

- Tekrarlayan Enfeksiyonlar

Özgün Araştırmalar / *Original Articles*

- Investigation of Methemoglobinemia Incidence Among Children Undergoing Circumcision Using Prilocaine
Prilokain Kullanılarak Sünnet Yapılan Çocuklarda Methemoglobinemi Sıklığının Araştırılması
- Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ): Geliştirilmesi, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması*
Mother's Attitudes Towards the Feeding Process Scale: Development, Validity and Reliability Study
- Ergenlerde İntihar Davranışı ile Anneye Bağlanma Özellikleri Arasındaki İlişki
The Relationship Between Suicidal Behavior and Features of Mother Attachment in Adolescents
- Sık Enfeksiyon ile İmmünoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi
Retrospective Review of Patients Presenting to the Immunology Outpatient Clinic with Recurrent Infections
- Pleural Empyema and Fibrinolytic Therapy in Children: A Single Center Experience
Çocuklarda Plevral Ampiyem ve Fibrinolitik Tedavi: Tek Merkez Deneyimi
- Obez Çocuklarda D Vitamini Düzeylerinin İnsülin Direnci ve Hepatosteatoz ile İlişkisi
The Relation of Vitamin D Levels to Insulin Resistance and Hepatosteatoz in Obese Children
- Üç-Altı Yaş Arası Çocuklarda Astım Fenotipleri ile Bronşiyal Hiperreaktivite İlişkisi
The Relationship Between Bronchial Hyperreactivity and Asthma Phenotypes in Children Between 3-6 Years Old
- Çocukluk Çağı Gastroenteritlerinin Etken, Sosyodemografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin ve C Reaktif Protein ile İlişkisinin İncelenmesi
Investigation of the Childhood Gastroenterites in Terms of the Etiology, Socioodemographic, Clinical, Laboratory Properties and Relationship with C Reactive Proteint
- Sturge Weber Sendromlu Çocuk Hastalarda Radyolojik Bulgular
Radiologic Findings of Sturge-Weber Syndrome in Pediatric Population
- Smoking Cessation Intervention in Adolescents Using Motivational Interview in a Children's Hospital in Turkey: A Pilot Study
Türkiye'de Bir Çocuk Hastanesinde Motivasyonel Görüşme Kullanarak Ergenlerde Sigara Bırakma Müdahalesi: Bir Pilot Çalışma
- Santral Tiroid Hormon Direnci Saptanan Olgularda Tiroid Hormon Reseptör Gen Analizi ve Periferik Direnç Eşliğinin Araştırılması
Investigation of the Concomittant Peripheral Resistance and Thyroid Hormone Receptor Gene Analysis in Cases With Central Thyroid Hormone Resistance
- The Level of Knowledge of Pediatricians on Defibrillation
Çocuk Doktorlarının Defibrilasyon Hakkındaki Bilgi Düzeyleri
- Neuroimaging indications for children with macrocephaly
Makrosefali Olan Hastalarda Nörogörüntülemenin Tanısal Değeri

Olgu Sunumları / *Case Reports*

- Optik Gliomu Olan Nörofibromatozis Tip 1 Olgusunda Santral Puberte Prekoks
Central Precocious Puberty in Neurofibromatosis Type 1 With Optic Glioma
- Pulmoner tutulumu Olan Bir Henoch-Schönlein Olgusu
A Patient of Henoch-Schönlein with Pulmonary Involvement

Derleme / *Review*

- Mikrosefali ile İlişkili Genetik Faktörler
Genetic Disorders Associated with Microcephaly

Türkiye
Çocuk Hastalıkları DergisiTurkish
Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 14 • Sayı/Number 1 • Ocak/January 2020

- Investigation of Methemoglobinemia Incidence Among Children Undergoing Circumcision Using Prilocaine
Yaşar TOPAL, Hasan DELİKTAŞ, Hatice TOPAL, Mehmet ÇETINKAYA, Can Naci KOCABAŞ
- Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ): Geliştirilmesi, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması*
Habibe DİLSİZ, İhsan DAĞ
- Ergenlerde İntihar Davranışı ile Anneye Bağlanma Özellikleri Arasındaki İlişki
Gülser ŞENSES DİNÇ, Esra ÇÖP, Zeynep GÖKER, Müge ŞAHİN, Duygu BİLGİLİ, Özlem HEKİM, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Funda KURT, Özden Şükran ÜNERİ
- Sık Enfeksiyon ile İmmünoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi
Murat CANSEVER, Alper ÖZCAN, Türkan PATIROĞLU
- Pleural Empyema and Fibrinolytic Therapy in Children: A Single Center Experience
Saliha KANIK YÜKSEK, Belgin GÜLHAN, Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY, Hasan TEZER, Gülşah BAYRAM ILIKAN, Güzin CİNEL, Can İhsan ÖZTORUN, Süleyman Arif BOSTANCI, Vildan Selin ŞAHİN, Emrah ŞENEL
- Obez Çocuklarda D Vitamini Düzeylerinin İnsülin Direnci ve Hepatosteatoz ile İlişkisi
Eda MENGEN, Pınar KOCAAY
- Üç-Altı Yaş Arası Çocuklarda Astım Fenotipleri ile Bronşiyal Hiperreaktivite İlişkisi
Aysel ÜNLÜSOY AKSU, İpek TÜRKAŞ, Arzu BAKIRTAŞ, Mehmet Sadık DEMIRSOY
- Çocukluk Çağı Gastroenteritlerinin Etken, Sosyodemografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin ve C Reaktif Protein ile İlişkisinin İncelenmesi
İlknur KURTULUŞ CANKURT, Aysu SAY



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	Prof. Dr. Ersoy CİVELEK		
Bölüm Editörleri <i>Section Editors</i>	Acil Prof. Dr. Saliha ŞENEL Ergen Sağlığı (Adolesan) Dr. Öğr. Ü. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN Alerji Prof. Dr. Can Naci KOCABAŞ Cerrahi Prof. Dr. Emrah ŞENEL Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Prof. Dr. Özden Şükran ÜNERİ Endokrinoloji Prof. Dr. Mehmet KESKİN Enfeksiyon Hastalıkları Prof. Dr. Hasan TEZER Gastroenteroloji Prof. Dr. Sinan SARI	Gelişimsel Pediatri Dr. Öğr. Ü. Emine Bahar BINGÖLLER PEKİCİ Genel Pediatri Doç. Dr. Halil İbrahim YAKUT Göğüs Hastalıkları Doç. Dr. Güzin CİNEL Hematoloji Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK İmmünoloji Prof. Dr. Ayşe METİN Kardiyoloji Prof. Dr. İbrahim İlker ÇETİN Metabolizma Doç. Dr. İlyas OKUR	Nefroloji Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI Nöroloji Doç. Dr. Serap TEBER Onkoloji Prof. Dr. Suna EMİR Romatoloji Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR Sosyal Pediatri Doç. Dr. Bahar ÇUHACI ÇAKIR Çocuk Üroloji Prof. Dr. Hüseyin Tuğrul TIRYAKI Yenidoğan Doç. Dr. Sevim ÜNAL Yoğun Bakım Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI
Danışma Kurulu <i>Advisory Board</i>	Prof. Dr. Latif ABBASOĞLU, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Devrim AKINCI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Murat ALPER, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Semra ATALAY, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Begüm ATASAY, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Sefer AYCAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. M. Fatih AZİK, <i>Muğla</i> Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ali BAYKAN, <i>Kayseri</i> Prof. Dr. Abdullah BERKET, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Aysun BİDECI, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Ayhan BİLGİÇ, <i>Konya</i> Doç. Dr. Leyla BİLGİN, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. İlknur BOSTANCI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Sinan CANAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Reha CENGİZLİER, <i>İstanbul</i> Doç. Dr. Serdar CEYLANER, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Peyami CİNAZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Nilgün ÇAKAR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Murat ÇAKIR, <i>Trabzon</i> Prof. Dr. Ümrhan ÇALIŞKAN, <i>Konya</i> Doç. Dr. Süleyman ÇELEBİ, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Alpay ÇELİKER, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Salih ÇETİNKURŞUN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Mahmut ÇOKER, <i>İzmir</i> Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER, <i>İstanbul</i> Doç. Dr. Hacı Ahmet DEMİR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Suzi DEMİRBAĞ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ener Çağrı DINLEYİCİ, <i>Ankara</i>	Prof. Dr. Figen DOĞU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ömer ERDEVE, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Pelin ERTAN, <i>Manisa</i> Prof. Dr. İlgi ERTEM, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Mehmet ERTEM, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Fulya GÜLERMAN, <i>Kırıkkale</i> Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Koray HARMANCI, <i>Eskişehir</i> Prof. Dr. Ateş KARA, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Candemir KARACAN, <i>Ankara</i> Uzm. Dr. Cüneyt KARAGÖL, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Esra KARAKUŞ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. İbrahim KARAMAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. İbrahim KARNAK, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Murat KIZILGÜN, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Abdullah KOCABAŞ, <i>Antalya</i> Prof. Dr. Ülker KOÇAK, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Chester J. KOH, <i>Texas</i> Prof. Dr. M. Hakan KORKMAZ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Gülşen KÖSE, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Serdar KULA, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Zariye KULOĞLU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Selim KURTOĞLU, <i>Kayseri</i> Prof. Dr. Tezer KUTLUK, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Prasad MATHEW, <i>New Mexico</i> Doç. Dr. Engin MELEK, <i>Adana</i> Doç. Dr. Levent MİDYAT, <i>Boston</i> Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Haşim OLGUN, <i>Muğla</i> Doç. Dr. Akgün ORAL, <i>İzmir</i>	Prof. Dr. Fahri OVALI, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Gönül ÖCAL, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Utku Arman ÖRÜN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ali ÖZDEK, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Behzat ÖZKAN, <i>İzmir</i> Prof. Dr. Elif OZMERT, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Şinasi ÖZSOYLU, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Nergis SALMAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. S.Ümit SARICI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Tülin R. ŞAYLI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ayşe TANA ASLAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Burak TANDER, <i>Samsun</i> Prof. Dr. Can TANELİ, <i>Manisa</i> Doç. Dr. M. Ayşin TAŞAR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Cüneyt TAYMAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ayça TÖREL ERGÜL, <i>Kırıkkale</i> Uzm. Dr. Ceyda TUNA KIRSACIOĞLU, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Engin TUTAR, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Münevver TÜRKMEN, <i>Aydın</i> Prof. Dr. Canan TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Zafer TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Tayfun UÇAR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. F. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Sadi VİDİNLİSAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Aydın YAĞMURLU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ahmet Yağmur BAŞ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. H. Neşe YARALI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Gonca YILMAZ, <i>Karabük</i> Prof. Dr. Hasan YÜKSEL, <i>Manisa</i> Prof. Dr. Murat YURDAKÖK, <i>Ankara</i>
Biyoistatistik Danışmanları <i>Consultant in Biostatistics</i>	Prof. Dr. Ersoy CİVELEK	Prof. Dr. Yavuz SANISOĞLU	
İngilizce Danışmanı <i>English Consultant</i>	Doç. Dr. Zeynep GÖKER	Doç. Dr. Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	
Yayın Sekreterliği/Secretary	Emel KAYMAZ	(tchdergisi@gmail.com)	

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: 27.01.2020
Kapak Resmi/Cover Picture	Eda AKMAN (7 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/ULAKBİM, 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 antılarak 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 Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi (<http://dergipark.gov.tr/tchd>) Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi tarafından 2019 yılından itibaren yılda altı sayı olarak (Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım) yayınlanmaktadır.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi'nin amacı genel çocuk sağlığı ve hastalıkları ve alt dalları alanında uluslararası literatüre katkıda bulunacak yüksek nitelikli özgün araştırma yazıları yayınlamaktır. Ayrıca editör görüşü, editöre mektup, derleme, olgu sunumları, kitap değerlendirmesi, daha önce yayımlanmış makaleler üzerine yorumlar, toplantı ve konferans bildirileri, duyurular, biyografi yayımlanmaktadır. Dergide çocuk sağlığı ve hastalıkları alanı yanında bu alan ile ilişkili olması koşulu ile cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, beslenme ve diyetetik, sosyal hizmetler, insan genetiği, temel bilimler, psikoloji, psikiyatri, eğitim bilimleri, sosyoloji ve hemşirelik gibi alanlarda hazırlanmış yazılar da yayınlanabilir.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi'nin hedef kitlesi çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, asistanları ve pratisyen hekimler ve tüm ilgili branşlardaki uzmanlardır.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan bir dergidir.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases ve Türkiye Atf 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. Yayımlanan 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

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Baş Editör, Editörler, Yardımcı Editörler, Yayın ve Danışma Kurulu üyeleri ve Yayımcı, dergide yayınlanan yazıların kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez. Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne aittir. Yazının yayına kabul edilmesi durumunda yazışma adresindeki yazarın e-postasına gönderilecek olan "Telif Hakkı Devir Formu" doldurulup tüm yazarlar tarafından imzalanarak e-posta yolu ile tchdergisi@gmail.com adresine gönderilmelidir.

Turkish Journal of Pediatric Disease (<http://dergipark.gov.tr/tchd>) is the periodical journal of Ankara City Hospital, Child Hospital published six times a year.

The aim of the journal is to present high quality original research articles in the field of pediatrics. Additionally manuscripts in the format of review, case report, articles about clinical and practical applications and editorials, short report, book reviews, biographies, and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of surgery, dentistry, social sciences, public health, genetics, psychology, psychiatrics, educational sciences, sociology and nursery could be published.

Target group of Turkish Journal of Pediatric Disease is composed of pediatrics specialist and residents, general practitioners and specialists in all fields.

Turkish Journal of Pediatric Disease is a peer reviewed, independent, unbiased journal publishing in Turkish and English.

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.

Publication Rights

Manuscripts, figures and tables published in Turkish Journal of Pediatric Disease may not be reproduced in part or completely, archived in a retrieval system or used for advertising purposes without a written permission from the Turkish Journal of Pediatric Disease. Quotations may be used in scientific articles as long as they are referred.

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 articles are available on <http://dergipark.gov.tr/tchd>. For subscription please visit <http://dergipark.gov.tr/tchd>.

Scientific and ethical responsibility

Scientific and legal responsibility of the published articles belongs to the authors. Chief Editor, Editors, Associated Editors or the publisher do not accept any responsibility for the published articles. The copyright of the articles accepted for publication belong to the Turkish Journal of Pediatric Disease. "Copyright Transfer Form" that will be sent to the e-mail of the corresponding author after acceptance of the manuscript for publication should be signed by all authors and sent via e-mail to tchdergisi@gmail.com.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

1. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi (http://dergipark.gov.tr/tchd) (ISSN: 1307-4490), Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi tarafından yayınlanır. Yazı dili Türkçe ve İngilizce olup, yılda altı kez (Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım) olmak üzere iki ayda bir yayımlanan, ulusal ve uluslararası ilgili tüm tıbbi kurum ve kişilere basılı ve elektronik olarak ücretsiz ulaşmayı hedefleyen bilimsel, hakemli bir dergidir.
2. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (http://tdk.org.tr). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmasıdır. Günlük tıp diline yerleşmiş terimler ise okundukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.
3. Derginin amacı genel çocuk sağlığı ve hastalıkları ve alt dalları alanında uluslararası literatüre katkıda bulunacak yüksek nitelikli özgün araştırma yazıları, editör görüşü, editöre mektup, derleme, olgu sunumları, kitap değerlendirmesi, daha önce yayımlanmış makaleler üzerine yorumlar, toplantı ve konferans bildirileri, duyurular, biyografi yayımlamaktır. Dergide çocuk sağlığı ve hastalıkları alanı ile ilişkili olması koşulu ile cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, beslenme ve diyetetik, sosyal hizmetler, insan genetiği, temel bilimler, psikoloji, psikiyatri, eğitim bilimleri, sosyoloji ve hemşirelik gibi alanlarda hazırlanmış yazılar da yayınlanabilir.
4. Değerlendirilmek üzere gönderilen yazıların daha önce basılı olarak veya elektronik bir formatta başka bir yerde yayımlanmamış olması veya bir başka dergide veya elektronik ortamda yayımlanmaya yönelik değerlendirme aşamasında bulunmaması, tarafımızdan kabul edildiğinde benzer bir formda herhangi bir dilde yayımlanmamış olması gereklidir. Kongre, sempozyum veya elektronik ortamda sunulmuş bildiriler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir.

5. BİLİMSEL SORUMLULUK

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen makalede belirtilen yazarların çalışmaya belirli bir oranda katkısının olması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Yazarlar "Yazar Onay Formunu" doldurarak isim sıralamasını, bilimsel sorumluluğu, yazının daha önce başka bir yerde yayınlanmadığını veya değerlendirme aşamasında olmadığını kabul etmiş sayılırlar. Yazarların tümünün ismi yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler "Teşekkür" kısmında sıralanabilir.

6. ETİK SORUMLULUK

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Helsinki Bildirgesi etik standartlarına (http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html) uymayı prensip olarak kabul eder. Bu nedenle insanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, yazının Gereç ve Yöntemler kısmında etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir. Çalışmanın yapıldığı hasta veya gönüllüler bilgilendirilerek yazılı onayları alınmalı ve makalenin Gereç ve Yöntem kısmında yazılmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yazının Gereç ve Yöntem kısmında çalışmanın Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda yapıldığı ve ilgili kurumdan etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir. Gerek görülürse editör tarafından etik kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Eğer makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. var ise yazarlar; yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.

Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti

Yazarlar, makalede hastanın kimliğini belirtir nitelikteki ifadeler, isim, isim kısaltmaları, hastane protokol numaraları kullanmaktan kaçınılmalıdır. Bilimsel amaçlar açısından hastanın fotoğrafının kullanılması gerekiyorsa hastadan (ya da anne-baba, ya da vasisinden) yazılı "bilgilendirilmiş olur" onam formu alınmalıdır. "Bilgilendirilmiş olur" alındığı da makalede belirtilmelidir.

7. DEĞERLENDİRME AŞAMASI

Dergiye gönderilen yazılar öncelikle dergi sekreterliği tarafından biçimsel olarak değerlendirilir. Gönderilen yazılar, editör ve yardımcı editörler ile en az iki danışman (hakem) tarafından incelenir. Editör ve yardımcı editörler gerek gördüğünde makaleyi üçüncü bir danışmana gönderebilir. Danışman belirleme yetkisi tamamen editör ve yardımcı editörlere aittir. Danışmanlar belirlenirken derginin uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda yurt içinden veya yurt dışından bağımsız danışmanlar da belirlenebilir.

Editör makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği gözden geçirme süreci, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuç) yazarlar ya da hakemler dışında kimseyle paylaşmaz. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Hakemler gözden geçirmelerini bitirdikten sonra, değerlendirmelerini editöre gönderir. Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin değerlendirmeleri basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

Editörler kurulu, makalede düzeltmeler yapma hakkını saklı tutar. Dergiye gönderilen özgün çalışmalara en geç sekiz hafta içinde, olgu sunumlarına en geç altı hafta içinde cevap verilir.

Düzeltilme istenen makalelere, hakemlere verilen yanıtları içeren ayrı bir yazı eklenmelidir. Majör düzeltmeler için altı hafta, minör düzeltmeler için dört hafta süre verilir. Aşağıda belirtilen yazım kurallarına uymayan yazılar, içerik açısından değerlendirmeye alınmadan yazarlara iade edilir. Yazıların geliş tarihleri ve kabul ediliş tarihleri makalenin yayımlandığı sayfa belirtilir.

8. YAZININ HAZIRLANMASI

Yazılar, "Times New Roman" karakterinde çift satır aralıklı olarak ve 12 punto kullanılarak yazılmalı, sayfanın her iki kenarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır. Yayın metni IBM uyumlu bilgisayar programında (Microsoft Windows, en az Word 98) hazırlanmış olmalıdır. Sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Numaralar sayfanın sağ alt köşesinde yer almalıdır. Yazılar "Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu" tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (http://www.icmje.org) uygun olmalıdır. Yazının gönderildiği ana metin dosyasının içinde yazar isimleri ve kurumlara ait bilgi yer almamalıdır.

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekli kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır" (http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/maknasyaz/) kaynağına başvurulabilir.

Yazar Onay Formunun Hazırlanması

Yazı incelenmek üzere dergiye gönderilirken yazar onay formunda gönderilmelidir. Bu forma http://dergipark.gov.tr/tchd adresinden ulaşılabilir. Yazının daha önce bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu ve gönderilen yazıya tüm yazarların onay verdiğini bildiren, makaledeki isim sırasına uygun

biçimde yazarlarca imzalanmış bir üst yazı makalenin kaydı sırasında online değerlendirme sistemine yüklenebilir. İmzalı üst yazı ayrıca tarayıcı ile taranarak e-posta yolu ile tchdergisi@gmail.com adresine gönderilebilir. İmzalı üst yazıda ayrıca tüm yazarların makale ile ilgili bilimsel katkı ve sorumlulukları yer almalı, çalışma ile ilgili herhangi bir mali ya da diğer çıkar çatışması alanı varsa bildirilmelidir.

Yazar onay formu tüm yazarlar tarafından imzalandıktan sonra ıslak imzalı orijinal sayfası Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Sekreterliği, Ankara Şehir Hastaneleri, Çocuk Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Asma Kat, Kat: 1 Çankaya/Ankara, Türkiye adresine gönderilebilir.

Teşekkür Bölümü

Teknik yardım, yazma ve düzeltme yardımı, veri toplama, analiz vs. gibi konularda yazılara katkısı olan; ancak yazarlık kriterlerini tam karşılamayan kişilerin tümü teşekkür bölümünde belirtilmelidir. Söz konusu yazıda çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ve varsa sponsoru da belirtilmelidir. Sponsorun desteği sadece finansal destek boyutunda ise "teşekkür" kısmında belirtilmelidir. Sponsor kurum, yöntem, istatistik değerlendirme veya makale yazımında yer almışsa, bu katkı "gereç ve yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoksa bu durum da bildirilmelidir.

Başlık Sayfası

Yazının başlık sayfasında, yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, boşluklar da dahil 40 karakteri aşmayacak şekilde Türkçe ve İngilizce kısa başlığı, yazarların açık ad, soyadları akademik ünvanları (MD ve PhD belirtilerek) ile birlikte yazılmalıdır. Çalışmaların yapıldığı klinik, anabilim dalı/bilim dalı, enstitü ve kuruluşun adı belirtilmelidir. Başlık sayfasında yazışmaların yapılacağı kişinin adı, yazışma adresi, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaraları yer almalıdır. Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise bu sayfada belirtilmelidir.

Anahtar sözcükler Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olacak şekilde en az iki en fazla beş adet olmalıdır. Bunun için "www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html" adresine başvurulabilir.

Özgün Araştırmalar

Araştırma yazıları; Türkçe başlık, Türkçe bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde Amaç, Gereç ve Yöntemler, Bulgular ve Tartışma başlıkları altında yazılmalıdır), Türkçe anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde «Objective, Material and Methods, Results, Conclusion» başlıkları altında yazılmalıdır), İngilizce anahtar sözcükler içerecek şekilde yazılmalıdır. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kaynak, şekil, tablo ve atıf yer almamalıdır.

Ana metin bölümü Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Teşekkür (varsa) ve Kaynaklar kısımlarından oluşmalıdır. Makale bölümlerinin her biri yeni sayfada başlamalıdır. Araştırma yazılarının 5000 kelime 40 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Derlemeler

2013 yılından itibaren davet edilen derlemeler yayınlanacaktır. Derlemeler, Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar sözcükler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 300 kelime ile sınırlı olmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Derlemeler 8000 kelime ve 60 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Olgu Sunumları

Olgu sunumlarında Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar sözcükler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet

hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumları 2000 kelime ve 20 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Kısa Raporlar

Kısa rapor, ilgili alanda önemli katkısı olabilecek araştırma verilerini kısa ve öz olacak şekilde içermelidir. Kısa raporun uzunluğu en çok 2000 kelime olmalıdır. Kısa raporlarda Türkçe ve İngilizce başlık, tek paragraf olacak şekilde Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce olmak üzere anahtar sözcükler yer almalıdır. Kısa raporlarda en fazla iki tablo ve bir şekil/grafik/resim bulunmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Kaynak sayısı 15 ile sınırlandırılmaktadır.

Editöre Mektuplar

Editöre mektup bölümü, dergide daha önce yayınlanmış yazılara eleştiri getirmek ve katkı sağlamak amacıyla oluşturulduğundan kısa-öz olmalı, 1500 kelimeyi geçmemeli, özet içermemeli ve kaynakları 15 ile sınırlı olmalıdır.

Tablolar, Şekil, Grafik ve Resimler

Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tabloların numaralandırılmasında romen rakamları, şekil, grafik, fotoğraf, çizim, radyoloji görüntüsü gibi görsellerin numaralandırılmasında arabik rakamlar kullanılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

Her tablo ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve kaynaklardan sonra yerleştirilmelidir. Her bir tablonun başlığı olmalıdır. Tablo ile ilgili açıklamalar dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡).

Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte (300 piksel) görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.

Radyoloji görüntüleri diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir.

Şekil, resim, grafik ve radyoloji görüntülerinin her biri ayrı sayfada ayrı dosya olarak kaydedilmeli ve bu dosyada sadece şekil numarası olmalıdır. Şekil yazıları tabloların peşinden her biri ayrı sayfaya gelecek şekilde yazılmalı, şeklin içindeki her türlü detay ve sembol bu yazıda açıklanmalıdır.

Kaynak Yazımı

Kaynak numaraları metinde cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve "Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Türkiye' de yayınlanan dergilerin adları (PubMed' de indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır. Kaynaklarda mümkün olduğunca yerli kaynaklardan faydalanılmalıdır.

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=nlmcatlog>) 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 pollen-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. Kaçınıcı 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. Kaçınıcı 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. Accessed 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."

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Instructions to the authors could be accessed through published journal or <http://dergipark.gov.tr/tchd/instructions> to the authors.

1. Turkish Journal of Pediatric Disease (<http://dergipark.gov.tr/tchd> (ISSN: 1307-4490) is the periodical journal of Ankara City Hospital, Child Hospital published two times a year. The official languages of the journal are Turkish and English. Turkish Journal of Pediatric Disease is a peer-reviewed scientific journal published six times a year (January, March, May, July, September, November) and aims to reach all related national and international medical institutes and researchers either electronically or via journal free of charge.
2. The official languages of the journal are Turkish and English. Turkish manuscripts should comply with the Dictionary and Spelling Guide of the Turkish Linguistic Society (<http://tdk.org.tr>). Anatomic terminology should be based on Latin nomenclature. Terms in daily medical language should be written as read and according to Turkish spelling rules. Terms written in English or another foreign language should be indicated within quotation marks.
3. The aim of the journal is to present high quality original research articles in the field of pediatrics. Additionally manuscripts in the format of review, case report, articles about clinical and practical applications and editorials, short report, book reviews, biographies, and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of surgery, dentistry, social sciences, public health, genetics, psychology, psychiatrics, educational sciences, sociology and nursery could be published.
4. A submitted article must be an original contribution not previously published must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form in any languages. Articles presented at a meeting or symposium are accepted if this is stated.

5. SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

Authors are responsible for their articles' conformity to scientific rules. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. The order of the authors' names must be a joint decision. Corresponding author accepts author name order, scientific responsibility and also accepts that article is previously not published or under consideration for publication elsewhere, by filling the "Author Responsibility and Copyright Transfer Form". All authors' names must be included under the article's title. Any individual who does not meet the criteria for authorship but has contributed to the article can be listed in "Acknowledgement(s)" section.

6. ETHICAL RESPONSIBILITY

Compliance with the Declaration of Helsinki Principles (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) is accepted as the policy of Turkish Journal of Pediatric Disease. Therefore, all manuscripts concerning human subjects must contain a statement in the "Materials and Methods" section, indicating that the study was approved by the Institutional Review Board. All study subjects should be informed and written consent should be obtained and this should be declared in the "Materials and Methods" section. All manuscripts dealing with animal subjects must contain a statement indicating that the study was performed according to "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (www.nap.edu/catalog/5140.html) with the approval of the Institutional Review Board, in the "Materials and Methods" section. The Editor may ask for a copy of the approval document.

If any previously published quoted passages, tables, figures, etc. are used in the article, authors should obtain written permission from publication rights holders, and should specify this in the article.

Authors must specify in the references page that they have no commercial relations or, if present, the nature of the relation (consultancy, other agreements) with commercial products or drugs used in their study or with any pharmaceutical companies or with companies providing financial sponsorship for the article.

The Confidentiality and Privacy of Patients and Study Participants

Authors should avoid descriptive information such as patient names, initials, reference numbers or photographs to appear in their article. This information can be published if absolutely necessary for scientific reasons and only after obtaining written "informed consent" from the patient (or parents, or guardian). The article must also state that "informed consent" was obtained.

Submitted papers are reviewed by the, the editor, the associated editors, and at least two reviewers. The editor and associated editors may decide to send the manuscript to a third reviewer. The editor and associated editors is the complete authority regarding reviewer selection. The reviewers may be selected from the International Advisory Board or independent national or international reviewers may be selected when required for the topic of the manuscript.

7. REVIEW PROCESS

Format of the articles are primarily evaluated by journal secretary. Submitted papers are reviewed by the the editor, the associated editors, and at least two reviewers. The editor and associated editors may decide to send the manuscript to a third reviewer. The editor and associated editors is the complete authority regarding reviewer selection. The reviewers may be selected from the International Advisory Board or independent national or international reviewers may be selected when required for the topic of the manuscript.

Editors do not share information regarding articles (article receipt, review process, referee opinions or final results) with anyone except authors and referees. Referees and editorial board members cannot discuss articles in a public manner. Editors must send copies of the article to the editor once their review is complete. Referee reviews cannot be printed or disclosed without permission of the author and editor. Care is taken to keep the identities of the referees. In some cases, the editor may decide to send referee opinions on the article to other referees reviewing the same article to inform them during the process.

Editorial board reserves the right to make some revisions in the article. Original research articles submitted to journal will be reviewed at a maximum period of eight weeks, case reports will be evaluated in six weeks. Revised articles should also be accompanied by a unique letter with responses to reviewers' comments. Major revisions should be done in six weeks and minor corrections should be revised in four weeks. Articles that do not comply with the journal requirements listed below may be returned without review at the discretion of the editors. The dates that manuscript is received and accepted will be stated at the end of the manuscript when published in the journal.

8. PREPARATION OF MANUSCRIPT

The manuscript text should be written in Times New Roman font, 10 point-type, double-spaced with 2 cm margins on the left and right sides. The article should be prepared with IBM compatible computer programs (Microsoft Windows, at least Word 98). The pages should be numbered starting with the title page. Page numbers should appear at the bottom right corner of every page. All manuscripts submitted for publication should comply with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced and updated by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org).

The main text file should not contain any information regarding author names and affiliations.

Abbreviations should be internationally accepted and should be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text. The abbreviated form should be used all throughout the article. "How To Write and Publish Scientific Articles" (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/maknasyaz/>) can be referred for

international abbreviations.

Preparation of Agreement Form

The Author Agreement form must be filled out and uploaded with the main manuscript. This form is available on www.tchdergisi.org author agreement form, signed by the authors in the same order of authors as stated in the article, declaring that the manuscript has not been published or is not currently submitted to another journal and that the manuscript is approved by all the authors should be e-mailed to tchdergisi@gmail.com after being scanned imultaneous with the online upload of the manuscript. The signed cover letter should include scientific contributions and responsibilities of each author, and whether there is a conflict of interest regarding manuscript.

Original form signed document shall be mailed to "Turkish Journal of Pediatric Disease, Ankara Şehir Hastaneleri, Çocuk Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Asma Kat, Kat: 1 Çankaya/ Ankara, Turkey" via post or cargo.

Acknowledgement

All the entities that provide contribution to the technical content, data collection and analysis, writing, revision etc. of the manuscript and yet do not meet the criteria to be an author should be mentioned in the acknowledgement part. If the contribution of the sponsor is only in the form of financial support, this should be stated in the "Acknowledgement" section. If the sponsor has participated in the methods, statistical analysis or manuscript preparation, this contribution should also be stated in the "Materials and Methods" section. If there is no conflict of interest it should also be stated.

Title Page

Title page of the manuscript should include the Turkish and English title of the article, Turkish and English running title not exceeding 40 characters including spaces as well as the full names, surnames and academic degrees of the authors. The department, division and institution of the authors should be indicated. Title page should also include address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author. Authors should indicate whether the research has been presented previously in a congress or symposium.

There should be two to five key words complying with the Index Medicus medical Subject Headings (MeSH). Refer to www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html for key words.

Research Articles

Research Articles should include; Turkish title, Turkish structured abstract (limited to 300 words structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion), Turkish key words and English title, English structured abstract (limited to 300 words structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion), English key words. 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. Research articles are not referred to exceed 5000 words and 40 references.

Reviews

Manuscripts in the form of "Reviews" are accepted when "invited" since 2013. In case of wishing to write a review about a current topic without being "invited", the editor and the associate editors should be contacted before the manuscript is submitted. Review Articles should include; Turkish title, Turkish abstract, Turkish key words and English title, English abstract and English key words. The abstract should be prepared as one paragraph in "Review" type articles and limited to 300 words. Structured abstract is not required. Reviews should not exceed 8000 words and number of references should be limited to 60 if possible.

Case Reports

Case reports should include Turkish title, Turkish abstract, Turkish key words, English title, English abstract, English key words, Introduction, Case presentation, Discussion and References. Introduction and

Discussion sections of the Case reports should be short and concise and the abstract should be prepared as one paragraph. Structured abstract is not required. Case reports should not exceed 2000 words and the number of references should not exceed 20.

Short Reports

Short reports should include research results in the related field in a short and concise form. Short reports should be limited to 2000 words. Short reports should include Turkish and English title, Turkish and English abstract in one paragraph and 2-5 key words in Turkish and English. Number of tables should be limited to 2 and that of the figure/graphic/picture should be limited to 1. Structured abstract is not required. Number of references should be limited to 15.

Letters to Editor

Letters to Editor should be short and concise limited to 1500 words and 15 references, since they are prepared to criticize or contribute to the articles previously published in the journal.

Tables and Figures

Tables should be numbered with Roman numbers, figures, graphics and pictures should be numbered with Arabic numbers in order of appearance in the text. Localization of tables, figures, graphics and pictures should be indicated.

Each table should be prepared with double spacing on a separate page. Tables should have a brief title. Authors should place explanatory matter in footnotes not in the heading. Explanations should be made for all nonstandard abbreviations in footnotes. The following symbols should be used for abbreviations in sequence: *,†,‡,\$,||,¶,*,††,‡‡. Each table should be cited in text.

Figures should be submitted in a format that will produce high-quality image (for example, JPEG or GIF). Authors should control the images of such files on a computer screen before submitting them to be sure they meet their own quality standards.

X-ray films, scans and other diagnostic images, as well as pictures of pathology specimens should be submitted as high quality images electronically.

Legends for figures, graphics and pictures should be typed starting on a separate page, indicating the corresponding illustrations with numbers. When symbols, arrows, numbers or letters are used to identify parts of illustrations, each should be defined clearly under the illustration.

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 they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBİM/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 pollen-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. *Environ 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. 2nd 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. Accessed 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). Access 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 polymorphism and risk of mitral valve disorders. (Thesis). Ankara: Gazi University, 2006.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 1 Editörden
Editorial
Ayşe METİN

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- 2 Investigation of Methemoglobinemia Incidence Among Children Undergoing Circumcision Using Prilocaine
Prilokain Kullanılarak Sünnet Yapılan Çocuklarda Methemoglobinemi Sıklığının Araştırılması
Yaşar TOPAL, Hasan DELİKTAŞ, Hatice TOPAL, Mehmet ÇETİNKAYA, Can Naci KOCABAŞ
- 7 Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ): Geliştirilmesi, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması*
Mother's Attitudes Towards the Feeding Process Scale: Development, Validity and Reliability Study
Habibe DİLSİZ, İhsan DAĞ
- 16 Ergenlerde İntihar Davranışı ile Anneye Bağlanma Özellikleri Arasındaki İlişki
The Relationship Between Suicidal Behavior and Features of Mother Attachment in Adolescents
Gülser ŞENSES DİNÇ, Esra ÇÖP, Zeynep GÖKER, Müge ŞAHİN, Duygu BİLGİLİ, Özlem HEKİM, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Funda KURT, Özden Şükran ÜNERİ
- 22 Sık Enfeksiyon ile İmmünoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi
Retrospective Review of Patients Presenting to the Immunology Outpatient Clinic with Recurrent Infections
Murat CANSEVER, Alper ÖZCAN, Türkan PATIROĞLU
- 28 Pleural Empyema and Fibrinolytic Therapy in Children: A Single Center Experience
Çocuklarda Plevral Ampiyem ve Fibrinolitik Tedavi: Tek Merkez Deneyimi
Saliha KANIK YÜKSEK, Belgin GÜLHAN, Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY, Hasan TEZER, Gülşah BAYRAM ILIKAN, Güzin CİNEL, Can İhsan ÖZTORUN, Süleyman Arif BOSTANCI, Vildan Selin ŞAHİN, Emrah ŞENEL
- 36 Obez Çocuklarda D Vitamini Düzeylerinin İnsülin Direnci ve Hepatosteatoz ile İlişkisi
The Relation of Vitamin D Levels to Insulin Resistance and Hepatosteatoz in Obese Children
Eda MENGİN, Pınar KOCAAY
- 42 Üç-Altı Yaş Arası Çocuklarda Astım Fenotipleri ile Bronşiyal Hiperreaktivite İlişkisi
The Relationship Between Bronchial Hyperreactivity and Asthma Phenotypes in Children Between 3-6 Years Old
Aysel ÜNLÜSOY AKSU, İpek TÜRKTaş, Arzu BAKIRTAŞ, Mehmet Sadık DEMİRİSOY

- 51 **Çocukluk Çağı Gastroenteritlerinin Etken, Sosyodemografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin ve C Reaktif Protein ile İlişkisinin İncelenmesi**
Investigation of the Childhood Gastroenterites in Terms of the Etiology, Socioodemographic, Clinical, Laboratory Properties and Relationship with C Reactive Protein
İlknur KURTULUŞ CANKURT, Aysu SAY
- 57 **Sturge Weber Sendromlu Çocuk Hastalarda Radyolojik Bulgular**
Radiologic Findings of Sturge-Weber Syndrome in Pediatric Population
Ayşe Gül ALIMLI, Şükriye YILMAZ, Ayşe ÖZDEMİR GÖKCE, Nefise ARIBAŞ ÖZ
- 66 **Smoking Cessation Intervention in Adolescents Using Motivational Interview in a Children's Hospital in Turkey: A Pilot Study**
Türkiye'de Bir Çocuk Hastanesinde Motivasyonel Görüşme Kullanarak Ergenlerde Sigara Bırakma Müdahalesi: Bir Pilot Çalışma
Demet TAŞ, Alkim ÖDEN AKMAN
- 72 **Santral Tiroid Hormon Direnci Saptanan Olgularda Tiroid Hormon Reseptör Gen Analizi ve Periferik Direnç Eşliğinin Araştırılması**
Investigation of the Concomittant Peripheral Resistance and Thyroid Hormone Receptor Gene Analysis in Cases With Central Thyroid Hormone Resistance
Rıza Taner BARAN, Sema AKÇURİN, Gayaz AKÇURİN, Esra MANGUOĞLU, Sebahat ÖZDEM
- 80 **The Level of Knowledge of Pediatricians on Defibrillation**
Çocuk Doktorlarının Defibrilasyon Hakkındaki Bilgi Düzeyleri
Halise AKÇA, Nilden TUYGUN, Can Demir KARACAN
- 85 **Neuroimaging indications for children with macrocephaly**
Makrosefalisi Olan Hastalarda Nörogörüntülemenin Tanısal Değeri
Zeynep ÖZTÜRK, Merve ZORBA SERİN

Olgu Sunumları

Case Reports

89

Optik Gliomu Olan Nörofibromatozis Tip 1 Olgusunda Santral Puberte Prekoks

Central Precocious Puberty in Neurofibromatosis Type 1 With Optic Glioma

Zehra Nihan COŞKUN, Beray SELVER EKİOĞLU, Mehmet Emre ATABEK

92

Pulmoner tutulumu Olan Bir Henoch-Schönlein Olgusu

A Patient of Henoch-Schönlein with Pulmonary Involvement

Tuba KURT, H. Özge BAŞARAN, Fatma AYDIN, Banu ÇELİKEL ACAR, Nermin UNCU

Derleme

Review

95

Mikrosefali ile İlişkili Genetik Faktörler

Genetic Disorders Associated with Microcephaly

Esra KILIÇ

TEKRARLAYAN ENFEKSİYONLAR

AYŞE METİN

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



Çocukların doktora getirilmesine neden olan en önemli nedenlerden biri, tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlardır. Bu durum çocuk hekimi için de ayırd edici tanı açısından zorlayıcı bir nedendir. Ancak tekrarlayan enfeksiyonla gönderilen çocukların büyük bir kısmı normaldir. Tekrarlayan enfeksiyonlarla değerlendirilen çocuklarda düşünülmesi gereken diğer nedenler atopik hastalıklar, çeşitli anatomik ve fonksiyonel bozukluklar ve primer ve sekonder immün yetmezliklerdir.

Önceleri primer immün yetmezlik hastalıklarının nadir olduğu düşünülürken son yıllarda yeni tanı yöntemleri sayesinde bunların çok daha sık olduğu anlaşılmaktadır. Tekrarlayan enfeksiyonları olan çoğu çocukta ciddi bir immünite eksikliği çıkmamakla birlikte, primer immün yetmezliklerin erken ve doğru olarak tanı alması, erkenden, hayat kurtarıcı ve en uygun tedavilerin verilebilmesi için çok gerekli olduğundan dolayı araştırılmayı gerekli kılmaktadır.

Bu nedenlerle tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklara yaklaşımda, primer immün yetmezliğin uyarıcı belirti ve bulgularına dikkat ederek medikal hikaye ve fizik muayene alınması primer immün yetmezliklerin yakalanabilmesi için gereklidir. Tekrarlayan enfeksiyonları tanımlarken çocuk hekiminin enfeksiyonların yıllık sayısı kadar ciddiyet, süre, tedaviye direnç, izole edilen mikroorganizma türü kadar bunların beklenmeyen komplikasyonları da önemlidir (1).

Dergimizde yayınlanan Cansever M. ve ark (2) çalışmasında da Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalında sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile gelen hastaların kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilerek sık enfeksiyona yol açan risk faktörleri, primer immün yetmezlik uyarı bulgularına da dikkat ederek incelenmiştir.

Yazarlar çalışmanın sonucunda sık enfeksiyon geçiren çocuklarda ayırd edici tanı ve primer immün yetmezliklerin yakalanabilmesi için doğumdan itibaren alınan detaylı bir öykü, fizik muayene ve birincil basamak tarama testlerinin yapılmasının gereğini vurgulayarak çocuk hekimlerinin primer immün yetmezlikler açısından farkındalıklarına katkı sunmaktadırlar.

KAYNAKLAR

1. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:588-94.
2. Cansever M, Özcan A, Patıroğlu T. Sık enfeksiyon ile immünoloji polikliniğine başvuran hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:22-27.

Investigation of Methemoglobinemia Incidence Among Children Undergoing Circumcision Using Prilocaine

Prilokain Kullanılarak Sünnet Yapılan Çocuklarda Methemoglobinemi Sıklığının Araştırılması

Yaşar TOPAL¹, Hasan DELİKTAŞ², Hatice TOPAL¹, Mehmet ÇETINKAYA², Can Naci KOCABAŞ¹

¹Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Muğla, Turkey

²Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Urology, Muğla, Turkey



ABSTRACT

Objective: Methemoglobinemia is a clinical entity characterized by substitution of ferrous iron (Fe+2) in the hemoglobin structure by ferric iron (Fe+3) that lacks oxygen carrying capacity. Acquired methemoglobinemia may occur due to oxidant substances and drugs, of which local anesthetics constitute an important group. In this study the incidence of prilocaine-induced methemoglobinemia was studied.

Material and Methods: This study was performed on children who presented to the urology department for circumcision in 2013. Methemoglobin levels were measured prior to and after prilocaine injection.

Results: The study enrolled 74 children aged 6 months to 12 years. Five patients with a known hematological disorder or those with chronic disorders were excluded. Of the cases, 20.2 % were found to have methemoglobinemia but none had symptoms. Mean preoperative and postoperative incidences of methemoglobin were 0.71% and 1.80%, respectively. Methemoglobin level was reduced as age of the patient increased.

Conclusion: The risk of methemoglobinemia should be considered with local anesthetic agents widely used in clinical practice, particularly in small age groups.

Key Words: Circumcision, Male children, Methemoglobinemia, Prilocaine

ÖZ

Amaç: Methemoglobinemi, hemoglobindeki ferröz demirin (Fe+2) yerini oksijen taşıma kapasitesi olmayan ferrik demirin (Fe+3) alması ile karakterize bir klinik durumdur. Edinsel methemoglobinemi, oksidan maddeler ve ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilirken, lokal anestezikler ilaçlar arasında önemli bir grubu oluşturur. Bu çalışmada prilokaine bağlı methemoglobinemi sıklığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 2013 yılında üroloji polikliniğine sünnet amacıyla başvuran çocuklar arasında yapıldı. Prilokain öncesi ve sonrası methemoglobin düzeyleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 6 ay ile 12 yaş arasında değişen 74 çocuk dahil edildi. Bilinen hematolojik ve kronik hastalığı olanlar çıkarılmıştır. Olguların %20.2'sinde methemoglobinemi saptanırken semptomatik olan olgu saptanmadı. Methemoglobin ortalaması %0.71, postoperatif %1.80 olarak saptandı. Yaşın artışıyla paralel olarak methemoglobin düzeyinin azaldığı gözlemlendi.

Sonuç: Günlük pratikte sıklıkla kullanılan lokal anesteziklerin kullanımı ile özellikle küçük yaş grubunda methemoglobinemi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Sünnet, Erkek çocuklar, Methemoglobinemi, Prilokain

INTRODUCTION

Methemoglobinemia is a clinical entity characterized by substitution of ferrous iron (F+2) in the hemoglobin structure by ferric (F+3) iron that lacks oxygen carrying capacity (1). Methemoglobinemia occurs after the intake of an oxidizing

substance. Serum Methemoglobin concentration is typically kept at the range of 1% to 2% by the cytochrome b5 methemoglobin reductase enzyme. This enzyme is dependent on adenine dinucleotide. The clinical effect of methemoglobinemia is functional anemia that results from the inability of methemoglobin to bind oxygen (2).

Extremely high levels of methemoglobin result from exposure to various oxidant substances or drugs such as local anesthetics and dapsone. Local anesthetics, one of the indirect oxidants, can also be seen in normal standard doses, but methemoglobinemia is usually seen in high doses (3-6). Methemoglobinemia may also occur due to prilocaine, a widely used local anesthetic agent (4). Benzocaine-induced methemoglobinemia may be encountered in one of every 700 cases (8). Apart from local anesthetics, other drugs such as nitroglycerin, dapsone, phenacetin, phenytoin, primaquine, sulphonamides, and prilocaine metabolites are also known to cause methemoglobinemia (9). Cyanosis is observed at a methemoglobin level above 15%; at levels exceeding 45%, clinical signs and symptoms as serious as acidosis, cardiac arrhythmia, dyspnea, seizures, and coma (10). Methemoglobinemia associated with EMLA (eutectic mixture of local anesthetics), a local anesthetic mixture of prilocaine and lidocaine, is not widely known, a report issued by American Association of Poison Control Centers in 2012 states that no case of EMLA-induced methemoglobinemia has yet reported (11).

Cyanosis occurring after local anesthesia is an important clue for diagnosis. In addition to clinical signs, lower saturation readings despite high arterial oxygen pressure also suggest methemoglobinemia (12). We aimed to determine methemoglobinemia incidence among children undergoing circumcision using prilocaine anesthesia.

MATERIALS and METHOD

Our study was conducted among healthy children presented for circumcision within one-month period. Patients with a known hematological disorder or those with chronic disorders were excluded. A general examination was performed before circumcision in every patient, and routine hemogram and blood gas analysis (0.5 ml blood was taken from the patient with a syringe and analyzed without waiting) was done to check preoperative methemoglobin levels (Instrument Laboratory GEM PREMIER 3.000, Italy).

Methemoglobin level is known to not exceed 1-2% in healthy persons. We accepted a threshold value of 2% to define methemoglobinemia (13).

Prior to circumcision prilocaine was used at a dose of 1 mg/kg/dose as the local anesthetic agent (Cytanest 2%; Astra Zeneca, İstanbul, Turkey). Methemoglobin level was rechecked 1 hour after circumcision. All children were monitored for 6 hours postoperatively; and then discharged after a general examination was performed.

Statistical analysis

The comparison of post-circumcision (postoperative) and pre-circumcision (preoperative) methemoglobin levels were performed with Matched-pairs t-test or Wilcoxon signed-rank

test, considering data distribution. Patients with methemoglobin levels below and above 2% were compared with respect to age, hemoglobin, postoperative and preoperative levels using Welch t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test. Descriptive statistics were presented as mean $\pm$ standard deviation, median, minimum and maximum. The correlation between study parameters was tested using Spearman's ρ (rho) correlation analysis. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant. All analyses were carried out using the statistical software R.

RESULTS

This study involves 69 children. The age range was 6 months to 12 years, with a mean of 7.08 ± 2.39 years (min=6 months, max=12 years). The mean hemoglobin level was 12.57 ± 1.01 gr/dl (min=9.8, max=14.9). The mean preoperative methemoglobin level was 0.72 ± 0.31 (min=0.2, max=1.9) and the mean postoperative methemoglobin level was 1.80 ± 1.47 (min=0.6, max=11.6). Methemoglobinemia was diagnosed in 14 (20.2%) patients postoperatively. There was a medium inverse correlation between age and postoperative methemoglobin level (Pearson Correlation test, $r = -0.49$, medium $p < 0.001$ actual p value). In parallel to age increase, there occurred a reduction in the methemoglobin levels (Figure 1). The mean age of patients with a methemoglobin level below 2% was 7.64 (St. deviation ± 1.68) years while those who had a methemoglobin level above 2% had a mean age of 4.8 years (St. deviation ± 3.41) ($p = 0.001$, Mann-Whitney U test). There was weak a correlation between hemogram and postoperative methemoglobin level (Pearson Correlation test, $r = -0.22$, $p = 0.069$). While the mean hemoglobin concentration was 12.7 (St. deviation ± 1.02) gr/dl in those with a postoperative methemoglobin level below 2%, those who had a methemoglobin concentration exceeding 2% had a mean hemoglobin count of 11.99 (St. deviation ± 0.78) gr/dl ($p = 0.007$, t-test) (Figure 2). In our patients with methemoglobinemia were detected any clinical sign and symptom.

DISCUSSION

Acquired methemoglobinemia caused by local anesthetics is an important clinical problem. Prilocaine, benzocaine, lidocaine, and tetracaine are the most notable local anesthetic agents shown to induce methemoglobinemia (5). Among these, prilocaine is known to induce methemoglobinemia through its ortho toluidine metabolite (14). Erythrocytes being exposed to more antioxidant than they can handle may cause methemoglobinemia. Methemoglobinemia risk is known to increase in parallel to an increase in local anesthetic dose (4, 15).

