mild (increase in pancreatic diameter/ pancreatic edema)	23(42.0)
Moderate (peripancraetic inflammation/ collection)	2(3.6)
Severe	
Necrosis	1(1.8)
Pseudocyst	2(3.6)

of calcium, amilase, lipase and lipids were not found to be statistically significant between the groups (Table II).

The cause of pancreatitis could not be found in 39 patients (88.5%) in group 1 and in 6 patients (50%) in group 2. In group 1, post-traumatic acute pancreatitis was detected in 1 patient; two patients presented with acute pancreatitis associated with viral infections and it was detected along with gallstone in one patient and choledochal cyst in one patient. In group 2, the causes were found to be congenital anomalies of pancreatic duct, allergy, autoimmunity and genetic disorders. CFFTR mutation was detected in three of 10 patients who could undergo genetic analysis; and all of these were included in group 2. Results of genetic analysis are as follows: Mutations in cystic fibrosis transmembrane transmission regulator protein (7T9T variant in CFTR), in cationic trypsinogen (PRSS1; NM_002769.4 c.365G>A (p.arg122His) heterozygote), in chymotrypsin C (CTRC gene c.703G> A (p.Val235Ile)(p.V234I)/ c.760C>T (p.arg254Trp)(p.R254W) combined heterozygote); respectively. Autoimmune pancreatitis was suspected in one patient and steroid treatment was initiated. Wheat allergy was found in one patient having recurrent pancreatitis; and no pancreatitis attacks were observed after removing wheat from the diet. Stones of pancreatic duct were also observed in one patient in this group.

The duration of abdominal pain was found to be 2.5 ± 1.6 days in group 1 and 2.8 ± 2.5 days in group 2. The duration of oral intake cessation was 2.5 ±1.5 days in group 1 whereas it was 1.8 ±1.1 days in group 2; and the difference between groups was not statistically significant (p>0.05). The number of patients who used antibiotics was 27 (62.8%) and 5 (41.7%) in group 1 and group 2, respectively. No statistically significant difference was found between groups in terms of antibiotics use (p>0.05). When durations of hospitalization were compared between groups, it was found to be 7.3 ± 3.6 days in group 1 and 7.4 ± 3.8 days in group 2. There were no statistically significant differences between groups in terms of these parameters (p>0.05).

All patients were performed US and/or CT and/or MRIand/or MRCP were performed according to their clinical characteristics and criteria published by Grover et al. (8) The imaging method applied to the patients and the positive findings are summarized in Table III. The distribution of patients according to the severity of radiological findings are seen in Table IV.

DISCUSSION

In this study, we evaluated clinical, laboratory and etiological differences between the children who were diagnosed with AP, ARP and CP. In this retrospective study, 78.2% of our patients had acute pancreatitis, and 21.8% had acute recurrent and chronic pancreatitis. In the study by Poddar et al. (5), 50% of the children were diagnosed with acute and the other 50% were diagnosed with acute recurrent and chronic pancreatitis.

We have also found that AP can have several etiologies during childhood period. The etiologies of our cases were found to be idiopathic (88.5%), stone (2.3%), trauma (2.3%), infections (4.6%) and choledochal cyst (2.3%) in group 1; and idiopathic (50%), congenital anomalies of pancreatic duct (8.3%), allergy (8.3%), autoimmunity (8.3%) and genetic causes (25%) in group 2. In a single center study, the causes of pancreatitis were found as idiopathic (61.9%) and medications (19%) in group 1 and as idiopathic (47%), hereditary pancreatitis (17.6%), abnormality of pancreaticobiliary junction (14.7%) and congenital anomalies of pancreatic duct (8.8%) in group 2 (10). In the study by Poddar et al. (5), it was reported that no causes could be found in 52.5% of the patients in AP, 70% of the patients in ARP and 88% of the patients in CP. The etiological causes which are mostly described in the literature based on the types of pancreatitis are trauma and biliary causes in acute pancreatitis, biliary causes in acute recurrent pancreatitis and hereditary and pancreas divisum in chronic pancreatitis (5). In a study evaluating 50 cases of acute pancreatitis, etiological reasons were found to be idiopathic (42%) and associated with cholelithiasis (22%), medications (4%), choledochal cyst (4%)

and pancreas divisum (6%) (11). In our study, infections were found to be the most common cause of acute pancreatitis following idiopathic reasons whereas hereditary causes were found to be more common in acute recurrent and chronic pancreatitis groups following idiopathic causes.

In acute recurrent and chronic pancreatitis, mutations are observed in PRSS 1 leading to gain-of-function and in SPINK 1, CTRC and CFTR leading to loss-of-function. In our study, mutations were detected in CTFR, PRSS1 and CTRC among the patients who underwent genetic mutation analyses in our study; and all these patients were included in group 2. As suggested in the literature, genetic analyses are indicated especially for consangenious marriages, and for recurrent and chronic pancreatitis having a previous history of pancreatitis. Therefore, mutation associated with hereditary pancreatitis could not be shown in group 1.

When clinical scores of the patients in group 1 in this study were examined, it was observed that only 2 cases had pancreatitis at a moderate level and other 41 patients were mild pancreatitis cases. In Group 2, 2 of 12 cases had moderate pancreatitis and 10 were mild pancreatitis cases.

Pancreatitis-associated mortality has been reported to be 0-11% in children. In our series, there were no cases who died due to pancreatitis (12). It has been known that complications such as endocrine and exocrine disorders, steatore and diabetes mellitus can be observed in the follow ups of chronic pancreatitis cases (13). Also in our study, there was no endocrine failures; and exocrine pancreas failure was observed in only 1 patient in group 2.

Imaging methods have a very crucial place in the diagnosis, treatment and follow up of pancreatitis. Ultrasound is the first preferred method in acute pancreatitis. Imaging sensitivity of ultrasonography for pancreas is 70% whereas sensitivity of BT is 90%. Computerized tomography is less preferred due to its radiation risk and its less reliability in imaging pancreatic duct compared to MR. However, it is used in severe and complicated pancreatitis cases in order to show necrosis, mass and bleeding. MRCP is a highly sensitive method in showing abnormalities of pancreatobiliary junction and pancreatic duct. Lack of radiation risk is the advantage of the method (14). Also in this study, USG detected edema, fluid, echogenicity increase and pseudocyst in the pancreas and stones in the biliary tract or pancreatic duct. BT showed increase in the thickness and size of the pancreas, dilatation in the pancreatic duct, and fluid and necrosis in the pancreas. Among the patients who were evaluated by MR, increase in the thickness and size of the pancreas and heterogenicity, necrosis, edema, fluid and pseudocyst were observed in the pancreas. MRCP examination showed prominence in the pancreatic duct, choledochal cyst and heterogenicity, necrosis and edema in the pancreas.

The limitation of this retrospective study was having a single center design. In recent years, there has been an increase in childhood pancreatitis cases as parallel to the world. Our results indicate that the incidence of AP is rising among hospitalized children as in adults. Contrary to adults, AP is a mild disease in children. Most of the cases were idiopathic in accordance with the literature. The most common cause is idiopathic in acute pancreatitis. The most common cause is also idiopathic in acute recurrent and chronic pancreatitis; and it is followed by genetic causes. CTFR, SPINK1, CTRC and PRSS1 mutations should be investigated among the patients who had a familial history of pancreatitis. The selection and use of imaging methods are highly important in the diagnosis and follow up of pancreatitis. Patients are required to be followed up closely since AP cases may progress to ARP and CP.

CONCLUSION

The incidence of acute pediatric pancreatitis has increased in recent years. Since the epidemiology and clinical findings and manifestations of acute pancreatitis in children differ from adults and may progress to ARP and CP, early diagnosis and management of the disease is very important. The selection and use of imaging methods are highly important in the diagnosis and follow up of pancreatitis.

REFERENCES

1. Werlin SL, Wilschanski M. Acute pancreatitis. In: Kliegman RM, ed. Nelsons Essentials of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier 2016:1913-4.
2. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, Barth B, Bellin MD, Davis H, et al. Design and implementation of INSPPIRE. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:360-4.
3. Morinville V.D, Husain S.Z, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie P.R, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:261-5.
4. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:175-84.
5. Poddar U, Yachha SK, Borkar V, Srivastava A, Kumar S. A Report of 320 Cases of Childhood Pancreatitis. Pancreas 2017;46:110-5.
6. Kandula L, Lowe ME. Etiology and Outcome of Acute Pancreatitis in Infants and Toddlers. J Pediatr 2008;152:106-10.
7. Pant C, Deshpande A, Olyaee M, Anderson M P, Bitar A, Steele MI, et al. Epidemiology of Acute Pancreatitis in Hospitalized Children in the United States from 2000–2009. Rakonczay Z, ed. PLoS One 2014;9:e95552.
8. Grover AS, Freeman AJ, Abu-El-Haija M, Eisses JF, Gardner TB, Liu QY, et al. Updates in pediatric Pancreatology: proceedings of the North Amercian Society for Pediatric Gastroentrology, Heaptology, and nutrition frontiers in pediatric Pancreatology Symposium. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 68: e27-33
9. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F, Werlin S, Conwell D, Banks P, et al. NASPGHAN Pancreas Committee. Classification of acute pancreatitis in the pediatric population: Clinical report from the

NASPGHAN Pancreas Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64: 984-90.

10. Ünlüsoy Aksu A, Sarı S, Eğritaş Gürkan Ö, Dalgıç B. Türk çocuklarda pankreatit: tek merkez deneyimi. Cukurova Med J 2019;44:1-1.
11. Alabdulkareem A, Almahmoud T, Al-Tahan H, Javad S, Al Hatlani M. Etiology and clinical characteristics of pediatric acute pancreatitis in Saudi Arabia: a 20-year experience from a single tertiary center. Int J Pediatr Adolesc Med 2018;5:13-7.
12. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:262-70.
13. Taylor CJ,Chen K,Horvath K,Hughes D,Lowe ME,Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:144-53.
14. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros J.A, Balakrishnan K, Barth B, Bitton S, et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66:159-76.

Böbrek Nakli Sonrası Önemli Bir Komplikasyon: Transplant Renal Arter Stenozu

An Important Complication After Transplantation: Transplant Renal Artery Stenosis

Sevgin TANER[1], Sebla GÜNEŞ[2], Halil BOZKAYA[3], Mehmet Arda KILINÇ[4], İpek KAPLAN BULUT[1], Ahmet KESKİNOĞLU[1], Pınar YAZICI ÖZKAYA[4], Bülent KARAPINAR[4], Caner KABASAKAL[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, İzmir, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Renal transplantasyon, düşük uzun dönem mortalite ve artmış hayat kalitesi sağlaması nedeniyle tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonlar nakil böbreğin ve hastanın sağ kalımını etkiler. Transplant Renal Arter Stenozu (TRAS), renal transplant sonrası en sık görülen vasküler komplikasyondur. Hastaların %1-23 ünü etkiler. Çoğunlukla refrakter hipertansiyona neden olsa da greft kaybına da yol açabilmektedir. Renal transplantasyonun ardından ikinci günde görülebileceği gibi operasyondan yıllar sonra da görülebilmektedir. Periferik Anjiografi (Digital subtraction angiography) TRAS tanısı için altın standart olmakla birlikte Doppler USG taşınabilir, ucuz ve noninvaziv olması nedeniyle primer görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Tedavide cerrahi ve endoluminal seçenekler bulunmaktadır. Bu yazıda renal transplantasyon sonrası 4. ayda renal arter stenozu gelişen ve perkutan transluminal balon anjioplasti uygulanarak izlemine nakil sonrası ikinci yılında, antihipertansif tedavi ihtiyacı olmadan ve greft fonksiyonu korunmuş halde devam edilen 16 yaşındaki bir kız hasta bildirildi.

Anahtar Sözcükler: Renal transplantasyon,Renal arter stenozu, TRAS

ABSTRACT

Renal transplantation is a preferred treatment option because of its low long-term mortality and increased quality of life. However, complications after transplantation affect graft and patient survival. Transplant Renal Artery Stenosis (TRAS) is the most common vascular complication following renal transplantation affecting 1-23% of patients. Although it usually causes refractory hypertension, it can also cause graft loss. Although Peripheral Angiography (Digital subtraction angiography) is the gold standard for the diagnosis of TRAS, Doppler USG has become a primary imaging method because it is portable, inexpensive and noninvasive. There are surgical and endoluminal options in the treatment. In this report, a 16-year-old girl who had renal artery stenosis at the 4th month after renal transplantation and underwent percutaneous transluminal balloon angioplasty was reported. She is now in her second year of transplantation without any need for antihypertensive treatment and with preserved graft function.

Key Words: Renal transplantation, Renal artery stenosis, TRAS

GİRİŞ

Renal transplantasyon diğer renal replasman tedavileri ile kıyaslandığında, daha düşük uzun dönem mortalite ve artmış hayat kalitesi sağlaması nedeniyle tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (1). Bununla birlikte transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonlar nakil böbreğin ve hastanın sağ kalımını etkiler. Yeni immunsupresif tedavilerin kullanıma girip rejeksiyon ilişkili greft kaybında azalma sağlamasıyla birlikte, renal transplantasyon başarısında operasyon sonrası hastaların yakından izlenmesi, komplikasyonların erken tanınıp tedavi edilmesi önem kazanmıştır (2). Transplant Renal Arter Stenozu

TANER S : 0000-0003-1578-789X
GÜNEŞ S : 0000-0002-0579-1994
BOZKAYA H : 0000-0002-5012-6635
KILINÇ MA : 0000-0001-9121-2188
BULUT KAPLAN İ : 0000-0001-5430-3136
KESKİNOĞLU A : 0000-0002-8725-5190
YAZICI ÖZKAYA P : 0000-0002-1209-2534
KARARPINAR B : 0000-0002-6034-189X
KABASAKAL C : 0000-0001-8745-7238

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest:* : Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansal Destek / *Financial Disclosure*: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / *Confirmation*: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Taner S, Güneş S, Bozkaya H, Kılınç MA, Kaplan Bulut İ, Keskinoğlu A ve ark. Böbrek Nakli Sonrası Önemli Bir Komplikasyon: Transplant Renal Arter Stenozu. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:528-530.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sevgin TANER
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir,Türkiye
E-posta:sevgintaner@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 28.10.2019
Kabul tarihi / Accepted : 20.02.2020
Elektronik yayın tarihi : 28.09.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.619562

(TRAS), renal transplant sonrası en sık görülen vasküler komplikasyondur. Hastaların %1-23 ünü etkiler (3). Genellikle transplantasyondan sonraki ilk 2 yıl içinde görülen ciddi bir komplikasyon olan TRAS'ın anjiografik insidansı %5-10 arası değişir (4,5). Saptanan stenozların çoğu, cerrahi ya da girişimsel radyolojik yöntemlerle düzeltilebileceği ve düzeltilmezse refrakter hipertansiyon, renal fonksiyonlarda bozulma ve greft kaybı ile sonuçlanabileceği için oldukça önemlidir (5,6). Bu yazıda kadavradan renal transplantasyon yapılmış ve izleminin 4. ayında renal arter stenozu gelişen 16 yaşındaki bir kız hasta bildirildi.

OLGU SUNUMU

Polikistik böbrek hastalığı nedeniyle kadavradan renal transplantasyon yapılmış 16 yaşında kız hasta, transplantasyondan 4 ay sonra kusma ve halsizlik yakınması ile acil servise başvurdu. Fizik bakısında; uykuya meyil ve bilinç bulanıklığı vardı. Hipertansiyon (kan basıncı 180/120 mmHg), saçlı deride bulunan maküler döküntü mevcut olup diğer sistem bakıları normaldi. Laboratuar incelemesinde; lökopeni (lökosit: 3600/mikroL (%85 nötrofil, %12 lenfosit, %2 eozinofil, %1 monosit) ve azoteminin (üre: 270 mg/dL, kreatinin: 5.6 mg/dL) yanısıra hiponatremi, hipokalemi ve metabolik asidozu (Na:<95 mmol/L, K:2.7 mmol/L, pH:7.27 HCO3:10) mevcuttu. Rutin idrar tetkikinde dansite düşüklüğü (d:1007) dışında özellik yoktu. Spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranı:1.3g/g kreatinin olup proteinüri tubuler karakterdeydi (idrar beta-2 mikroglobulin:12.601 ng/mL). Sodyum ve potasyumun tübüler atılımları artmıştı (FENa: %6, FEK: %42). Tacrolimus ilaç düzeyi normal aralıkta idi. Çocuk yoğun bakım ünitesine alınan hastaya, kan basıncı ölçümlerinin evre 2 hipertansif olarak izlenmesi nedeniyle 5 gün süreyle intravenöz esmolol ve beraberinde kademeli olarak dörtlü oral antihipertansif tedavi (amlodipin, enalapril, losartan ve atenolol) başlandı. Akut böbrek yetmezliği tablosunda olan hastaya periton diyalizi tedavisi başlandı. İzlemin 5. gününde serum sodyum değeri 133 mmol/L'ye yükseldi. Ensefalopati tablosu geriledi. Etiyolojiye yönelik olarak yapılan ileri incelemede kan sitomegalovirus (CMV), JC virüs ve idrar BK virüs DNA'sı negatifti. Solunum yolu viral panelinden bocavirus, coronavirus ve parainfluenza virüs izole edildi. Olguya 10 gün süreyle periton diyalizi uygulandı. İzlemde 14. günde böbrek fonksiyonları bazal değerlerine (üre:48 mg/dL, kr:0.9 mg/dL) döndü. Dörtlü antihipertansif tedaviye rağmen devam eden kan basıncı yüksekliği nedeniyle çekilen nakil böbrek renal Doppler Ultrasonagrafi (USG)'de rezistivite indeksi 0.41, intrarenal arteriyel dalga formlarında erken sistolik akselerasyon ve akselerasyon zamanı patolojik; erken sistolik tepe negatif olup; ana renal arterde anastomuzun distalinde 350 cm/sn'ye ulaşan sistolik hızlar ve ciddi stenoz (%70 üzeri) saptandı. Eksternal iliak arterde maksimum hız 125cm/sn ölçüldü. Kan basıncı kontrol altına alınamayan olguya TRAS (Transplant Renal Arter Stenozu) tanısıyla perkutan transluminal balon anjioplasti uygulandı. Bunun dışında herhangi bir girişim ihtiyacı olmayan hastanın kan basıncı, balon anjioplasti sonrası normotansif seyretti. Antihipertansif tedavileri azaltılarak 1 ay içinde kesildi. Kontrol renal Doppler USG'de rezistivite indeksi 0.48 olarak ölçüldü ve anostomozun distalindeki akım hızı 260 cm/sn'ye geriledi. Hasta nakil sonrası 2. yılında antihipertansif tedavi ihtiyacı olmadan ve böbrek fonksiyonları bazal değerlerinde (üre: 36 mg/dL, kreatinin: 0.8 mg/dL GFR:85 ml/dk/1.73m^2) izleniyor.