In our study about 1/5 of children who were circumcised under prilocaine local anesthesia had a methemoglobin level

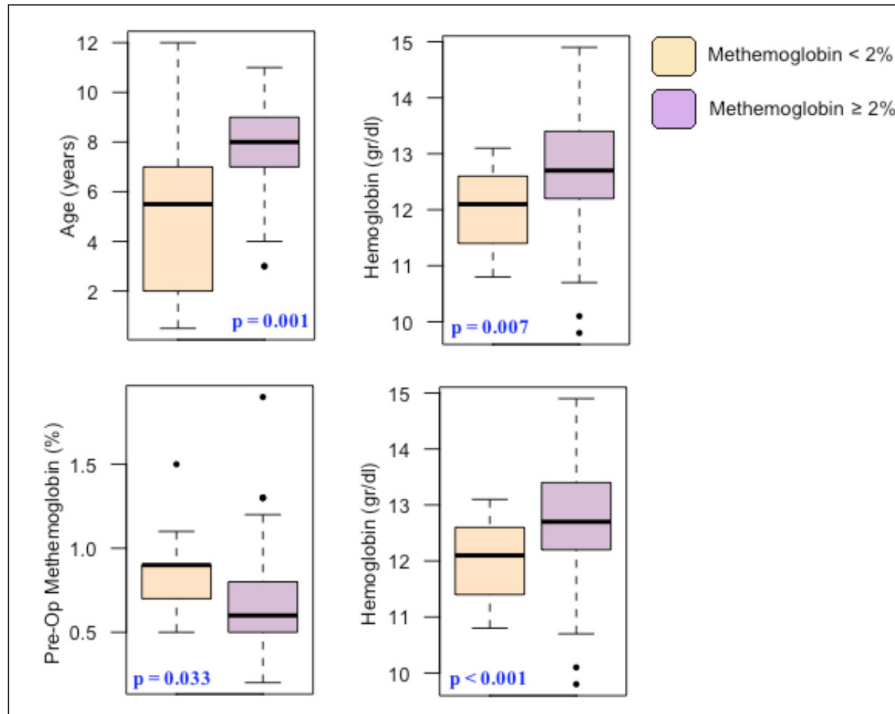


Figure 1: Patients with methemoglobin levels below 2% vs above 2% for age hemoglobin, pre-op and post-op methemoglobin values

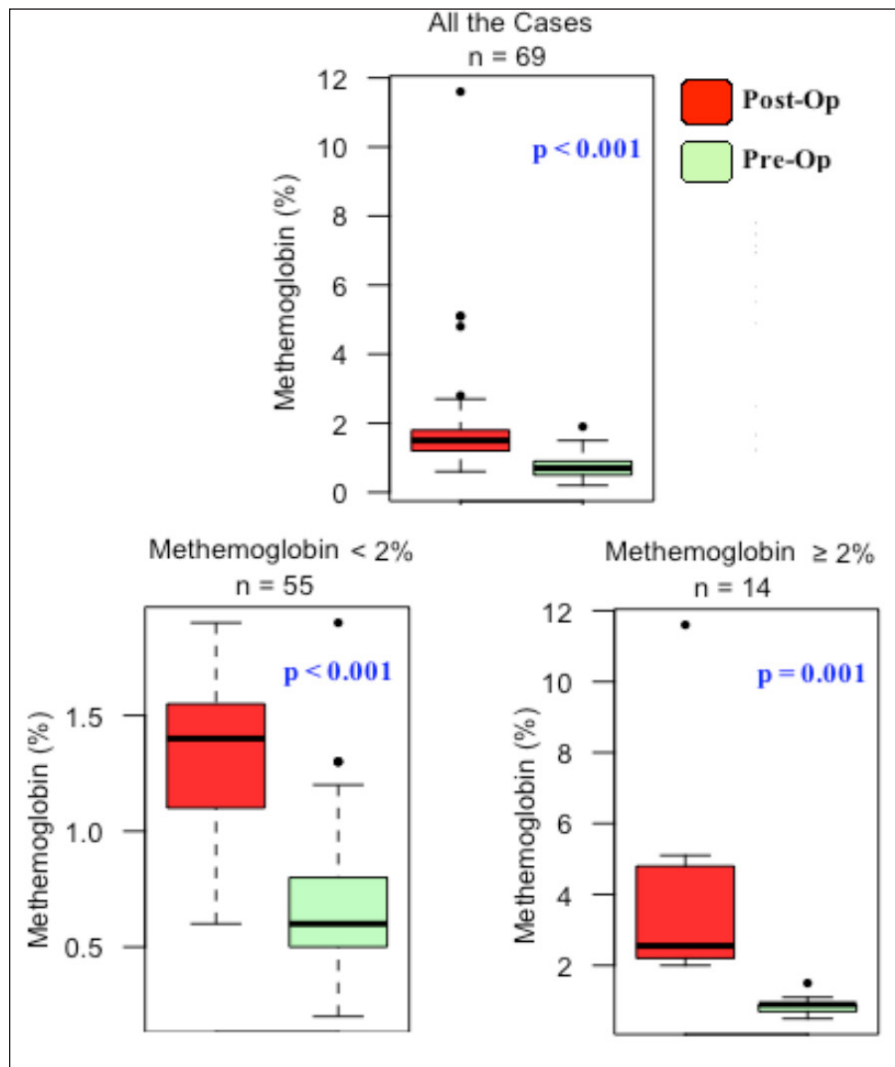


Figure 2: Post-op and pre-op methemoglobin levels.

exceeding 2%, and the mean postoperative methemoglobin level was 1.80 ± 1.47 %. We used a standard prilocaine dose of 1 mg/kg in circumcised children. In a study where prilocaine was used as local anesthetic agent 15.2% of 37 children developed methemoglobinemia, and the corresponding value for the adult group was 12.7% (16). In another study where benzocaine spray was used as local anesthetic for endoscopic examination in 401 cases, methemoglobinemia incidence was 1.4% while the corresponding figure for the control group was 1% (17). A higher figure found in our study may result from a higher prevalence of G6PD enzyme deficiency in addition to those of thalassemia and hemoglobinopathies in our region (18). The risk of methemoglobinemia is known to increase as a result of a reduction in the enzyme of cytochrome b5 methemoglobin reductase in persons with G6PD deficiency (19).

Mean post-circumcision methemoglobin level was significantly greater than the mean pre-circumcision level ($P < 0.001$). Pediatric studies on prilocaine-induced methemoglobinemia are mostly case reports. We did not encounter any study on the incidence of subclinical methemoglobinemia. No significant methemoglobin increase was observed in patients undergoing upper endoscopic examination using benzocaine as local anesthetic agent (17). In newborns, mean methemoglobin levels have been reported between 0.44% and 1.3% after local prilocaine applications (EMLA -eutectic mixture of local anesthetics-creme) for various procedures (20,21).

Incomplete maturation of NADPH meth-reductase enzyme, greater fetal hemoglobin concentration, and fetal hemoglobin being more readily oxidized are all held responsible for a greater methemoglobinemia risk in this population (22). Our study also demonstrated that methemoglobin level gradually but significantly dropped as age increased ($p < 0.05$). Amr El-Husseini et al reported that the risk of methemoglobinemia was higher among children than adults (16). Particularly infants younger than 4 months of age are reportedly more prone to methemoglobinemia risk owing to reduced activity and concentration of NADH methemoglobin reductase (23). Anemia may be a risk factor for methemoglobinemia. Anemic patients are more prone to methemoglobinemia due to a lower functional hemoglobin reserve (24). In a study where patients undergoing various surgical procedures were followed for a period of 10 years, mean hemoglobin was found 12.4 gr/dl and methemoglobinemia incidence 0.035%.

Our study also confirmed that patients with a higher methemoglobin level had a lower mean hemoglobin level. This indicates an inverse correlation between hemoglobin and methemoglobinemia, corroborating previous reports. However, the absence of any patient with severe anemia or excessively high methemoglobin level may have been responsible for our patients being asymptomatic.

The lack of information whether patients consumed packed food, undercooked contaminated food (spinach, beet), or took non-local anesthetic medications like dapson is our study's limitation. Moreover, its single-center design and being

conducted in a region where G6PD deficiency has formerly been reported to be prevalent are the other limitations.

In conclusion, subclinical methemoglobinemia is common with the use of local anesthetic agents widely used in clinical practice. A low hemoglobin level also increases the risk of methemoglobinemia.

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

1. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999;34:646-56.
2. Darling R, Roughton F. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Am J Physiol* 1942;137:56.
3. Kane GC, Hoehn SM, Behrenbeck TR, Mulvagh SL. Benzocaine-induced methemoglobinemia based on the Mayo Clinic experience from 28 478 transesophageal echocardiograms: incidence, outcomes, and predisposing factors. *Arch Intern Med* 2007;167:1977-82.
4. Vasters FG, Eberhart LH, Koch T, P Kranke, H Wulf, AM Morin. Risk factors for prilocaine-induced methaemoglobinaemia following peripheral regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:760-5.
5. Trapp L, Will J. Acquired Methemoglobinemia Revisited. *Dent Clin N Am* 2010; 54:665-75.
6. Hegesh E, Hegesh J, Kaftory A. Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome b5. *N Engl J Med* 1986;314:757-61.
7. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996;14:394-405.
8. Kreshak AA, Ly BT, Edwards WC, Carson SH. A 3-year-old boy with fever and oral lesions. Diagnosis: methemoglobinemia. *Pediatr Ann* 2009; 38: 613-16.
9. Khan NA, Kruse JA. Methemoglobinemia induced by topical anesthesia: a case report and review. *Am J Med Sci* 1999; 318: 415-8.
10. Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, Weisman R. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1998 Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993;42:7-12.
11. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:911-1164.

12. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg* 2009;108:837-45.
13. Vallurupalli S, Manchanda S. Risk of acquired methemoglobinemia with different topical anesthetics during endoscopic procedures. *Local Reg Anesth* 2011;4:25-8.
14. Nishimura K. Methemoglobinemia due to local anesthetics. *Osaka City Med J* 1971;17:25-42.
15. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:265-73.
16. Amr El-Husseini MD Nick Azarov MD. Is threshold for treatment of methemoglobinemia the same for all? A case report and literature review. *Am J Emerg Med* 2010;28: 748.e5-748.
17. Hall NM, Jones FJ, Ainsworth CR, Fincher RK. Methemoglobinemia in patients undergoing esophagogastroduodenoscopy: a randomized controlled trial. *Mil Med* 2013;178:701-4.
18. Aksu TA, Esen F, Dolunay S, Alicigüzel Y, Yücel G, Çalı Ş. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Antalya Province, Turkey: an epidemiologic and biochemical study. *Am J Epidemiol* 1990;131:1094-7.
19. Kinoshita A, Nakayama Y, Kitayama T, Tomita M. Simulation study of methemoglobin reduction in erythrocytes. Differential contributions of two pathways to tolerance to oxidative stress. *FEBS J* 2007;274:1449-58.
20. Law RM, Halpern S, Martins RF, Reich H, Innanen V, Ohlsson A. Measurement of methemoglobin after EMLA analgesia for newborn circumcision. *Biol Neonate* 1996; 70: 213-17.
21. Taddio A, Ohlsson A, Einarson Tr, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998;101:E1
22. Lehr J, Masters A, Pollack B. Benzocaine-induced methemoglobinemia in the pediatric population. *J Pediatr Nurs* 2012;27:583-8.
23. Rechetzki KF, Henneberg R, da Silva PH, do Nascimento AJ. Reference values for methemoglobin concentrations in children. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34:14-6.
24. Hsieh H-S, Jaffe E. The metabolism of methemoglobin in human erythrocytes. In: Stugenor D, ed. *The red blood cell*. New York: Academic Press 1975.

Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ): Geliştirilmesi, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması*

Mother's Attitudes Towards the Feeding Process Scale: Development, Validity and Reliability Study

● Habibe DİLSİZ¹, ● İhsan DAĞ²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Gelişimci ve Eğitim Psikolojisi Uzmanı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

*Bu çalışma, ilk yazarın ikinci yazar danışmanlığı altında tamamlanmış olan yüksek lisans tezinden üretilmiş ve "Uluslararası Katılımlı III. Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Kongresi: "Erken Müdahale". " (11-13 Mayıs 2015, H.Ü. Kültür Merkezi, Ankara) Kongresi'nde ilk yazar tarafından sözel bildiri olarak sunulmuştur.



ÖZ

Amaç: Küçük çocuklarda beslenme ile ilgili davranışların gelişimi çocuğun bakım veren kişi ile ilişkileri çerçevesinde gelişir ve hemen her zaman karşılıklı bir ilişkiye ve etkileşime bağlıdır. Bu çalışmanın amacı; 9 ay ile 72 ay arasında çocuğu olan annelerin besleme/yedirme süreci ile ilgili duygu, düşünce ve yaklaşımlarını değerlendirmeyi amaçlayan geçerli ve güvenilir bir ölçek geliştirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma, Ankara il sınırları içinde bulunan 26'sı kreş ve çocuk gündüz bakımevi ve biri Aile Sağlığı Merkezi olmak üzere toplam 27 farklı kurum ve kuruluşta 9-72 aylık çocukların anneleri üzerinde yürütülmüştür. Ölçeğin geçerliği; faktör analizi, korelasyon, alt ve üst % 27'lik grubun t testi ile karşılaştırılması teknikleri ile değerlendirilmiştir. Ölçeğin kapsam geçerliğinin değerlendirilmesi için alanda yetkin beş uzmanın görüşüne başvurulmuştur. Ölçeğin güvenilirliğine ilişkin olarak; Cronbach Alpha iç tutarlık katsayıları, test-tekrar test korelasyon katsayıları ve madde toplam korelasyonları hesaplanmıştır.

Bulgular: 529'u kız(% 47.2), 592'si(% 52.8) erkek olan toplam 1121 sağlıklı çocuğun annesinin doldurmuş olduğu ölçek araştırmaya dahil edilmiştir. Annelerin yaşı 18-48 yaş ($\bar{X}$ = 34.87 yıl $\pm$ 4.78 yıl) arasında değişmektedir. Ölçek; "Öğün sırasındaki Negatif Duygu Durumu", "Yetersiz/Dengesiz Beslenmeye İlişkin Tutumlar", "Negatif Besleme Stratejileri", "Zorla Besleme", "Diğerlerinin Görüşüne Tepki" olarak adlandırılmış olan beş faktörden oluşmaktadır. Faktörlerin birlikte açıkladığı toplam varyans oranı % 56.49'dur. Ölçeğe ait Cronbach Alpha değeri 0.91'dir, test-tekrar test güvenilirlik katsayısı 0.94'tür. Alt-üst %27'lik grup ortalamaları arasındaki fark $p<0,001$ düzeyinde anlamlıdır. Ölçeğin faktör yapısı Doğrulayıcı Faktör Analizi sonuçlarına göre doğrulanmıştır.

Sonuç: Sonuçlar, 27 maddeden oluşan ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: Anne tutumları, Beslenme süreci, Geçerlik, Güvenirlik, Ölçek geliştirme

ABSTRACT

Objective: Nutrition-related behaviours in young children develop via the relationship with the care-giver and almost always depend on the mutual relationship and interaction. The aim of this study was to develop a reliable and valid scale to evaluate the feelings, thoughts and approaches related with the maternal feeding process in the mothers of children aged 9-72 months.

Material and Methods: The research was conducted in 26 kindergartens and one Family Health Center in Ankara with the participant mothers of children aged 9-72 months. Factor analysis, internal consistency coefficients, correlations, comparisons of the difference between the high and low 27% groups, t test for independent groups, and experts judgments were used to investigate the validity and reliability of the scale developed within the scope of the study.

Results: The data of 529 girls (%47.2) and 592 boys (% 52.8) and a total of 1121 mothers of healthy children were included in analysis. The maternal age range was 18-48 years ($\bar{X}$ = 34.87 $\pm$ 4.78 years). The scale produced five factors: "Negative Affect During Meal", "Attitudes about Insufficient/Unbalanced Feeding", "Negative Feeding Strategies",

"Forced Feeding", and "Reaction to the Viewpoints of Others". The total explained variances was 56.49%, The Cronbach Alpha coefficient was 0.91 and test-retest reliability coefficient was 0.94. The Mean differences between the high-low 27% groups were significant at $p < 0.001$ for the scale. The factor structures of the scale were confirmed by Confirmatory Factor Analysis.

Conclusion: The results revealed that the 27-item scale is valid and reliable.

Key Words: Mother's attitudes, Feeding process, Validity, Reliability, Scale development

GİRİŞ

Yedirerek bebeklerini hayatta tutma anne ve babanın en temel içgüdülerinden biridir. "Yeme" davranışı bebekte "yedirme" olmaksızın gelişmeyeceğinden hemen her zaman karşılıklı bir ilişkiye ve etkileşime bağlıdır (1). Çocuklarına yemek yedirme konusunda güçlük yaşayan ebeveynler endişelenmeye meyilli olurlar. Bu da çocuklarının davranışlarını kontrol etmeye yol açar (2). Duygusal sorunları nedeniyle gerginlik, sıkıntı ve huzursuzluk yaşayan annelerin bu durumları, bebeklerinde de gerginlik ve huzursuzluk yaratabilmektedir. Gerginliği ve huzursuzluğu takiben bir çeşit etki-tepki mekanizması harekete geçmekte ve beslenmenin giderek zorlaşmasına neden olmaktadır. Bebeğinin beslenmeye karşı isteksizliğini, kendine olumsuz, reddedici bir davranış olarak algılaması sonucunda daha da endişeli hatta öfkeli hale gelen anne, beslenme süresini gerektiğinden çabuk ya da çok geç sonlandırabilmektedir. Bu durum, bebeğin aç kalmasına, öfkelenmesine, yorulmasına, sıkıntı yaşamasına ve anneyi daha da gerginleştirecek tepkiler vermesine yol açabilmektedir (3).

Alanyazın incelendiğinde, yurt dışında bebek ve çocukların beslenme süreci ile ilgili olarak anne tutumlarını değerlendirmek amacı ile geliştirilmiş olan ölçekler bulunduğu görülmektedir. 'Child Feeding Questionnaire (CFQ)', 'Parental Feeding Style Questionnaire (PFSQ)', 'Comprehensive Feeding Practices Questionnaire (CFPQ)', 'Feeding Strategies Questionnaire (FSQ)', 'The Parent Mealtime Action Scale (PMAS)', 'The Parent Mealtime Action Scale Revised (PMAS-R)' ve 'Caregiver's Feeding Style Questionnaire (CFSQ)' bu ölçekler arasında yer almaktadır (4-10).

Ulusal alanyazın incelendiğinde ise; yukarıda sıralanan ölçeklerden, obezite riski olan çocukların ebeveynlerinin obeziteye ilişkin besleme alışkanlıklarını, davranış ve tutumlarını değerlendirmek amacı ile geliştirilmiş olan bazı ölçeklerin ülkemizde de uyarlama çalışmalarının yapıldığı görülmektedir. Bu ölçeklerden CFQ; Polat ve Erci, Camcı ve ark., Erdim ve ark. olmak üzere üç farklı araştırmacı grubu tarafından, PFSQ Özçetin ve ark., PMAS Arslan ve ark., CFSQ ise Seçer ve ark. tarafından Türk örneklemini üzerinde uyarlanmıştır (4,5,9-16).

Ülkemiz alanyazını incelendiğinde, bebeklik ve erken çocukluk dönemi yaş aralığındaki bebek/çocukların annelerinde besleme süreci ile ilgili duygu, düşünce ve yaklaşımlarını anlayabilmek amacıyla geliştirilmiş olan herhangi bir anne tutumları değerlendirme ölçeği bulunmadığı fark edilmiştir. Bu araştırmanın amacı; 9 ay-72 ay arasında çocuğu olan annelerin çocuklarının beslenme süreci ile ilgili tutumlarının

değerlendirilmesinde kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir ölçek geliştirmektir. Bu ölçek, beslenmenin anne ile olan etkileşimsel boyutundan hareketle besleme süreci ile ilgili olarak anne tutumları konusunda mevcut sıkıntılı alanın öngörülmesini hedeflemektedir. Bu çalışmanın, çocuklardaki yeme sorununu pekiştirebilen olumsuz anne tutumlarının değerlendirilmesine yardımcı olması ve gelecekte yapılacak olan araştırmalara zemin oluşturması açısından önemli ve gerekli bir çalışma olacağı düşünülmüştür.

GEREKÇE VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Modeli

Uygulamalı araştırmalar "üretilen bilgilerin değerlendirilmesi ile problemlerin fiilen çözümünü gerçekleştirmeyi, bilimin olayları denetim altına alma işlevini gerçekleştirmeyi amaçlayan araştırmalardır." şeklinde tanımlanmakta, uygulamalı araştırmaların yeni bir bilgi üretme işlevinin olduğu da vurgulanmaktadır (17). Bu araştırma kapsamında ülkemizde var olmayan ve alanda oldukça gereksinim olduğu düşünülen, bebeklik ve erken çocukluk çağı yaş aralığındaki çocukların annelerinin yedirmeye ilişkin tutumlarını değerlendirmek için kullanılabilecek olan bir ölçek geliştirilmektedir. Bu nedenlerle, yapılan bu araştırma uygulamalı araştırma niteliğindedir.

Çalışma Grubu

Araştırma, Ankara il sınırları içerisinde bulunan 26 kreş ve çocuk gündüz bakımevi ve T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı olarak hizmet vermekte olan bir Aile Sağlığı Merkezi olmak üzere 27 farklı birimde yürütülmüştür. 1121 annenin doldurmuş olduğu ölçek araştırmaya dahil edilmiştir.

İşlem

Araştırma kapsamında yapılan ön çalışma sırasında ölçek geliştirme sürecinin tanıtıldığı bazı temel kaynakların incelenmesi neticesinde, ölçeğin geliştirilmesi için aşağıdaki aşamalar gerçekleştirilmiştir (18-21):

- 1. Literatür tarama ve madde havuzu oluşturma.** Ölçek maddeleri; yurt dışındaki ilgili ölçekler incelenerek, anneler ile konuya dair yapılan görüşme verileri literatür bilgileri ile birleştirilerek oluşturulmuştur.
- 2. Uzman görüşü alma.** Ölçeğin kapsam açısından yeterliliğinin değerlendirilmesinde beş uzmana başvurulmuş,

ayrıca davranış bilimlerinde ölçme, değerlendirme ve istatistik alanında çalışan üç farklı öğretim elemanından da görüş ve danışma alınmıştır.

3. **Ön uygulama yapma.** Ölçek, çocuğunun beslenmesi ile ilgili kaygı bildiren 25 ve çocuğunun beslenmesi ile ilgili herhangi bir kaygısı olmayan 25 anne olmak üzere toplam 50 anneye uygulanmıştır.
4. **Araştırmacının yapılacağı kurum ve kuruluşlardan izin alma.** Hacettepe Üniversitesi Senato Etik Komisyonu'ndan 21.02.2012 tarihli, 240-1127 Sayılı Etik Kurul İzni ve diğer kurum ve kuruluşlardan da gerekli resmi izinler alınmıştır.
5. **Ölçeği çalışma grubu üzerinde uygulama ve verilerin toplanması.** Veri toplama işlemi; araştırma için hazırlanmış olan ölçek deneme formu, Demografik Bilgi Formu, Sağlık Büyüme ve Gelişim Bilgileri Hastane Formu/Sağlık Büyüme ve Gelişim Bilgileri Kreş Formu aracılığı ile toplanmıştır. Ölçekler ve Demografik Bilgi Formları anneler tarafından evde doldurulmuş, Sağlık Büyüme Gelişim Formları ise kreş grubu için formun kendileri ile ilgili alanlarında anneler, öğretmenler ve Çocuk Gelişimcileri tarafından, hastane grubunda ise hekim, hemşireler ve annelerden edinilen bilgiler aracılığı ile araştırmacının kendisi tarafından doldurulmuştur.
6. **Verilerin girilmesi ve analizi.** Araştırma kapsamında elde edilen verilerin analizinde SPSS 20.0 ve LISREL 8.71 paket programından yararlanılmıştır.

Ölçeğin geçerliğine ilişkin yapılan analizler aşağıda özetlenmiştir:

Araştırma kapsamında geliştirilen ölçeğin boyutlarının belirlenmesi sürecinde Açıklayıcı Faktör Analizi (AFA) uygulanmış ve bir dik döndürme yöntemi olan varimax kullanılmıştır. Bu uygulamadan önce Kaiser-Meyer-Olkin Testi ve Bartlett Küresellik Testi yapılmıştır (22,23). AFA, çalışma grubunun tamamından (N=1121) elde edilen veriler üzerinde uygulanmıştır.

Arkasından; annelerin, çocuklarının beslenmesi ile ilgili kaygı bildirip bildirmeme durumları esas alınarak, AFA yapılan grup ile özellikleri bire-bir örtüşen ve bu grup arasından rastgele seçilmiş olan 348 anneden toplanan verilere Doğrulamalı Faktör Analizi (DFA) uygulanmıştır.

Ölçeği oluşturan faktörlerin birbiri ile ve ölçek ile arasındaki ilişkinin saptanması için Pearson Momentler Çarpım Korelasyon Analizi yapılmıştır.

Ölçeği oluşturan maddelerin ayırt edicilik özelliklerini belirlemek amacıyla; alt ve üst % 27'yi oluşturan grupların her bir madde, her bir faktör ve ölçek genelinden almış oldukları ortalama puanlar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı bağımsız gruplar için t-testi ile analiz edilerek değerlendirilmiştir. Bu analiz yöntemi için güven aralığı $\alpha=0,001$ olarak belirlenmiştir (24).

Ölçeğin kapsam geçerliğinin değerlendirilmesi için beş uzmanın görüşüne başvurulmuş, her bir madde için beş uzmandan en az dördünün ilgili maddeyi geçerli/uygun bulması durumunda

madde ölçekte yer almış, diğer maddeler ise ölçek dışı bırakılmıştır.

Ölçeğin güvenilirliğine ilişkin yapılan analizler aşağıda özetlenmiştir:

- Faktörler ve tüm ölçeğe ait Cronbach Alpha iç tutarlık katsayısı hesaplanmış, katsayı için kabul edilen alt değer 0.70 olarak belirlenmiştir (24-27).
 - Ölçek, 126 anneye üç hafta ara ile tekrar uygulanmış, test-tekrar test güvenilirlik bulguları Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon katsayısı ile hesaplanmış ve bu katsayı için de kabul edilen alt değer 0.80 olarak belirlenmiştir (28,29).
 - Maddelere ilişkin faktör ve ölçek toplam puan analizi yapılmış, maddelerin seçiminde madde-toplam korelasyon katsayısı için kabul edilen alt değer 0.30 olarak belirlenmiştir (24,27).
7. **Ölçeğin nihai formunun oluşturulması.** Başlangıçta 69 maddelik olan ölçek deneme formu, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları sonucunda 27 maddeden oluşan Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği'ne dönüştürülmüştür. Ölçeğin nihai formu, ölçek deneme formunda geçen sıra numaraları ile birlikte EK-1'de sunulmuştur.

BULGULAR

Çalışma Grubuna Ait Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan annelerin (N=1121) yaşı 18-48 yaş arasında ($\bar{X}=34.47$ yıl; $SS= 4.78$ yıl) değişmektedir. Annelerin çocuklarının yaş ortalaması ise 46.87 ± 14.99 aydır. Çocukların 529'u kız (%47.2), 592'si (%52.8) erkektir. 434 anne (%38.7) çocuğunun beslenmesi ile ilgili kaygısı olduğunu bildirirken, 662 anne (%59.1) çocuğunun beslenmesi ile ilgili herhangi bir kaygısı olmadığını bildirmiş, 25 anne ise (%2.2) bu soruyu boş bırakmıştır. Annelerin 2.9'u (n=33) ilkököl, % 3'ü (n=34) ortaokul, %22.9'u (n=257) lise mezunudur. Çalışma grubunu oluşturan annelerin yarısından çoğunun (n=665; %59.3) yüksekokul/üniversite mezunu olduğu ve %11'nin (n=123) lisansüstü eğitim yaptığı görülmektedir. 9 anne ise (%0.8) öğrenim düzeyini işaretlememiştir. Annelerin % 20.8'i (n=233) ev hanımı olduğunu, %78.6'sı (n= 881) ise bir işte çalışmakta olduğunu ifade etmiştir. 7 anne ise (%0.6) bu soruyu boş bırakmıştır. Çalışan annelerin doğumdan sonra çocuklarına sadece kendilerinin baktığı ortalama süre yaklaşık bir yıldır ($\bar{X}= 11.54$ ay; $SS= 9.8$ ay).

Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ)'nün Geçerlik Bulguları

AFA uygulamasından önce yapılan Kaiser-Meyer-Olkin Testi'ne ait değer 0.95 olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu değere göre çalışma grubunun büyüklüğünün faktör analizi yapmak için "mükemmel" olduğu sonucuna ulaşılmıştır (20,30). Bartlett Küresellik Testi sonuçlarına göre elde edilen ki-kare değerinin manidar olduğu görülmüştür ($\chi^2_{(2346)} = 37057.981$; $p < 0.01$). Bu doğrultuda verilerin çok değişkenli normal dağılımdan geldiği

kabul edilmiştir (23). AFA kapsamında tekrarlanan varimaks rotasyonları sonrasında 5 faktörde toplanan ve faktör isimleri ile de anlamca örtüşen 27 madde ile analiz sonlandırılmıştır. Maddelerin faktör yük değerleri 0.41 ile 0.81; ortak faktör varyansları ise 0.20 ile 0.78 arasında değişmektedir. Faktörler sırası ile; 1. “Öğün sırasındaki Negatif Duygu Durumu”, 2. “Yetersiz/Dengesiz Beslenmeye İlişkin Tutumlar”, 3. “Negatif Besleme Stratejileri”, 4. “Zorla Besleme”, 5. “Diğerlerinin Görüşüne Tepki” olarak adlandırılmıştır (Tablo I).

Yapılan DFA ile ölçekte yer alan tüm maddelerin t değerlerinin

0,01 düzeyinde manidar ($p=0.00$) olduğu görülmüştür. BSATÖ'ye ait DFA sonuçları Tablo II'de sunulmuştur. Tablo II'de yer alan değerine ilişkin hesaplanan p değeri manidar değildir ($p = 0.00017$; $p>0.01$). P değerinin manidar olmaması arzu edilen bir durumdur (23,31).

Faktörler arasındaki korelasyon katsayıları 0.26 ile 0.59 ($p<0.01$); ölçek ve faktörler arasındaki korelasyon katsayıları ise 0.57 ile 0.86 ($p<0.01$) arasındadır (Tablo III).

Alt %27 ($n=303$) ve üst %27'yi ($n=303$) oluşturan grupların

Tablo I: BSATÖ'nün açımlayıcı faktör analizi bulguları ve madde analizi sonuçları ($N= 1121$).

Faktör Adı ve Açıklanan Varyans Oranı (%)	Madde No	Faktör Yük Değeri	Ortak Faktör Varyansı	Düzeltilmiş Madde-Faktör Toplam Puan Korelasyonu	Madde Çıkartıldığında Faktör Cronbach Alfa Katsayısı ^a	Düzeltilmiş Madde-Ölçek Toplam Puan Korelasyonu	Madde Çıkartıldığında Ölçek Cronbach Alfa Katsayısı ^b	Alt-Üst %27'lik Grupların Madde Ortalama Puanları (t)
Öğün Sırasındaki Negatif Duygu Durumu (%16.36)	42	0.80	0.78	0.82	0.90	0.72	0.91	-32.639***
	41	0.76	0.73	0.79	0.90	0.70	0.91	-30.389***
	44	0.76	0.71	0.74	0.91	0.64	0.91	-24.836***
	45	0.73	0.69	0.77	0.90	0.69	0.91	-28.698***
	55	0.72	0.63	0.70	0.91	0.63	0.91	-24.672***
Yetersiz/Dengesiz Beslenmeye İlişkin Tutumlar (%14.36)	43	0.70	0.73	0.78	0.90	0.76	0.90	-41.358***
	13	0.76	0.68	0.73	0.80	0.65	0.91	-31.181***
	15	0.74	0.63	0.68	0.80	0.60	0.91	-26.627***
	10	0.73	0.63	0.68	0.80	0.62	0.91	-27.816***
	11	0.64	0.55	0.62	0.81	0.58	0.91	-25.928***
	9	0.62	0.43	0.42	0.84	0.34	0.91	-12.657***
	18	0.58	0.47	0.56	0.82	0.54	0.91	-26.318***
Negatif Besleme Stratejileri (%9.46)	27	0.53	0.48	0.54	0.82	0.56	0.91	-23.071***
	5	0.41	0.20	0.33	0.84	0.30	0.91	-12.392***
	34	0.73	0.56	0.47	0.69	0.36	0.91	-10.730***
	32	0.63	0.49	0.44	0.69	0.39	0.91	-15.712***
	29	0.61	0.55	0.56	0.64	0.54	0.91	-18.773***
Zorla Besleme (%8.18)	33	0.58	0.52	0.57	0.64	0.55	0.91	-23.607***
	37	0.47	0.39	0.42	0.70	0.47	0.91	-17.289***
	47	0.76	0.64	0.60	0.58	0.39	0.91	-10.132***
	48	0.64	0.46	0.42	0.67	0.35	0.91	-8.652***
Diğerlerinin Görüşüne Tepki (%8.13)	46	0.62	0.66	0.57	0.58	0.57	0.91	-20.830***
	39	0.55	0.46	0.40	0.68	0.38	0.91	-11.239***
	68	0.81	0.70	0.61	0.54	0.37	0.91	-13.229***
	67	0.78	0.65	0.57	0.57	0.34	0.91	-12.598***
	69	0.64	0.49	0.40	0.68	0.34	0.91	-11.157***
	66	0.48	0.36	0.37	0.70	0.38	0.91	-12.879***

a: Her bir faktöre ait hesaplanan Cronbach α katsayıları ise Tablo IV'de yer almaktadır. **b:** Ölçeğe ait Cronbach $\alpha = 0.91$ 'dir. *** $p < 0.001$.

NOT: Alt ve üst %27'lik grupların ortalama puanları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı her bir madde, her bir faktör ve ölçek geneli için bağımsız gruplar için t-testi ile analiz edilerek değerlendirilmiştir. Ancak makale hacminden dolayı sadece maddelere yönelik istatistiklere yer verilebilmiştir. Detaylı bilgi için birinci yazarın Yüksek Lisans tez çalışması incelenebilir.

ortalama puanları arasında $p < 0.001$ düzeyinde manidar bir fark vardır (Tablo I).

Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ)'nün Güvenirlik Bulguları

Düzeltilmiş madde-ölçek toplam puan korelasyonları 0.30 ile 0.76 arasında, düzeltilmiş madde-faktör toplam puan korelasyonları 0.33 ile 0.82 arasında değişmektedir (Tablo I). Ölçeğe ait Cronbach α iç tutarlılık katsayısı 0.91'dir. Faktörlere ait hesaplanan iç tutarlılık katsayıları 0.70 ile 0.92 arasında değişmektedir (Tablo IV). Ölçeğe ait olarak hesaplanan test-tekrar test güvenilirlik değeri 0.94'tür. Ölçeği oluşturan faktörlere ait güvenilirlik değerlerinin 0.80 ile 0.91 arasında olduğu görülmektedir (Tablo IV).

TARTIŞMA

Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ)'nün Geçerlik Bulgularının Tartışılması

BSATÖ'nün kapsam geçerliği açısından yeterli olup olmadığının değerlendirilmesinde alanda hem akademisyen hem de klinisyen olarak çalışan beş uzmanın görüşüne başvurulmuş ve ölçek maddelerinin kapsam olarak yeterli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ülkemiz alan yazınında yer alan yurt dışından uyarlanmış ölçeklerin, çocukların obezite riski ile ilişkili ebeveynlerin beslenme süreci davranış ve tutumlarını ölçmeyi hedeflediği görülmektedir (11-16). BSATÖ ise yemeyi reddetme, az yeme, seçici yeme gibi yeme davranışı sorunu olan çocukların annelerinin beslenme süreci ile ilgili duygu, düşünce, davranış ve yaklaşımlarını ölçmek amacı ile geliştirilmiştir ve kapsamında da bu amaca yönelik maddeler yer almaktadır.

BSATÖ'ye ait faktörlerin belirlenmesinde faktörler arası ilişkiye izin vermeyen dik döndürme tekniklerinden biri olan varimax tekniği kullanılmıştır (24). Alan yazında yer alan benzer yapıdaki çok faktörlü ölçeklerin psikometrik özellikleri incelendiğinde; bazı ölçekler için varimax tekniği tercih edildiği görülürken, bazı ölçekler için faktörler arasında ilişkiye izin veren eğik döndürme yöntemlerinin tercih edilmiş olduğu görülmektedir (7,8,10-12,14-16).

Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA) sonucuna göre BSATÖ'de yer alan 5 faktörün birlikte açıkladıkları toplam varyans oranı %56.49'dur (Tablo I). Alan yazında yer alan benzer yapıdaki çok faktörlü

ölçeklerin açıkladıkları toplam varyans oranı ise %41 ile % 66.96 arasında değişmektedir (10,12). BSATÖ'nün açıkladığı toplam varyans oranı ile benzer yapıdaki ölçeklerin açıkladıkları varyans oranları karşılaştırıldığında ve çok faktörlü desenlerde, açıklanan varyansın %40 ile %60 arasında olmasının yeterli olarak kabul edildiği bilgisi dikkate alındığında BSATÖ tarafından açıklanan varyans oranının yeterli olduğu görülmektedir (20,23,24).

BSATÖ için yapılan AFA sonucunda ortaya çıkan faktörlerden biri olan "Zorla Besleme" Faktörü ile 'Comprehensive Feeding Practices Questionnaire' ve 'Child Feeding Questionnaire'nin yapısında bulunan çocuğun yeterli yememesi ile ilgili ebeveyn tutumlarının yer aldığı "Pressure to eat" Faktörü benzer özellikler göstermektedir (4,6).

BSATÖ'de yer alan maddelerin faktör yük değerleri kabul edilen ideal sınırlar arasındadır (Tablo I) (23,30,31). Elde edilen bu değerlerin, benzer ölçeklerden rapor edilen değerler ile karşılaştırıldıklarında da yeterli oldukları görülmektedir (4,6,12,15). Maddelerin ortak faktör varyansları incelendiğinde ise; ortak faktör varyansı 0.20'nin altında olması nedeni ile ölçekten çıkartılması gereken herhangi bir madde olmadığı, değişkenler arasında heterojenlik bulunmadığı ve elde edilen bu değerlerin benzer yapıdaki ölçeklerin ilgili parametreye dair rapor edilen tek çalışmadan elde edilen değerler ile karşılaştırıldıklarında yeterli oldukları görülmektedir (Tablo I) (16,23,30).

Tablo II'de yer alan Doğrulamalı Faktör Analizi (DFA) bulgularına göre, BSATÖ için hesaplanan; χ^2/sd oranının, RMSEA değerinin, NNFI ve CFI uyum indekslerinin mükemmel uyuma; GFI değerinin, AGFI değerinin, RMR ve SRMR indekslerinin ise iyi birer uyuma sahip olduğu görülmektedir (23,32,33). Doğrulamalı faktör analizi ile elde edilen bu bulgular doğrultusunda BSATÖ için belirlenen beş faktörlü modelin doğrulandığı görülmüştür. Benzer yapıdaki ölçeklerin DFA bulgularına dayanılarak da ilgili parametrelere dair elde edilen bu değerlerin ve uyum indekslerinin yeterli olduğu görülmektedir (4,6,7,13,15,16). İncelenen ölçekler arasında RMR değerinin rapor edildiği herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır (4-16).

BSATÖ'nün faktörleri arasındaki korelasyon katsayıları 0.26 ile 0.59 ($p < 0.01$) arasında; ölçeğe ait faktörlerin ölçeğin kendisi ile olan korelasyon katsayıları ise 0.57 ile 0.86 ($p < 0.01$) arasında değişmektedir (Tablo III). Bu değerlerin benzer yapıdaki ölçeklerin faktörler arası korelasyon katsayıları ve faktörleri ile ölçeğin kendisi arasında hesaplanan korelasyon katsayısının rapor edildiği tek

Tablo II: BSATÖ'nün doğrulamalı faktör analizi sonuçları (N= 348).

χ^2	sd	χ^2/sd	RMSEA	GFI	AGFI	RMR	SRMR	NNFI	CFI
411.77	314	1.31	0.030	0.92	0.90	0.062	0.051	0.99	0.99

χ^2 (Chi-Square Goodness of Fit): Ki-Kare İyilik Uyumu, **sd**: serbestlik derecesi, χ^2/sd : Ki-Kare İyilik Uyumu'nun serbestlik derecesine oranı, **RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation)**: Yaklaşık Hataların Ortalama Karekökü, **GFI (Goodness of Fit Index)**: İyilik Uyum İndeksi, **AGFI (Adjusted Goodness of Fit Index)**: Düzenlenmiş İyilik Uyum İndeksi, **RMR (Root Mean Square Residuals)**: Artık Ortalamaların Karekökü, **SRMR (Standardized Root Mean Square Residuals)**: Standardize Edilmiş Artık Ortalamaların Karekökü, **NNFI (Non-normed Fit Index)**: Normlaştırılmamış Uyum İndeksi, **CFI (Comparative Fit Index)**: Karşılaştırmalı Uyum İndeksi.

çalışmadan elde edilen değerler ile karşılaştırıldıklarında yeterli oldukları görülmektedir (4,6,7,11,16).

BSATÖ'de yer alan maddelerin ayırt edicilik özelliklerini belirlemek amacıyla her bir madde için alt ve üst %27'yi oluşturan grupların ortalama puanları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı bağımsız gruplar için t-testi ile analiz edilerek değerlendirilmiş, ayrıca aynı analiz süreci dahilinde alt ve üst %27'lik grupların her bir faktör ve ölçek genelinden almış oldukları ortalama puanlar da karşılaştırılmıştır (Tablo I). Elde edilen bulgulara göre; ölçek, ölçeği oluşturan faktörler ve ölçekte yer alan her bir madde için elde edilen puanların üst ve alt grup ortalamaları arasında $p < 0.001$ düzeyinde manidar bir fark bulunmuştur. Bu anlamlılık; ölçeği oluşturan her bir madde ve faktörün ve bir bütün olarak ölçeğin, ölçülmek istenen özelliğe sahip olanlarla olmayanları birbirinden ayırt edebildiğini göstermektedir. Gruplar arasında istendik yönde gözlenen farkların anlamlı çıkması, aynı zamanda ölçeğin iç tutarlılığının bir göstergesi olarak da değerlendirilebilir ve bu durum ölçeğin iç ölçüte dayalı geçerliliğinin bulunduğu şeklinde de yorumlanabilir (24). Alanyazında yer alan benzer yapıdaki çok faktörlü ölçeklerin psikometrik özellikleri incelendiğinde; yapısında bulunan maddelerin ayırt edicilik özelliklerini belirlemek amacıyla alt ve üst %27'lik grupların ortalama puanları arasındaki farkın rapor edildiği herhangi bir

ölçek geliştirme veya uyarlama çalışmasına rastlanmamıştır (4-16).

Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği (BSATÖ)'nün Güvenirlik Bulgularının Tartışılması

BSATÖ'nün faktörleri ve ölçeğin tümü için hesaplanan Cronbach α iç tutarlık katsayıları 0.70 kabul düzeyinin üstündedir (Tablo IV) (24-27). Bu analiz sonuçlarına dayanarak BSATÖ'nün faktörlerini oluşturan maddelerin birbirleriyle ve faktörlerden oluşan ölçeğin bir bütün olarak kendi içinde tutarlı olduğu; benzer yapıdaki ölçeklerin kendisine ve faktörlerine ait rapor edilen Cronbach α iç tutarlılık katsayılarına dayanarak da elde edilen bu bulguların yeterli olduğu görülmektedir (4,11,15,16). Analiz sonuçları iç tutarlık güvenirliliği açısından; Negatif Besleme Stratejileri, Zorla Besleme ve Diğerlerinin Görüşüne Tepki faktörlerinin "oldukça güvenilir"; Öğün sırasındaki Negatif Duygu Durumu, Yetersiz/Dengesiz Beslenmeye İlişkin Tutumlar faktörleri ile ölçeğin tamamının "yüksek derecede güvenilir" olduğu şeklinde de yorumlanabilir (20,28,34).

BSATÖ'nün faktörleri ve ölçeğin tümü için hesaplanan test-tekrar test güvenirlilik katsayıları 0.80 kabul düzeyi ve üzerindedir (Tablo IV) (28,29). Elde edilen bu güvenirlilik değerleri, ölçeğin kararlı ölçme sonuçları verdiği şeklinde de yorumlanabilir (24). BSATÖ için hesaplanan test-tekrar test güvenirlilik değerlerine ve benzer yapıdaki ölçeklerin kendisine ve faktörlere ait olarak rapor edilen analiz sonuçlarına dayanarak BSATÖ için

Tablo III: BSATÖ'yü oluşturan alt boyutlar ve ölçek toplam puanı arasındaki korelasyonlar (N= 1121).

Değişkenler	1	2	3	4	5
1. Öğün sırasındaki Negatif Duygu Durumu					
2. Yetersiz/Dengesiz Beslenmeye İlişkin Tutumlar	0.58**				
3. Negatif Besleme Stratejileri	0.57**	0.54**			
4. Zorla Besleme	0.59**	0.38**	0.44**		
5. Diğerlerinin Görüşüne Tepki	0.41**	0.33**	0.26**	0.31**	
6. Ölçek Toplam Puanı	0.86**	0.85**	0.74**	0.64**	0.57**

** $p < 0,01$.

Tablo IV: BSATÖ'nün test-tekrar test güvenirlilik değerleri (N= 126) ve cronbach alpha iç tutarlılık katsayıları (N= 1121)

	Test-Tekrar Test Birinci Uygulama		Test-Tekrar Test İkinci Uygulama		İki Uygulama Arasındaki Korelasyon	Cronbach Alpha Katsayısı
Değişkenler	($\bar{X}$)	SS	($\bar{X}$)	SS	(r)	α
Öğün sırasındaki Negatif Duygu Durumu	13.38	6.38	12.69	6.39	0.91**	0.92
Yetersiz/Dengesiz Beslenmeye İlişkin Tutumlar	27.53	7.36	26.53	7.23	0.91**	0.84
Negatif Besleme Stratejileri	10.63	3.72	10.46	3.97	0.91**	0.72
Zorla Besleme	5.40	2.02	5.25	1.74	0.89**	0.70
Diğerlerinin Görüşüne Tepki	7.87	3.90	7.64	3.51	0.80**	0.70
Tüm Ölçek	64.81	18.39	62.57	17.79	0.94**	0.91

** $p < 0,01$.

hesaplanan test-tekrar test güvenilirlik değerlerinin yeterli olduğu görülmektedir (12,13,15,16).

Ölçekte yer alan 27 madde için hesaplanan düzeltilmiş madde-faktör toplam puan ve düzeltilmiş madde-ölçek toplam puan korelasyonlarının tamamı 0.30 kabul düzeyi ve üzerindedir (Tablo I) (24,27). Analiz kapsamında elde edilen bulgulara ve benzer yapıdaki ölçeklerin düzeltilmiş madde-faktör toplam puan korelasyonları ile düzeltilmiş madde-ölçek toplam puan korelasyonlarına dayanarak; BSATÖ'ye ait madde ve faktör toplam puan korelasyonlarının yeterli olduğu görülmektedir (11,12,14-16). Ayrıca yapılan madde-toplam istatistik analizi sonuçlarına göre; gerek faktörlerden ve gerekse de ölçekten çıkartılması durumunda iç tutarlılık göstergesi olarak hesaplanan Cronbach Alpha katsayılarını yükseltecek olan herhangi bir maddenin olmadığı, bu nedenle bütün maddelerin ait olduğu faktör ve ölçeğin bütünü ile uyum içerisinde olduğu ve ölçek ile aynı amaca hizmet ettiği görülmektedir. Madde-toplam puan analizi kapsamında hesaplanan; geliştirilen ölçeğin maddeleri ya da alt boyut toplam puanları ile ölçek toplam puanları arasındaki manidar korelasyon katsayıları güvenilirlik olduğu kadar geçerlik (iç tutarlılık) göstergesi olarak da kabul edilmekte ve ölçeğin yapı geçerliğini yansıttığı belirtilmektedir (20,35). Bu anlamda elde edilen madde-toplam puan korelasyonları BSATÖ'nün yapı geçerliğine ilişkin ek bir kanıt olarak da yorumlanabilir.

Çalışmanın Sınırlılıkları ve Öneriler

Çalışma grubunun tamamının Ankara'da yaşayan annelerden oluşması, annelerin %71.4'üne (n=800) kreş ve gündüz bakımevleri aracılığı ile ulaşılmış olması, annelerin önemli bir kısmının yüksekokul/üniversite (%59.3) ve lisans üstü eğitim almış olması (%11), annelerin %78.6'sının (n=881) çalışan anne olması araştırmanın sınırlılıkları arasındadır. Bununla birlikte çalışan annelerin doğumdan sonra çocuklarına sadece kendilerinin baktığı ortalama sürenin yaklaşık bir yıl olması ($\bar{X}=11,54$ ay; $SS=9.8$ ay) anne-bebek arasındaki etkileşimsel sürecin yoğun yaşandığı 0-1 yaş arasındaki erken bebeklik döneminin birlikte geçirilmiş olması açısından ilgili çalışma grubunu destekleyici nitelikte görülmektedir. Sınırlılıkları ile birlikte; araştırma verilerinin toplandığı çalışma grubu sayısının (N=1121) yüksek olması, ölçek geliştirme çalışmalarının temelini oluşturan geçerlik ve güvenilirlik analizlerinin değerlendirilmesinde arzu edilen bir durumdur ve bu araştırmanın güçlü bir yanı olarak dikkati çekmektedir.

İlerleyen araştırmalarda geliştirilen ölçeğin farklı çalışma grupları üzerinde de sinanması önerilir. Ayrıca klinik olan ve olmayan çalışma grupları üzerinde yapılacak olan bir norm çalışması ile BSATÖ'nün patoloji kabul edilebilecek kesim puanının tespit edilmesi önerilir.

SONUÇ

Yapılan geçerlik ve güvenilirlik analizlerinin sonucunda elde edilen bulgulara ve alanda geliştirilmiş olan benzer yapıdaki çok faktörlü ölçeklerin psikometrik özelliklerinin karşılaştırılmasına

dayanılarak, Beslenme Süreci Anne Tutumları Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirliğinin yeterli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. BSATÖ'nün bebeklik ve erken çocukluk dönemi yaş aralığında çocuğu olan annelerin beslenme sürecine dair tutumlarını değerlendirmeye yönelik ülkemizde geliştirilen ilk ölçme aracı olmasından dolayı, alanda önemli bir açığı kapatacağı ve bu çalışmanın gelecekte yapılacak olan araştırmalara zemin oluşturacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Doğan DG, Ertem İÖ. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde yeme sorunları. İçinde: Ertem İÖ ed. Gelişimsel Pediatri. Ankara: Çocuk Hastalıkları Araştırma Vakfı, 2005:227-46.
- Anderson AC, Lock J. Beslenme bozuklukları. İçinde: Steiner H, Yalom DI ed. Okul-Öncesi Çocuklarının Terapisi. (Çev. Yeşilmen ŞÇ). İstanbul: Prestij Yayınları, 2007:235-61.
- Erden G, Üstün B. Bebeklik ve çocukluk döneminde yeme sorunları: beslenmede ilişkinin önemi. İçinde: Aysev AS, Taner YI ed. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Ankara:Johnson&Johnson, 2007:541-52.
- Birch LL, Fisher JO, Grimm-Thomas K, Markey CN, Sawyer R, Johnson SL. Confirmatory factor analysis of the child feeding questionnaire: A measure of parental attitudes, beliefs and practices about child feeding and obesity proneness. *Appetite* 2001;36:201-10.
- Wardle J, Sanderson S, Guthrie CA, Rapoport L, Plomin R. Parental feeding style and the intergenerational transmission of obesity risk. *Obes Res* 2002;10:453-62.
- Eizenman DM, Holub S. Comprehensive feeding practices questionnaire: Validation of a new measure of parental feeding practices. *J Pediatr Psychol* 2007;32:960-72.
- Berlin KS, Davies WH, Silverman AH, Rudolph CD. Assessing family-based feeding strategies, strengths, and mealtime structure with the feeding strategies questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2011;36:586-95.
- Hendy HM, Williams KE, Camise TS, Eckman N, Hedemann A. The Parent Mealtime Action Scale (PMAS). Development and association with children's diet and weight. *Appetite* 2009;52:328-39.
- Hendy HM, Harclerode W, Williams KE. The Parent Mealtime Action Scale revised (PMAS-R): Psychometric characteristics and associations with variables of clinical interest. *Appetite* 2016;105:283-90.
- Hughes SO, Power TG, Orlet Fisher J, Mueller S, Nicklas TA. Revisiting a neglected construct. Parenting styles in a child-feeding context. *Appetite* 2005;44:83-92.
- Polat S, Erci B. Psychometric properties of the Child Feeding Scale in Turkish mothers. *Asian Nurs Res* 2010;4:111-21.
- Camcı N, Bas M, Buyukkaragoz AH. The psychometric properties of the Child Feeding Questionnaire (CFQ) in Turkey. *Appetite* 2014;78:49-54.
- Erdim L, Ergün A, Kuşuoğlu S. Okul çağı çocuklarında çocuk beslenme anketinin geçerlik ve güvenilirliği. *Clin Exp Health Sci* 2017;7:100-6.
- Özçetin M, Yılmaz R, Erkorkmaz Ü, Esmeray H. Ebeveyn besleme tarzı anketi geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Ped Arş* 2010;45: 124-31.

15. Arslan N, Erol S. Ebeveyn yemek zamanı davranışları ölçeği'nin türkçe geçerlik ve güvenirliği. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2014;16:16-27.
16. Seçer Z, Gündüz Ş, Önder A. Ebeveyn/bakıcı besleme stilleri ölçeği'nin geçerlik ve güvenirlik çalışması. Kastamonu Eğitim Dergisi 2016;24:1-16.
17. Karasar N. Bilimsel Araştırma Yöntemi. 15. baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2005.
18. Tezbaşaran AA. Likert Tipi Ölçek Geliştirme Kılavuzu. 2. baskı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 1997.
19. DeVellis RF. Scale Development. Theory and Applications. 2nd ed. California: Sage Publications Inc, 2003.
20. Tavşancıl E. Tutumların Ölçülmesi ve SPSS ile Veri Analizi. 3. baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2006.
21. Büyüköztürk Ş, Çakmak EK, Akgün ÖA, Karadeniz Ş, Demirel F. Bilimsel Araştırma Yöntemleri. Ankara: Pegem Yayınları, 2008.
22. Kalaycı Ş. Faktör analizi. İçinde: Kalaycı Ş ed. SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri. 2. baskı. Ankara: Asil Yayın Dağıtım Ltd Şti, 2006:321-31.
23. Çokluk Ö, Şekercioğlu G, Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler İçin Çok Değişkenli İstatistik ve Lisrel Uygulamaları. Ankara: Pegem Akademi, 2012.
24. Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler için Veri Analizi El Kitabı. İstatistik, Araştırma Deseni, SPSS Uygulamaları ve Yorum. 7. baskı. Ankara: Pegem A Yayıncılık, 2007.
25. Şeker H, Gençdoğan B. Psikoloji ve Eğitimde Ölçme Aracı Geliştirme. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2006.
26. Durmuş B, Yurtkoru SE, Çinko M. Sosyal Bilimlerde SPSS'le Veri Analizi. 4. baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., 2011.
27. Demir MÖ. Sosyal Bilimlerde İstatistiksel Analiz: SPSS 20 Kullanım Kılavuzu. Ankara: Detay Yayıncılık, 2012.
28. Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik. Ankara: Detay Yayıncılık, 2010.
29. Alpar R. Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler. 3. baskı. Ankara: Detay Yayıncılık, 2011.
30. Şencan H. Sosyal ve Davranışsal Ölçümlerde Güvenirlik ve Geçerlilik. Ankara: Seçkin Yayınları, 2005.
31. Şimşek ÖF. Yapısal Eşitlik Modellemesine Giriş, Temel İlkeler ve Lisrel Uygulamaları. Ankara: Ekinoks Eğitim Danışmanlık Hiz. ve Bas. Yay. Dağ. San. ve Tic. Ltd. Şti., 2007.
32. Sümer N. Yapısal eşitlik modelleri: Temel kavramlar ve örnek uygulamalar. Türk Psikoloji Yazıları 2000;3:49-74.
33. Çakmak EK, Güneş E, Çiftçi S, Üstündağ MT. Web sitesi kullanılabilirlik ölçeğinin geliştirilmesi: Geçerlik, güvenirlik analizi ve uygulama sonuçları. PEGEGOG 2011;1:31-40.
34. Özdamar K. Paket Programlar ile İstatistik Veri Analizi. 4. baskı. Eskişehir: Kaan Kitabevi, 2002.
35. Ergin DY. Ölçeklerde geçerlik ve güvenirlik. Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi 1995;7:125-48.