TARTIŞMA

Renal transplantasyon sonrası görülen en sık komplikasyonlar renal ve perirenal sıvı koleksiyonları olsa da vasküler komplikasyonlar da %3-15 sıklıkla görülmektedir. En sık görülen vasküler komplikasyon olan TRAS çoğunlukla refrakter hipertansiyona neden olsa da greft kaybına da yol açabilmektedir (7). Erken dönem stenozlar genellikle nakil böbrek alınırken ya da vasküler manipülasyonlar esnasında intimal hasara yol açan cerrahi teknik, arteri venden daha uzun süreli kapalı tutma ya da vasküler sütürlerle ilgili teknik problemlerle ilgilidir. Geç dönem stenozlar ise immunolojik faktörler ve sitomegalovirus arteritisi ile birlikte allograft renal arter hiperplazisi ya da renal ve/veya iliak arterde atherosklerotik hastalık ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte TRAS multifaktöriyel bir komplikasyondur. TRAS insidansı bu olguda olduğu gibi, kadavradan yapılan renal transplantasyonlarda daha sık görülmektedir. Bu komplikasyon renal transplantasyonun ardından ikinci günde görülebileceği gibi operasyondan yıllar sonra da görülebilmektedir (8). Bizim olgumuzda TRAS, renal transplantasyondan 4 ay sonrasında saptandı.

TRAS tanısında bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ilk bulgu olabilir. Rutin posttransplant Doppler USG kontrollerinde rastlantısal olarak saptanabilse de medikal tedaviye dirençli ciddi hipertansiyon ve açıklanamayan greft disfonksiyonu ile birlikteliği en sık klinik bulgusudur. Rejeksiyon gibi kreatinin artışı yapan nedenler TRAS ayırıcı tanısında yer almaktadır (9). Olgumuzda dirençli hipertansiyon ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma mevcuttu. Bununla birlikte öncelikle bu bulgular hastada saptanan viral enfeksiyon ile ilişkilendirilmişti. İzlemde düzelen böbrek fonksiyon testlerine rağmen, devam eden antihipertansif tedavi ihtiyacı nedeniyle yapılan renal Doppler USG incelemesinde TRAS saptandı.

Periferik Anjiografi (Digital subtraction angiography) TRAS tanısı için altın standart olup girişimsel bir işlem olması ve nefrotoksik kontrast maddeye dayalı olması, tetkikin kullanımına kısıtlılık oluşturmaktadır (10). Bu nedenle Doppler USG taşınabilir, ucuz ve noninvaziv olması nedeniyle vasküler komplikasyonların başlangıç görüntülemeleri ve takiplerinde primer görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (11). TRAS incelemesinde Doppler USG'nin sensitivitesi %90-100, spesivitesi %87-100'dür

(12). Ciddi stenoz için doppler USG tanı kriterleri; pik sistolik velozitenin >200 cm/s olması ile stenotik -prestenotik segmentler arasındaki velozite gradient oranının >2:1 olması yer almaktadır (13). Hastamızın TRAS ön tanısı ile çekilen renal doppler USG'de ana renal arterde anastomozun hemen distalinde 350 cm/sn ye ulaşan sistolik velozite tespit edilmiş olup stenotik -prestenotik segmentler arasındaki velozite gradient oranı 2.8:1'di. Bu bulgular TRAS tanısı için yeterliydi.

TRAS tedavisi için cerrahi ve endoluminal seçenekler bulunmaktadır. Açık revizyon cerrahisi; anjioplastisi başarısız olmuş ya da ciddi, komplike stenozu olan vakalarda düşünülmelidir. Bu tür vakalarda ciddi komplikasyon riski yüksektir. Endovasküler tedavi seçenekleri ise, hastamızda da uygulanan perkütan transluminal anjoplasti ve /veya stent uygulamasıdır. TRAS endovasküler tedavisi, teknik başarı oranı yüksek (89%–100%), komplikasyon (arteriel rüptür, disseksiyon ve tromboz gibi) oranı düşük (<%5) ve devamında cerrahi müdahele gerektirmeyen avantajlı bir tedavi seçeneğidir (14,15). Endovasküler tedavinin en önemli sorunlarından birisi balon anjioplastide %10-56 stent tedavisinde de %5.5 -10 sıklıkta görülebilen restenozdur (16). Restenoz; metalik stentin varlığına bağlı inflamatuar değişikliklerle ilişkili olabileceği gibi rijit bir stent yerine oturmayıp önemli geometrik değişikliklere yol açarak restenoza ve/veya vasküler kıvrılmaya neden olabilmektedir (17). Bu olguda nakil sonrası gelişen renal arter stenozuna balon anjioplasti ile müdahele edilmiş, greft disfonksiyonları geri döndürülerek greft kaybına engel olunmuştur. Hasta şu anda nakil sonrası 2. yılında antihipertansif tedavi ihtiyacı olmadan ve böbrek fonksiyonları bazal değerlerinde izlenmektedir.

SONUÇ

Nakil böbrekte renal arter stenozu, dirençli hipertansiyon ya da serum kreatininde yükselme ile bulgu veren geri döndürülebilir greft disfonksiyon sebeplerindendir. Böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma, yeni gelişen hipertansiyon, mevcut hipertansiyonda kötüleşme, medikal tedavilere dirençli hipertansiyonu olan renal transplant alıcıları bu açıdan dikkatle değerlendirilmelidir. TRAS'ın erken tanısı; çoğu stenoz cerrahi ya da radyolojik müdahale ile düzeltilebileceği ve eğer düzeltilmezse, renal fonksiyonlarda bozulma ve hatta greft kaybı ile sonuçlanabileceği için oldukça önemlidir. Renal arter stenozu tanısı alan hastalarda geleneksel cerrahi tedavi yanında girişimsel radyoloji eşliğinde balon ya da stentle yapılan renal anjioplasti de güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341:1725-30.
2. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000;342:605-12.
3. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplant renal artery stenosis. J Am Soc Nephrol 2004;15:134-41.
4. Buturovic-Ponikvar J. Renal transplant artery stenosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18 Suppl 5:v74-7.
5. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J. Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis 1998;31:142-8.
6. Patel NH, Jindal RM, Wilkin T, Rose S, Johnson MS, Shah H, Namyslowski J, Moresco KP, Trerotola SO. Renal arterial stenosis in renal allografts: retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty. Radiology 2001;219:663-7.
7. Kobayashi K, Censullo ML, Rossman LL, Kyriakides PN, Kahan BD, Cohen AM. Interventional radiologic management of renal transplant dysfunction: indications, limitations, and technical considerations. Radiographics 2007;27:1109-30.
8. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J. Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis 1998;31:142-8.
9. Irshad A, Ackerman S, Sosnouski D, Anis M, Chavin K, Baliga P. A review of sonographic evaluation of renal transplant complications. Curr Probl Diagn Radiol 2008;37:67-79.
10. AbuRahma AF, Robinson PA, Boland JP, Umstot RK, Clubb EA, Grandia RA, et al. Complications of arteriography in a recent series of 707 cases: factors affecting outcome. Ann Vasc Surg 1993;7:122-9.
11. Duda SH, Erley CM, Wakat JP, Huppert PE, Lauchart W, Risler T, et al. Posttransplant renal artery stenosis-outpatient intraarterial DSA versus color aided duplex Doppler sonography. Eur J Radiol 1993;16:95-101.
12. Glicklich D, Tellis VA, Quinn T, Mallis M, Greenstein SM, Schechner R, et al. Comparison of captopril scan and Doppler ultrasonography as screening tests for transplant renal artery stenosis. Transplantations 1990;49:217–9.
13. Salsamendi J, Pereira K, Baker R, Bhatia SS, Narayanan G. Successful technical and clinical outcome using a second generation balloon expandable coronary stent for transplant renal artery stenosis: Our experience. J Radiol Case Rep 2015;9:9-17.
14. Touma J, Costanzo A, Boura B, Alomran F, Combes M. Endovascular management of transplant renal artery stenosis. J Vasc Surg 2014;59:1058-65.
15. Pappas P, Zavos G, Kaza S, Leonardou P, Theodoropoulou E, Bokos J, et al. Angioplasty and stenting of arterial stenosis affecting renal transplant function. Transplant Proc 2008;40:1391-6.
16. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. Am J Transplant 2006;6:95-9.
17. Tanimoto S, Serruys PW, Thuesen L, Dudek D, de Bruyne B, Chevalier B, Ormiston JA. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: insights from the ABSORB and SPIRIT trials. Catheter Cardiovasc Interv 2007;70:515-23.

Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu ve Dirençli Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Antite: İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis

A Rare Entity in the Differential Diagnosis of Recurrent Pulmonary Infection and Refractory Iron Deficiency Anemia: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis

Mustafa BÜYÜKAVCI[1], Olena ERKUN[2], Mehmet Fatih ORHAN[1]

[1]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[2]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi ,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZ

İdiyopatik pulmoner hemosiderozis (İPH), demir eksikliği anemisi (DEA), tekrarlayan alveoler hemoraji atakları ve hemoptizi ile seyreden ve etyolojisi tam bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Olguların büyük çoğunluğu çocukluk döneminde görülür. Klinik olarak hemoptizi, alveoler hemoraji atakları sırasında gelişen solunum sıkıntısı, akciğer grafisinde parankimal infiltratlar ve sekonder demir eksikliği anemisi gibi bulgularla prezente olur. Bu nedenle de tekrarlayan solunum sıkıntısı ve demir eksikliği anemisine neden olan diğer hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Biz burada tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonu ve kistik fibrozis ön tanısıyla izlenen ve İPH tanısı alan iki yaşındaki bir olguyu sunuyoruz. Olgunun tanısı bronkoalveoler lavaj sıvısında hemosiderin yüklü makrofajlar görülerek doğrulanmış ve steroid tedavisi ile remisyon sağlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Demir eksikliği anemisi, Kistik fibrozis, Pulmoner hemosiderozis

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare disorder of unknown etiology and characterized with iron deficiency anemia (IDA), recurrent attacks of alveolar hemorrhage and hemoptysis. The vast majority of cases occur during childhood. Clinically, it is presented with symptoms such as hemoptysis, respiratory distress during attacks of alveolar hemorrhage, parenchymal infiltrates on chest x-ray and secondary iron deficiency anemia. Therefore, differential diagnosis should be done to rule out other diseases causing recurrent respiratory distress and iron deficiency anemia. We present a 2-year-old patient with a history of recurrent lower respiratory tract infection and cystic fibrosis who was diagnosed with IPH. The diagnosis of the case was confirmed by seeing hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. Remission was achieved with steroid treatment.

Key Words: Iron deficiency anemia, Cystic fibrosis, Pulmonary hemosiderosis

GİRİŞ

İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis (İPH) patogenezisi ve etyolojisi bilinmeyen kronik, tekrarlayan alveoler hemoraji atakları ile seyreden nadir bir hastalıktır. İPH, hemoptizi, akciğer grafisinde diffüz parankimal infiltrasyon ve sekonder demir eksikliği anemisinin (DEA) birlikte olduğu bir klinik triaddır. Ancak hastaların hepsinde başvuru sırasında klasik triad gözlenmemektedir (1-3). Bu hastalık ilk defa 1864 yılında Rudolf Virchow tarafından postmortem olgularda tanımlanmış ve ilk klinik olgu 1931'de yayınlanmıştır (1,3). Hemoraji atakları sonucunda demir eksikliği anemisi ve hemosiderin birikimine bağlı akciğerde fibrozis gelişebilmektedir. Akut hemoraji atağı sırasında akciğer grafisinde bilateral alveoler infiltrasyonlar ve BT'de buzlu cam opasitesi olan alanlar görülebilmekte; balgam,

BÜYÜKAVCI M: 0000-0002-9054-3134
ERKUN O : 0000-0003-3067-3794
ORHAN MF : 0000-0001-8081-6760

Çıkar Çatışması / *Conflict of Interest:* : Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansal Destek / *Financial Disclosure*: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / *Confirmation*: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Büyükavcı M, Erkun O, Orhan MF. Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu ve Dirençli Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Antite: İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:531-535.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Olena ERKUN
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye
E-posta: elena.baluka@gmail.com

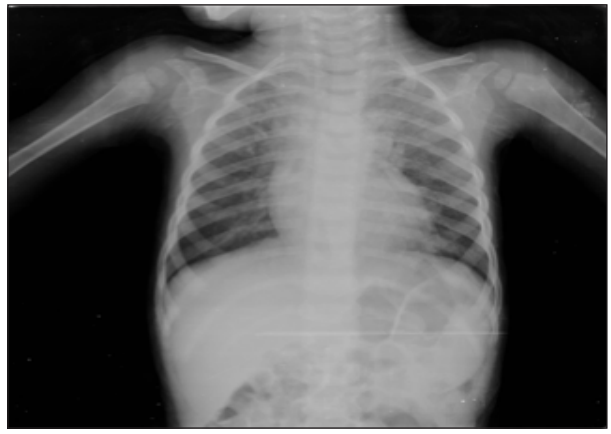
Geliş tarihi / Received : 22.04.2020
Kabul tarihi / Accepted : 18.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 21.10.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.725032

bronkoalveoler lavaj ya da gastrik lavaj sıvısı incelemesinde hemosiderin yüklü makrofajlar saptanarak tanı doğrulanmaktadır. Klinikte başvuruların çoğunluğu demir eksikliği anemisi nedeni ile olmaktadır. Ancak etyoloji bilinmediği ve çok farklı klinik tabloyla gelebildiği için tanı koymak zordur ve tanıda gecikme olabilmektedir. Olguların %80'i çocukluk çağında tespit edilip insidansı 0.24-1.23 vaka/milyon olarak bildirilmektedir. Çoğunlukla bir ile yedi yaş arası çocuklarda rastlanmakta ve 15 yıllık sağkalım oranı %50'ye kadar düşebilmektedir (1-3). Tanı için yardımcı bulgular tekrarlayan demir eksikliği anemisi yanı sıra kronik öksürük, hemoptizi, dispne ve wheezing ataklarıdır. Bazı olgular, hiç akciğer bulgusu olmadan ara ara kan transfüzyonu yapılmasını gerektirecek kadar persistan ve tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ile seyredebilmektedir (2).

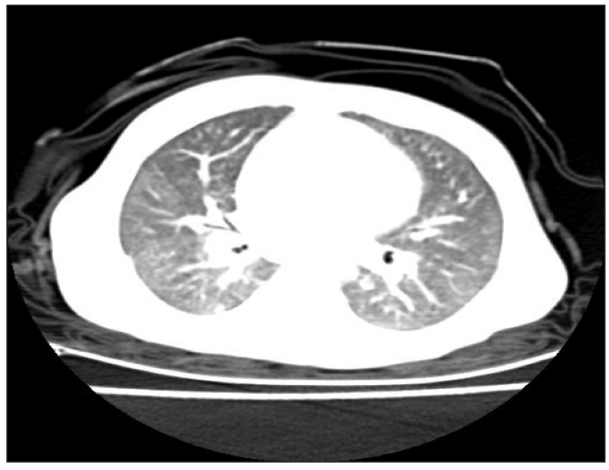
Kistik fibrozis (KF), çocuklarda ağır kronik akciğer hastalığı nedenlerinden birisidir (4). Kistik fibrozis transmembran regülator (KFTR) olarak adlandırılan ve epiteliyal hücrelerde klor iyonu transportundan sorumlu olan proteindeki fonksiyon bozukluğuna bağlı görülmektedir. Bu bozukluğun derecesine göre birçok sitemi ilgilendiren, özellikle havayolları, gastrointestinal sistem, böbrekler ve ter bezlerinde değişen ağırlıkta bulgular ortaya çıkmaktadır. Etkilenen çocuklarda yağ ve protein emilimindeki bozulma nedeniyle büyüme ve gelişme geriliği, kronik respiratuar enfeksiyonlarla birlikte bronşiektazi, reaktif havayolu hastalığı, hemoptizi ve hepatobilier bulgular görülebilmektedir (4,5). Bu nedenle de benzer bulgular gösteren birçok çocukluk çağı hastalıklarıyla karışabilmektedir. Özellikle tekrarlayan alt solunum yolu sorunları, büyüme geriliği ve hemoptizi gibi bulgular kronik alveoler hemorajiye neden olan pulmoner hemosiderozis gibi hastalıklarda da görülebilmektedir. Biz burada tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonu ve kistik fibrozis ön tanısıyla izlenen ve İPH tanısı alan bir olguyu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

İki yaşında erkek hasta üç aydır tedavi almasına rağmen düzelmeyen anemi ve üç gündür devam eden nefes darlığı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde dokuz ay önce ağır anemi (Hemoglobin 3.1 g/dL) nedeniyle eritrosit süspansiyonu verildiği, sonraki takiplerinde 5-6 ay süreyle hemoglobin değerinin 10-11 g/dL arasında seyrettiği anlaşıldı. Ancak üç ay önce solukluk ve büyüme geriliği yakınmalarıyla tekrar polikliniğe başvurduğu ve tam kan sayımında WBC 11500/mm^3, trombosit 468000/mm^3, hemoglobin 5.9 g/dL, MCV 67.1 fL, MCH 19.2 pg, MCHC 29.7 g/dL, RBC 3.08x106/mm^3 ve RDW %21 olarak tespit edilerek demir eksikliği anemisi tanısıyla oral demir tedavisi (5 mg/kg/gün) başlandığı öğrenildi. Ayrıca hastanın tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonu nedeniyle izlendiği, kistik fibrozis ön tanısıyla iki kez tekrarlanan ter testi sonucunun sınırda pozitif olarak (62 mEq/L, N: 40-60 mEq/L) rapor edildiği için genetik test istendiği, ancak CFTR genindeki varyasyonların tespiti için Multiplicom CFTR Mastr Dx yeni nesil dizileme kiti ve Illumina MiSeq sistemi kullanılarak yapılan dizi analizi sonucunda CFTR geninde mutasyon saptanmadığı belirtildi. Soy geçmişinde anne-baba arasında akraba evliliği olmadığı ve bir abisinin sağ ve sağlıklı olduğu ifade edildi.



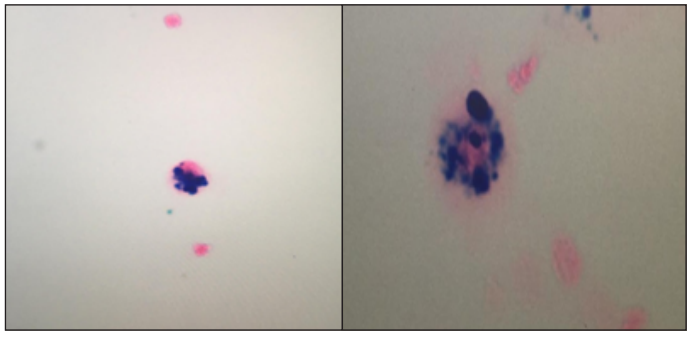
Resim 1: PA Akciğer grafisinde bilateral alveoler infiltrasyon.



Resim 2: PA Akciğer grafisinde bilateral alveoler infiltrasyon.

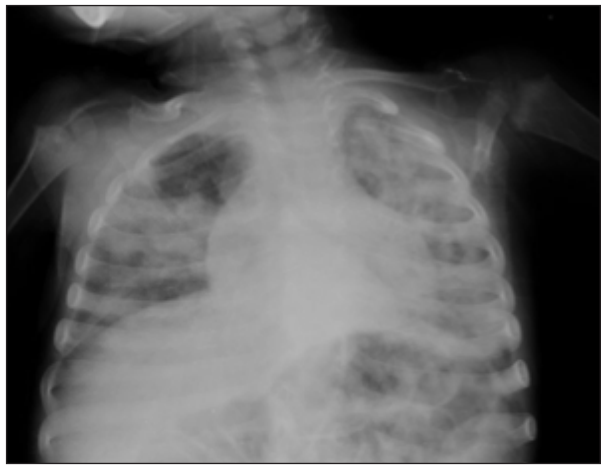
Fizik muayenede genel durum orta, cilt ve mukoza soluk, bilateral akciğer sesleri azalmış, kalp tepe atımı ritmik olup 2/6 sistolik üfürüm vardı. Diğer sistemlerin muayenesi normaldi. Vücut sıcaklığı 37.8 ^{0}C, solunum sayısı 44-48/dk, kalp tepe atımı 120-124/dk ve SpO2 %88-91 olan hastanın vücut ağırlığı 9 kg (<3 persantil) ve boyu 82 cm (3-10 persantil) ölçüldü. Laboratuvar incelemesinde WBC 9900/mm^3, trombosit 369 000/mm^3, hemoglobin 5.95 g/dL, MCV 67.8 fL, MCH 18.5 pg, MCHC 27.4 g/dL, RBC 3.21x106/mm^3, RDW %22.6, total demir bağlama kapasitesi 279 mcg/dL, serum demiri 6 mcg/dL, ferritin 109 mcg/L, LDH 591 U/L, CRP 8.7 mg/L ve eritrosit sedimentasyon hızı 11/saat saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar analizi, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal sınırlardaydı.

Demire dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA), tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, kistik fibrozis, immün yetmezlik sendromu ön tanılarıyla hastaneye yatırılan hastanın nazal sürüntü PCR örneğinde bakılan solunum panelinde Respiratuar Sinsisyal Virüs PCR pozitif saptanırken, kan kültüründe üreme olmadı. İmmunglobulin G, A ve M düzeyleri yaşa göre normal aralıkta



Resim 3: Bronkoalveoler lavaj sıvısında hemosiderin yüklü makrofajlar.

raporlanırken çekilen akciğer grafisinde bilateral yer yer konsolide alanlar izlendi (Resim 1). Bilgisayarlı tomografide ise her iki hemitoraksta yer yer buzlu cam görüntüleri ve pnömonik infiltrasyonlar saptandı (Resim 2). Hastaya intravenöz ampisilin-sulbaktam (150 mg/kg/gün), oral klaritromisin (15 mg/kg/gün) ve oral oseltamivir (4 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Derin anemisi ve solunum sıkıntısı nedeniyle bir kez eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Yatışının beşinci gününde genel durumu iyi, vital bulguları normal aralıklarda ve hemoglobini 10.5 g/dL olan ve şikayeti olmayan hasta taburcu edildi. Ancak hastanın öyküsü ve başvurudaki klinik bulguları ışığında hastadaki bulguların tekrarlayan alveoler hemoraji ataklarına bağlı olabileceği düşünüldü. Açlık mide suyu ve bronkoalveoler lavaj örnekleri alınarak Prusya mavisi ile boyandı. Direk bakıda bronkoalveoler lavaj sıvısında hemosiderin yüklü makrofajlar görüldü (Resim 3). Ayırıcı tanı açısından bakılan Anti-Nükleer antikor (ANA), Anti-dsDNA, Antikardiolipin IgM ve IgG, Anti-Endomisyum Antikorları IgA/G, Anti Gliadin Ig A, doku transglutaminaz Ig A ve inek sütü hipersensitivitesi testleri (Spesifik IgE: inek sütü, alfa laktalbumin, beta laktoglobulin ve kazein) negatif tespit edildi. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi normal olarak rapor edildi. Taburcu olduktan üç hafta sonra üç gündür devam eden hırıltı, nefes darlığı, halsizlik ve solukluk şikayetleri ile tekrar başvuran hasta yatırıldı. Fizik muayenesinde cilt ve mukozalar soluk olan hastanın solunum sayısı 44-66/dakika, kalp tepe atımı 122-130/dakika, SpO2 %70-90 ve 2/6 sistolik üfürüm mevcuttu. Akciğer grafisinde yaygın bilateral alveoler infiltrasyon görüldü (Resim 4). Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 7.6 g/dL, MCV 78 fL, MCH 23.8 pg, MCHC 30.6 g/dL, RDW %24, RBC 3.2x109/mm^3, CRP 58 mg/L, retikülosit %3.3 ve LDH 817 U/L olarak raporlandı. Nazal kanül ile oksijen tedavisi başlandı. Hasta idiyopatik pulmoner hemosiderozis olarak değerlendirildi ve steroid tedavisine başlandı. Üç günlük intravenöz metilprednizolon (20 mg/kg/gün) tedavisinden sonra oral prednizolon (2 mg/kg/gün) ile devam edildi. Yatışının dördüncü gününde solunum sıkıntısı azaldı, oksijen satürasyonu oda havasında %96-98 ve akciğer grafisinde infiltrasyon belirgin azalmış olarak izlendi. Yedinci günde hemoglobin 8.8 g/dL ve CRP<3 mg/L olan hasta taburcu edildi. On beşinci gün kontrolünde genel durum iyi olan solunum sıkıntısı olmayan ve hemoglobin değeri 8.8 g/dL ölçülen hastanın prednizolon dozu 1 mg/kg/gün olarak düzenlendi. Tedavinin birinci ayında hemoglobin 9.3 g/dL, retikülosit %2, ferritin 32 mcg/dL ve LDH



Resim 4: PA Akciğer grafisinde yaygın alveoler infiltrasyon alanları.

264 U/L olup yakınması olmayan hasta 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon tedavisine devam etmektedir. Hastanın aylık kontrollerle değerlendirilmesi, hemoglobin değerinin normal sınırlara ulaşması durumunda prednizolon dozunun 0.5 mg/kg/gün dozuna düşülerek 18 ay süreyle devam edilmesi, bu süre zarfında steroid tedavisinin olası yan etkileri (infeksiyonlar, gelişme geriliği, aseptik nekroz, katarakt vs.) açısından izlenmesi planlanmaktadır. İzlem sırasında pulmoner hemoraji atağı gözlenmezse 18 ayın sonunda tedavinin kesilmesi düşünülmektedir.

TARTIŞMA

İdiyopatik pulmoner hemosiderozis, "diffüz alveoler hemoraji" ile seyreden hastalıklar arasında yer almaktadır. Tekrarlayıcı intraalveoler hemoraji atakları sonucunda alveoler makrofajlara demirin hemosiderin olarak anormal birikmesiyle karakterize, birçoğu çocukluk çağında görülen ve etyolojisi aydınlatılamamış bir hastalıktır. Tam patogenezi bilinmediğinden alveoler hemoraji etyolojisinde başka bir hastalığın bulunamadığı durumlarda düşünülmekte ve ekartasyon tanısı olarak konulmaktadır (1,6). Hastalığın klasik klinik bulgularını hemoptizi, demir eksikliği anemisi ve akciğer filminde çok sayıda alveoler infiltratların gözlendiği triad oluşturmaktadır. Ancak hem her olguda bu bulguların birlikte olmaması hem de aynı bulgularla seyredebilen pek çok hastalık bulunması nedeniyle tanılar gecikebilmektedir.

İdiyopatik pulmoner hemosiderozisde semptomlar pulmoner hemorajinin miktarına bağlıdır. Hastalık semptomsuz şekilde olabileceği gibi şok ve ölüme kadar ilerleyen klinik tablolar da oluşturabilir (1-3,6). Kanama epizodları sonrasında hasta hışıltı, öksürük, hemoptizi ve solunum sıkıntısı ile başvurabilir ve fizik muayenede taşikardi, taşipne, solukluk, ateş, göğüs retraksiyonu, ral ve ronküsler saptanabilir. Eğer masif kanama varsa solunum yetmezliği ve şok tablosu gelişebilir. Bazı çocuklar kanama atakları arasında sadece anemi ve büyüme geriliği şikâyetleri ile başvurabilmektedir (1,2,7). Bizim olgumuz da tekrarlayan hışıltı, taşipne, solukluk ve ateş yakınmalarıyla

başvurduğu için öncelikle reaktif hava yolu hastalığı, bronşiolit ve altta yatan immün yetmezlik sendromları-kistik fibrozis gibi tanılar düşünülmüştü. Solukluğun nedeni olan ağır hipokrom-mikrositer anemi ve büyüme geriliği ise altta yatan kronik hastalığa ve nutrisyonel demir eksikliğine bağlanmıştı. İki yaşında olmasına rağmen ağırlıklı olarak anne sütüyle beslenen ve öncesinde demir profilaksisi almamış olan hastamızda bu ön tanılar makul gözükmektedir. Ancak hastamızda laboratuvar olarak ağır hipokrom-mikrositer anemi ve serum demir düzeyinde düşüklük olmasına rağmen serum ferritin düzeyinin yüksek ölçülmesi uyarıcı bir faktör olabilirdi. Bununla birlikte, eşlik eden infeksiyonların da ferritin düzeyinin yüksek olmasına katkıda bunabileceği akılda tutulmalıdır.

Laboratuvarda klasik olarak hipokrom-mikrositer anemi, retikülositoz, azalmış serum demiri ve genellikle artmış demir bağlama kapasitesi beklenir (1,2). Ancak İPH'de alveol içine kanama sonucu ortaya çıkan demir, makrofajlar tarafından tutulduğu için tablo daha çok kronik hastalık anemisini andırır şekildedir. Yani azalmış ya da normal demir bağlama kapasitesi ile birlikte ferritin düzeyi de normal veya artmış olabilir (8). Bizim hastamızda da düşük demir düzeyiyle birlikte ağır anemi olmasına karşın serum ferritin düzeyi ve demir bağlama kapasitesi normal aralıktaydı. Bu olgular ayrıca alveollerdeki hemoglobinin parçalanması nedeniyle plazma bilirubin düzeyi yükselerek hemolitik anemiyi taklit edebilmektedir (1).

Hastamızın görüntülemelerinde pnömonik infiltrasyonlar ve buzlu cam görünümü rapor edilmişti. Literatürde bildirilen olguların radyolojik bulguları da interstisyel infiltrasyon, konsolidasyon, pulmoner nodüller, kavitasyon, fibrozis ve buzlu cam dansiteleri gibi nonspesifik değişikliklerdir (1,2,7). Ancak pnömonik infiltrasyonlar, nodüler dansiteler ve atelektaziye ait görünümler kistik fibrozisli hastalarda da görülebilmektedir (4). Bu açıdan ayırıcı tanıda karışabilmektedir.

Alveoler hemoraji tanısı için altın standart akciğer biyopsisi olmakla birlikte çoğunlukla daha az invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Uygun klinik ve laboratuvar bulguların eşliğinde mide lavaj sıvısında ya da bronkoalveoler lavaj sıvısında hemosiderin yüklü makrofajların gösterilmesi tanı için yeterli olmaktadır (1,2,6). Ancak bronkoalveoler lavaj sıvısının incelenmesi tanı açısından açlık mide sıvısına göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir: %30'a karşı %92 (2). Biz de bronkoalveoler lavaj sıvısında hemosiderin yüklü makrofajları gördüğümüz halde sabah alınan açlık mide sıvısında tespit edemedik.

Diffüz alveoler hemorajiye neden olan ve İPH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken pek çok klinik durum söz konusudur. Enfeksiyonlar, koagülopatiler, HSP ve Wegener granülomatozisi gibi sistemik vaskülitler, sistemik lupus eritematozus, Good Pasture sendromu, çölyak hastalığı, inek sütü allerjisi, pulmoner kapillaritis ve kardiyak sebeplerin dışlanması gerekmektedir. Bu antitelerin ayırımı için diğer laboratuvar testlerin yanı sıra hastanın yaşı, hastalığın ağırlığı, yapılacak işlemin sağlayacağı yarar ve olası komplikasyonları değerlendirilerek akciğer biyopsisi yapılması da gerekebilmektedir. Özellikle tipik klinik bulgularla başvuran çocuklar için biyopsiye gerek duyulmamakta, ancak tedaviye yanıt vermeyen olgularda transbronşiyal veya açık akciğer biyopsisi önerilmektedir. Hastamıza başvuru sırasındaki klinik bulgularıyla birlikte yukarıda belirtilen antitelerin ayrımı için yaptığımız laboratuvar testleri ve görüntülemelerin negatif olarak rapor edilmesi üzerine İPH tanısı konuldu. İPH'nın çölyak hastalığı (Lane-Hamilton sendromu) veya inek sütü hipersensitivitesi (Heiner sendromu) ile birlikteliği de söz konusudur (9,10). Bizim hastamızda böyle bir birliktelik yoktu.

Kistik fibrozisli hastalar da benzer klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla başvurabilmektedir. Tanı için aşağıdaki parametrelerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği ter testi pozitifliği (Klor ≥ 60 mEq/L) yeterli görülmektedir: a) CFTR geninde mutasyonunun tanımlanması, b) Tipik kronik obstrüktif akciğer hastalığı, c) Ekzokrin pankreas yetmezliği, d) Pozitif aile öyküsü (4). Bizim olgumuzda tekrarlanan ter testinde sınırda pozitif sonuçlar elde edilmişti. Ancak büyüme geriliği gibi faktörlerin ter testi sonucunu etkileyebileceği bilindiğinden ve destekleyici ilave kriterlerin olmaması nedeniyle kistik fibrozis düşünülmedi. Bizim hastamızda yapılamamış olmakla birlikte, CFTR genindeki büyük delesyon ve duplikasyonların tespiti için MLPA analizi gibi daha duyarlı yöntemlerin bulunduğu da akılda tutulmalıdır.