EK 1: BESLENME SÜRECİ ANNE TUTUMLARI ÖLÇEĞİ*

Değerli Anne,

Beslenme sürecinde çocuklar kadar anneleri de anlayabilmek bizim için oldukça önemlidir. Bu ölçek, çocuğunuzun yeme ve beslenmesi ile ilgili olarak sizin duygu, düşünce, davranış ve yaklaşımlarınızı anlayabilmek amacıyla hazırlanmıştır. Lütfen maddeleri dikkatlice okuyunuz. Maddelerin karşısında yer alan “Hiçbir zaman - Nadiren - Arada sırada - Genellikle - Her zaman” seçeneklerinden sizin için en uygun olanını işaretleyiniz. İşaretlemelerinizi “X” şeklinde yapabilirsiniz.

LÜTFEN BÜTÜN MADDELERİ ÇOCUĞUNUZUN BESLENMESİ İLE İLGİLİ KONULARI DÜŞÜNEREK İŞARETLEYİNİZ!	Hiçbir zaman	Nadiren	Arada sırada	Genellikle	Her zaman
1. (42) Öğün sırasında veya sonunda kendimi yorgun hissederim.					
2. (41) Öğün sırasında kendimi çaresiz hissederim.					
3. (44) Öğün sırasında çocuğuma karşı tahammülüm düşer.					
4. (45) Çocuğumun beslenmesi ile ilgili konularda ümitsizliğe kapılırım.					
5. (55) Çocuğumun öğün sırasındaki olumsuz yeme davranışları ile baş etmekte zorlanırım.					
6. (43) Onca uğraşıma rağmen yemediğinde hayal kırıklığına uğrarım.					
7. (13) Müdahale etmezsem çocuğumun dengesiz ve/veya yetersiz besleneceğinden endişe ederim.					
8. (15) Yetersiz beslenmesinin çocuğumun çabuk hastalanmasına neden olacağından endişe ederim.					
9. (10) Çocuğum yeterince yemediğinde kendimi kötü hissederim.					
10. (11) Çocuğumun yemek seçmesi beni üzer.					
11. (9) Çocuğum acıktığını belli etmese, söylemese veya “aç değilim” dese bile saati gelmişse öğününü hazırlar yediririm.					
12. (18) Çocuğumun yeterince kilo alamaması veya kilo vermesi beni kaygılandırır.					
13. (27) Bir lokma daha yemesi için tatlı sözlerle ikna etmeye çalışırım.					
14. (5) Reddettiği bazı besinleri ona fark ettirmeden yediririm.					
15. (34) Evde yemeyi reddettiğinde park, bahçe veya komşunun evinde yemek yediririm.					
16. (32) Hazırladığım yemekten hoşlanmazsa başka bir şeyler hazırlarım.					
17. (29) Evde elimde tabak ve kaşıkla yemek yemesi için peşinde dolaşırım.					
18. (33) Oyun, oyuncak, televizyon, bilgisayar vb. ile meşgul ederek yemek yemesini veya yemeye devam etmesini sağlarım.					
19. (37) Kardeşini, arkadaşını veya bir tanıdığı kıskanmasını sağlayarak (örneğin “abisi sen dur yeme Ayşe yiyecek” vb. sözler söyleyerek) yemek yediririm veya yemeye devam etmesini sağlarım.					
20. (47) Yemesi için tehdit ederim, korkuturum.					
21. (48) Yemeyi reddettiğinde gerekirse yemeği ağzına zorla sokarım.					
22. (46) Yeterince yemediğinde ona kızarım, bağırırım.					
23. (39) Yemesi veya yemeye devam etmesi için “yemezsen senin annen olmam” ya da “yemezsen başka bir çocuğun annesi olurum” gibi sözler söylerim.					
24. (68) Başkalarının çocuğumun boyu, kilosu konusunda yorum yapması beni rahatsız eder.					
25. (67) Yemesi konusunda başkalarının bana akıl vermesinden rahatsız olurum.					
26. (69) Zayıf olursa çevremdekilerin beni beceriksiz ya da yetersiz anne olarak değerlendirebilecekleri düşüncesi beni rahatsız eder.					
27. (66) Eşim- annem - kayınvalidem - aile üyesi olan başka bir yetişkin veya çocuğumun bakıcısı ile çocuğumun beslenmesi ile ilgili konularda sorun yaşarım.					

*: Ölçeğin nihai formudur, parantez içindeki numaralar ölçek deneme formunda yer alan sıra numaralarıdır.

Ergenlerde İntihar Davranışı ile Anneye Bağlanma Özellikleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Suicidal Behavior and Features of Mother Attachment in Adolescents

•Gülser ŞENSES DİNÇ¹, •Esra ÇÖP¹, •Zeynep GÖKER¹, •Müge ŞAHİN¹, •Duygu BİLGİLİ¹,

•Özlem HEKİM², •Emine DİBEK MISIRLIOĞLU³, •Funda KURT⁴, •Özden Şükran ÜNERİ¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² S.B.Ü. Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye



Öz

Amaç: Ergenlik dönemindeki intihar girişimi, tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunudur. İntihar davranışı için biyolojik, psikolojik ve sosyal olmak üzere pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Ergen intiharlarında, intiharla ilişkili davranışlarla ebeveyne güvensiz bağlanmanın ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ülkemizde ergenlerde bağlanma ve intihar girişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada, intihar davranışı olan ve olmayan ergenlerde anneye bağlanma ve intihar davranışıyla ilişkili diğer faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İntihar girişimi nedeniyle bir eğitim araştırma hastanesine başvuran 49 ergen çalışma grubu olarak, intihar girişim öyküsü bulunmayan 47 sağlıklı ergen ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇGÖ), Ebeveyn ve Arkadaşlara Bağlanma Envanteri- Kısa Formu (EABE-KF), İntihar Davranışı Ölçeği (İDÖ), Güçler ve Güçlükler Anketi-Ergen Formu(GGA) verildi ve Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli uygulandı.

Bulgular: İntihar girişimi grubunda %81.6 oranında psikopatoloji saptandı. İntihar girişiminde bulunan grubun, GGA akran sorunları alt ölçeği dışındaki tüm alt ölçeklerinin (duygusal, davranışsal, hiperaktivite, dışavurum ve içeatim) puan ortalamaları, ÇDÖ puan ortalamaları, İDÖ toplam puan, İDÖ-1, İDÖ-2 ve İDÖ-4 puan ortalamaları sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti, EABÖ anne bağlanma ölçek ortanca anlamlı düzeyde daha düşüktü. Lojistik regresyon analizinde, EABÖ anne bağlanma ölçek puanları İDÖ toplam ve İDÖ-4 puanlarını yordamaktaydı.

Sonuç: İntihar grubunda anneye bağlanma puanlarının düşük olması güvensiz bağlanmanın intihar davranışı için önemli bir risk faktörü olabileceği şeklindeki yazınla uyumludur. İntihar girişimi olan ergenlerde anneye bağlanma, intiharı ciddiye ve gelecekteki intihar niyetini yordamaktadır. Ebeveyn-ergen bağlanmasını iyileştirecek yaklaşımlar, intiharı önlenmesi açısından önemli rol oynayabilir. Bu alanda ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Anne, Bağlanma, Ergen, İntihar

ABSTRACT

Objective: Adolescent suicide attempt is a common public health problem all over the world. There are many biological, psychological and social risk factors for suicidal behavior. In adolescent suicides, the relationship between suicidal behaviors and insecure attachment to parents has been shown in various studies. In our country, there are few studies examining the relationship between attachment and suicide attempt in adolescents. In this study, we aimed to investigate other factors related to mother attachment and suicidal behavior in adolescents with and without suicidal behavior.

Material and Methods: Of 49 adolescents who admitted to a training and research hospital for suicide attempt were included in the study group and 47 healthy adolescents whose no history of suicide attempt were included. All participants were applied a sociodemographic data form, Children's Depression Inventory (CDI), Inventory of Parents and Peer Attachment-Short Form (IPPA-SF), Suicidal Behavior Scale (SBS), Strengths and Difficulties Questionnaire-Adolescent Form (SDQ-A) and Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime (K-SADS).

Results: Psychopathology was found in 81.6% of the suicide attempts group. The mean scores of all the subscales (emotional, behavioral, hyperactivity, expression and introductory) of the group attempting suicide except the GGA peer problems subscale, the mean scores of CDI, the total score of SBS and SBS-1, SBS-2 and SBS-4 subscale scores were significantly higher and the median IPPA-SF scale was significantly lower than that of the healthy control group. In the logistic regression analysis, the IPPA-SF mother attachment scale scores was predicted by SBS total score and SBS-4 subscale score.

Conclusion: The low attachment scores to the mother in the suicide group are consistent with the literature that insecure attachment may be an important risk factor for suicidal behavior. In adolescents with suicide attempts, attachment to the mother predicts the seriousness of suicide and the intention of future suicide. Approaches to improve parent-adolescent attachment may play an important role in preventing suicide. Further studies are needed in this field.

Key Words: Mother, Attachment, Adolescent, Suicide

GİRİŞ

Ergenlik dönemindeki intihar düşünce ve davranışları, tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İntihara bağlı ölümler, çocukluk döneminde nadir olmakla birlikte ergenlik ve genç erişkinlik döneminde önde gelen ölüm nedenleri haline gelmektedir. İntihar, ABD’de 10-14 yaş arasındaki ölümlerde 2. sırada, 15-24 yaş arasında ise 3. sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde intihar düşünce ve davranışlarına ilişkin istatistiksel veriler yetersiz olmakla birlikte klinik örneklemde oldukça sık karşılaşılan sorunlardır.

İntihar davranışının etiolojisinde biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler rol oynamaktadır (2). Risk faktörlerinin bilinmesi, intihar girişimi olmadan öncesinde ve tekrarlayan intihar girişimlerinin önlenbilmesinde gerekli koruyucu önlemlerin alınması ve müdahale programlarının geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Ergenlik döneminde intihar davranışı için risk faktörlerini araştıran çalışmalarda, başta major depresyon olmak üzere psikiyatrik hastalık varlığı, önceki intihar girişimi, sosyal yetersizlik, stresli yaşam olayları (aile çatışması, akademik stresör, travma, zorbalığa maruz kalma gibi), nörotisizm ve dürtüsellik gibi mizaç özellikleri risk faktörleri olarak bildirilmiştir (3,4). İntihar davranışını artıran risk faktörlerinden biri de bağlanma sorunlarıdır. Bağlanma kuramına göre, bakımverenle kurulan bağ bireyin sosyal ve duygusal gelişiminde önemli rol oynamakta olup bireyi ve kurduğu ilişkileri yaşamı boyunca etkilemektedir. Ergenlikte bağlanma niteliğinin, psikolojik sağlamlık, sosyal ve duygusal işlevsellikte önemli olduğu saptanmıştır (5). Ergenlik döneminde bağlanmanın intihar davranışı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların çoğunda, güvensiz bağlanma ve intihar davranışı arasında ilişki gösterilmiştir (6-11). Ülkemizde intihar davranışı ile bağlanma arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı ise oldukça kısıtlıdır. Bildiğimiz kadarıyla ergen örneklemi içeren tek çalışmada ise, intihar düşüncesi ve girişimi olan ergen gruplarında her iki ebeveynle bağlanma kontrol grubuna göre daha az güvenli olarak tanımlanmıştır (12). Bu çalışmada, intihar davranışı olan ve olmayan ergenlerde anneye bağlanma ve intihar davranışıyla ilişkili diğer faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, intihar girişimi nedeniyle bir eğitim araştırma hastanesi acil servisine Ocak 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında

başvuran ergenler (n=49) ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş aktif psikiyatrik yakınması, intihar girişim öyküsü ve kronik fiziksel hastalığı olmayan akut fiziksel yakınmaları nedeniyle pediatri polikliniklerine başvuran 12-18 yaş arasındaki ergenler (n=48) dahil edildi. Tüm ergenler ve ebeveynleri ile psikopatolojinin varlığını değerlendirmek için Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) kullanılarak klinik görüşme yapıldı (13). Ayrıca ergenler İntihar Davranışı Ölçeği (İDÖ), Güçler-Güçlükler Anketi-Ergen Formu (GGA), Ebeveyn ve Akranlara Bağlanma Ölçeği (EABÖ) ve Çocuklar için Depresyon Ölçeği’ni (ÇDÖ) doldurdu. Sosyodemografik veri formu araştırmacılar tarafından görüşme sırasında dolduruldu. Tüm ölçeklerin doldurulması 30 dakika sürüp, hastalarla acil başvurudan yaklaşık 24 saat sonra hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra psikiyatrik görüşme yapıldı. Çalışmadan dışlama kriterleri araştırma grubu için intihar amacı dışında zehirlenmesi olma ve tüm katılımcılar için çalışmayı kabul etmeme ve ölçekleri eksik doldurmaydı.

Etik kurul onayı Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan alındı.

Kullanılan araçlar:

Güçler-Güçlükler Anketi-Ergen formu (GGA-E): Goodman tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Güvenir ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. Anket 25 sorudan oluşur. Davranış sorunları, dikkat eksikliği, duygusal sorunlar, akran sorunları ve sosyal davranışlar olmak üzere 5 alt boyut vardır. Her alt başlık kendi içinde değerlendirildiği gibi, ilk dört başlığın toplamı ‘toplam güçlük puanı’ni vermektedir.

İntihar davranışı ölçeği (İDÖ): Ölçek Linehan ve arkadaşları tarafından 1981’de geliştirilmiş olup Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Bayam ve ark. (15) tarafından yapılmıştır. Dört sorudan oluşur. Bunlar;

Yaşam boyu intihar davranışı öyküsü ile ilgili olup, likert tipi 0-5 puan arasında değerlendirilir.

Son bir yıl içinde kişinin yaşamını sona erdirmeye düşüncesi ile ilgilidir. 0-4 arası Likert tipi puanlanır.

Kişinin intiharla ilgili çevresine ve yakınlarına bir mesaj verip vermediğini sorgular. İki seçenekten oluşur. Hayır 0, evet yanıtı ise 1 olarak puanlanır.

Kişinin gelecekte intihar girişiminde bulunup bulunmayacağı ile ilgili düşünce ve niyetini araştırmaktadır. Likert tipi 0-4 arası puanlanır.

İntihar davranışı ölçeğinden alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 14 olup, puanlar aritmetik olarak toplanarak toplam puan hesaplanır. Puan arttıkça intihar davranışının ciddiyet derecesi de artmaktadır. Ayrıca her madde kendi içinde yapılandırılarak, davranışın 4 farklı unsuru ayrı olarak değerlendirilmektedir.

Ebeveyn ve Akranlara Bağlanma Ölçeği (EABÖ): Ölçek anne-baba ve akrana bağlanmayı ölçen iki alt ölçekten oluşur. Ölçekte 12 madde bulunmaktadır. Ölçek beş dereceli olarak değerlendirilmektedir (1 - Asla, 5 - Daima). Ölçeklerden alınan yüksek puanlar güvenli bağlanmayı, düşük puanlar ise güvensiz bağlanmayı gösterir. Ölçeğin anne-baba formunun Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Günaydın ve ark. (16) tarafından yapılmış ve iç tutarlık katsayısı 0.88 olarak bildirilmiştir.

Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ): Çocuklarda depresyon belirtilerinin düzeyini belirlemek amacıyla Kovacks tarafından geliştirilmiştir. Üç seçenekli toplam 27 maddeden oluşan ölçek maddeleri 0,1,2 olarak puanlanmakta ve puan artışı depresyon belirtilerinin yüksekliğini göstermektedir. Alınabilecek en yüksek puan 54'tür. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması Öy tarafından gösterilmiştir (17).

İstatistik:

SPSS 21.0 (NY IMB Corp., 2012) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortanca, minimum, maksimum cinsinden, kategorik değişkenler sıklık ve % cinsinden ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Normal dağılım gösterenler Student t testi, göstermeyenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Anne-baba bağlanma ölçek puanlarını yordayan değişkenlerin analizinde lineer regresyon analizi uygulandı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma grubunda 49 ve sağlıklı kontrol grubunda 48 olmak üzere toplam 97 ergen çalışmaya alındı. İki grup yaş, cinsiyet, anne yaş değişkenleri açısından birbirine benzer bulundu

($p > .05$). Anne eğitim düzeyi intihar girişimi olan grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($z = -4.881$, $p < .001$) (Tablo I).

İntihar girişiminde bulunan ergenlerin sadece %18.4'ünde ($n=9$) bir psikiyatrik tanı yokken, %40.8'inde ($n=20$) bir psikiyatrik bozukluk, %30.6'sında ($n=15$) iki psikiyatrik bozukluk tanısı, 5 ergende ise 3 psikiyatrik bozukluk vardı. En sık görülen psikiyatrik bozukluklar majör depresif bozukluk ($n=28$), anksiyete bozuklukları ($n=17$), davranım bozukluğu ($n=5$), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ($n=4$), travma sonrası stres bozukluğu ($n=4$) ve yeme bozukluğu ($n=2$)'di. Ayrıca birer hastada madde kullanma bozukluğu, zihinsel yetersizlik, uyum bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, distimi ve konversiyon bozukluğu tanıları vardı.

İki grup ölçek puanları karşılaştırıldığında intihar girişiminde bulunan grubun GGA-ergen formu akran sorunları alt ölçeği dışındaki tüm alt ölçeklerinin (duygusal, davranışsal, hiperaktivite, dışavurum ve içeatım) puan ortalamaları, ÇDÖ puan ortalamaları, İDÖ toplam puan (intihar ciddiyeti), İDÖ-1 (önceki intihar düşünce/girişimi), İDÖ-2 (son bir yılda ölüm düşüncesi) ve İDÖ-4 (gelecekteki intihar niyeti) puan ortalamaları sağlıklı kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Buna karşın intihar girişiminde bulunan ergenlerin EABÖ anne bağlanma ölçek ortancası sağlıklı ergenlerinkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (Tablo II).

İntihar davranışını yordayabilecek değişkenlerin (EABÖ anneye bağlanma ölçeği puanı, ÇDÖ, GGA-ergen formu içeatım ve dışavurum puanları) çoklu doğrusal lineer regresyon analizinde uygulanan modelin %49 yordayıcılık oranına sahip olduğu ve bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($R^2 = .498$, $F(4) = 9.431$, $p < .001$). Buna göre İDÖ toplam puanları (intihar ciddiyeti) ile EABÖ anne bağlanma ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($B = -.084$, $t = -2.726$, $p = .010$). GGA-ergen formu dışavurum alt-ölçek puanlarının sınırda anlamlılık düzeyine sahip olduğu saptandı ($B = .288$, $t = 2.021$, $p = .050$, bakınız Tablo III).

İDÖ-4 puanları (gelecekteki intihar niyeti) ile ise sadece EABÖ anne bağlanma ölçek puanları ($B = -.025$, $t = -2.548$, $p = .016$) arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo IV).

Tablo I: Sosyo-demografik verilerin dağılımı.

	İGB n=49	Kontrol n=48	İstatistik z, χ^2	p
Yaş (yıl)^a	16 (12-17)	15 (13-17)	-1.932	.053
Cinsiyet, n (%)			3.165	.075
Kız	42 (85.7)	34 (70.8)		
Erkek	7 (14.3)	14 (29.2)		
Anne yaş (yıl)^a	39 (30-58)	41 (31-61)	-0.578	0.563
Anne eğitim (yıl)^a	5 (0-15)	11 (5-15)	-4.881	<0.001

a: Ortanca (minimum-maksimum), İGB: intihar girişiminde bulunanlar

Tablo II: İki grubun ölçek puanlarının karşılaştırılması.

	n	İGB grubu Ort. (SS)	n	Kontrol Ort. (SS)	İstatistik t	p
GGA-Ergen toplam puan	49	16.5 (5.8)	24	11.1 (4.8)	-3.911	<0.001
GGA-Ergen duygusal sorunlar alt ölçeği	49	4.6 (2.4)	24	2.4 (1.8)	-3.992	<0.001
GGA-Ergen Davranış sorunları alt ölçeği	49	3.4 (1.9)	24	1.9 (1.4)	-3.316	<0.001
GGA-Ergen Aşırı hareketlilik alt ölçeği	49	5.1 (2.0)	24	3.8 (2.4)	-2.397	0.019
GGA-Ergen Akran sorunları alt ölçeği	49	3.3 (1.9)	24	2.9 (1.6)	-0.748	0.457
GGA-Ergen Dışavurum alt ölçeği	49	8.5 (3.3)	24	5.7 (3.1)	-3.469	0.001
GGA-Ergen İçeatiim alt ölçeği	49	8.0 (3.8)	24	5.3 (2.9)	-2.970	0.004
Çocuk Depresyon ölçeği	49	21.0 (9.9)	48	8.9 (4.9)	-7.448	<0.001
	n	Ortanca (en düşük - en yüksek)	n	Ortanca (en düşük - en yüksek)	z	p
EABÖ anne ölçeği	49	56 (19-84)	48	67 (43-84)	-3.672	<0.001
İDÖ-Toplam puanı	49	4 (0-12)	48	0 (0-7)	-5.515	<0.001
İDÖ-1	49	2 (0-5)	48	0 (0-2)	-5.443	<0.001
İDÖ-2	49	2 (0-4)	48	0 (0-3)	-5.568	<0.001
İDÖ-3	49	0 (0-1)	48	0 (0-1)	-1.803	0.071
İDÖ-4	49	0 (0-4)	48	0 (0-2)	-4.251	<0.001

İGB: İntihar girişiminde bulunanlar, **Ort.:** Ortalama, **SS:** Standart sapma, **GGA:** Güçler-Güçlükler Anketi, **İDÖ:** İntihar Davranışı Ölçeği; **EABÖ:** Ebeveyn ve Akranlara Bağlanma Ölçeği; **İDÖ-1:** Kişinin daha önceki intihar düşüncesi ve girişimlerini sorgulayan "intihar planı ve girişi"; **İDÖ-2:** Son bir yıl içinde kişinin yaşamını sona erdirmeye düşüncesi; **İDÖ-3:** İntihar tehdidi-kişinin intiharla ilgili çevresine ve yakınlarına bir mesaj verip vermediği; **İDÖ-4:** Kişinin gelecekte intihar girişiminde bulunup bulunmayacağı ile ilgili düşünce ve niyeti

Tablo III: İDÖ toplam puanlarını yordayan değişkenlerin lineer regresyon analizi.

	B	SS	p	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
EABÖ Anne bağlanma	-0.084	0.031	0.010	-0.147	-0.022
ÇDÖ	0.088	0.062	0.166	-0.038	0.213
GGA-Ergen Dışavurum	0.324	0.160	0.050	0.000	0.648
GGA-Ergen İçeatiim	0.022	0.141	0.877	-0.264	0.308

SS: Standart sapma, **EABÖ:** Ebeveyn-Akran Bağlanma Ölçeği, **GGA:** Güçler-Güçlükler Anketi, **ÇDÖ:** Çocuklar için Depresyon ölçeği

Tablo IV: İDÖ-4 puanlarını yordayan değişkenlerin lineer regresyon analizi.

	B	SS	p	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
EABÖ Anne bağlanma	-0.025	0.010	0.016	-0.044	-0.005
ÇDÖ	0.003	0.019	0.885	-0.035	0.041
GGA-Ergen Dışavurum	0.085	0.051	0.107	-0.020	0.190
GGA-Ergen İçeatiim	0.007	0.042	0.870	-0.079	0.093

EABÖ: Ebeveyn-Akran Bağlanma Ölçeği, **GGA:** Güçler-Güçlükler Anketi, **ÇDÖ:** Çocuklar için Depresyon ölçeği, **SS:** Standart sapma

TARTIŞMA

Bu çalışmada, intihar girişimi olan ergenlerde ergenin algıladığı anneye bağlanma algısının intihar davranışı üzerine etkisi incelenmiştir. Bulgularımız, intihar girişimi olan ergenlerde anneye bağlanmanın daha az güvenli olduğunu, ayrıca intihar girişimi olanlarda anneye bağlanmanın, intihar ciddiyeti ve gelecekteki intihar niyetini yordadığını göstermektedir.

İntihar girişimi grubunda %81.6 oranında psikopatoloji saptanmıştır. Örneklemimizde en sık saptanan tanılar sırasıyla depresyon (%57.1), yaygın anksiyete bozukluğu (%12.2), davranım bozukluğu (%8.2), DEHB (%8.2) ve travma sonrası stres bozukluğudur (%8.2). İntihar davranışıyla ilgili en önemli risk faktörlerinden biri psikiyatrik hastalıklardır. İntihar girişimi olan ergenlerin yaklaşık %80'inde psikopatoloji olduğu gösterilmiştir.

Bu olgularda en sık görülen psikopatoloji depresyondur. Yazında ergenlerde intiharla ilişkisi gösterilen diğer psikopatolojiler anksiyete bozuklukları, davranım bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), madde kullanım bozukluğu, yeme bozukluğu, bipolar bozukluk, psikotik bozukluk ve uyku bozukluklarıdır (3,18). Bulgularımız yazınla uyumludur.