İPH tedavisinde destek bakım yanı sıra hemorajiye bağlı inflamasyonu azaltması ve geç dönemde gelişebilecek fibrozisi önlemesi amacıyla steroid tedavisi önerilmektedir. Metilprednizolon (2-4 mg/kg/gün) veya prednizolon (0.5-1 mg/kg/gün) tedavisi semptomları azaltmakta, hemoraji ataklarının sıklığını azaltmaktadır. Klinik tablosu ağır olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak üç günlük pulse metilprednizolon (5-30 mg/kg) gün, maksimum 1 g) uygulaması da yapılabilmektedir (1-3,6). Biz hastamıza ikinci başvurusu sırasındaki belirgin solunum sıkıntısı, oksijen satürasyonu ve hemoglobin değerindeki belirgin düşüklük ve akciğer grafisindeki yaygın infiltrasyonlar nedeniyle pulse metilprednizolon tedavisi başladık. Klinik olarak yanıt alınması üzerine dördüncü günde steroid dozunu 2 mg/kg/gün, 15 gün sonraki kontrolünde de 1 mg/kg/gün olarak yeniden düzenledik. Tedavi süresi ile ilgili kesin bir bilgi olmadığı için de pulmoner semptomların olmadığı ve hemoglobin değerinin stabil olduğu en düşük dozda devam etmeyi planladık.

Sonuç olarak, tedaviye rağmen tekrarlayan demir eksikliği anemisi, büyüme geriliği ve tekrarlayan solunum sıkıntısı bulguları ile başvuran çocukların etyolojisinde diffüz alveoler hemoraji olabileceği ve dolayısıyla İPH tanısı akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yajun Zhang, Fenglan Luo, Nini Wang, Yue Song et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. J Int Med Res 2019;47:293–302.

2. Koker SG, Gözmen S, Oymak Y,Karapinar TH, Can D, Genç S, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis mimicking iron deficiency anemia: a delayed diagnosis? Hematol Rep 2017; 9:7048.
3. Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, Satyavani A, Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. Indian Pediatr 2007;44:333-8.
4. ME Egan, Michael S. Schechter, Judith A. Voynow. Cystic Fibrosis, In: R Kliegman, B Stanton, J St. Geme, NJ Blum, S Shah, R Tasker, K Wilson (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, 21th Edition, Elsevier, Philadelphia 2020; 2282-97.e1.
5. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med 2020;8:65-124.
6. MA Nevin. Pulmonary hemosiderosis, In: R. Kliegman, B. Stanton, J St Geme, NJ Blum, S Shah, R Tasker, K Wilson (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, 21th Edition, Elsevier, Philadelphia 2020; 2306-8.e1
7. Castellazzi L, Patria MF, Frati G, Esposito AA, Esposito S. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. Ital J Pediatr 2016;42:86.
8. Minkov M, Kovacs J, Wiesbauer P, Dekan G, Gadner H. Severe anemia owing to occult pulmonary hemorrhage: a diagnostic pitfall. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:467-70.
9. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Lane-Hamilton syndrome: simultaneous occurrence of coeliac disease and idiopathic pulmonary haemosiderosis. Intern Med J 2007;37:65.
10. Koc AS, Sucu A, Celik U. A different clinical presentation of Heiner syndrome: The case of diffuse alveolar hemorrhage causing massive hemoptysis and hematemesis. Respir Med Case Rep 2019;26:206-8.

Turkish Journal of Pediatric Disease
Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

A Rare Presentation of Behcet's Disease Detected Postoperatively

Postoperatif İzlemde Saptanan Nadir Bir Behçet Hastalığı Olgusu

Yusuf Alper KARA[1], Fatma Tugba GUVENC[1], Asuman GURKAN[2], Derya ERDOGAN[1]

[1] SBU, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Pediatric Surgery, Ankara, Turkey
[2] SBU, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Department of Dermatology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Behçet's disease is a rare vasculitic disorder that presents as a triple-symptom complex of recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers and uveitis. Although the common symptoms may be present in patients with Behçet's disease, delayed wound healing can also occur due to environmental factors. A 16-year-old-boy operated for a non-communicating hydrocele presented to the emergency room shortly after discharge with a complaint of recurrent dehiscence and serous leak from the incision, despite being treated once. After detailed investigations, the patient was diagnosed with Behçet's disease and treated with colchicine and the wound and genital ulcerations were healed. Hence, Behçet's disease should also be considered when diagnosing and treating patients with deficient wound healing, a history of surgical interventions and different ulcer lesions after surgery.

Key Words: Behcet syndrome, Skin manifestations, Surgery

ÖZ

Behçet hastalığı; tekrarlayan aftöz ülserler, genital ülserler ve üveit üçlü semptom kompleksi ile, nadir görülen bir vaskülitik bozukluktur. Behçet hastalığı klasik semptomlarıyla bulgu vererek ortaya çıkabildiği gibi, çevresel faktörlere bağlı yara iyileşmesinde gecikme de görülebilmektedir. Nonkommunike hidrosel nedeniyle opere edilen 16 yaşında erkek hasta postoperatif erken dönemde insizyonunda akıntı ve açılma nedeniyle acil servise başvurdu, yara yeri revizyonu sonrası tekrar yara yerinde açılma ve yeni ülsere alanların gözlenmesi üzerine hastada Behçet hastalığı düşünüldü. Detaylı tarama sonrasında hastaya Behçet hastalığı tanısı koyuldu ve kolşisin tedavisi başlandı ve insizyonda iyileşme ve genital ülserlerde düzelme görüldü. Çocuk hastalarda cerrahi sonrası iyileşmeyen insizyonlar ve farklı ülserasyonlar bulunan olgularda tanı koymada ve tedavi yapılırken Behçet hastalığı da mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Cilt bulguları, Cerrahi

INTRODUCTION

Behcet's disease (BD) is a rare vasculitic disorder that presents as a triple-symptom complex of recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers and uveitis (1). The onset is insidious, with the peak age of onset being young adulthood (25–30 years); however, 4%–26% of cases have been reported in children aged <16 years (2). Although the common symptoms may be present in patients with BD, delayed wound healing may also occur due to environmental factors. Here we present the case of a 16-year-old boy diagnosed with BD after undergoing hydrocelectomy.

KARA YA : 0000-0002-1265-0997
GUVENC FT : 0000-0002-9464-9737
GURKAN A : 0000-0001-9708-296X
ERDOGAN D : 0000-0003-1730-4177

Conflict of Interest /*Çıkar Çatışması:* *On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.*

Financial Disclosure / *Finansal Destek*: The authors declared that this case has received no financial support.

***Confirmation / Onay*:** The written consent was received from the patient who was presented in this study.

How to cite / *Atıf Yazım Şekli* : Kara YA, Guvenc FT, Gurkan A, Erdogan D. A Rare Presentation of Behcet's Disease Detected Postoperatively. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:536-537.

Additional information / *Ek Bilgi*: In this study, 26 to 29 September 2019 Date of Izmir - Turkey at the International Congress of Gynecology and Pediatrics (International Maternity and Child Diseases Congress) was presented as a Poster Presentation.

Correspondence Address / Yazışma Adresi :

Yusuf Alper KARA
Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Pediatric Surgery, Ankara, Turkey
E-posta: dryakara1024@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 26.02.2020
Accepted / Kabul Tarihi : 12.05.2020
Online published : 05.10.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.681974

CASE REPORT

A 16-year-old boy presented to the hospital with a complaint of swelling on the left scrotum. Physical examination revealed the presence of a left non-communicating hydrocele, and hydrocelectomy was planned. Under general anaesthesia, left hydrocelectomy (Winkelmann's procedure) was performed via a scrotal raphe incision that was closed with subcuticular sutures. There were no postoperative complications at the 24-hour follow-up until discharge.

On the 4th postoperative day, the patient presented to the emergency room with a complaint of dehiscence and serous leak from the incision (Figure 1). Daily wound dressing was performed for 12 days, but there was no sign of healing. Wound culture taken during the first presentation to the hospital was negative. The incision was repaired with non-absorbable sutures. Two days after the incision repair, the patient presented to the hospital again with a complaint of wound dehiscence. Moreover, he had ulcerations on the scrotum because of recurrent wound dressing (Figure 2). Because of the genital ulcerations, it was thought that the patient had a rheumatological disorder. Therefore, he was consulted to the rheumatology and dermatology departments and was subsequently hospitalised. An aphthous lesion occurred in his oral mucosa during the hospital stay (Figure 3). A deeper medical history taken from the patient revealed that he previously had a recurrent aphthous lesion in his mouth and erythematous lesions consistent with erythema nodosum on the skin of his leg. Dermatological, rheumatological and ophthalmological consultations were performed. There was no sign of uveitis on the ophthalmological examination. Clinical findings supported the existence of BD, although the pathergy test was negative. Local wound care and oral colchicine were prescribed. During the follow-up period, the wound was healing and genital ulcerations were gradually disappearing. There were no surgical complaints during the 12-month follow-up in the rheumatology department since the diagnosis of BD.

DISCUSSION

BD is a multisystem disease characterised by mucocutaneous and ophthalmological manifestations. Recurrent oral aphthae and genital ulcerations, erythema nodosum, papulopustular lesions, thrombophlebitis and positive pathergy test results are diagnostic factors for BD (3). In the present case, the patient had oral aphthae, genital ulcerations and a history of erythema nodosum, which led to the diagnosis of BD.

Figure 1 Figure 2 Figure 3

Hydrocele surgery is one of the most frequent surgical approaches in the inguinal region in children. After surgery, there is a 0.6%–1.4% rate of dehiscence of the incision (4, 5). This is an unexpected complication, unless the patient has a connective tissue disease or a lack of general hygiene. The most expected causes of this complication are wound infections, age younger than 12 months, median abdominal incision, and a history of emergent surgery. Other causes include concomitant systemic diseases, such diabetes, anaemia, and vasculitis (4).

In the present case, the patient's lesions and history were suggestive of BD. After the investigations, the diagnosis became clearer and proper treatment was administered to the patient. After the treatment, the incision healed and there were no other complications. Moreover, other lesions, such as oral aphthae and genital ulcers, healed.

Recurrent wound dehiscence is a rare entity in children. In patients with a similar history, the causes mentioned in the present case must be investigated and eliminated. This is the first report on a case of BD occurring after a surgical approach with wound dehiscence in the English literature. BD should also be considered in patients with deficient wound healing, a history of surgical interventions and different ulcer lesions after surgery.

REFERENCES

1. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13:57-65.
2. Koné-Paut I. Behcet's disease in children, an overview. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:10.
3. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. Int J Rheum Dis 2010;13:367–73.
4. Shanmugam VK, Fernandez S, Evans K, McNish S, Banerjee AN, Couch KS, et al. Postoperative wound dehiscence: Predictors and associations. Wound Rep Reg 2015;23:184–90.
5. Van Ramshorst GH, Salu NE, Bax NMA, Hop WCJ, van Heurn E, Aronson DC, et al. Risk Factors for Abdominal Wound Dehiscence in Children: A Case-Control Study. World J Surg 2009;33:1509–13.

Çocuklarda Epileptik Ensefalopatiler

Pediatric Epileptic Encephalopathies

Aydan DEĞERLİYURT, Özlem YAYICI KÖKEN

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Epilepsi çocuklarda en sık karşılaşılan nörolojik sorunlardandır. Özellikle bebeklik ve çocuklukta başlayan bazı epilepsilerde daha sık olarak rastlanan epileptik ensefalopatilerde ise nöbetler ve yoğun epileptiform aktivitelere bağlı olarak nöropsikolojik gelişim olumsuz yönde etkilenir. Bu hastalarda devam eden ağır epileptiform aktivite ve nöbetler, normal nöronal ağların gelişimini engelleyerek epileptik ensefalopatinin ortaya çıkmasında rol oynarlar. Epileptik ensefalopatilere tüm yaş gruplarında rastlansa bile çocukluk gibi gelişimsel açıdan kritik bir dönemde ortaya çıkması sadece kazanılmış fonksiyonları değil, aynı zamanda yaşa bağlı olarak gelişmesi beklenen yeni fonksiyonları da olumsuz olarak etkileyeceği için bu yaş grubunda daha yıkıcı seyreder. Epileptik ensefalopatilerin erken tanı alması ve tedavinin erken dönemde başlanması, ortaya çıkacak gelişimsel sorunların bazı hastalarda önlenmesi potansiyelini barındırdığı için önemlidir. Etyolojide diğer nedenlerin yanında gittikçe artan sayılarda gen mutasyonlarının gösterilmesi nedeniyle son yıllarda genetik nedenler öne çıkmaktadır. Bu grup epileptik ensefalopatilerde nöbetler ve epileptiform bozuklukların yanı sıra genetik mutasyonun kendisine bağlı olarak da nörogelişimsel gerilikler bulunduğu için yeni bir kavram olarak gelişimsel ve epileptik ensefalopati terimi önerilmiştir.

Bu yazıda çocuklukta sık görülen West sendromu, Dravet sendromu gibi fenotipler ve konuşma geriliği veya gerilemesi, psikomotor gerileme, otistik semptomlar ile belirti veren ve bu nedenle dikkatli ayırıcı tanı yapılması gereken Landau-Kleffner ve CSWS sendromu başta olmak üzere tüm epileptik ve gelişimsel ve epileptik ensefalopatilerin karakteristik klinik özellikleri ve genetik etyolojiler yönünden yaklaşım amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, Epileptik ensefalopati, Gelişimsel ensefalopati, Gelişimsel gerileme

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurologic problems encountered in children. Epileptic encephalopathies, which are more common in epilepsies with an onset in infancy and childhood, seizures and frequent epileptiform activities have a negative impact on neuropsychological development. Ongoing severe epileptiform activities and seizures impede the normal development of neural networks and cause epileptic encephalopathies. Although epileptic encephalopathies can be seen at every age, an onset in childhood, which is a critical period for development, can be detrimental since not only acquired functions but also expected new functions will be negatively effected. Early diagnosis and prompt treatment for epileptic encephalopathies is important since developmental problems can be prevented in some patients. In addition to other etiologies, genetic causes are becoming more prevalent secondary to gene mutations which are being detected

DEĞERLİYURT A: 0000-0001-9776-9390
YAYICI KÖKEN Ö: 0000-0003-2112-8284

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.
Conflict of Interest: *On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.*

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *DEĞERLİYURT A:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***YAYICI KÖKEN Ö:*** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Değerliyurt A, Yayıcı Köken Ö. Çocuklarda Epileptik Ensefalopatiler. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:538-546.

Ek bilgi / *Additional information*: Bu çalışma 19-23 Nisan 2017, Belek-Antalya'da düzenlenen 19.Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresinde sunulmuştur. .

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Aydan DEĞERLİYURT
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: adegerliyurt2@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 26.04.2020
Kabul tarihi / Accepted : 30.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 26.10.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.727161

more frequently. Developmental and epileptic encephalopathy is a new term which is being used to connote the neurodevelopmental retardation caused by the genetic mutation itself in addition to seizures and epileptiform activities.

This manuscript aims to evaluate the clinical features and etiological approach in all epileptic, developmental and epileptic encephalopathies such as mostly seen phenotypes like West syndrome and Dravet syndrome in addition to Landau-Kleffner and CSWS syndromes which require a careful differential diagnosis due to language retardation or deterioration, psychomotor retardation and symptoms of autism.

Key Words: Epilepsy, Epileptic encephalopathy, Developmental encephalopathy, Developmental regression

GİRİŞ

'Epileptik ensefalopati' terimi genellikle hayatın ilk yıllarında başlayan ve devam eden aşırı epileptik aktiviteye bağlı olarak nöbet gidişatının ve nöropsikolojik gelişimin kötü olduğu bazı epilepsiler için sıklıkla kullanılan bir terimdir (1). 2010 ILAE (International League Against Epilepsy) terminolojisine göre epileptik ensefalopati, mevcut patolojiden beklenenin ötesinde, epileptik aktivitenin kendisinin ciddi bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açtığı ve zaman içerisinde daha kötüye gidebildiği durumları tanımlar (2). Hastalar nöbetlerin başlamasından önce gelişimsel olarak normal veya hafif geri olabilirler. Ancak ağır epilepsi kliniğinin ortaya çıkmasıyla birlikte etkilenme başlar, önce bilişsel yavaşlama ve ardından gerilemeyle birlikte psikiyatrik ve davranışsal sorunlar da görülür. Klinikte yaygın veya daha kısıtlı serebral fonksiyon bozulmalarına yol açabilir, şiddeti ise hafiften ağıra geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. Bu tabloda nöbetler ve eşlik eden ağır epileptiform aktivitenin normal sinaptik organizasyonu, nörogenezi engelleyerek normal nöronal ağların gelişimini bozması yanında nöroinflamasyonu tetiklemesinin de etkili olduğu düşünülmektedir (1,3).

Epileptik ensefalopati en sık olarak bebeklik ve çocuklukta başlayan ağır epilepsilerde görülse bile, tüm yaşlarda ortaya çıkabilir (4,5). Ancak bebeklik ve çocukluk gibi gelişimsel olarak kritik bir zaman diliminde görülmesi, sadece kazanılmış fonksiyonları değil, aynı zamanda yaşa bağlı gelişmesi beklenen yeni fonksiyonları da menfi olarak etkileyeceği için bu yaş grubunda daha yıkıcı seyreder (5) (Tablo I). Bu nedenle epileptiform aktivitenin erken dönemde ortadan kaldırılması epileptik ensefalopatiye bağlı gelişimsel sorunların önlenmesi potansiyelini barındırdığı için önemlidir (4).