Örnekleminizdeki intihar girişimi olan ergenlerin depresyon belirtileri, ergenlerin doldurduğu GGA'daki toplam güçlük belirtileri, duygusal sorunlar, davranış sorunları, aşırı hareketlilik, dışavurum ve içe-atım belirtileri kontrol grubundan yüksektir. Bu sonuçların bu ergenlerdeki yüksek oranda psikopatoloji (%81.6) varlığıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, intihar girişiminde bulunan ergenlerin anneye bağlanması sağlıklı kontrol grubuna göre daha az güvenli bulunmuştur. Ergenlik döneminde güvensiz bağlanma ile intihar arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda bağlanma değerlendirmesi için farklı ölçüm araçları kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında bağlanma boyutsal olarak değerlendirildiğinde, güvensiz bağlanma (daha yüksek anksiyöz ve/veya kaçınan bağlanma) intihar girişimi öyküsü olanlarda daha yüksek düzeyde bulunmuş, aynı zamanda intihar düşünce ya da davranışını yordadığı gösterilmiştir (6-8,11, 19). Violato ve Arato'nun(8) çalışmasında psikiyatrik tedavi alan ergenlerde intihar davranışı ile saplantılı ve dezorganize bağlanma ilişkili bulurken, Lessard ve Moretti (20) ise intihar düşüncesi olanların çoğunlukla saplantılı ve korkulu (fearful) bağlanma gruplarında yer aldığını saptamıştır. DiFilippo ve Overholser (11) ise hem anne hem de akrana bağlanmanın intihar düşüncesi için yordayıcı olduğunu göstermiştir. Bundan farklı olarak Salzinger (21) sadece ebeveyne güvenli bağlanmanın (akrana değil) intihar düşünce/davranışı riskini azalttığını iddia etmiştir. Tüm bu çalışmaların aksine Venta ve Sharp (22), intihar düşünce/davranışı ile bağlanma örüntüsü arasında ilişki saptamamıştır. Bu değişkenlerin arasındaki ilişkiye başka faktörlerin aracılık edebileceği ileri sürülmüştür. Falgares ve ark. (9), bağlanma stili ve intiharla ilişki davranışların ilişkisine aracılık eden faktörleri araştırmış, güvensiz bağlanma (anksiyöz ve kaçınan) ile intiharla ilişkili davranışlar arasındaki ilişkiye öz eleştirinin (self-criticism) aracılık ettiği sonucuna varmıştır. Bu çalışmada, bağlanma stilleri özgül olarak değerlendirilmemiş olmakla birlikte bulgularımız yazındaki birçok çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Bağlanma, çocuk ve bakımveren arasında gelişen, dayanıklılığı ve devamlılığı olan duygusal bağdır. Ebeveynlerin (özellikle annenin) verdiği bakımın kalitesine göre çocukta kendisi ve diğerleriyle ilgili zihinsel tasarımlar şekillenir. Bowlby'nin "içsel çalışan modeller" olarak tanımladığı bu tasarımlar, daha sonraki yakın ilişkilerdeki düşünce, duygu ve davranışları etkilemekte olup ilişkilerinde uygun davranışlarda bulunmasına aracılık eder (23). Ergenlik dönemi ile birlikte ebeveynden ayrışma ve bireyselleşme, otonomi kazanma ve kimlik gelişimi süreci başlar. Ebeveynle sıcak, doyurucu ve güvene dayalı bir ilişki kuran yani güvenli bağlanması olan ergenler, aile ve akrabalarıyla daha olumlu

ilişkiler kurar, problem çözme becerileri daha iyi olur, bu durum benlik sayısının artmasına ve kimlik yapılanmasına katkı sağlar. Güvensiz bağlanması olan ergenlerde ise ebeveynle çatışma, benlik saygısını sürdürmemeye, kimlik sorunları ve içselleştirme veya dışsallaştırma bozukluklarına yatkınlık görülebilmektedir (24,25). Güvensiz bağlanmanın intihar girişimleriyle ilişkisine dair bazı açıklamalar öne sürülmüştür. Güvensiz bağlanma, ilişkileri olumsuz etkiler ise benlik saygısı ve depresif duygudurum gibi sorunlara yol açabilir. Böylece bireyler intihar girişimlerine daha yatkın olabilir (26). Bununla birlikte güvensiz bağlanma varsa bireyin stresli yaşam olaylarında baş etmesine yardımcı olabilecek sosyal desteği değerlendirme olasılığının azalmasıyla intihar düşüncelerine karşı dayanıklılığı da azalabilir (27).

Lojistik regresyon analizinde, ergenin algıladığı anneye bağlanma algısının hem intihar ciddiyetini hem de gelecekteki intihar niyetini yordadığı saptanmıştır. Erişkin örnekleminde yapılan iki ayrı çalışma da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde güvensiz bağlanma stillerini (kaçınan, saplantılı) gelecekte intihar girişimi olasılığıyla ilişkili bulmuştur (27,28). Bulgularımız, ergenlerde anneye bağlanma sorunlarının, intihar ve ilişkili düşünce/davranışlarda risk faktörü olduğunu desteklemekte ve yazın bilgileriyle örtüşmektedir.

Çalışmamızın bazı önemli sınırlılıkları vardır. Öncelikle, örnekleminiz sayı azdır. İkincisi, özgül bağlanma stillerinin değerlendirilmemiş olması ve bağlanmanın görüşme metodu yerine öz-bildirim ölçeği ile değerlendirilmesidir. Bir diğer sınırlılığımız, bazı ölçekler için tüm bireylerin ölçek maddelerini eksiksiz doldurmaması nedeniyle veri kaybı yaşanmış olmasıdır. Ayrıca intihar davranışı açısından sosyokültürel bir risk faktörü olan annenin eğitim düzeyi açısından araştırma ve kontrol grubumuz benzer değildir. Ancak bu durum yazında da yaygın olarak görülmektedir. Çalışmanın güçlü yanları ise kullanılan ölçeklerin geçerlik ve güvenilirliklerinin olması ve ergenlerin yapılandırılmış görüşme ile değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak, çalışmamız ülkemizde intihar girişimi olan ergenlerde anneye bağlanmanın daha az güvenli olduğunu ve intihar davranışının ciddiyeti ve gelecekteki intihar niyetini yordadığını gösteren kısıtlı sayıdaki çalışmadan biridir. Ergenlerde intihar riskini azaltmak için bağlanmaya odaklanmak umut verici olabilir. Ebeveyn eğitimleri ile ergen ve ebeveyn ilişkisinin niteliğinin artırılması koruyucu ruh sağlığı açısından önemli olacaktır. Ayrıca bağlanma sorunu olan ergenlerde bağlanmanın onarılmasına yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanması intihar riskini azaltmada yardımcı olabilir. Ergenlerde intihar davranışı ile ebeveyn bağlanmasının ilişkisinde rol oynayan diğer faktörlerin ve bağlanma temelli aile terapisi gibi müdahale programlarının intihar riskine etkisinin araştırıldığı geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Statistics/Suicide/Violence Prevention/Injury Center /CDC <http://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/statistics/index.html>. Accessed October 19, 2015.
2. Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet* 2012; 379:2373-82.
3. Carballo JJ, Llorente C, Kehrmann L, et al. Psychosocial risk factors for suicidality in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019;baskıda.
4. DiIillo D, Mauri S, Mantegazza C, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Suicide in pediatrics: epidemiology, risk factors, warning signs and role of pediatrician in detecting them. *Ital J Pediatr* 2015;7:41-9.
5. Bostik KE, Everall RD. Healing from suicide: adolescent perception of attachment relationship. *Brit J Guid Couns* 2007;35:79-96.
6. Sheftall AH, Mathias CW, Furr M, Dougherty DM. Adolescent Attachment Security, Family Functioning, and Suicide Attempts. *Attach Hum Dev* 2013; 15:368-83.
7. Sheftall AH, Schoppe-Sullivan SJ, Bridge JA. Insecure attachment and suicidal behavior in adolescents. *Crisis* 2014;35:426-30.
8. Lessard JC, Moretti MM. Suicidal ideation in an adolescent clinical sample: attachment patterns and clinical implications. *J Adolesc* 1998;21:383-95.
9. Falgares G, Marchetti D, De Santis S, Carrozzino D, Kopala Sibley DC, Fulcheri M, et al. Attachment styles and suicide-related behaviors in adolescence: The mediating role of self-criticism and dependency. *Front Psychiatry* 2017;10:8:36.
10. Zisk A, Abbott CH, Ewing SK, Diamond GS, Kobak R. The suicide narrative interview: adolescents' attachment expectancies and symptom severity in clinical sample. *Attach Hum Dev* 2017;19:447-62.
11. DiFilippo JM, Overholser JC. Suicidal ideation in adolescent psychiatric inpatients as associated with depression and attachment relationships. *J Clin Child Psychol* 2000; 29:155-66.
12. Polat B. İntihar düşünce ve girişimi olan ergenlerde bağlanma. (Tez). Mersin, Mersin Üniversitesi, 2016.
13. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Çengel Kültür E, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu versiyonu-Türkçe versiyonu'nun (ÇDŞG-ŞY-T) geçerlilik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11:109-16.
14. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler Güçlükler Anketi'nin(GGA) Türkçe uyarılmasının psikometrik özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2008;15:65-74.
15. Bayam G, Dilbaz N, Bitlis V, Holat H, Tüzer T. İntihar davranışı ile depresyon, ümitsizlik, intihar düşüncesi ilişkisi: İntihar davranışı ölçeği geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Kriz Dergisi* 1995;3:223-5.
16. Günaydın G, Selçuk E, Sümer N, Uysal A. Ebeveyn ve arkadaşlara bağlanma envanteri kısa formunun psikometrik açıdan değerlendirilmesi. *Türk Psikoloji Yazıları* 2005;8:13-28.
17. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2:132-9.
18. Verona E, Javdani S. Dimensions of adolescent psychopathology and relationships to suicide risk indicators. *J Youth Adolescence* 2011;40:958-71.
19. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Risk factors and life process associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood. *Psychol Med* 2000;30:23-39.
20. Violato C, Arato J. Childhood attachment and adolescent suicide: a stepwise discriminant analysis in case-comparison study. *Individ Differ Res* 2004;2:162-8.
21. Salzinger S, Rosario M, Feldman R, Ng-Mak DS. Adolescent suicidal behaviour: Association with preadolescent physical abuse and selected risk and protective factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;47:859-66.
22. Venta A, Sharp C. Attachment organisation in suicide prevention research: preliminary findings and future directions in a sample of inpatient adolescent. *Crisis* 2014;35:60-6.
23. Bowlby J. A secure base: Parent-child attachment and healthy human development. London: Routledge, 1988.
24. Doğan T. Ergenlerde Ana-Babaya Bağlanma: Türkiye Profili. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar* 2016;8:406-9.
25. Allen JP, Porter M, McFarlan C, McElhaney KB, Marsh P. The relation of attachment security adolescent's parental and peer relationships, depression, and externalizing behavior. *Child Dev* 2007;78:1222-39.
26. Lizardi D, Grunebaum MF, Burke A, Stanley B, Mann JJ, Haravy Friedman J, et al. The effect of social adjustment and attachment style on suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:295-300.
27. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Mortenson LY, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ. Attachment and social adjustment: Relationships to suicide attempt and major depressive episode in a prospective study. *J Affect Disord* 2010; 123:123-30.
28. Zeyrek EY, Gencoz F, Bergman Y, Lester D. Suicidality, problem-solving skills, attachment style, and hopelessness in Turkish students. *Death Studies* 2009;33:815-27.

Sık Enfeksiyon ile İmmünoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Review of Patients Presenting to the Immunology Outpatient Clinic with Recurrent Infections

● Murat CANSEVER¹, ● Alper ÖZCAN², ● Türkan PATIROĞLU²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çocuklarda hastaneye başvurunun en önemli nedenlerinden olan sık enfeksiyon geçirme dikkat edilmesi ve ayrıntılı değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile immünoloji kliniğine başvuran olgularda birincil immün yetmezlikler (BİY) ve tekrarlayan enfeksiyonların diğer nedenlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile çocuk immünoloji polikliniğimize yönlendirilen çocukların hasta kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Sık enfeksiyona yol açan risk faktörleri olarak tüm olgularda sigara maruziyeti, gastroözefageal reflü, adenoid vejetasyon, ailesinde ve kendisinde atopi bulunması, kronik hastalık varlığı sorgulandı.

Bulgular: Olguların %40'ı (n=52) kız, %60'ı (n=78) erkekti. Çocukların %15.3'ünde (n=20) ailede akrabalık, %10.7'sinde (n=14) ailede BİY tanısı almış birey varlığı ve %26.1'inin (n=34) ailesinde atopi öyküsü saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 2 ay ile 193 ay arasında değişmekteydi. Hastaların öykülerinden; %94.6'sının (n=123) yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, %15.4'ünün (n=20) yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu, %13.8'nün (n=18) yılda iki veya daha fazla sinüzit, %14.6'sının da (n=19) yılda iki veya daha fazla otit geçirdiği öğrenildi.

Olguların %26.1'inde (n=34) enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü vardı. Hastaların %30'unda (n=39) alta yatan atopi, %7.6'sında (n=10) adenoid vejetasyon, %15.3'ünde (n=20) gastroözefageal reflü öyküsü vardı. Olguların %11.5'i (n=15) BİY tanısı almıştı ve %35.6'sında (n=46) sık enfeksiyon açıklayacak hiçbir neden bulunamadı. BİY hastalığı olan olgular arasında selektif IgA eksikliği %61 (n=8)'di. İki ve daha fazla risk faktörüne sahip hastalar ile daha az risk faktörüne sahip hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu hariç diğer enfeksiyonlar ve hastaneye yatış öyküleri açısından kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).

Sonuç: Sık enfeksiyon geçiren çocuk olgularda risk faktörleri detaylı öykü, fizik muayene ve birinci basamak tetkikleri ile saptanabilir. Böylece olası birincil immün yetmezlikler daha erken tanı alabilir.

Anahtar Sözcükler: Birincil immün yetmezlik, Risk faktörleri, Sık enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: Recurrent infection, one of the most important reasons for hospital presentation among children, is a clinical condition that should be considered carefully and assessed in detail. We aimed to identify primary immune deficiencies and other causes of recurrent infection in cases presenting to the immunology outpatient clinic with a history of recurrent infection.

Material and Methods: The records of children who were referred to our immunology outpatient clinic with recurrent infection were reviewed in a retrospective manner. Cigarette exposure, gastroesophageal reflux, adenoid vegetation, atopy in the family or the patient, and the presence of chronic illness were queried in all patients as risk factors.

Results: Of the cases included, 40% (n=52) were girls whereas 60% (n=78) were boys. Consanguinity was present in 15.3% (n=20), a positive family history for primary immunodeficiency in 10.7% (n=14), and a positive family history of atopy in 26.1% (n=34). In the study population, the age ranged from 2 to 193 months. A history of >8 upper respiratory tract infections per year was present in 94.6% (n=123), ≥2 lower respiratory tract infections per year in 15.4% (n=20), ≥2 sinusitis episodes per year in 13.8% (n=18) and ≥2 otitis media episodes per year in 14.6% (n=19).

Of the cases, there was a history of hospitalization due to infection in 26.1% (n=34). Again, there was history of atopy in 30% (n=39), adenoid vegetation in 7.6% (n=10), and gastroesophageal reflux in 15.3% (n=20) of the patients. Of the patients, 11.5% was diagnosed as primary immune deficiency while no reason was found for recurrent infection in

35.6% (n=46). Selective IgA deficiency was the most common primary immunodeficiency (n=8; 6.1%) detected in the study population. When patients with ≥ 2 risk factors were compared to those with < 2 risk factors, statistically significant differences were found regarding infections other than upper respiratory tract infections and a history of hospitalization ($p < 0.001$).

Conclusion: In children with recurrent infections, the underlying risk factors can be identified by taking a detailed history, physical examination and primary laboratory evaluations. Timely diagnosis of potential primary immunodeficiency diseases can be possible in this manner.

Key Words: Primary immune deficiency, Risk factors, Recurrent infections

GİRİŞ

Çocuklarda hastaneye başvuru ve yatış nedenleri arasında ilk sırayı enfeksiyonlar alır. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile başvuran çocuğun detaylı öykü ve dikkatli yapılan fizik muayenesi ile sık enfeksiyona sebep olan risk faktörleri hakkında önemli ipuçları yakalanabilir. Çocukluk çağında normal kabul edilen sayıdan daha fazla enfeksiyon geçiren veya üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ciddi komplikasyonların görüldüğü çocuklar 'sık hastalanan çocuk' olarak tanımlanır (1,2). Sık enfeksiyonu olan çocukların %50'sinde belirgin bir neden bulunamaz. Ancak olguların %30'unda atopi, %10'unda kronik hastalıklar, %10'unda ise primer veya sekonder immün yetmezlikler saptanabilir (3). Bebeklik ve erken çocukluk dönemi antijenlerin immün sistem tarafından tanınmaya başladığı ve bu nedenle enfeksiyonların daha sık olduğu bir dönemdir. Kreşe gitmek, atopi öyküsü, kalabalık ortamda yaşamak ve sigara maruziyeti sık enfeksiyon ile birliktedir (4). Özellikle kreşe ve okula giden çocuklarda yılda 6-8 kez üst solunum yolu enfeksiyonu ya da 1-2 kez basit gastroenterit görülebilmektedir. Bu durum çoğu zaman ebeveynlerin endişe ile doktora başvurmalarına ve çocukların gereksiz tetkik edilmesine yol açmaktadır.

Bağışıklık sisteminde görev yapan bir ya da birden fazla hücrel ve humoral komponentlerin işlevsel veya sayısal eksikliği nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık yaratan hastalıklar, Birincil immün yetmezlikler (BİY) hastalıkları olarak bilinir (1). Bu hastalıklar konusunda hekimlerin farkındalığının artması ve yeni moleküler yöntemlerin geliştirilmesi kesin tanı için kolaylık yaratmaktadır (1).

BİY hastalığı tanısı için en önemli bulgu tekrarlayan enfeksiyonlardır. Atipik ve dirençli enfeksiyonların yanı sıra bazen basit üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben de BİY tanısı konabilir. Jeffrey Model Vakfı tarafından yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, yılda ikiden fazla ciddi sinüs enfeksiyonu, iki aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı, yılda ikiden fazla pnömöni geçirme öyküsü, büyüme ve gelişme geriliği, yineleyen derin doku veya organ abseleri, bir yaşından sonra ağızda veya ciltte süregen mantar enfeksiyonu, enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi, ikiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon (sepsis ve menenjit) ve aile öyküsü (kardeş ölümü veya erken bebek ölümleri) BİY hastalıklarından şüphelenmek için kriterler olarak tanımlanmıştır (2).

Ayırıcı tanıda sık enfeksiyona yol açan kalabalık aile ortamı, allerjik astım, sigara maruziyeti, kronik hastalık varlığı, beslenme yetersizliği, metabolik hastalıklar, anatomik anomaliler gibi pek

çok olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışma ile sık enfeksiyon geçiren çocuklarda BİY oranları ve altta yatan risk faktörlerini aydınlatarak elde edilen bilgiler doğrultusunda sık enfeksiyon ile başvuran hastalarda yeterli tanı ve tedavi akışı yolunu belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2017/122 sayılı onamı ile çalışmamızda Temmuz 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı'na sık enfeksiyon geçirme nedeniyle yönlendirilen 130 hastanın verileri dosya kayıtları incelenerek geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta verileri geriye dönük tarandığından ve hasta kimlik bilgileri saklı tutulduğundan dolayı ailelerden onam alınmadı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik özellikleri, aile öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları incelendi. Sık enfeksiyon tanımı; normal bir immün sistemi olan çocuklarda dahi yılda 6-8 enfeksiyon tablosu görülebileceği için bu sayının üzeri sık enfeksiyon geçirme olarak kabul edilmiş ve bu kriterle uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve ciddi enfeksiyon yönünden değerlendirildi. Sigara maruziyeti, gastroösofageal reflü, adenoid vejetasyon, ailesinde ve kendisinde atopi ve kronik hastalık varlığı tüm olgularda risk faktörü olarak sorgulandı. Hastalarda tam kan sayımı ve periferik kan yayması ile mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları hesaplandı, başvuru anındaki IgG, IgM, IgA ve IgE düzeyleri ile birlikte lenfosit alt grupları (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16-56+) değerlendirildi. Yaşa göre ortalamadan iki standart sapmanın altında olan değerler düşük kabul edildi (5).

BİY tanısı Uluslararası Primer İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından belirlenen kriterlere göre kondu (5). BİY saptanmayan çocuklarda gastroösofageal reflü, atopik hastalıklar, adenoid vejetasyon, sigara maruziyeti, kronik hastalıklar ve kreşe/okula gitme veya giden kardeşi olma gibi risk faktörleri açısından elde edilen veriler kaydedildi. Herhangi bir hastalık saptanmayan çocuklar sık enfeksiyon geçiren sağlıklı çocuklar olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde değerler, ortanca (çeyrekler arası açıklık), ortalama ve standart sapma değerleri

verilmiş olup, verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Sık enfeksiyon geçirmeye bağlı hastaneye yatışı etkileyen değişkenlerin belirlenmesinde tekli (univariate) ve çoklu logistik regresyon (backward wald) analizinden yararlanıldı. Veriler SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) istatistiksel paket

programında değerlendirildi, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

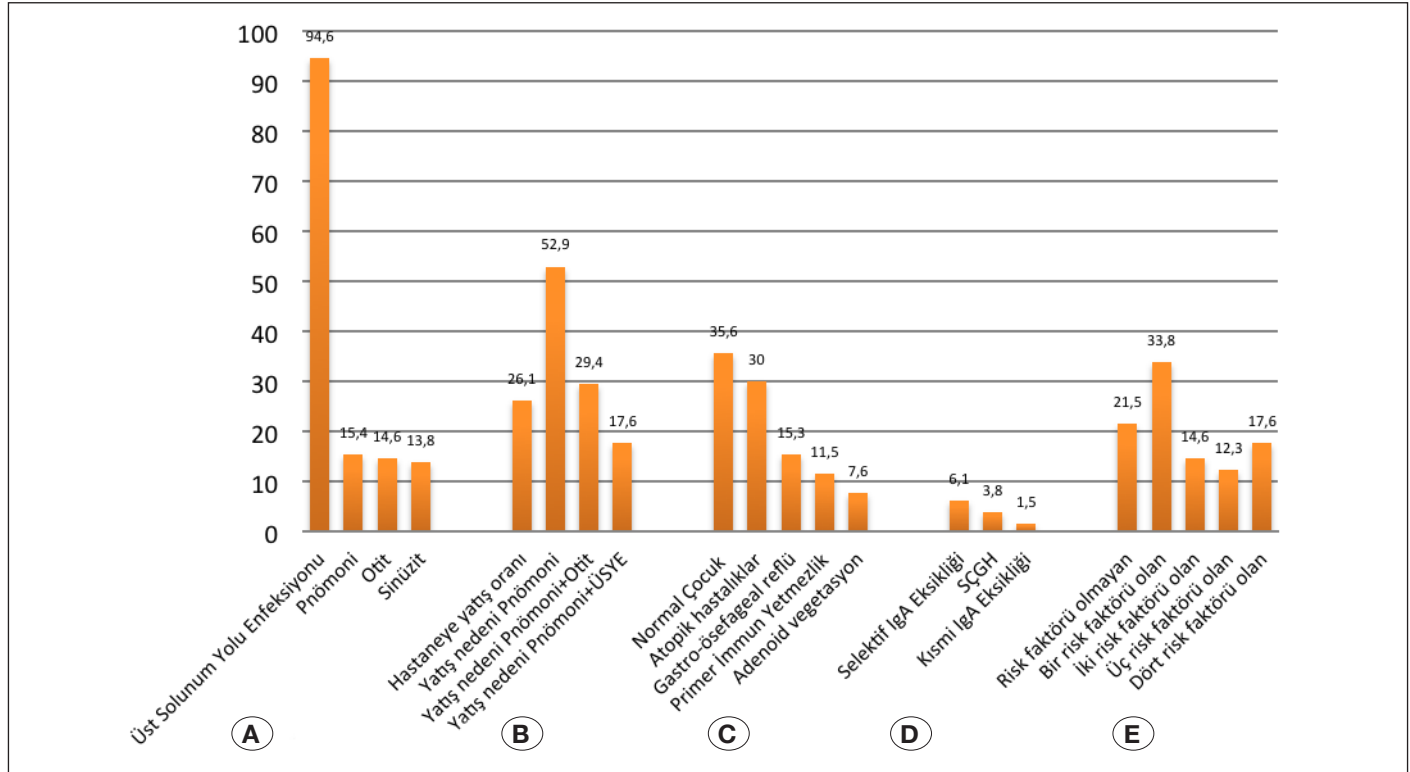
Sık enfeksiyon geçirme nedeniyle çalışmaya dahil edilen olguların medyan yaşı 36 (min:2 – mak:193 ay) aydı. Olguların %40'ı (n=52) kız, %60'ı (n=78) erkekti. Çocukların %15.3'ünün (n=20) ailesinde akrabalık öyküsü, %10.7'sinde (n=14) ise ailede BİY öyküsü diğer aile bireylerindeki birincil immün yetmezliklerin tümü selektif IgA eksikliği olarak saptandı, %26.1'inde (n=34) ailede atopi öyküsü ve %30'unun (n=39) kendisinde atopi öyküsü olduğu öğrenildi (Tablo I).

Olguların %94.6'sının (n=123) yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, %15.4'inin (n=20) yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu, %13.8'inin (n=18) yılda iki veya daha fazla sinüzit, %14.6'sının (n=19) ise yılda iki veya daha fazla otit geçirdiği saptandı (Şekil 1A).

Olguların hiçbirinde menenjit, sepsis gibi ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü yoktu ve %26.1'inde (n=34) enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü vardı (Şekil 1B). Olguların %30'unda (n=39) atopi, %7.6'sında (n=10) adenoid vegetasyon, %15.3'ünde (n=20) gastroözefageal reflü saptandığı, %11.5'inde (n=15) ise BİY hastalığı olduğu bulundu. Olguların %35.6'sında (n=46) altta yatan hiçbir neden saptanamadı (Şekil 1C). BİY tanısı alan olgularımız arasında en sık görülen selektif

Tablo I: Olguların özellikleri.		
	(n)	(%)
Yaş Grupları		
0-1 yaş	11	8.4
1-5 yaş	77	59.2
5-16 yaş	41	31.5
16 yaş üstü	1	0.7
Cinsiyet		
Kız	52	40
Erkek	78	60
Ailede BİY öyküsü		
Var	14	10.7
Yok	116	89.3
Ailede atopi öyküsü		
Var	34	26.1
Yok	96	73.9
Kendisinde atopi öyküsü		
Var	39	30
Yok	91	70

BİY: Birincil immün yetmezlik.



Şekil 1: A) Hastaların başvuru yakınmalarının sıklığı. **B)** Hastaneye yatış oranı ve nedenleri. **C)** Altta yatan nedenlere göre sık enfeksiyon geçiren çocuk sınıflandırması. **D)** Saptanılan Birincil İmmün Yetmezlikler. **E)** Olguların risk faktörü sayısına göre sınıflandırılması.

IgA eksikliği olup bunların hepsinin ailelerinde de selektif IgA eksikliği tanısı bulunan birey bulunduğu saptandı.

BİY hastalığına sahip olguların sekizinde (%6.1) selektif IgA eksikliği, beşinde (%3.8) süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, ikisinde (%1.5) kısmi IgA eksikliği olup hiçbir olguda ağır BİY hastalığı yoktu (Şekil 1D). Olguların %3.8'inde (n=5) mutlak nötropeni ve %3'ünde (n=4) mutlak lenfopeni olduğu gözlemlendi.