Etyolojide genetik faktörler ağırlıklı yer alsa da hipoksik iskemik ensefalopati, inme, metabolik nedenler, kortikal malformasyonlar gibi semptomatik nedenler ve tuberoskleroz örneğinde olduğu gibi yapısal ve genetik nedenler birlikte olabilir (6). Etyolojik faktörler arasında metabolik nedenler ayrı bir yer tutar. Çünkü bazı metabolik hastalıklar hastalığa özel diyet, vitamin, aminoasit veya kofaktör desteği ile tedavi edilebilirler. Bu nedenle epileptik ensefalopati ile başvuran bir hastada detaylı hikaye ve fizik muayene ile özel bir tanıya varılamıyorsa beyin MRG ve array CGH ile birlikte ayrıntılı metabolik araştırma öncelikli olarak yapılmalıdır (7). Özellikle pridoksin bağımlı epilepsi başta olmak üzere vitamin bağımlı epilepsiler, glukoz transporter1 (GLUT1) eksikliği, nöronal seroid lipofuksinoz (NCL) tip2 gibi doğrudan tedavi başlanması gereken metabolik hastalıklar, metabolik taramaları ayrıntılı yapılan hastalarda bile çoğu defa ancak genetik çalışmalarla tespit edilebilmektedirler (8). İlk basamak incelemelerden sonra tanı alamayan tüm hastalarda bu nedenle epileptik ensefalopati genlerini içeren panellerle yeni nesil dizileme (next generation sequencing), tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing) yöntemleri gibi ileri genetik araştırmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalarla hastaların % 40'a yakın bir bölümünde genetik mutasyon gösterilebilmektedir (8).

Genetik nedenli epileptik ensefalopatilerin birçoğunda ciddi epileptik aktivitelerin nörogelişim üzerine olumsuz etkilerine ilaveten doğrudan genetik mutasyona bağlı olarak da gelişimsel sorunlar görülebilmektedir. Mesela Dravet sendromunda (DS) gelişimsel duraklama veya gerileme henüz EEG'de belirgin kötüleşmenin görülmediği 1-2 yaş arasında başlar. Nörogelişimsel gerilemenin yoğun epileptik aktivitelerin görülmesinden önce başlaması, DS'da görülen sodyum kanal subunit (SCN1A) gen mutasyonunun gelişimsel gerileme ve epileptik aktivitenin herikisinden birlikte sorumlu olduğunu, ensefalopati tablosunun sadece epilepsiye bağlanamayacağını gösterir (4,9). Benzer olarak bazı STXBP1 ensefalopatisi ve KCNQ2 ensefalopatisi vakalarında da epileptik aktivite nispeten erken bir dönemde yatışmasına rağmen, hastalarda çok ciddi gelişimsel sorunlar bulunur. Bu gibi bazı ensefalopatilerde bilişsel ve davranışsal problemler esas olarak epilepsiyle değil, altta yatan sebeple (örn. genetik mutasyonla) ilişkilidir (4). Bu nedenle 2017 sınıflamasında altta yatan etyolojiye bağlı bilişsel ve gelişimsel gerilikleri kapsamak üzere uygun olan durumlarda "gelişimsel ve epileptik ensefalopati" terimi önerilmiştir. Örnek

Tablo I: Epileptik Ensefalopatiler (10).

Yenidoğan dönemi
Ohtahara sendromu
Erken miyoklonik ensefalopati
Bebeklik dönemi
Bebekliğin yerdeğiştiren fokal nöbetlerle giden epilepsisi
West sendromu
Dravet sendromu
İlerleyici olmayan bozukluklarda görülen miyoklonik ensefalopati
Çocukluk dönemi
Yavaş uykuda devamlı diken dalga aktivitesi ile giden epileptik ensefalopati (CSWS)
Landau-Kleffner sendromu (edinsel epileptik afazi/LKS)
Lennox-Gastaut sendromu (LGS)
Miyoklonik atonik epilepsi (miyoklonik-astatik epilepsi, Doose sendromu)

Yaşlara göre epileptik ensefalopatiler

olarak eğer hastada sabit bilişsel gerilik ve hafif epilepsi varsa, gelişimsel ensefalopati ve epilepsi; gelişimsel geriliği olmayan bir hastada mesela, rolandik epilepsili (RE) bir hastada ortaya çıkan yavaş uykuda devamlı diken ve dalga aktiviteleri "electrical status epilepticus during slow sleep" (ESES) nedeniyle gelişen ensefalopatiye, epileptik ensefalopati; DS gibi altta yatan genetik mutasyona bağlı gelişimsel geriliğin ve sonrasında da yoğun epileptik aktivitenin yol açtığı tabloda ise gelişimsel ve epileptik ensefalopati terimlerinin kullanılması tavsiye edilmiştir (4). Bu gibi durumlarda çoğu kere klinik tablo epileptik ensefalopatiye yol açan genin adı ile de isimlendirilebilmektedir (mesela: STXBP1 ensefalopatisi, CDKL5 ensefalopatisi, KCNQ2 ensefalopatisi).

a Yenidoğan Dönemi

Ohtahara sendromu ve erken miyoklonik ensefalopati önceleri ayrı klinik tablolar olarak sınıflandırılmışlarsa da son dönemlerde fenotip, EEG ve etyolojik benzerlikleri nedeniyle aynı spektrumun farklı görünümleri olarak kabul edilme eğilimi vardır (10,11).

a.1 Ohtahara sendromu (Börst süpresyonla birlikte erken infantil epileptik ensefalopati)

Genellikle hayatın ilk 3 ayında görülür, ancak doğumdan hemen sonra, hatta intrauterin dönemde dahi başlayabilir. Uyku evresinden bağımsız izole veya kümeler halinde tonik spazmlar, saniyelerce sürer ve günde yüzlerce kere tekrarlayabilir (12). Fokal motor nöbetler, hemikonvülsiyonlar, jeneralize tonik klonik nöbetler gibi diğer nöbet tipleri de görülebilir. EEG'de tonik spazmlara denk gelen uzun börst aktiviteleri ve kısa süreli süpresyon dönemlerinden oluşan 'börst –süpresyon' görünümü uyku ve uyanıklık dönemlerinde devamlı izlenir. Prognozu kötü olup, genellikle bebeklik döneminde ölümle neticelenir. Yaşayan hastalar ciddi gelişimsel gerilikle birlikte %75 oranında West sendromuna dönüşür ve bu hastaların da bir kısmı ileride Lennox-Gastaut sendromuna evrilir (13).

Ohtahara sendromunda etyolojide santral sinir sistemi gelişimsel anomalileri, hipoksik iskemik ensefalopati, nadiren mitokondriyal bozukluklar, nonketotik hiperglisinemi yeralmakla birlikte son dönemlerde özel genetik mutasyonlar öne çıkmaktadır. Bu genlerden ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1, KCNQ2, SCN2A, GABRA1, CASK, GNAO1 ve çeşitli kopya sayısı değişiklikleri en sık bildirilenlerdir (10,11,14).

a.2 Erken miyoklonik ensefalopati

Erken yenidoğan döneminde veya hayatın ilk birkaç ayı içerisinde başlayan yüzde veya ekstremitelerde, bazen bir parmak veya gözkapağı gibi küçük bir alanda görülen gezici miyoklonus ve bir gözde kayma, tonik postür, apne, kızarma şeklinde belirti veren dirençli parsiyel nöbetlerle karakterizedir. EEG'de Ohtahara sendromunun aksine börstler kısa, süpresyon dönemleri uzundur ve börst-süpresyon görünümü yalnızca uyku döneminde belirgindir (13). İlerleyen aylarla birlikte EEG'de geçici hipsaritmi görülebilir, ancak börst-süpresyon tüm çocukluk boyunca sebat eder.

Etyolojide sıklıkla nonketotik hiperglisinemi, D-gliserikasidemi, propionik asidüri, molibden kofaktör eksikliği, pridoksin eksikliği, metilmalonik asidemi, sülfit oksidaz eksikliği, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu gibi metabolik nedenler gösterilmiştir. Son dönemlerde metabolik taramalarında bir sebep gösterilemeyen erken miyoklonik ensefalopatili hastalarda, aralarında Ohtahara sendromu ile ortak olan genlerin de bulunduğu çeşitli gen mutasyonları (ERBB4, PIGA, ARX, KCNQ2, SCN2A, SIK1, SLC25A22, STXBP1) bildirilmiştir (10,11,15).

b Bebeklik Dönemi

b.1 Bebekliğin yer değiştiren fokal nöbetlerle giden epilepsisi

Genellikle doğumdan sonraki birkaç hafta ile 7 ay arası dönemde başlar. Karakteristik olarak vücudun bir kısmını veya bir yarısını tutan gezici fokal motor nöbetler ile birlikte, otonomik belirtiler ve sık sekonder jeneralizasyon vardır. Zaman içerisinde nöbetler sıklaşır, kümeler halinde ortaya çıkar ve neredeyse devamlı hale gelir. Nöbetler baş ve gözlerde yana dönme, gözlerde yana doğru jerkler, gözkapağında seğirme, fokal klonik hareketler, çiğneme tarzı hareketler, salivasyon, apne, siyanoz ve flashing gibi otonomik belirtilerden oluşur. EEG'de zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama ve çeşitli beyin alanlarında ortaya çıkan ve yer değiştiren multifokal dikenler görülür. İlerleyici mikrosefali, zihinsel ve motor gerilikle birlikte ağır bir seyir gösterir (16).

Etyolojide en sık KCNT1 mutasyonları gösterilmişse de TBC1D24, SCN2A, SCN1A, PLCB1, SLC25A22 ve SCN8A mutasyonları gösterilen vakalar da bulunmaktadır (10,14,17).

b.2 West sendromu

Tipik olarak 3-6 ay arasında, büyük çoğunluğu 1 yaştan önce başlayan epileptik (infantil) spazmlar, psikomotor gerileme ve EEG'de kaotik yüksek voltajlı asenkron yavaş ve keskin dalgalar ve aralarında görülen multifokal düzensiz diken ve çoklu diken aktivitelerinden oluşan disorganize hipsaritmi paterni ile karakterize bebeklik döneminin en iyi bilinen epileptik ensefalopatisidir.

Epileptik spazmlar, ILAE 2017 nöbet sınıflamasına göre; fokal, jeneralize veya bilinmeyen başlangıç gösterebilen motor nöbetler olarak sınıflandırılmıştır (4). Genelde günde 2-3 kez olan hafif epileptik spazmlar ile başlar. Klinik tablo birkaç haftada ilerler ve günde 1-30 kez tekrarlayarak kümeler halinde gelen ve her kümede 20-150 spazmın olduğu ataklar belirginleşir. Spazmlar genellikle uyanıklıkta görülür, myoklonik nöbetten uzun süreli, tonik nöbetten kısa sürelidir ve 0.2-2 msn sürer. Spazm yalnızca başta olursa baş düşürme şeklinde, abdomende olursa ikiye bükülme şeklinde nöbete neden olabilir. Spazmlar ortaya çıktıkları yaş grubu ve semiyolojileri nedeni ile klinik pratikte en sık kolik ile karışmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (%80) semptomatik etyolojiye sahiptir. Etyolojide tuberoskleroz, nörofibromatozis1, Sturge-Weber sendromu, Aicardi sendromu, pakigiri, agiri, polimikrogiri gibi beynin

yapısal anomalileri, Down sendromu, intrauterin enfeksiyonlar, hipoksik iskemik ensefalopati, menenjit, ensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonları, mitokondriyal hastalıklar, nonketotik hiperglisinemi, maple syrup urine hastalığı, pridoksin bağımlılığı, fenilketonüri gibi metabolik hastalıklar sayılabilir (16). İnfantil spazmlarda çok homojen bir genetik köken gösterilememiş olmakla birlikte X'e bağlı resesif ARX ve dominant CDKL5 mutasyonları başta olmak üzere GAMT, ALG13, SCN2A, STXBP1, SCN1A, GABRB3, DNM1, SCN8A, MAGI2, ACADS, WDR45, GABRA1 mutasyonları ve çeşitli kopya sayısı değişiklikleri az sayıda hastada gösterilebilmiştir (10,14).

b.2 Dravet sendromu (Bebekliğin ağır miyoklonik epilepsisi)

Nörolojik olarak normal gelişen bir bebekte hayatın ilk yılı içerisinde, genellikle 4-8.aylar arasında uzamış febril veya afebril nöbetlerle başlar. Klonik, jeneralize, çoğunlukla tek taraflı, vakaların 1/3'ünde uzun süren nöbetler görülür. Nöbetler başlangıçta seyrektir, 1-5 yaşlar arası motor nöbetlerde sıklaşma görülür, süresi kısalır. Nöbetler infeksiyon, hafif hipertermi, sıcak banyo, boğmaca aşısı, fiziksel hareket, ajitasyon, ışıkla, desenlere bakma ile tetiklenir. Bazı hastalar göz kapama ve güneşe bakma gibi uyaranlar yoluyla nöbetlerini istemli olarak başlatabilirler (18). Birkaç ay içerisinde miyoklonik nöbetler ve absans nöbetler de başlar. Dravet sendromunda tonik nöbetler ve epileptik spazmların görülmesi beklenmez, bu nöbet tiplerinin varlığında diğer epileptik sendromlar açısından hastanın yeniden değerlendirilmesi uygun olur.

Dravet sendromunda status epileptikus sık görülür (19). İlk yaş içerisinde tek taraflı klonik febril status görülürken, 4-8 yaş civarı ekstremitelerde ve ağız çevresinde gezici düşük amplitüdlü miyoklonusla birlikte konfüzyon ve hafif hipertoni tablosunun yeraldığı nonkonvülzif status (obtundasyon statusu) görülebilir. Ayrıca ilk 5 yaş içerisinde nonspesifik bir enfeksiyon sırasında saatler veya günler boyu devam edebilen, akut ensefalopati olarak tanımlanan ağır febril status tablosu da görülebilir. Bu tablo sırasında görüntülemede korteks, bazal ganglia ve beyaz cevheri tutan akut iskemi ile uyumlu, spastik tetraparezi ve bilişsel geriliğe neden olan ciddi sekeller gelişebilir (18).

Gelişim başlangıçta normalken, sonra duraklama başlar ve ikinci yaştan itibaren motor, bilişsel ve davranışsal gerileme belirgin hale gelir. Yürüme normal zamanında olur ancak, zamanla ataksi, hipotoni, koordinasyon bozukluğu gelişir. Ataksi status ataklarından sonra belirginleşme eğilimindedir. Gelişimsel gerilik hafif öğrenme güçlüğünden, ağır ve yaygın gelişimsel geriliğe kadar değişen bir yelpazede ortaya çıkabilir. Hastalarda status epileptikus ile ilişkili olan veya olmayan ani beklenmedik ölümler sık olarak görülür (18). İnteriktal EEG ilk dönemlerde normalken, ilerleyen yaşlarda jeneralize, fokal ya da multifokal anormalliklerle birlikte hastaların yarıya yakın bir bölümünde fotosensitivitenin varlığını gösterir. Bazı vakalarda EEG devamlı normal kalabilir. Valproik asit, benzodiazepinler, bromid, topiramat ve stiripentol gibi ilaçlar nöbetler üzerinde çeşitli oranlarda etkili olabilir ancak fenitoin, karbamazepin, lamotrijin gibi sodyum kanallarını bloke eden ilaçlar nöbetleri artırdığı için kesinlikle kaçınılmalıdır (10). Hastaların %70-80'de SCN1A gen mutasyonları bulunur (20). SCN1A dışında DS'na benzer bir klinik görünüme yol açan başka gen mutasyonları da (SCN2A, SCN8A, SCN1B, PCDH19, GABRA1, GABRG2, STXBP1, HCN1, CHD2, KCNA2) bildirilmiştir (20). Ancak bu genetik mutasyonların herbirinin DS'dan farklı ve kendilerine has klinik tablolarının olması nedeniyle DS'nun genetik alternatifleri değil, klinik benzerleri oldukları düşünülmektedir. Febril nöbetlerin kümeler halinde görüldüğü, ancak uzamış nöbetlerin olmadığı DS benzeri kız hastalarda PCDH19 gen mutasyonu hatırlanmalıdır (20).

b.4. İlerleyici olmayan bozukluklarda görülen miyoklonik ensefalopati

İlerleyici olmayan bozukluklarda görülen miyoklonik status atakları hayatın ilk yılı içinde başlayan, EEG'de devamlı, yaygın diken ve dalga kompleksleri veya delta-teta dalgaları, eşlik eden myoklonik jerkler ve geçici/tekrarlayan motor, bilişsel ve davranışsal sorunların saptandığı bir epileptik ensefalopati tablosudur (21). Etyolojide Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, Wolf-Hirschhorn sendromu, Rett sendromu gibi genetik nedenler, polimikrogiri, kolposefali, serebellar vermis hipoplazisi, parsiyel korpus kallozum agenezisi gibi beynin gelişimsel anomalileri, neonatal anoksik beyin hasarı gibi edinsel nedenler sayılabilir. Sık tekrarlaması ve tedaviye dirençli olması nedeniyle prognozu kötüdür ve ilerleyici nörolojik kayıplar görülür (21).

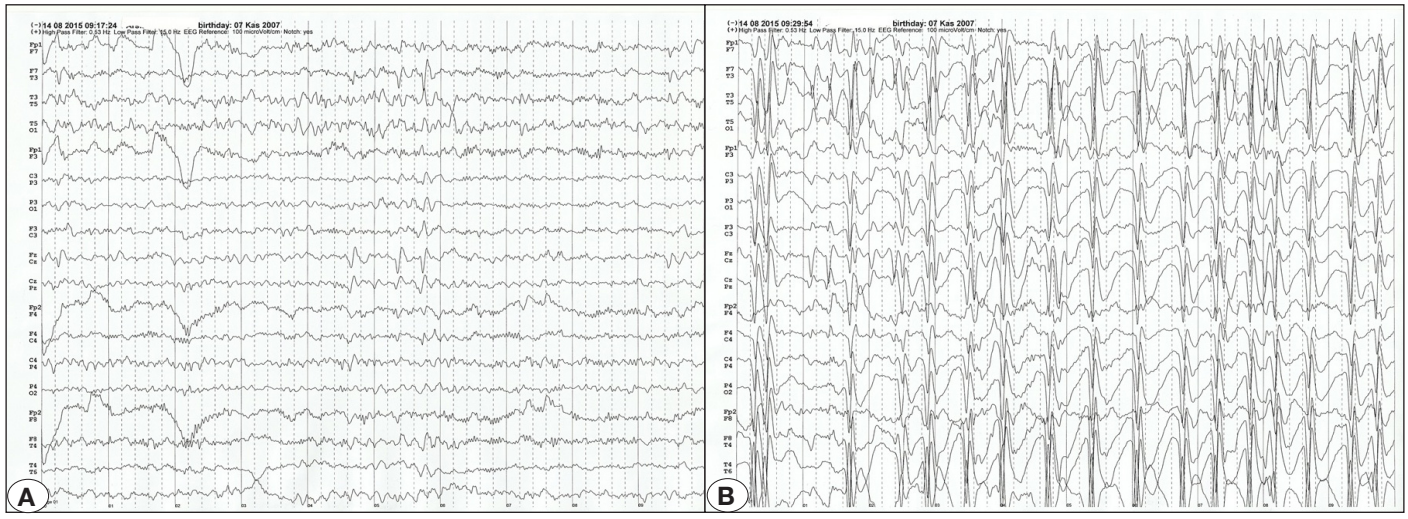
c. Çocukluk dönemi

c.1. Yavaş uykuda status epileptikusla birlikte görülen ensefalopatiler (encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep/ESES)

c.1.1. CSWS sendromu

Yavaş uykuda devamlı diken dalgalarla karakterize ensefalopati (encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep/CSWS) tablosu bilişsel, davranışsal ve bazen motor fonksiyonlarda gerileme veya mevcut sorunlarda kötüleşme ile birlikte EEG'de yavaş uykuda epileptik deşarjlarda ciddi oranda artışla karakterize (electrical status epilepticus during slow sleep/ESES), çocukluk çağına özgü tipik bir epileptik ensefalopatidir. EEG paternini tanımlarken genellikle ESES kısaltması tercih edilir. Hastaların çoğunluğunda epileptik nöbetler görülür ancak bazı hastalarda bir nöbet hikayesi yoktur. Bu nedenle epilepsinin varlığı tanı için mecburi değildir (22).

Hastalarda uykuda ortaya çıkan uzamış epileptik aktivitenin, özellikle epileptik odağın olduğu bölgede uyku yavaş dalga aktivitesinin gelişimini engelleyerek, uyanıklıkta edinilen bilgilerin öğrenilmesini ve hafızanın pekişmesini sağlayan uykudaki kortikal plastisite sürecini bozarak ensefalopatik bir tablonun



Resim 1: A) Uyanıklıkta sol frontotemporal bölgede fokal diken ve dalga aktivitesi, **B)** uykuda yaygın jeneralize diken ve dalga aktiviteleri ile ESES görünümü.

ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (23). İki-12 yaş arası, en sık 4-7 yaşlarında görülür (24). Etyolojide kortikal gelişimsel malformasyon özellikle polimikrogiri, hidrosefali, pre/perinatal vasküler hasar, porensefali, talamik hasar gibi yapısal anormallikler dışında genetik, immün, inflamatuar ve metabolik kaynaklı nedenler bulunabilir (25–29). Ayrıca karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin gibi ilaçların fokal epilepsili hastalarda EEG'de ESES gelişimini tetiklediği iyi bilinmektedir. Bazı nadir olgularda ise valproat, lamotrigin, levetirasetam ve topiramata bağlı ESES de bildirilmiştir (30).

Bazal gelişimi normal olan veya olmayan bir çocukta seyrek parsiyel motor veya jeneralize tonik-klonik, sıklıkla tek taraflı nöbetler başlar (ESES öncesi dönem). Beş-6 yaş civarında nöbet sıklığı ve nöbet çeşitleri belirgin artar, bu sırada nörokognitif gerileme başlar (akut dönem-ESES dönemi). Ergenlikten önce/sonra etyolojiden bağımsız olarak nöbetler ve tipik EEG bozukluğu kendiliğinden düzelmeye başlar, ancak nöropsikolojik sekeller kalıcıdır (rezidü dönem).

EEG'de tipik yavaş uyku statusunun ortaya çıkmasıyla eşzamanlı olarak IQ'da bozulma ile kendini gösteren psikomotor gerileme, konuşma ve dil sorunları (ifade edici dilde veya işitsel anlama zorlukları tarzında), aşırı hareketlilik, dikkat eksikliği, acaip davranışlar, saldırganlık, psikotik, otistik davranışlar ve duygusal tutarsızlık tarzında nöropsikiatrik tutulum belirtileri ortaya çıkar. Nöbet sıklığının ve epileptik deşarjların yoğunluğunun artmasına bağlı psödoataksi ve bağımsız yürümenin kaybı, mevcut motor yetersizliklerin kötüleşmesi, ince motor becerilerin bozulması, elyazısında kötüleşme, dispraksi, distoni gibi motor belirtiler de görülebilir (24,31). Psikomotor sorunlar EEG'de deşarjların baskın olarak bulunduğu lokalizasyona bağlı olarak farklılık gösterir. Superior temporal girusa lokalize deşarjlar belirgin olarak alıcı dil ve konuşma sorunlarına yol açarken, bariz prefrontal deşarjlara sahip olan hastalarda ise zihinsel becerilerde ve davranışlarda ciddi bozulmalar farkedilir. Eğer deşarjlar perisilvian bölgede anterior alanlara sınırlıysa yalın olarak ifade edici dilde zorluk veya oromotor disfonksiyon (anterior operküler sendrom) ortaya çıkar (32).

ESES döneminde nöbetlerin sıklığı, şiddeti ve çeşitliliği belirgin artar. Atipik absans, myoklonik absans, absans statusu, atonik nöbetler, negatif miyoklonus, parsiyel motor nöbetler görülür, tonik nöbetler görülmez. EEG'de 1-3 aylık bir dönemde, 2 veya daha fazla kayıtta gözlenen, yavaş uykunun en az % 50'sini kapsayan, az ya da çok fokal olabilen yaygın diken dalga paterni ile karakterize tipik EEG bozukluğu bulunur (Resim 1). Ayrıca multifokal dikenler, sık asenkron bilateral dikenler, yaygın yavaş dalga aktivitesi, heriki hemisferde farklı morfolojilerde EEG anormallikleri de görülebilir (33). Uyanıklık EEG'sinde fokal, multifokal veya yaygın frontotemporal veya frontosentral bölgelerde belirgin olan epileptik deşarjlar vardır, nadir olarak uyanıklık EEG'sinde epileptik aktiviteye rastlanmayabilir. Tek EEG kriteri uykuya dalma ile birlikte tüm NREM uyku dönemlerinde fokal veya yaygın EEG paroksizmlerinde süreklilik gösteren artış olması nedeniyle ilk başvuruda 30-60 dakikalık uyku EEG'si yeterli olsa da, ikinci EEG kaydı tüm gece NREM uykusunu içermelidir (33).

EEG'nin NREM uyku boyunca diken ve dalgalarla kaplı olan bölümünün yüzde oranına diken-dalga indeksi denir. ESES'de EEG'de diken-dalga indeksi için %25-90 arasında çeşitli oranlar ileri sürülmüşse de, karakteristik klinik kötüleşme ile birlikte en az %50 artış gerekli kabul edilmiştir (33,34).

Aylar veya yıllar süren aktif ESES döneminden sonra nöbetler, IQ ve okul başarısında düzelme görülür fakat, hastaların yaklaşık yarısı ağır sekelli kalır. ESES döneminin süresi hastanın bilişsel prognozu açısından en önemli belirleyicidir. Bu nedenle ESES'in erken tanı alıp, etkin bir tedavinin hızla uygulanması hastaların prognozunu olumlu yönde etkileyecektir. Genetik-idiopatik etyolojiye sahip hastalarda ESES dönemi sonrası

interiktal uyanıklık EEG'sinin normale dönmesi beklenir, yapısal-semptomatik etyolojiye sahip hastalarda ise fokal, multifokal veya bilateral dikenler görülmeye devam edebilir (24).

c.1.2. Epilepsi-afazi spektrumu ve Landau-Kleffner sendromu

EEG'de yavaş uyku statusu ayrıca atipik RE, sentrotemporal dikenli benign çocukluk epilepsisi/RE statusu ve Landau-Kleffner sendromu gibi RE'nin atipik seyir göstermesiyle ilgili diğer tablolarda da görülür. Daha benign tarafında RE ve diğer çocukluk çağı idiopatik fokal epilepsileri, daha şiddetli tarafında ise ESES ile birlikte Landau-Kleffner sendromunun olduğu muhtemelen ortak genetik paydaya sahip bu tablolar epilepsi-afazi spektrum (EAS) bozukluğu olarak isimlendirilirler (35,36).

Tüm bu geniş yelpazede ortaya çıkan fenotiplerin yaşa bağlı olarak evrim geçirmesi, erken çocuklukta başlayıp ergenlikten önce kendiliğinden düzelme göstermesi, nöropsikiatrik sorunlara neden olmaları, epileptiform aktivitenin uykuyla aktive olması, NREM uykuda daha sık ve jeneralize epileptiform bozuklukların görülmesi, EEG'de epileptiform bozuklukların klinik nöbetlere göre çok daha aktif olması ve nöbet kontrolü sağlandıktan sonra dahi interiktal epileptiform deşarjların sebat etmesi gibi ortak özelliklerinin olması ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığını düşündürmektedir (37–39). İdiopatik fokal epilepsiler yaklaşık % 5 hastada atipik seyir göstererek atipik RE, RE statusu, CSWS ve LKS'a dönüşebilir. Atipik seyir gösteren hastalar daha çok nöbetleri 4 yaştan önce başlayan ve tekli antiepileptik tedaviye cevap vermeyen vakalardır (36,40).Bu hastaların ailelerinde epilepsi sıklığının, atipik seyir göstermeyen hastalardan belirgin yüksek olması genetik faktörlerin atipik seyirde rolü olduğunu düşündürmektedir (40).

Atipik rolandik epilepsi (pseudo Lennox sendromu/ çocukluğun atipik benign parsiyel epilepsisi)

Atipik RE'de nöbetler, en sık 2-6 yaş arası görülür, rolandik nöbetler dışında atipik absans nöbetleri, negatif miyoklonusa bağlı düşme atakları (atonik nöbetler) vardır. Tonik nöbetler bulunmaz. Atipik nöbetlerin başlaması ile birlikte gelişimsel gerileme ve duraklama ortaya çıkar, fakat uzun dönem prognozu iyidir. EEG'de RE'deki gibi sentrotemporal dikenler vardır ancak deşarjların yoğunluğu belirgin artmıştır, uykuda aktivasyon gösterse de diken-dalga indeksi ESES'deki kadar yüksek değildir.

Rolandik epilepsi statusu

Hastalarda günlerce veya haftalarca süren yüzde fokal motor nöbetler, anartri, konuşmada bozulma ve ısrarlı hipersalivasyon bulunur. Bu dönemde EEG'de bilateral sentrotemporal diken aktivitelerinde belirgin artış görülür (36). Prognozu iyidir.

Landau-Kleffner sendromu

Çocukluk, nadiren ergenlik döneminde başlayan, edinsel alıcı dilde epileptik afazi (reseptif) tablosudur. Başlama genellikle 2-8 yaşlar arası, en sık 3-6 yaşlardadır. Erkeklerde 2 kat fazla görülür. Tipik olarak yaşına uygun dil gelişimi olan bir çocukta işitme kaybıyla karışan konuşulanları anlayamama (verbal agnozi) başlar. Odyogram normaldir. Alıcı dildeki afaziyi, ifade edici dilde afazi izler ve konuşma kaybolur. Nöbetler seyrektir, % 20-30 hastada hiç nöbet görülmez. Klinik tablo arada yatışma peryotlarının olduğu alevlenmelerle birlikte dalgalı bir seyir gösterir.

EEG uyanıklıkta bilateral sentrotemporal, posterior temporal, parietooksipital diken aktivitelerini gösterir, bu aktiviteler uykuyla daha sık ve daha yaygın hale gelir ve ESES gelişir. Ancak Landau-Kleffner sendromunda ESES paterni daha unilateral veya belirgin lateralizedir.

Görüntüleme genellikle normaldir, nadir olarak perisilvian polimikrogiri, astrositom, nörosistiserkoz, fokal kortikal displazi gibi yapısal lezyonlar bildirilmiştir. ESES döneminden sonra yapılan volumetrik MRG incelemelerde temporal atrofi bildirilmesi, uzun süreli devam eden yoğun epileptik aktivitelerin yapısal etkilenmeye yol açtığını göstermesi bakımından ilginçtir (41). Afazi ve nöbetler genellikle erişkin yaştan önce düzelir, fakat hastaların sadece %25'i LKS başlamadan önceki durumlarına geri dönebilirler.

ESES spektrumunda genetik

Epilepsi afazi spektrumundaki hastaların yarıdan fazlasında ailede nöbet/epilepsi hikayesi olması genetik bir etyolojinin varlığını düşündürmektedir (42). Ancak, yakın zamanlara kadar EAS bozuklukluklarında genetik etyolojiye yönelik çok sınırlı veri bulunmaktaydı. Konuşma dispraksisi ile birlikte otozomal dominant RE'si olan bir ailenin varlığı, baba ve çocukta RE ve CSWS'nin olduğu ailelerin bildirilmesi diğer modifiye edici veya edinsel faktörlerle birlikte ortak genetik bir temelin varlığını desteklemiştir(37,43). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu grup hastalarda çeşitli gen bölgelerini içeren kopya sayısı değişiklikleri gösterilmiştir(44–51). LKS/CSWS'li 61 hastada yapılan array CGH çalışmasında aralarında önceden otistik spektrum bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiş hücre adezyon genlerinin de olduğu çok sayıda kopya sayısı değişikliği bildirilmiştir (52). Hücre adezyon proteinleriyle ilgili genlerin patofizyolojide yer alması LKS/CSWS etyolojisinde öne sürülen otoimmün hipotezi desteklemektedir. Ayrıca otistik spektrum bozukluğu ile ilgili genlerin tespit edilmesi bu tablolarda ortaya çıkan otistik belirtilerle ilgili olabilmesi açısından önemlidir (52). EAS gibi nadir bir hastalık grubunda hastalarda sorumlu tek bir genin gösterilemeyişi herbir farklı duyarlılık varyantının diğer modifiye edici veya edinsel faktörlerle birlikte, küçük bir hasta grubunda hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Başka çalışmalarda rolandik dikenlerle giden idiopatik fokal epilepside özellikle CSWS, LKS, atipik RE gibi daha ağır kliniğe sahip olan hastalarda ve epilepsi ile birlikte öğrenme güçlüğü, zeka geriliği, konuşma geriliği, konuşma dispraksisi olan bireylerde % 9 oranında GRIN2A gen mutasyonları gösterilmiştir

(53,54). GRIN2A gen mutasyonlarının özellikle epilepsi afazi spektrumunda ailesel vakaların mevcudiyeti durumunda LKS/CSWS grubu hastalarda %20'lere varan oranlarda sorumlu temel genetik faktör olduğu gösterilmiştir (55). Aileler içinde veya aileler arasında görülen fenotip farklılıklarının GRIN2A'da görülen inkomplet penetransa bağlı veya çeşitli genomik varyasyonların etkisiyle olabileceği öne sürülmüştür. Başka genomik bölgelere ait de novo delesyonlar veya aday genlerin varlığı GRIN2A mutasyonu gösterilemeyen sporadik vakalarda CSWS ve LKS patojenezi ile ilgili olabilir. GRIN2A dışında KCNA2, KCNB1, SLC9A6, CNKSR2 genlerini ilgilendiren mutasyonlar LKS/CSWS hastalarında gösterilmiştir (56).

c.2 Lennox-Gastaut sendromu

Prevalansı çocukluk epilepsilerinin %3-10'u kadardır, erkeklerde daha sıktır. Başlangıç 1-7 yaşlar arası ancak, infantil spazmlara bağlı gelişenlerde daha erken olabilir. Hastaların büyük bölümünde (%75) etyolojide serebral kortikal malformasyon, hipoksik iskemik ensefalopati, postinfeksiyöz, tümörler, postradyasyon, tuberoskleroz, West sendromu (%20 vaka) gibi nedenler bulunur.