Olgular risk faktörü olmayan, bir veya daha fazla risk faktörü olan şekilde gruplandırıldı (Şekil 1E). İki ve daha fazla risk faktörü olan hastalarda pnömöni, otit ve sinüzit enfeksiyonlarının istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0.001$). Ayrıca iki ve daha fazla risk faktörü taşıyan hastaların hastaneye yatış oranı anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Olguların hastaneye yatış sıklığına etki eden risk faktörlerinin univariante analiz incelemesinde sigara maruziyeti ($p=0.044$), ailede BİY ($p=0.047$), kendisinde atopi ($p=0.037$) ve kreş/okula gitme-giden kardeşi olma ($p=0.012$) anlamlı iken, çoklu regresyon analizinde sigara maruziyeti varlığında 18.2 kat (%95 CI 2.13-34.6, $p=0.001$), kendisinde atopi varlığının 4.64 kat (%95 CI 1.24-28.4, $p<0.001$), kreş/okula gitme-giden kardeşi olma durumlarının varlığında 31.7 kat (%95 CI 2.35-41.0, $p=0.005$) hastaneye yatış oranının daha yüksek olduğu saptandı (Tablo II).

TARTIŞMA

Çocuklarda doktora başvuruların en sık nedeni tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlardır. Bu nedenle başvuran çocukların çoğunda bir neden saptanamamakla birlikte mutlaka atopi, anatomik ve fonksiyonel anormallikler, primer veya sekonder immün yetmezlik olup olmadığı araştırılmalıdır (6,7).

Yaşamın ilk 5 yılında, normal bir immün sisteme sahip olan çocuklar dahil özellikle sonbahar ve kış mevsiminde yılda 6-8 solunum yolu enfeksiyonu geçirebilirler. Kreşte bulunmak ve sigara

dumanına maruz kalmak yaygın risk faktörleri olup yılda solunum yolu enfeksiyonlarının sayısını 10-12 atağa kadar artırabilir (8). Tekrarlayan enfeksiyonların tanımlanmasında, enfeksiyonun sayısı ile birlikte şiddeti, uzun sürmesi, tedaviye dirençli olması, alışılmadık mikroorganizmalar ile oluşması ve alışılmadık komplikasyonların görülmesi de dikkate alınmalıdır (9,10). Biz çalışmamızda üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve ciddi enfeksiyon yönünden kliniğimize sık enfeksiyon nedeniyle başvuran hastaları değerlendirdik.

BİY hastalıkları nadir olmakla birlikte son yıllarda gelişmiş ülkelerde sıklığının 1/10000-1/100000 arasında değiştiği kaydedilmektedir (9). Tekrarlayan enfeksiyonlar bu kalıtsal hastalıkların ilk göstergesidir (9). Bu çalışmada sık enfeksiyon ile başvuran hasta verileri değerlendirildiğinde tüm olguların %11.5'inin (n=15) literatüre benzer şekilde BİY tanısı aldığı saptandı. Tekrarlayan enfeksiyonu olan 260 olgulu bir çalışmada olguların 123'ünün sağlıklı (%47.3), 81'inin alerjik (%31.1), 29'unun (%11.1) anatomik ve fonksiyonel anormalliklere sahip olduğu, 27'sinin (%10.5)'de BİY tanısı aldığı rapor edilmiştir (8).

Çocukluk çağında atopi görülme oranı %15-20 olup solunum yollarında kronik inflamasyona neden olarak patojenlerin epitele yapışmasını ve enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. Alerjik rinit ve astımı muhtemel immün yetmezlikten ayırmak zordur (11,12). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak sık enfeksiyon ile başvuran hastaların %30'unda (n=39) atopi, %26.1'inin (n=34)'de ailelerinde atopi saptanmıştır.

Gastroözofageal reflü, trakeobronşiyal yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis, immotil silia sendromu ve konjenital kalp hastalıkları gibi anatomik bozukluklar da tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturabilir (6). Gastroözofageal reflü (GÖR) çocuklarda tekrarlayan aspirasyonun ana nedenidir ve üst solunum yollarında inflamasyonu tetikleyerek enfeksiyon oluşumuna katkıda bulunur (13). Olgularımızın %7.6'sında (n=10) adenoid vejetasyon, %15.3'ünde (n=20) gastroözofageal reflü saptanmıştır.

Tablo II: Sık enfeksiyon geçirme şikayeti ile başvuran hastaların hastaneye yatış sıklığının risk faktörlerine göre logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Değişken	Tekli logistik regresyon			Çoklu logistik regresyon		
	p değeri	Odds oranı	% 95 CI	p değeri	Odds oranı	% 95 CI
Yaş	0.167	1	(0.99-1.0)			
Cinsiyet	0.176	6.6	(0.73-7.42)			
Sigara	0.44*	45.9	(1.24-152)	0.001	18.2	(2.13-34.6)
Akrabalık	0.173	7.8	(0.88-64.3)			
Ailede BİY	0.047*	16.03	(1.16-22.3)			
Ailede Atopi	0.073	14.6	(0.91-46.3)			
Adenoid Vejetasyon	0.999	1	(0.92-1.09)			
Gastroözofageal Reflü	0.096	1.22	(0.82-10.5)			
Kendisinde Atopi	0.037*	9	(1.31-44.5)	<0.001	4.64	(1.24-28.4)
Kreş/Okula Gitme	0.012*	33.4	(2.1-38.7)	0.005	31.7	(2.35-41.0)

*: Sadece işaretli p değerlerine ait değişkenler ile istatistiksel anlamlılık mevcuttur. **BİY:** Birincil immün yetmezlik.

Amerika Birleşik Devletleri'nde sekonder immün yetmezliğe bağlı gelişen tekrarlayan enfeksiyonlar yılda 200.000-1.000.000 kişiyi etkilemektedir. Malnütrisyon, enfeksiyöz hastalıklar (özellikle HIV, konjenital kızamık, EBV ve CMV gibi diğer viral hastalıklar), immünoşüpresif kullanımı, radyasyon, maligniteler, diğer infiltratif hastalıklar (lösemi, lenfomalar, multipiyelom ve metastatik kanser gibi), protein kaybettiren enteropatiler ve travma gibi çevresel faktörler immün sistemde hasara yol açar. Protein-kalori malnütrisyonu, vitamin ve mineral eksiklikleri, özellikle vitamin A, çinko ve selenyum eksiklikleri sekonder immün yetmezliklerin en sık sebeplerindendir. Nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati ve intestinal lenfanjektazi varlığında immünooglobülin kaybı olur (14-16). Ancak hiçbir olgumuzda bu tip bulgular tespit edilmedi.

Tekrarlayan enfeksiyona atipik mikro organizmaların neden olması veya tedaviye direnç olması durumunda immün yetmezlikten şüphe edilmelidir. Ancak hekimlerin BİY hastalıkları hakkında farkındalığının yeterli olmaması, tanıda ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır (17-21). Selektif IgA eksikliği genellikle asemptomatiktir ve toplumda 1/142-1/15000 sıklıkta görülür (22,23). On beş BİY'li olgumuzun sekizinde selektif IgA eksikliği olduğu ve bu olguların 4 yaşından büyük olduğu saptandı. Altıncı aydan sonra IgG'nin normal seviyesinin 2 standart sapma altında olması ve 2-3 yaşa kadar normale dönmesi ve normal B hücre sayısı ile tanımlanan süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH) saptanılan ikinci en sık immün yetmezlik ve takiplerde Ig değerlerinin normal düzeye ulaştığı görüldü (24). Bazı BİY hastalıkları yenidoğan döneminden itibaren bulgu verirken, bazıları adölesan çağa kadar asemptomatik kalabilir (13). Çalışmamızda sık enfeksiyon ile başvuran olguların %59.2'si (n=77) 1-5 yaş aralığındaydı. Bu dönem kreş veya okul başta olmak üzere çocukların kalabalık ortamlarda bulunduğu dönem olup BİY'lerin gözden kaçırılmaması gerekir.

Tek bir organda saptanan enfeksiyon, alerji veya etkilenen organın anatomik veya fonksiyonel anomalilerini gösterirken, farklı organlarda enfeksiyonların varlığı sistemik bir immün fonksiyon bozukluğunu destekler (13). Bu çalışmadaki tüm olgularda yılda 8'den fazla üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmış (%94.6) olup, pnömoni dışında derin doku ve organ enfeksiyonuna rastlanmadı. Olguların %26.1'inin (n=34) hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. İki ve daha fazla risk faktörüne sahip hastalar daha az risk faktörüne sahip hastalar ile kıyaslandığında ÜSYE dışında pnömoni, otit, sinüzit gibi enfeksiyonların anlamlı olarak daha fazla olduğu ($p<0.001$) ve hastaneye yatış oranının da yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Aynı zamanda başvuru esnasında üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden pnömoni öyküleri olgularda daha sıklıkla BİY tanısı konduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu saptanıldı ($p<0.05$).

Pasif sigara maruziyeti üst, alt solunum yolları ve orta kulak enfeksiyonları sıklığında ciddi artışa neden olmaktadır (8). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde pasif sigara

maruziyetinin sık enfeksiyon geçirmede anlamlı olarak etkin olduğu ve hastaneye yatışı 18.2 kat artırdığı saptanmıştır.

Atopi solunum yolları mukozasında inflamasyonu artırarak enfeksiyona zemin hazırlayıp daha sık enfeksiyon geçirmeye yatkınlık oluşturmaktadır (8). Çalışmamızda kendisinde atopi olan olgularda daha sık enfeksiyon geçirme öyküsü olduğu ve hastaneye yatış riskinin atopisi olmayanlara göre 4.64 kat arttığı saptanmıştır.

Kreşe/okula gitme veya giden kardeşi olma durumunda yaşanan fiziki çevrenin kalabalıklığının artması, hijyen koşullarının etkilenmesi ve karşılaşılan enfeksiyon ajanları farklılığının artışı nedeniyle sık enfeksiyon geçirme olasılığı artmaktadır (8). Çalışmamızda bu risk faktörünü taşıyan olgularda çok daha sık enfeksiyon geçirme öyküsünün olduğu ve hastaneye yatış riskinin bu risk faktörünü taşımayanlara göre 31.7 kat arttığı saptanmıştır.

Türkiye gibi akraba evliliğinin sık olduğu (%25-35) toplumlarda otozomal resesif geçişli BİY hastalıklarının sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir (25). Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, yenidoğan veya erken çocukluk döneminde muhtemel enfeksiyöz nedenlere bağlı sebebi bilinmeyen ölümler ağır kombine immün yetmezlik olasılığını artırır (8,26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada BİY tanısı alan hastalarda akraba evliliği %37.5-%40 oranında saptanmıştır (27,28). Bizim çalışmamızda %15.4 (n=20) olgumuzun anne-baba akrabalığı vardı ve tüm olgularımızın ailede BİY öyküsünün %10.8 (n=14) olguda olduğu saptanmıştır.

İmmün yetmezlik hastalarında ağır BİY'lerde daha belirgin olmak üzere büyüme geriliği görülebilir (28). Bu çalışmaya alınan tüm olgularda sendromik görünüm veya büyüme ve gelişme geriliği gözlenmedi.

SONUÇ

Sık enfeksiyon ile başvuran çocuk hastalarda dikkatli öykü ve fizik muayene ile basit tarama testleri BİY veya diğer risk faktörlerinin ayırımı için önemlidir. Ailelerde ciddi endişe nedeni olan sık enfeksiyon geçirme şikayetinin altında olası birincil immün yetmezliklerle birlikte birçok risk faktörünün de rol alabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle pasif sigara maruziyeti olan, kreşe veya okula gitme/giden kardeşi olma, ailede ve kendisinde atopi öyküsü olan çocuklarda immün yetmezlik olmasa bile enfeksiyon geçirme sıklığının normalden çok fazla olacağı akılda tutulmalıdır. BİY şüphesi olan olguların erken tanısı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Buckley R. Evaluation of suspected Immuno deficiency. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:715-22.

2. Paul ME, Shearer WT. The child who has recurrent infection. *Immunol Aller Clin North Am* 1999;19:423-33.
3. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V; MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:505-12.
4. Kilic SS. Recurrent respiratory tract infection. In: *Recent Advances in Pediatrics*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2004;1-18.
5. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID 2015.
6. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:129-40.
7. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull* 2002;61:115-32.
8. Asghar A, Hassan A, Payam M, Nima R. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11:89-109.
9. Oliveira B, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immuno deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:297-305.
10. Campbell H. Acute respiratory infection: A global challenge. *Arch Dis Child* 1995;73:281-3.
11. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:520-9.
12. Mucha SM, Baroody FM. Relation ships between atopy and bacterial infections. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:232-7.
13. Khorasani EN, Fallahi GH, Mansouri F, Rezaei N. The effect of omeprazole on asthmatic adolescents with gastroesophageal reflux disease. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:517-20.
14. Chinen J, Shearer WT. Secondary immuno deficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:195-203.
15. Kolesnikov AP, Khabarov AS, Kozlov VA. Diagnosis and differentiated treatment of secondary immuno deficiencies. *Ter Arkh* 2001;73:55-9.
16. Gibbons T, Fuchs GJ. Chronic enteropathy: Clinical aspects. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:89-101.
17. Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N, Yeganeh M, Movahedi M, Gharagolou M, et al. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *J Trop Pediatr* 2007;53:32-8.
18. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immuno deficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immuno deficiency. *Front Immun* 2011;2:54.
19. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immuno deficiency diseases in Egyptian children: A single-center study. *J Clin Immunol* 2009;29:343-51.
20. Al-Herz W. Primary immuno deficiency disorders in Kuwait: First report from Kuwait National Primary Immuno deficiency Registry (2004-2006). *J Clin Immunol* 2008; 28:186-93.
21. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-8.
22. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: First report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol* 1998;18:368-71.
23. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009;133:78-85.
24. Kilic SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50.
25. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immuno deficiency diseases in Turkey-two center study. *J Clin Immunol* 2012;5:1007-14.
26. Rezaei N, Mohammadinejad P, Aghamohammadi A. The demographics of primary immuno deficiency diseases across the unique ethnic groups in Iran, and approaches to diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:24-32.
27. Kutukculer N, Aksu G. Frequency of primary immun deficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in Turkey (480 cases). XII th Meeting of the European Society for Immuno deficiencies (ESID). Budapest, Hungary 2006;4-7:229.
28. Reisli İ, Karaarslan S. Primer immün yetersizlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi (uzmanlık tezi). Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, 2007.

Pleural Empyema and Fibrinolytic Therapy in Children: A Single Center Experience

Çocuklarda Plevral Ampiyem ve Fibrinolitik Tedavi: Tek Merkez Deneyimi

● Saliha KANIK YÜKSEK¹, ● Belgin GÜLHAN¹, ● Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY¹, ● Hasan TEZER¹,
● Gülşah BAYRAM ILIKAN², ● Güzin CİNEL³, ● Can İhsan ÖZTORUN⁴, ● Süleyman Arif BOSTANCI⁴,
● Vildan Selin ŞAHİN⁴, ● Emrah ŞENEL⁴

¹ Health Sciences University, Ankara Hematology Oncology Children's Training and Research Hospital, Pediatric Infectious Disease Department, Ankara, Turkey

² Health Sciences University, Ankara Hematology Oncology Children's Training and Research Hospital, Interventional Radiology Unit, Ankara, Turkey

³ Health Sciences University, Ankara Hematology Oncology Children's Training and Research Hospital, Pediatric Pulmonology Department, Ankara, Turkey

⁴ Health Sciences University, Ankara Hematology Oncology Children's Training and Research Hospital, Pediatric Surgery Department, Ankara, Turkey

The study was presented as a poster presentation at the 10th National Congress of Child Infectious Diseases (5-9 April 2017, Antalya).



ABSTRACT

Objective: Pleural empyema (PE) is a serious complication of pneumonia and continues to be an important problem. Different treatment approaches are remarkable in many reports, but these do not provide strong evidence for ideal treatment. In this study, we aimed to evaluate our approach to the patients diagnosed as PE, and to demonstrate the experience of our center in the shadow of the not fully seated treatment approach in previously published studies.

Material and Methods: This is a retrospective study of 48 patients aged between 1-17 years from January 2011 to December 2016 in one center. Pre-admission status, risks and treatments of the patients, clinical and laboratory findings on admission, selected treatment approaches, especially the fibrinolytic therapy, and complications were evaluated.

Results: Tube thoracostomy was performed in 43/48 (89.6%). Patients treated with fibrinolytic therapy was 22 (45.8%) and the mean dose was 5.18 ± 2.59 (1-9) in total. Fibrinolytic therapy was significantly higher in PE stage (II) than the other stages ($p = 0.001$). Intensive care need was 20.8% ($n = 10$) while total hospital stay was 23.58 ± 8.69 (3-47) days. Surgical intervention were required in five (10.4%) patients. There was no significant relationship between the operation and fibrinolytic treatment status of patients. The complication rate was 41.6% in total.

Conclusion: The therapeutic approach to PE in children is not standardized. As a result, each center seems to prefer applying its own treatment approach, considering previous experiences and results, like in our center.

Key Words: Children, Empyema, Fibrinolytic therapy, Pleural

ÖZ

Amaç: Plevral ampiyem (PA) pnömoninin ciddi bir komplikasyonudur ve önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Farklı tedavi yaklaşımları yayımlanmış birçok raporda dikkat çekicidir, ancak ideal tedavi için güçlü kanıt sağlamamaktadır. Bu çalışmada, PA tanısı alan hastalara yaklaşımımızı değerlendirmeyi ve daha önce yayınlanmış çalışmalarda tam oturmamış tedavi yaklaşımı gölgesinde merkezimizin deneyimini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2011-Aralık 2016 tarihleri arasında tek merkezde izlenen 1-17 yaşları arasındaki 48 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. Hastaların başvuru öncesi durumları, riskleri ve tedavileri, başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları, seçilmiş tedavi yaklaşımları, özellikle fibrinolitik tedavi ve komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüp torakostomi 43/48 (% 89.6) hastaya uygulandı. Fibrinolitik tedavi ile tedavi edilen hastaların sayısı 22 (% 45.8) ve ortalama doz toplamda 5.18 ± 2.59 (1-9)'du. Fibrinolitik tedavi PA evre II'de diğer evrelere göre anlamlı derecede

yüksekti ($p = 0.001$). Yoğun bakım ihtiyacı % 20.8 ($n = 10$) iken toplam hastanede kalış süresi 23.58 ± 8.69 (3-47) gündü. Beş hastada (% 10.4) cerrahi girişim gerekli oldu. Ameliyat ile hastaların fibrinolitik tedavi durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Komplikasyon oranı toplamda % 41.6'dı.

Sonuç: Çocuklarda PA'da tedavi yaklaşımı standardize edilmemiştir. Sonuç olarak, her merkez bizim merkezimizde olduğu gibi önceki deneyimleri ve sonuçları göz önünde bulundurarak kendi tedavi yaklaşımını uygulamayı tercih ediyor gibi görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar, Ampiyem, Fibrinolitik tedavi, Plevral

INTRODUCTION

Pleural empyema (PE) characterized by pus and bacteria in the pleural space, is a serious complication of pneumonia, and continues to be an important problem in the world despite the significant decline in pneumonia-related mortality and morbidity in recent years (1, 2). The incidence of PE is rising in both developed and developing countries in both adults and pediatric populations, and this data was supported by studies from many countries, even it has also been reported in a study from Scotland that the frequency has increased almost 10 times since 1998 (2-4). PE may be very difficult to treat for clinicians due to the lack of easy resorption with antibiotics and frequent drainage requirements, and also the possibility of progressing to more severe complications such as necrosis, cavitation, or fistulas in the thoracic cavity (5).

Different treatment approaches, including antibiotics alone or in combination with chest drain placement and surgical approaches, are remarkable in many reports of different centers, but do not provide strong evidence in establishing the ideal treatment of PE (5,6). Thoracentesis, tube thoracostomy, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), thoracotomy, open drainage can be used in the drainage of infected liquid as well as fibrinolytic treatment can be applied in order to maximize expansion in the lung and to increase the fluidity of the pus (5-7). However, there is no consensus on 'which treatment approach should be followed in which stage in which patient'. While VATS is expressed as the gold standard for operative approach by some authors due to the minimally invasive procedures and low morbidity, infusion of fibrinolytic solutions to the intrapleural space has been shown quite effective in fibrin dissolution and treatment in multiple studies (8-13). But, there is no consensus on the application of fibrinolytic therapy in terms of age, dose, number of applications and duration. As a consequence of all of these, the approach to the patient with PE is usually shaped by the previous experience of the clinician and the center. In this study, we aimed to evaluate our approach to the PE diagnosed patients and to demonstrate the experience of our center, in the shadow of the not fully seated treatment approach in previously published studies.

MATERIAL and METHODS

Forty-eight children diagnosed with PE from January 2011 to December 2016 in Ankara Hematology Oncology Children's

Training and Research Hospital were retrospectively examined. The descriptive characteristics of the patients such as age and gender, the history and season they were diagnosed with, and the risk factors (the immunization status, the histories of pneumonia and hospitalization, and underlying disease) were recorded. Complaints on admission, total symptom duration prior to admission, antibiotic use and duration before admission, and physical examination findings were evaluated. Laboratory studies on admission (hemogram, liver and kidney function tests, C reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, blood culture), pleural fluid analysis (pH, density, glucose, protein, LDH, cell count, Gram and Giemsa smears, and culture), and imaging (x-ray, ultrasonography [USG] and computed tomography [CT] of thorax) findings were recorded. Transudate and exudate separation of pleural fluid were performed according to the Light criterias, and especially LDH, glucose, density and pH values. Macroscopically purulent appearance, or positive Gram stain/culture, or pleural fluids with if pH <7.2, LDH >1000 IU/L, and glucose <40 mg/dL, were interpreted as PE (14,15). The classification of the PE on admission was made as; stage (I) exudative (clear fluid with a low white cell count, normal pH and low LDH [< 1000 IU/L]), stage (II) fibrinopurulent (increased white cell count, low pH [< 7.2], high LDH [> 1000 IU/L] with fibrin deposition leading to septation and loculation), stage (III) organised (thick, non-elastic pleural peels) (16). Treatment approaches; duration of antibiotics (parenteral and peroral), chest tube drainage (if applied) and duration, type of fibrinolytic treatment (if applied) with number of doses and duration, and type of operation (if applied) were evaluated. Length of hospital stay, complications, and need of intensive care were recorded. The data were compared both within themselves and according to the PE stage.

The applications of closed chest tube drainage were performed by the interventional radiology and pediatric surgery departments. For the patients scheduled to receive fibrinolytic therapy, a pigtail catheter (Cook Critical Care; Cook Incorporated; Bloomington, IN) was inserted by the department of interventional radiology. A 16-20F silicone tube thoracostomy catheter was fitted to the patients who had to undergo urgent intervention or who were not scheduled to receive fibrinolytic therapy, by pediatric surgery department. The size of tubes were determined according to the patient size and difficulty of debridement. Chest tubes were removed when there was no sign of any air leakage and drainage output was less than 1-2 mL / kg per day for last 24h. Ultrasonography was performed before the procedure to confirm that the fluid is not loculated or the drain is not blocked.

Our indications for fibrinolytic treatment, in patients without a contraindication, included the presence of septations or loculations identified by imaging or a pleural sampling compatible with stage (II) or over PE. Intrapleural fibrinolytic doses were administered in follows; tissue plasminogen activator (tPA) 0.1 mg/kg with a maximum of 3 mg mixed in 10–30 mL of normal saline with 60-minute dwell time (the patient is positioned within the time the tube is closed) and maximum 9 doses (every 8 hr, daily 1-3 doses), urokinase 10000 units in 10 mL of normal saline for children <1 year old and 40000 units in 40 mL of normal saline for children >1 year old with 4-hour dwell time and maximum dose of 6 (every 12 hr, daily 1-2 doses), and streptokinase 15 000 U /kg in 50 mL of normal saline with 2-hour dwell time and maximum doses of 3-5 (every 24 hr, daily 1 dose) (17-19).

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2009). Continuous variables were specified as arithmetical means with standard deviations (SD). While numerical data were compared between the two groups, t-test was applied to the normal distributions in independent groups, and Mann Whitney U test was applied to those who did not normally disperse. Qualitative variables were compared with chi-square or Fisher's exact test. Normal distribution suitability was audited with Shapiro Wilk's test and histograms. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

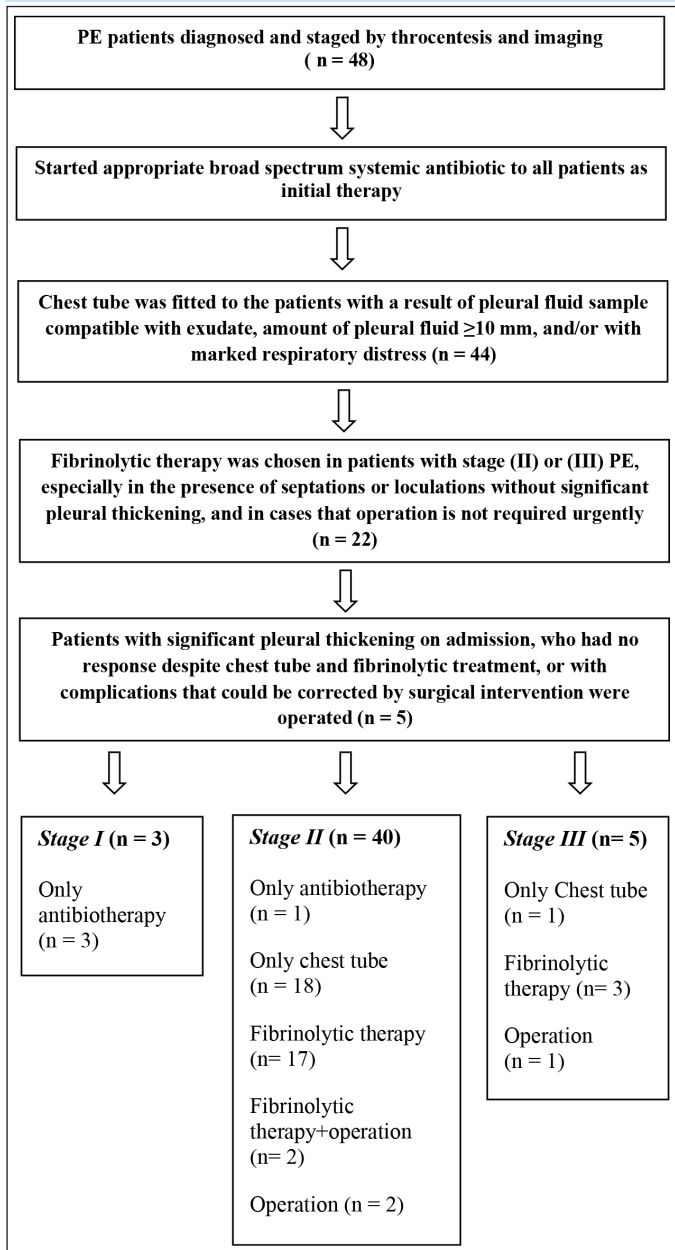
Important descriptive informations of the patients is listed in Table I. No significant difference was found between PE stages according to past hospitalization history ($p = 0.593$), immunization status ($p = 0.876$), history of pneumonia ($p = 0.762$), and underlying disease ($p = 0.627$).