Klinik olarak çeşitli nöbet tiplerinin görüldüğü dirençli epilepsi tablosu vardır, yalnızca %7 vaka tedavi ile nöbetsiz duruma gelir. Sık atipik absans atakları, tonik veya atonik düşme atakları (%50 hastada), genellikle uykuda ortaya çıkan tonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler görülür. %50-70 vakada günlerce, bazan haftalarca süren nonkonvülzif status epileptikus atakları bilişsel sorunların gelişimine katkıda bulunur. Bilişsel gerileme veya duraklama tanı esnasında %20-60 vakada mevcut olup, zamanla ilerler ve klinik tablosu yerleşmiş hastalarda mutlaka orta-ağır derecede bilişsel gerilik bulunur.

Uyanıklık interiktal EEG'de frontalde belirgin diffüz yavaş diken-dalga aktiviteleri (<3Hz), fokal anormallikler çok sıktır, zemin aktivitesi yavaşlamıştır. Uykuda fizyolojik aktiviteler neredeyse kaybolmuştur. NREM uykuda tanı için gerekli 10-20 Hz frekansında paroksismal hızlı ritmler görülür (57,58).

LGS'da genetik

GABRB3, ALG13, SCN8A, SCN1A, STXBP1, DNM1, FOXG1 ve CHD2 gen mutasyonları LGS'lu hastalarda gösterilmiştir. Bu mutasyonların çoğunun infantil spazmla ilişkili olması, lezyonel olmayan West sendromundan LGS'e dönüşen hastalarda bu mutasyonların rolü olduğunu gösterir (10,59).

c.3 Miyoklonik atonik epilepsi/miyoklonik astatik epilepsi (Doose sendromu)

Öncesinde sağlıklı olan çocuklarda, sıklıkla 1-5 yaş arasında (7 ay-6 yaş) ani başlayan, erkeklerde daha sık görülen, tonik-klonik, klonik, miyoklonik, atonik, myoklonik-atonik, atipik absans, nadir olarak bazı hastalarda ise geç dönemde tonik nöbetlerle karakterize çocukluk dönemi epileptik ensefalopati tablosudur. Düşme ataklarına veya baş düşürmeye neden olan miyoklonik nöbetler tipiktir (10). Nöbetlerin başlamasından birkaç ay önce febril nöbetler görülebilir. İlk nöbetlerin başlamasından birkaç ay sonra nöbet sıklığı ve çeşitliliği ciddi biçimde artar, ataksi gelişebilir. Zeka başlangıçta normaldir, disartri, dispraksi, ince motor becerilerde bozukluk, hiperaktivite bulunabilir. Bazı hastalarda haftalarca olabilen uzun süreli miyoklonik status dönemleri (somnolans, salivasyon, disartri, mutizm) görülebilir. Başlangıçtan sonraki 2-3 yıl içerisinde nöbetler aniden ortadan kalkar. EEG'de 3Hz civarı jeneralize diken veya çoklu diken dalga aktiviteleri vardır. Hastaların 1/3'ünde nöbetler ergenlik döneminde de devam eder. Belirgin bilişsel etkilenme olur, %20'inde hafif bilişsel gerilik, %20'de orta derecede bilişsel gerilik gelişir. Epilepsinin erken düzeldiği hastalar daha iyi prognoza sahiptir (58,60).

Miyoklonik atonik epilepside genetik

Etkilenen hastaların aile fertlerinin 1/3'ünde nöbet hikayesi olması genetik etyolojinin çok önemli olduğunu gösterir. Hastaların çok az bir bölümünde SLC2A1, CHD2, SLC6A1 gen mutasyonları gösterilmiştir (61–63).

KAYNAKLAR

1. Cross JH, Guerrini R. The epileptic encephalopathies. Handb Clin Neurol 2013;111:619–26.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010;51:676–85.
3. Kalser J, Cross JH. The epileptic encephalopathy jungle – from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies: Curr Opin Neurol 2018;31:216–22.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:512–21.
5. Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: Use and misuse of a clinically and conceptually important concept. Epilepsia 2016;57:343–7.
6. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. Lancet Neurol 2016;15:304–16.
7. Patel J, Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic Encephalopathy in Childhood: A Stepwise approach for identification of underlying genetic causes. Indian J Pediatr 2016;83:1164–74.
8. Costain G, Cordeiro D, Matviychuk D, Mercimek-Andrews S. Clinical application of targeted next-generation sequencing panels and whole exome sequencing in childhood epilepsy. Neuroscience 2019;418:291–310.
9. Helbig I, Tayoun AAN. Understanding genotypes and phenotypes in epileptic encephalopathies. Mol Syndromol 2016;7:172–81.
10. Lemke JR, Syrbe S. Epileptic Encephalopathies in Childhood: The Role of Genetic Testing. Semin Neurol 2015;35:310–22.
11. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. Ann Neurol 2017;81:419–29.

12. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. Epilepsy Res 2006;70 (suppl 1):S58-67.
13. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. Pediatr Neurol 2012;47:317–23.
14. Shbarou R, Mikati MA. The expanding clinical spectrum of genetic pediatric epileptic encephalopathies. Semin Pediatr Neurol 2016;23:134–42.
15. Cornet MC, Cilio MR. Genetics of neonatal-onset epilepsies. Handb Clin Neurol 2019;162:415–33.
16. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). Epilepsia 2012;53 (suppl 4):114–26.
17. Burgess R, Wang S, McTague A, Boysen KE, Yang X, Zeng Q, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. Ann Neurol 2019;86:821–31.
18. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. Seizure 2017;44:58–64.
19. Gaily E, Anttonen A-K, Valanne L, Liukkonen E, Träskelin A-L, Polvi A, et al. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. Epilepsia 2013;54:1577–85.
20. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. Epilepsia 2017;58:1807–16.
21. Elia M. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: an update. Epilepsia 2009;50:41–4.
22. Tassinari CA, Rubboli G. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: current concepts and future directions. Epileptic Disord 2019;21:82–7.
23. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. Epilepsia 2006;47 (suppl 2):40–3.
24. Caraballo R, Pavlidis E, Nikanorova M, Loddenkemper T. Encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep: evolution and prognosis. Epileptic Disord 2019;21 (suppl 1):15–21.
25. Hergüner MO, Incecik F, Altunbaşak S, Kiriş N. Clinical characteristics of 10 patients with continuous spikes and waves during slow sleep syndrome. Pediatr Neurol 2008;38:411–4.
26. Yilmaz S, Serdaroglu G, Akcay A, Gokben S. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep. J Pediatr Neurosci 2014;9 suppl 1:105–9.
27. Değerliyurt A, Yalnizoğlu D, Bakar EE, Topçu M, Turanli G. Electrical status epilepticus during sleep: a study of 22 patients. Brain Dev 2015;37:250–64.
28. Arhan E, Serdaroglu A, Aydin K, Hırfanoglu T, Soysal AS. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients. Seizure 2015;26:86–93.
29. Gencpinar P, Dundar NO, Tekgul H. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical evaluation according to the EEG patterns. Epilepsy Behav 2016;61:107–11.
30. Fejerman N, Caraballo R, Cersósimo R, Ferraro SM, Galicchio S, Amartino H. Sulthiame add-on therapy in children with focal epilepsies associated with encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep (ESES). Epilepsia 2012;53:1156–61.
31. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. Clin Neurophysiol 2000;111:S94–102.
32. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. Brain Dev 2010;32:746–52.
33. Hirsch E, Caraballo R, Bernardina BD, Loddenkemper T, Zuberi SM. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: from concepts to terminology. Epileptic Disord 2019;21 (suppl 1):5–12.
34. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. Epilepsia 2009;50 (Suppl 7):13–7.
35. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. Epilepsia 2012;53 (Suppl 4):9–18.
36. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. Epilepsia 2009;50 (suppl 7):9–12.
37. De Tiège X, Goldman S, Verheulpen D, Aeby A, Poznanski N, Van Bogaert P. Coexistence of idiopathic rolandic epilepsy and CSWS in two families. Epilepsia 2006;47:1723–7.
38. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. Pediatr Neurol 2012;47:390–410.
39. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: insights into possible genetic factors. Epilepsia 2009;50 (Suppl 7):25–8.
40. Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. Epilepsia 2005;46:524–33.
41. Takeoka M, Riviello JJ, Duffy FH, Kim F, Kennedy DN, Makris N, et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. Neurology 2004;63:1289–92.
42. Tsai M-H, Vears DF, Turner SJ, Smith RL, Berkovic SF, Sadleir LG, et al. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum. Epilepsia 2013;54:280–7.
43. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. Ann Neurol 1995;38:633–42.
44. Kevelam SHG, Jansen FE, Binsbergen E van, Braun KPJ, Verbeek NE, Lindhout D, et al. Copy number variations in patients with electrical status epilepticus in sleep. J Child Neurol 2012;27:178–82.
45. Giorda R, Bonaglia MC, Beri S, Fichera M, Novara F, Magini P, et al. Complex segmental duplications mediate a recurrent dup(X)(p11.22-p11.23) associated with mental retardation, speech delay, and EEG anomalies in males and females. Am J Hum Genet 2009;85:394–400.
46. Broli M, Bisulli F, Mastrangelo M, Fontana E, Fiocchi I, Zucca C, et al. Definition of the neurological phenotype associated with dup (X)(p11.22-p11.23). Epileptic Disord 2011;13:240–51.
47. Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa E, Shimojima K, Yamamoto T, et al. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. Seizure 2012;21:295–9.
48. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, Cook J, Geraghty E, McMahon JM, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. Ann Neurol 2011;70:974–85.
49. Verhoeven WMA, Egger JIM, Feenstra I, de Leeuw N. A de novo 3.57 Mb microdeletion in 8q12.3q13.2 in a patient with mild

intellectual disability and epilepsy. Eur J Med Genet 2012;55:358–61.

50. Conroy J, McGettigan PA, McCreary D, Shah N, Collins K, Parry-Fielder B, et al. Towards the identification of a genetic basis for Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia 2014;55:858–65.
51. Reutlinger C, Helbig I, Gawelczyk B, Subero JIM, Tönnies H, Muhle H, et al. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. Epilepsia 2010;51:1870–3.
52. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, Hirsch E, Arzimanoglou A, Genton P, et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. Epilepsia 2012;53:1526–38.
53. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. Nat Genet 2013;45:1067–72.
54. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O'Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. Nat Genet 2013;45:1073–6.
55. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. Nat Genet 2013;45 (suppl 1):1061–6.
56. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepetowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. Epileptic Disord 2019;21 (Suppl 1):41–7.
57. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. Epileptic Disord 2011;13 (Suppl 1):S3-13.
58. Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. Handb Clin Neurol 2013;111:641–52.
59. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. Neuropediatrics 2017;48:143–51.
60. Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. Epilepsia 2012;53:1303–13.
61. Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. Arch Neurol 2011;68:1152–5.
62. Carvill GL, McMahon JM, Schneider A, Zemel M, Myers CT, Saykally J, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures. Am J Hum Genet 2015;96:808–15.
63. Trivisano M, Striano P, Sartorelli J, Giordano L, Traverso M, Accorsi P, et al. CHD2 mutations are a rare cause of generalized epilepsy with myoclonic-atonic seizures. Epilepsy Behav 2015;51:53–6.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

14. CİLT YAZAR DİZİNİ / VOL: 14. AUTHOR INDEX

AKBULUT O	3/207
AKÇA H	1/80
AKÇURİN G	1/72
AKÇURİN S	1/72
AKGÜL S	2/136
ALAYGUT D	3/244
ALBUZ B	2/124
ALIMLI AG	1/57
ALYAMAÇ DİZDAR E	3/200
ARIBAŞ ÖZ N	1/57
Arif BOSTANCI S	2/185
ARSLAN B	2/153
ATABEK ME	1/89
ATEŞ U	2/164
AYDIN F	1/92
AZILI MN	2/185
BAĞLAN E	3/258
BAHADIR K	2/164
BAKIRTAŞ A	1/42
BARAN RT	1/72
BAŞARAN HÖ	1/92
BAŞKAYA N	2/188
BAYIRLI TURAN D	3/220
BAYRAKCI B	3/231
BAYRAM ILIKAN G	1/28
BEDİR DEMİRDAĞ T	3/264
BILGIC ELTAN S	3/211
BİLGİLİ D	1/16
BOSTANCI İ	2/188
BOSTANCI SA	1/28
BOZDEMIR K	2/153
BULUT FD	2/119
BÜLBÜL M	3/258
BÜTÜN AYHAN A	2/129, 3/249
CANSEVER M	1/22
ÇELEN Ç	2/108
ÇELİKEL ACAR B	1/92, 3/225
ÇETİN GO	2/124
ÇÖP E	2/108
CİNEL G	1/28
COŞKUN ZN	1/89
ÇETİNKAYA M	1/2
ÇÖP E	1/16
DAĞ İ	1/7
DELİKTAŞ H	1/2
DELİOĞLU C	2/153
DEMİR S	2/185, 3/236
DEMİRSOY MS	1/42
DENİZ M	3/274
DERE GÜNAL Y	3/236
DERMAN O	2/136
DİBEK MISIRLIOĞLU E	1/16, 3/211
DİLSİZ H	1/7
DİNDAR BADEM N	3/236
DOĞRU M	2/191
EKBERLİ G	2/164
EKSİOĞLU AS	3/268
EREL Ö	3/236
ERGÜN E	2/164
ERSOY CALLIOĞLU E	2/153
ERTÜRK A	2/185
GÖKCE SE	2/143
GÖKÇE İK	3/200
GÖKER Z	1/16, 2/108
GÖLLÜ G	2/164
GÖZÜKARA BAĞ HG	3/200
GUVENİR H	3/211
GÜLHAN B	1/28, 3/264
GÜNEY D	2/185
GÜRSES D	2/124
HAYTOĞLU Z	2/102
HEKİM Ö	1/16, 2/108
KANBUR N	2/136
KANIK YÜKSEK S	1/28, 3/264
KARAASLAN F	3/220
KARACAN CD	1/80
KARAKAS NM	3/207
KAYAKIRAN ED	2/124
KAYMAK CİHAN M	2/176
KESİCİ S	3/231
KESKİN O	3/211
KILAVUZ S	2/119
KILIÇ E	1/95
KILIÇ M	2/191
KOCAAY P	1/36
KOCABAŞ CN	1/2, 3/211
KOCABAŞ E	2/102
KOR D	2/119
KURT F	1/16
KURT T	1/92
KURTULUŞ CANKURT İ	1/51
KURUOĞLU T	3/220
MALBORA B	3/244
MANGUOĞLU E	1/72
MENGEN E	1/36
NEŞELİOĞLU S	3/236
ÖNDER SIVIS Z	3/244
ORBATU D	3/244
ORHAN F	3/211
ÖZDEMİR B	3/207
ÖZKAYA PARLAKAY A	1/28,2/168, 3/264
ÖZÜLKEN K	2/143
ÖDEN AKMAN A	1/66
ÖNENLİ MUNGAN HN	2/119
ÖZCAN A	1/22
ÖZDAŞ M	2/188
ÖZDEM S	1/72, 3/258
ÖZDEMİR GÖKÇE A	1/57

ÖZGÜR GÜNDEŞLİOĞLU Ö	2/102
ÖZMEN İ	3/236
ÖZTORUN Cİ	1/28, 2/185
ÖZTÜRK Z	1/85
PAKDEMİRLİ A	3/244
PATIROĞLU T	1/22
PEHLİVANTÜRK KIZILKAN M	2/136
SAĞIROĞLU S	2/158
SANDAL S	3/225
SARI FN	3/200
SAY A	1/51
SEKER YILMAZ B	2/119
SEKMEN E	2/108
SELVER EKLİOĞLU B	1/89
SİYAH BİLGİN B	2/168
ŞAHİN M	1/16
ŞAHİN VS	1/28
ŞAHİNÖZ A	3/249
ŞENEL E	1/28, 2/185
ŞENSES DİNÇ G	1/16, 2/108
ŞEREFHANOĞLU K	3/220
TAPISIZ A	3/274
TAŞ D	1/66
TEZER H	1/28, 3/274
TOPAL H	1/2
TOPAL Y	1/2
TOYRAN M	3/211
TUYGUN N	1/80
TÜRKTAŞ İ	1/42
ÜNAL S	2/168
UNCU N	1/92
ÜNER C	3/268
ÜNERİ ÖŞ	1/16, 2/108
ÜNLÜSOY AKSU A	1/42
ÜNVER KORĞALI E	2/176
VEZİR E	3/211
YAĞMURLU A	2/164
YAZAL ERDEM A	2/147
YAZICI A	2/168
YAZICIOĞLU B	2/147
YILDIZ AKKUŞ S	2/129
YILMAZ Ş	1/57
YİĞİT M	3/264
YURTTUTAN S	3/200
ZORBA SERİN M	1/85

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

14. CİLT KONU DİZİNİ

Acil servis	4/352
Acinetobacter baumannii	6/476
Adenoid	2/154
Adenovirüs	3/220, 1/51
Adenozin 5'-monofosfat	1/42
Adrenal yetmezlik	4/333
Aile	5/422
Ailesel Akdeniz Ateşi	3/258
Akut apandisit	3/237, 5/446
Akut myeloid lösemi	6/508
Akut pankreatit	6/522
Akut viral ishal	3/220
Albumin	6/494
Alerjik rinit	2/154
Alevlenme	2/191
Ampiyem	1/29
Anafilaksi	2/188, 3/212
Anemi	3/245
Anne	1/16
Anne bilgisi	3/249
Anne tutumları	1/7
Anoreksiya Nervoza	2/136
Antenatal	6/488
Apendektomi	3/237
Araknoid kist	5/440
Artikülasyon bozukluğu	2/158
Astım	1/42, 2/191
Astigmatizma	2/143
Aşı	3/264
Aşı reddi	3/264
Aşılama	4/281
Ateş	3/258
Atopik dermatit	5/397
Ayırıcı tanı	4/302
Bağlanma	1/16
Bakım ürünleri	3/208
Bayesian yöntemi	5/408
Bebeklik dönemi	3/249
Behçet hastalığı	6/536
Benign eksternal hidrosefali	1/85
Besin alerjisi	3/212
Besin duyarlılığı	5/397
Beslenme	3/245
Beslenme davranışı	2/176
Beslenme süreci	1/7
Beyin Hasarı	5/379
Bıldırcın yumurtası	2/188
Bilgi düzeyi	1/80
Birincil immün yetmezlik	1/22
Boy	5/417
Bronşiolit	4/352
Bronşiyal hiperreaktivite	1/42
Cerrahi	2/164, 5/453, 6/536
Cilt bulguları	6/536
COVID-2019	3/274
CRP	1/51
Çarpıntı	4/318
Çocuk	1/29, 1/57, 2/124, 2/147, 2/176, 3/225, 3/237, 3/245, 4/281, 4/318, 4/326, 4/367, 4/352, 5/385, 5/391, 5/397, 5/403, 5/446, 5/453, 6/471, 6/481, 6/500, 6/508, 6/518
Çocuk davranışı	2/129
Çocuk doktoru	1/80
Çocuk gelişimi	5/422
Çocuk gelişimi	3/249
Çocuk Yoğun Bakım	6/465
D vitamini	1/36
Defibrilasyon	1/80
DEHB	4/302
Deksametazon	4/333
Demir eksikliği	2/176
Demir eksikliği anemisi	2/147, 6/531
Diffüz aksonal hasar	5/379
Disleksi	4/302
Distrofi	6/518
Doğum Ağırlığı	2/143
Doğumsal kalp hastalığı	2/124
DSM-5	2/108
Effüzyonlu otitis media	2/154, 5/435
Ekran izleme	5/422
Epidemiyoloji	4/326
Epignatus	2/185
Epilepsi	1/57, 6/538
Epileptik ensefalopati	6/538
Ergen	1/16, 1/66, 2/108, 2/136
Erkek çocuklar	1/2
Erken neonatal sepsis	4/360
Eşhastalanım	4/302
Etiyoloji	6/481, 6/500, 6/522
Farmakokinetik	5/408
Fibrinolitik tedavi	1/29
Fibrokistik	5/391
Floroskopi	3/269
Fonksiyonel dil bozukluğu	2/158
Fonksiyonel İshal	5/429
Fonksiyonel Konstipasyon	5/429
Fragile X sendromu	6/471
Gastroenterit	1/51
Gastrointestinal Sistem	3/269
Gastroözofageal Reflü	3/269
Gastroözofageal reflü hastalığı	5/414

Gebelik	3/274
Gebelik yaşı	2/143
Geçerlik	1/7
Gelişimsel ensefalopati	6/538
Gelişimsel gerileme	6/538
Gen	6/518
Göçmen	3/245
Görüntüleme	4/348
Güvenilirlik	1/7
Hastaneye yatış	3/220
HbA1c	4/339
Hematopoietik kök hücre nakli	4/286
Hematüri	6/481
Hemodiyaliz	3/232
Hemofili A	5/408
Henoch-Schönlein purpura	1/92
Hepatosteatoz	1/36
Hışıltılı çocuk	2/188
Hiperamonemi	2/119
Hipermetropi	2/143
Hipoalbuminemi	4/360
Hipofosfatemi	2/136
Hipoglisemi insidansı	6/513
Hipospadias	2/164
Hipotalamo-hipofizer sistem	4/333
Hipotiroidi	1/72
Holter monitorizasyonu	4/318
HPV	3/264
İlaç	2/191
İnfant	5/385
İnfantil Kolik	5/429
İnfluenza	4/281
İnsülin	4/339
İnsülin direnci	1/36
İntihar	1/16
İntrakranial	5/440
İşitme	5/435
İzlem	4/286
Kabızlık	4/295
Kan	6/508
Karaciğer hastalıkları	5/385, 5/391
Karbonhidrat	4/339
Kardiyak arrest	1/80
Kardiyak disritmi	4/318
Kardiyopulmoner resüsitasyon	1/80
Kaygı	3/249
Kekemelik	2/158
Kemoterapi	6/508
Kırma Kusuru	2/143
Kistik fibrozis	6/531
Kitap okuma	5/422
Klinik	4/287
Kolestaz	5/385
Komplikasyon	2/102
Kritik çocuk hasta	4/372
Kritik hastalık	5/379
Kronik hastalık	2/129, 4/281
Kronik pankreatit	6/522
Laktat	6/494
Laktik asidoz	3/232
Laktüloz	4/295
Lenf nodu	4/367
Lökosit adezyon defekti	4/287
Madde Kötüye Kullanımı	6/465
Makrosefali	1/85
Malnutrisyon	5/417
Manyetik duyarlı MRG	1/57
Manyetik rezonans görüntüleme	5/440
Mastürbasyon	6/500
Mekonyum aspirasyon sendromu	3/201
Meningokok	3/264
Metakolin	1/42
Methemoglobinemi	1/2
Metilprednizolon	4/333
Mikrosefali	1/95
Miyokardit	5/403
Motivasyonel görüşme	1/66
MRG	1/57
Mutasyon	2/119
Nefrit	3/225
Neonatal enfeksiyon	3/274
Nissen fundoplikasyonu	5/414
Nozokomiyal sepsis	6/476
Nöbet	6/461
Nörofibromatozis tip 1	1/89
Nörogörüntüleme	1/85
Nöropsikolojik test	4/302
Nöroradyoloji	1/57
Obezite	1/36
Oksdatif stress	3/237
Optik gliom	1/89
Ortalama trombosit hacmi	4/352
Oyun oynama	5/422
Öfke	2/108
Ölçek geliştirme	1/7
PAS	5/446
Pediatri	4/348, 6/494
Perfore apandisit	4/367
Perikardit	5/403
PFAPA sendromu	3/258
Piridoksin bağımlı epilepsi	6/461
Plevral	1/29
Pnömoni	3/201
Prematür telarş	3/208
Prematürite	4/360
Prilokain	1/2
Profilaksi	5/408
Prognoz	4/372, 6/494
Puberte prekoks	1/89
Pulmoner hemosiderozis	6/531
Renal arter stenozu	6/528
Renal transplantasyon	6/528
Respiratory syncytial virüs	2/169
Risk Etmenleri	2/136
Risk faktörleri	1/22, 6/513
Roma Kriterleri	5/429
Rotavirüs	1/51, 3/220, 3/264
Saf ses odyometri	5/435
Salgın	6/476
SARSCoV-2	3/274
Senna	4/295
Serebral palsi	5/414, 5/417
Sık enfeksiyon	1/22
Siber	2/108
Sigara bırakma	1/66
Sigara içme	1/66
Sigarayı azaltma	1/66
Sistemik lupus eritematozus	3/225
Sistoüreterografi	4/348
Solunum sıkıntısı sendromu	4/360
Solunum sistemi tutulumu	1/92
Solunum yolu enfeksiyonları	2/169
Spot idrar albumin/ kreatinin oranı	4/360
Steroid	6/488
Suçiçeği	2/102
Suçiçeği aşısı	2/102

Sünnet	1/2
Sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon	3/232
Tamamlayıcı ve alternatif tıp	2/188
Tanı	4/348
Tedavi	2/191
Tip 1 diyabet	4/339
Tiroid hormon direnci	1/72
Tiroid uyarıcı hormon	6/488
Tiroksin	6/488
Tiyol/disülfit dengesi	3/237
Transfüzyon	6/508
TRAS	6/528
Trimebutin	4/295
Trombositopeni	4/372
Trombositoz	2/147
Ultrasonografi	4/367, 4/348, 5/446
Üre döngüsü bozuklukları	2/119
Üreter	4/310
Üriner sistem taşı	5/453
Vezikoüreteral reflü	4/310, 4/348
Vitamin B6	6/461
Vitamin D eksikliği	2/158
Vitiligo	4/326
Vizing fenotipleri	1/42
Voiding	4/348
Vücut ağırlığı	5/417
Williams Beuren sendromu	2/124
Yaşam kalitesi	2/129, 3/212
Yatan Hasta	2/136
Yatış sıklığı	2/102
Yeniden beslenme dönemi	2/136
Yenidoğan	2/185, 3/201, 6/476
Yenidoğan yoğun bakım ünitesi	2/169
Yoğun bakım ünitesi	6/494
Zehirlenme Metformin	3/232
Zehirlenmeler	6/465
Zihinsel gerilik	6/471
Zihinsel yetersizlik	1/95
Zorbalık	2/108

Turkish Journal of Pediatric Disease

VOL: 14 SUBJECT INDEX

Abumin	6/493
Acinetobacter baumannii	6/477
Acute appendicitis	3/236, 5/445
Acute myeloid leukemia	6/507
Acute pancreatitis	6/522
Acute viral diarrhea	3/221
Adenoids	2/153
Adenosine 5'-monophosphate	1/43
Adenovirus	1/52, 3/221
ADHD	4/303
Admission to the hospital	3/221
Adolescent	1/17, 1/66, 2/109, 2/136
Adrenal insufficiency	4/334
Allergic Rhinitis	2/153
Anaphylaxis	2/188, 3/211
Anemia	3/244
Anger	2/109
Anorexia Nervosa	2/136
Antenatal	6/489
Anxiety	3/250
Appendectomy	3/236
Arachnoid cyst	5/441
Articulation disorder	2/158
Asthma	1/43, 2/191
Astigmatism	2/143
Atopic dermatitis	5/396
Attachment	1/17
Behcet syndrome	6/536
Benign external hydrocephalus	1/85
Birth Weight	2/143
Blood products	6/507
Body height	5/418
Body weight	5/418
Brain injuries	5/380
Bronchial hyperreactivity	1/43
Bronchiolitis	4/353
Bullying	2/109
Carbohydrate	4/340
Cardiac arrest	1/80
Cardiac dysrhythmia	4/319
Cardiopulmonary resuscitation	1/80
Care products	3/207
Cerebral palsy	5/413, 5/418
Chemotherapy	6/507
Child behavior,	2/129
Child development	3/250, 5/423
Children	1/28, 1/57, 2/124, 2/148, 2/176, 3/226, 3/236, 3/244 4/280,4/319, 4/325, 4/353, 4/366, 5/386, 5/392, 5/396, 5/402, 5/445,5/452 6/472, 6/480, 6/501, 6/507, 6/519
Cholestasis	5/386
Chronic disease	2/129
Chronic illness	4/280
Chronic pancreatitis	6/522
Circumcision	1/2
Clinic	4/287
Comorbidity	4/303
Complementary and alternative medicine	2/188
Complication	2/103
Congenital heart disease	2/124
Constipation	4/294

Continuous venovenous hemodiafiltration	3/231
COVID-2019	3/274
Creatinine ratio	4/359
Critical care	5/380
Critically ill children	4/371
CRP	1/52
Cyber	2/109
Cystic fibrosis	6/531
Cysto-urethrography	4/348
Developmental encephalopathy	6/539
Developmental regression	6/539
Dexamethasone	4/334
Diagnosis	4/348
Differential diagnosis,	4/303
Diffuse axonal injury	5/380
Drug	2/191
DSM-5	2/109
Dyslexia	4/303
Dysrhythmia	4/319
Dystrophy	6/519
Early neonatal sepsis	4/359
Electroversion therapy	1/80
Emergency service	4/353
Empyema	1/28
Epidemiology	4/325
Epignathus	2/185
Epilepsy	1/57, 6/539
Epileptic encephalopathy	6/539
Etiology	6/480, 6/501, 6/522
Exacerbation	2/191
Familial Mediterranean Fever	3/259
Family	5/423
Feeding behaviour	2/176
Feeding process	1/8
Fever	3/259
Fibrinolytic therapy	1/28
Fibrocystic	5/392
Fluoroscopy	3/268
Follow-up	4/287
Food allergy	3/211
Food sensitization	5/396
Fragile X syndrome	6/472
Functional constipation	5/428
functional diarrhea	5/428
Functional language disorder	2/158

Gastroenteritis	1/52
Gastroesophageal Reflux	3/268
Gastrointestinal System	3/268
Gastrooesophageal reflux disease	5/413
Gene	6/519
Gestational age	2/143
HbA1c	4/340
Hearing	5/435
Hematopoietic stem cell transplantation	4/287
Hematuria	6/480
Hemodialysis	3/231
Hemophilia A	5/409
Henoch-Schönlein purpura	1/92
Hepatosteatosis	1/36
Holter monitoring	4/319
Hospitalization	2/103
HPV	3/265
Hyperammonemia	2/120
Hypermetropia	2/143
Hypoalbuminemia	4/359
Hypoglycemia frequency	6/512
Hypospadias	2/164
Hypothalamo-hypophyseal system	4/334
Hypothyroidism	1/73
Infancy	3/250
Infant	5/386
Infantile colic	5/428
Influenza	4/280
Inpatient	2/136
Insulin	4/340
Insulin resistance	1/36
Intellectual disabiliy	1/95, 6/472
Intensive care unit	6/493
Intoxication	3/231, 6/466
Intracranial	5/441
Iron deficiency	2/176
Iron deficiency anemia	2/148, 6/531
Knowledge	1/80
Lactate	6/493
Lactic acidosis	3/231
Lactulose	4/294
Leukocyte adhesion defect	4/287
Liver	5/392
Liver diseases	5/386
lymph node	4/366
Macrocephaly	1/85

Magnetic Resonance	1/57
Magnetic resonance imaging	5/441
Male children	1/2
Malnutrition	5/418
Masturbation	6/501
Meconium aspiration syndrome	3/200
Meningococcus	3/265
Metformin	3/231
Methacholine	1/43
Methemoglobinemia	1/2
Methylprednisolone	4/334
Microcephaly	1/95
Migrant	3/244
Mother	1/17
Mother's attitudes	1/8
Mother's knowledge	3/250
Motivational interview	1/66
MPV	4/353
Mutation	2/120
Myocarditis	5/402
Neonatal infection	3/274
Neonatal intensive care unit	2/168
Nephritis	3/226
Neurofibromatosis Type 1	1/89
Neuroimaging	1/57, 1/85
Neuropsychological test	4/303
Newborn	2/185, 3/200, 6/477
Nissen fundoplication	5/413
Nosocomial septicemia	6/477
Nutrition	3/244
Obesity	1/36
Optic Glioma	1/89
Otitis media with effusion	5/435
Otitis media with effusion	2/153
Outbreak	6/477
Oxidative stress	3/236
Paediatric	4/348, 6/493
Palpitation	4/319
PAS	5/445
Pediatric Intensive Care Unit	6/466
Pediatricians	1/80
Perforated appendicitis	4/366
Pericarditis	5/402
PFAPA syndrome	3/259

Pharmacokinetic data	5/409
Playing	5/423
Pleural	1/28
Pneumonia	3/200
Prececious Puberty	1/89
Pregnancy	3/274
Premature Thelarche	3/207
Prematurity	4/359
Prilocaine	1/2
Primary immune deficiency	1/23
Prognosis	4/371, 6/493
Prophylaxis	5/409
Pulmonary hemosiderosis	6/531
Pulmoner involvement	1/92
Pure tone audiometry	5/435
Pyridoxine-dependent epilepsy	6/462
Quail egg	2/188
Quality of life	2/129, 3/211
Reading book	5/423
Recurrent infections	1/23
Refeeding hypophosphatemia	2/136
Refractive error	2/143
Reliability	1/8
Renal artery stenosis	6/528
Renal transplantation	6/528
Respiratory distress syndrome	4/359
Respiratory syncytial virus	2/168
Respiratory tract infections	2/168
Risk factors	1/23, 2/136, 6/512
Rome criteria	5/428
Rotavirus	1/52, 3/221, 3/265
SARSCoV-2	3/274
Scale development	1/8
Screen viewing	5/423
Screening	4/348
Seizure	6/462
Sennosides	4/294
Skin manifestations	6/536
Smoking	1/66
Smoking cessation	1/66
Smoking reduction	1/66
Spot urine albumin	4/359
Steroid	6/489
Stuttering	2/158
Substance Misuse	6/466
Suicide	1/17
Surgery	2/164, 5/452, 6/536
Susceptibility-weighted angiography	1/57
Systemic lupus erythematosus	3/226
The Bayesian method	5/409
Thiol/disulphide homeostasis	3/236
Thrombocytopenia	4/371
Thrombocytosis	2/148
Thyroid hormone resistance	1/73
Thyroid stimulating hormone	6/489
Thyroxine	6/489
Transfusion	6/507
TRAS	6/528
Treatment	2/191
Trimebutine	4/294
Type 1 diabetes	4/340
Ultrasonography	4/348, 5/445
Ultrasound	4/366
Urea cycle disorders	2/120
Ureter	4/311
Urinary tract stones	5/452
Vaccination	2/103, 4/280
Vaccine	3/265
Vaccine refusal	3/265
Validity	1/8
Varicella	2/103
Vesicoureteral reflux	4/311, 4/348
Vitamin B6	6/462
Vitamin D	1/36
Vitamin D deficiency	2/158
Vitiligo	4/325
Voiding	4/348
Wheezing phenotypes	1/43
Wheezy child	2/188
Williams Beuren syndrome	2/124