Chest x-ray and thorax USG were applied to all patients, but thoracic CT were required in 52% ($n = 25$). The presence of pleural septa in thorax USG was determined in 31 (64.6%) patients. Laboratory results on admission were also listed in Table I. Positivity in blood culture was 8.3% ($n = 4$), whereas 12.5% ($n = 6$) in pleural fluid culture. All of the microorganisms that were yielded in the blood were *Streptococcus pneumoniae*, while the distribution of microorganisms in pleural fluid culture were *S. pneumoniae* ($n = 3$), α -hemolytic streptococcus ($n = 2$) and *Shewanella putrefaci* ($n = 1$). Comorbid diseases detected during follow-up of the patients are immunodeficiency ($n=3$), tuberculosis ($n=2$), and influenza ($n=1$). Tube thoracostomy was performed in 89.6% ($n = 43$) patients and with a mean duration of 10.72 ± 5.67 (2-26) days. Chest tube was fitted by interventional radiology to 18 (41.8%) patients and by pediatric surgery to 25 (58.2%) patients. The chest tube of four patients with tube catheter insertion was replaced with a pigtail catheter to administer fibrinolytic therapy. The chest tube of six patients

Table I: Descriptive informations, risk factors and laboratory results of the patients on admission.

Descriptives	Value
Age (year)	6.52 ± 4.71 (1-17)*
Gender	
Male	25 (52.1) [†]
Female	23 (47.9) [†]
Immunization status	
Pneumococcal vaccine	25 (52) [†]
H. influenzae type b vaccine	25 (52) [†]
Tuberculosis vaccine	46 (95.7) [†]
Previous history of pneumonia	2 (4.2) [†]
Hospitalization for any reason	4 (8.3) [†]
Underlying chronic disease	6 (12.8) [†]
Antibiotic usage rate	30 (62.4) [†]
Symptom duration before admission (day)	8.48 ± 6.74 (2-30)*
Duration of antibiotic usage (day)	6.61 ± 4.7 (1-21)*
Laboratory results on admission	
White blood cell count ($10^3/\mu\text{L}$)	18 ± 7.2 (5.4-33.6)*
Hemoglobin (g/dL)	11.2 ± 1.6 (8.2-15.2)*
Platelets ($10^3/\mu\text{L}$)	399 ± 17.1 (115-969)*
C-reactive protein (mg/dL)	21.94 ± 12.4 (1.29-48.74)*
Erythrocyte sedimentation rate(mm/hr)	87.3 ± 17.83 (37-118)*
Dysfunction in renal tests	3 (6.25) [†]
Impairment in transaminases	8 (16.6) [†]
Hyponatremia	17 (35.4) [†]

*Mean $\pm$ SD, [†]n(%)

Table II: Algorithm and distribution of the treatment options.

spontaneously dislodged, with most on the pigtail catheter (4/6 patients). The number of patients treated with fibrinolytic therapy (tPA, urokinase or streptokinase) was 22 (45.8%) and the mean dose was 5.18 ± 2.59 (1-9) in total. Distribution of fibrinolytic therapy and the doses were as follows; tPA 90.9% (20/22) and 5.3 ± 2.69 (1-9) doses, urokinase 4.5 % (1/22) and 6 doses, and streptokinase 4.5% (1/22) and 4 doses. Fibrinolytic therapy was significantly higher (19/22 patients) in PE stage (II) than in the other stages ($p = 0.001$).

Mean antibiotherapy durations during follow-up were; parenteral 22.67 ± 8.36 (2-47), followed oral therapy 9.21 ± 3.74 (5-21) and total therapy 28.93 ± 9.56 (2-57) days. Intensive care need was 20.8% ($n = 10$) while total hospital stay was 23.58

± 8.69 (3-47) days. Thoracotomy / decortication or VATS were required in five (10.4%) patients. Three of these patients (for cystectomy in one patient with cyst hydatid, for lung abscess in one patient, and for decortication in one patient) underwent thoracotomy, and two underwent VATS. The algorithm of our center's treatment approach and the distribution of treatment options by stage are summarized in Table II. There was no significant relationship between surgical approach and fibrinolytic treatment status of the patients ($p = 0.747$). The complication rate was 41.6% ($n = 20$) in total. In the fibrinolytic group, this rate was 59.1% ($n = 13$). A significant difference was not found between treatment options in terms of intensive care need ($p = 1$) and complication rates ($p = 0.064$). However, considering the variety of complications, there were significantly more types of complications in patients treated with fibrinolytic therapy ($p = 0.018$). But, when complications only related to fibrinolytic therapy (such as intrapleural bleeding, leakage from the chest tube or severe chest pain during application) were overlooked, there was no difference in the complication variety between the two groups receiving and not receiving fibrinolytic therapy ($p = 0.72$). Disease or treatment related complications and comparison of patients according to fibrinolytic treatment status are listed in Table III.

DISCUSSION

According to the study results, it can be said that PE, which is seen more frequently in children younger than 5 years (1, 4), affects older than 5 years of age children in our center. Since 2008, the conjugate pneumococcal vaccine has been included in the national vaccination schedule of Turkey, and most of the children under the age of 5 in our country are immune to pneumococcus. This may be related to the low pneumococcal immunization rate of children in the study and to the detection of age-average over 5 years. Because the majority of the patients were admitted during stage (II) PE, this study can be considered as a stage (II) PE experience. Our hospital is a reference center for pediatric diseases and the patients are usually referred to us after they are evaluated by centers in the lower stages. Probably most of the patients with stage (I) PE had been examined and treated at the primary referral centers, and then the patients cured without requiring referral to upper center. This procedure explains why the children in the study were mostly in stage (II) PE. Similarly, a long symptom duration, a high antibiotic usage rate, and a long duration of antibiotic use, which are pre-admission findings, are considered as related to the procedure described.

Patients suspected of having PE as a result of history, physical and laboratory findings and direct radiographs deserve further imaging radiologically (3). Ultrasonography is often used at every step of PE because of its ease of accessibility, reliable demonstration of loculations and septations in the thoracic cavity, ease of access and safety in thoracentesis, and safe placement

Table III: Disease- or treatment-related complications.

Complication	%(n)	Patients with fibrinolytic therapy (n = 22) % (n)	Patients without fibrinolytic therapy (n = 26) % (n)
Treatment-related			
Drug eruption	4.16 (2)	0 (0)	7.69 (2)
Antimicrobial bile mud / stone	4.16(2)	9 (2)	0 (0)
Serious chest pain during fibrinolytic application	2.08 (1)	4.54 (1)	0 (0)
Leak from chest tube during/after fibrinolytic application	2.08 (1)	4.54 (1)	1 (0)
Intrapleural bleeding after fibrinolytic application	6.25 (3)	13.6(3)	0 (0)
Bronchopleural fistula	2.08 (1)	0 (0)	3.84 (1)
Pneumothorax	2.08 (1)	4.54(1)	0 (0)
Disease-related			
Pneumotocel	2.08 (1)	9 (2)	0 (0)
Parenchymal giant cyst	2.08 (1)	0 (0)	3.84 (1)
Myocarditis	2.08 (1)	0 (0)	11.5 (3)
Lung abscess	8.33 (4)	4.54 (1)	0 (0)
Relapse	2.08 (1)	4.54 (1)	0 (0)
Death	2.08 (1)	0 (0)	3.84 (1)
Multiple complications (same patient)	10.4 (5)	18.1 (4)	3.84 (1)

and follow-up of chest tubes (1,3,5). Contrast-enhanced thorax CT provide detailed information on parenchymal complications such as a pulmonary abscess, and position of chest drains but it do not predict the stage of the parapneumonic effusion like USG, and necessity of surgical intervention (3,20). Therefore, CT is less frequently used in follow-up of PE than USG (21). Similarly in our center, USG was found to be preferred more frequently in follow-up of PE by clinicians according to CT.

In the study, rates of positive gram smear of pleural fluid, and positive cultures of both pleural fluid and blood were noted fairly low. The high rate and long duration of antibiotic usage before admission to our center were thought to be related with culture and smear negativities. Despite the introduction of the pneumococcal vaccines in many countries, *S. pneumoniae* remains the most common etiology of pediatric PE (3, 22). In accordance with this fact, the most frequently detected microorganism was *S. pneumoniae* in our study, despite the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine routinely administered in our national vaccination schedule. Underlying conditions such as congenital anomalies, immunodeficiencies or more rare infections, that PE can be accompanied, should be kept in mind and investigated in suspected cases (23). Comorbid diseases such as immunodeficiency and pulmoner tuberculosis were detected in some of our patients that were suspected and examined.

The principal aim of PE treatment to control the infection is to remove the infected material as in all locale infections. One-time or recurring evacuations by thoracentesis, or long-term drainage method by a tube-catheter are frequently used for this

purpose (10, 11). Because of high re-intervention rates recurrent thoracentesis is rarely preferred, and tube drainage is now more commonly used method considering similar complication rates, effectivity and lengths of stay (24). Recurrent thoracentesis is not preferred by our center and tube thoracotomy is performed at a high rate of 90%. Since the tube thoracostomy method is more preferred, the main issue is the correct catheter size. The reason of the controversy is the fear that small diameter catheters will be easily blocked due to dense pus or septations, and will not provide adequate drainage. Indeed, the need for regular flushing of the drain is expected to be high due to the possibility of occlusion in small diameter catheters (25). Due to the fact that this concern has not been formally proven, historically large-scale catheterization has begun to slip towards the use of smaller-size catheters. Even in some studies, no significant differences were found in the in terms of chest tube catheter size and outcomes of the patients (26, 27). Although there is still no consensus for optimal tube size, smaller guide-wire-inserted chest tubes has been proposed in the initial PE treatment choice because of less pain and improved patient comfort (15, 28). Use of small-size tubes is recommended that has been shown to be more effective with fibrinolytic application, when loculated and septated PE is concerned (29). In the case of a clinical instability or a condition requiring urgency, large-size catheters were applied to patients, in our center. On the general tendency, we preferred small-diameter catheter insertion when urgent intervention or operation are not requiring, and fibrinolytic therapy is going to be prescribed. We think that follow-up of the PE patients with a small diameter catheter is the ideal method

in the pediatric patient group, because of reducing the pain as much as possible and allowing children to be mobile easily. In relation to the comfort provided, it was seen that the small-size tubes were spontaneous dislodged more due to the ease of movement for children, in our study. The possibility of blockage and kinking seems to be the most important disadvantages for small-size tubes. These problems will be less likely to occur with regular flushing and careful follow-up (25). In our series these two complications were not observed in any patient.

Fibrinolytics break down the fibrin, which is a result of the inflammatory reaction in the pleural space in empyema and increases fluidity of the pus and facilitates drainage (17). Fibrinolytic therapy has been shown to be superior to chest tube drainage alone in many studies (10, 12, 13). The common fibrinolytic drugs are urokinase, streptokinase and tPA, in clinical practice (7, 11, 12). There is no evidence that any one of these fibrinolytics are more effective than another, and this situation is mentioned in the guidelines (12,15). In some studies with no strong evidence, urokinase was found more effective in relieving pleural thickening and in drainage than tPA, interestingly (7). The use of fibrinolytics in early fibrinopurulent phase was found more effective (12,13). For example, a controlled study of Maskell et al that fibrinolytic therapy were applied in the late phase was showed no significant improvement in PE with intrapleural streptokinase administration (26). In our study, patients were treated with fibrinolytic therapy at an early stage of PE (stage II). Fibrinolytics have been reported to cause fever, pleural pain, bleeding or allergic reactions. The contraindications of intrapleural fibrinolytic administration are not clearly defined, other than a previously known allergy to fibrinolytics (7,12). The most common allergic reactions are observed with streptokinase, and less than the others with urokinase (26). It has been reported that streptokinase does not cause systemic fibrinolysis, local hemorrhage and change in any index of coagulation after intrapleural single dose or cumulative dose administration (1,7). In our study, fibrinolytic-related complications including serious chest pain during application in one patient, leaking from chest tube during / after application in one patient, intrapleural bleeding after application in three patients and bronchopleural fistula in one patient have been observed. Prolong fibrinolytic treatment is considered critically because of the bleeding possibility and the discussions on the potential for bronchopleural fistula opening (3,7). We treated our patients with short-term fibrinolytic therapy (no more than nine doses).

Another effective drainage method is thoracoscopy in poorly drained or localized PE (9). Thoracoscopy removes pleural loculations with blunt and sharp dissections, and simultaneous biopsy or decortication can be performed if necessary (10). Good clinical results can be obtained when applied in early stage with VATS which is a safe and effective method (8). In a review in 2010, Scarci et al. (30) claimed that early VATS (or thoracotomy if VATS is not possible) leads shorter hospitalisation stay. Thoracotomy is major thoracic surgery that is not recommended in impaired

or deprived patients. All fibrous tissue on the visceral pleura, thickened parietal pleura, all debris in the pleural space and pus are cleared, so the underlying lung becomes expansive (10,11). Generally, VATS is the preferred method as it is equally effective but less invasive than thoracotomy. But in about 20% of patient, VATS is inadequate and conversion to thoracotomy may be required (11). The role of primary surgical treatment in PE is unclear. In fairly limited randomized controlled trials, any evidence to support a better clinical outcome or any therapeutic differences from VATS compared to fibrinolytic therapy were not determined in children with PE, except the higher procedure cost with VATS (18, 31). There are also studies that emphasize that intrapleural fibrinolytic therapy should be avoided, due to the ineffectivity in reducing mortality, in the need for surgical drainage, or in the length of the hospital stay (26). Preference tends to vary center to center, and surgical intervention usually occurs after a failed medical treatment or with late stages, like our center (29,30). Because we have selected patients in terms of treatment approach, fibrinolytic therapy was given to the patients who are also likely to go to surgery, in early stages. For this reason, the chances of our patients going to the operation reduced, and the only patients who were admitted late stages or who had failed medical treatment (antibiotic or fibrinolytic) were operated.

This study has some limitations. Our study is not a population-based and multi-center study so it is inadequate for providing extensive results. Also, it is impossible to compare treatment methods, because the treatment of the cases is based on the clinician's decisions and preferences. Similarly, most statistical comparisons are underpowered related to small number of cases.

Given all treatment modalities, the only unchanging and definitive treatment approach in PE is the necessity of starting appropriate broad spectrum systemic antibiotics without delay (15). Multidisciplinary approach involving infectious diseases, pulmonology, radiology and surgery clinics should also be remembered in the ongoing dynamic process. The guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America stated that the choice of drainage procedure depends on local expertise in infants and children older than 3 months of age. Because, all drainage methods (chest thoracostomy, tube drainage with the addition of fibrinolytic agents, and VATS) have been demonstrated to be effective, and are associated with decreased morbidity compared with chest tube drainage alone. Placement of a chest tube without fibrinolytic agents was suggested as the first treatment option in the absence of septation and loculation (32). According to the British Thoracic Society guideline for children, intrapleural fibrinolytics are recognized to shorten hospital stay and are recommended for any complicated PE (thick fluid with loculations) or empyema (overt pus). If medical treatment and drainage methods are inadequate, or if the sepsis continues with the persisting pleural collection early surgical approach should be considered. In symptomatic patients, thoracotomy and decortication may require in organised empyema (33).

But, it is noted that there is no indication for the routine use of intrapleural fibrinolytics by adult guideline of British Thoracic Society for pleural infection (15).

CONCLUSION

The therapeutic approach to PE in children is not standardized, and available studies and guidelines are generally based on consensus opinions because of inadequate evidence. Variations in management of PE are clearly visible. As well as the general management, the individual necessity, timing, duration and results of each treatment approach are still being questioned. As a result, each center seems to prefer to apply its own treatment approach, considering previous experiences and results, like in our center. Therefore, the goal of this study is to contribute to the literature and improve the knowledge about this issue by presenting the results of our treatment approach rather than providing a definite approach model and a clear algorithm in the treatment

Acknowledgements: None

Funding: None

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interests relevant to this article.

REFERENCES

1. Sahn SA. Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. *Clin Infect Dis* 2007;45:1480-6.
2. Roxburgh CS, Youngson GG, Townend JA, Turner SW. Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. *Arch Dis Child* 2008; 93:316-8.
3. Brims FJ, Lansley SM, Waterer GW, Lee YC. Empyema thoracis: new insights into an old disease. *Eur Respir Rev* 2010;19:220-8.
4. Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax* 2006;61:179.
5. Satish B, Bunker M, Seddon P. Management of thoracic empyema in childhood: does the pleural thickening matter? *Arch Dis Child* 2003;88:918-21.
6. Rahman NM, Davies RJO. Effusions from infections: parapneumonic effusion and empyema. In Light RW, Lee YCG (eds). *Textbook of Pleural Disease*. London: Hodder Arnold, 2008:341-66.
7. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. *Radiology* 2003;228:370-8.
8. Wurnig PN, Wittmer V, Pridun NS, Hollaus PH. Video-assisted thoracic surgery for pleural empyema. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:309-13.
9. Hope WW, Bolton WD, Stephenson JE. The utility and timing of surgical intervention for parapneumonic empyema in the era of video-assisted thoracoscopy. *Am Surg* 2005; 71:512-4.
10. Coote N, Kay E, Coote N. Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001956.
11. Gates RL, Hogan M, Weinstein S, Arca MJ. Drainage, fibrinolytics, or surgery: a comparison of treatment options in pediatric empyema. *J Pediatr Surg* 2004;39:1638-42.
12. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athanassiadi K, Skottis I, Lioulas A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:599-603.
13. Ekingen G, Guvenc BH, Sozubir S, Tuzlaci A, Senel U. Fibrinolytic treatment of complicated pediatric thoracic empyemas with intrapleural streptokinase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:503-7.
14. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
15. Davies HE, Davies RJ, Davies CW. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65:ii41-53.
16. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997;10:1150-6.
17. Hawkins JA, Scaife ES, Hillman ND, Feola GP. Current treatment of pediatric empyema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:196-200.
18. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, van Doorn C, Cairns J, Stanojevic S, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:221-7.
19. Yao CT, Wu JM, Liu CC, Wu MH, Chuang HY, Wang JN. Treatment of complicated parapneumonic pleural effusion with intrapleural streptokinase in children. *Chest* 2004;125:566-71.
20. Calder A, Owens CM. Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children. *Pediatr Radiol* 2009;39:527-37.
21. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000;55:542-7.
22. Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester GG. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:879-910.
23. Langley JM, Kellner JD, Solomon N, Robinson JL, Le Saux N, McDonald J, et al. Empyema associated with community-acquired pneumonia: a Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 2008;8:129.
24. Mitri RK, Brown SD, Zurawski D, Chung KY, Konez O, Burrows PE, et al. Outcomes of primary image guided drainage of parapneumonic effusions in children. *Pediatrics* 2002;110:e37.
25. Horsley A, Jones L, White J, Henry M. Efficacy and complications of small-bore, wire-guided chest drains. *Chest* 2006;130:1857-63.
26. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865-74.
27. Lin CH, Lin WC, Chang JS. Comparison of pigtail catheter with chest tube for drainage of parapneumonic effusion in children. *Pediatr Neonatol* 2011;52:337-41.
28. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, Hedley EL, Nunn AJ, Gleeson FV, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest* 2010;137:536-43.
29. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, et al. APSA Outcomes and Clinical Trials Committee, 2011-2012. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg* 2012;47:2101-10.

30. Scarci M, Zahid I, Billé A, Routledge T. Is video-assisted thoracoscopic surgery the best treatment for paediatric pleural empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:70-6.
31. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, Keckler SJ, Harrison C, Jackson MA, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg* 2009;44:106-1.
32. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:617-30.
33. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60:i1-21.

Obez Çocuklarda D Vitamini Düzeylerinin İnsülin Direnci ve Hepatosteatoz ile İlişkisi

The Relation of Vitamin D Levels to Insulin Resistance and Hepatosteatoz in Obese Children

Eda MENGEN, Pınar KOCAAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Son zamanlarda yaygınlaşan obezite sorunu ile birlikte çocuklarda, D vitamini eksikliğinin de daha sık olduğu saptanmıştır. Çalışmada obez çocuklarda, insülin direnci ve hepatosteatoz ile D vitamini arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran yaşları 3-18 arası hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi (VKİ) 95 persentil üzerinde olan çocuk ve adolesan olgular çalışmaya dahil edildi. Serum 25(OH) vitamin D düzeylerine göre; 25 (OH) vitamin D konsantrasyonu < 12 ng/ml (< 30 nmol/L) altında olması eksiklik, 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L) arasında olması yetersizlik ve > 20 ng/ml (>50 nmol/L) olması yeterlilik olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmada 212'si (%59.6) kız olmak üzere toplam 356 hastanın dosya kaydı verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş ortalamaları 12.3±3.26 yıl (3.11-18.0), VKİ SDS ortalaması 2.47±0.69 (1.66-8.32)'di. Hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması 12.54±5.23 ng/ml, HOMA-IR ortalaması 3.45±2.31 (0.44-18.9)'du. D vitamini eksikliği kızlarda (%55.2), erkeklerde (%38.9) daha sık görülmekteydi (p=0.003). D vitamini eksikliği insülin direnci olanlarda (%58.4), insülin direnci olmayan gruba göre (%43.3) daha sık görülmekteydi (p=0.007).

Sonuç: Çalışma özellikle, insülin direnci ve/veya hepatosteatozu olan obez hastalarda anlamlı derecede düşük D vitamini seviyeleri olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz sonuçların doğrulanması için ileriye yönelik, geniş serili ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: D vitamini, Hepatosteatoz, İnsülin direnci, Obezite

ABSTRACT

Objective: It has recently been revealed that vitamin D deficiency is becoming more common in children together with the widespread problem of obesity. The aim of this study was to evaluate the relationship between insulin resistance and hepatosteatoz and vitamin D in obese children.

Material and Methods: The medical records of patients aged 3-18 years who presented to the Pediatric Endocrinology Clinic of the Department of Health Sciences University, Ankara Children's Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital were evaluated retrospectively. Children and adolescents with a body mass index (BMI) greater than the 95th percentile by age and sex were included in the study. Vitamin D deficiency was defined as a serum 25-hydroxy-vitamin D (25-(OH)D) level below <12 ng/ml (<30 nmol/L), vitamin D insufficiency as a 25-(OH)D level of 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L) and the normal vitamin D level as >20 ng/ml (>50 nmol/L).

Results: A total of 356 patients, including 212 (59.6%) girls, were reached in the study. The mean age of the patients was 12.3 ± 3.26 years (3.11-18.0) and the mean BMI SDS was 2.47 ± 0.69 (1.66-8.32). The mean 25 (OH) vitamin D level was 12.54 ± 5.23 ng/ml and the mean HOMA-IR was 3.45 ± 2.31 (0.44-18.9). Vitamin D deficiency was more frequent in females (55.2%) than in males (38.9%) (p = 0.003). Vitamin D deficiency was more frequent in patients with insulin resistance (58.4%) than in patients without insulin resistance (43.3%) (p = 0.007).

Conclusion: This study has shown in particular that significantly low vitamin D levels are present in obese patients with insulin resistance and/or hepatosteatoz. There is a need for forward-looking, large-scale and long-term studies to verify our results.

Key Words: Vitamin D, Hepatosteatoz, Insulin resistance, Obesity

GİRİŞ

D vitamini yetersizliği, dünya çapında yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmıştır ve tüm yaş gruplarında en sık teşhis edilmemiş besin yetersizliklerinden biridir. Kanda en fazla bulunan fraksiyon 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] metabolitidir, organizmadaki D vitaminin durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir.

Uzun yıllar D vitamini eksikliği “rikets” ile birlikte anılsa da uzun süreli yetersiz D vitamini seviyeleri, iskelet dışı sağlık sonuçlarıyla da ilişkilidir. Günümüzde diyabet, kanser ve bazı otoimmün hastalıklarla D vitamini eksikliği arasında bir ilişkinin olabileceğini bildiren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Deneysel çalışmalarda D vitaminin anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, pro-apoptotik ve immüno-modülasyon gibi kemik dokusu dışında da etkilerinin olduğu tanımlanmıştır (1-3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar; D vitaminin [25(OH)D], obezitenin de dahil olduğu pek çok kronik hastalığın etiyolojisinde rolü olduğuna işaret etmekte ve 25(OH) vitamin D eksikliğinin, Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (4-9). Ayrıca aşırı kilolu ve obez bireylerdeki 25(OH) vitamin D seviyelerinin normal kilolulara nazaran daha düşük olduğu da belirtilmektedir (10-12).

Her ne kadar coğrafi konumu itibarıyla yeterli güneş alan bir iklim kuşağında yer alıyor olsa da, ülkemizdeki çocuk popülasyonun 25(OH) vitamin D düzeyini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmanın amacı, obez çocuklarda D vitamini düzeyleri ile insülin direnci, vücut kitle indeksi ve hepatosteatoz ile D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran yaşları 3-18 arası hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Serum 25(OH)D düzeyleri bakılmış olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi (VKİ) 95 persentil üzerinde olan çocuk ve adölesan olgular çalışmaya dahil edildi. Eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Obeziteye neden olacak ilaç alanlar, antiepileptik ajan kullananlar, vitamin D replasman tedavisi kullananlar, karaciğer yağlanmasına yol açan primer karaciğer hastalığı olanlar, sendromik ya da endokrinolojik bir hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Ağırlık ölçümü ince giysilerle ve ayakbabsız olarak, elektronik tartı (SECA dijital tartı, 0.1 kg ölçüme duyarlı) ile yapıldı. Boy ölçümleri için, ayakta dik pozisyonda, çıplak ayak ile ayaklar bitişik ve paralel, omuz ve gluteal bölge duvara temas edecek şekilde Harpenden stadiometresi (0.1 cm ölçüme duyarlı) ile yapıldı. Boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak olguların vücut

kitle indeksleri (VKİ) [Ağırlık (kg)/ Boy² (m²)] hesaplandı. VKİ'leri 95. Persentil ve üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi. VKİ persentil değerleri olarak Türk çocukları için belirlenmiş olan persentil eğrileri kullanıldı (13).

Tüm olguların rutin fizik muayeneleri yapıldı. Olguların Taner evreleme sistemi kullanılarak puberte evrelemeleri yapıldı. Kızlarda meme gelişiminin evre 2, erkeklerde testis volümünün 4 ml olarak saptanması puberte başlangıcı olarak kabul edildi (14,15).

Kan örnekleri en az 12 saatlik açlığı takiben venöz yolla alındı. Alınan bu kanlardan Açlık Kan Şekeri (AKŞ), açlık insülin, Lipit profili (Total Kolesterol, LDL Kolesterol, VLDL Kolesterol, HDL Kolesterol, Trigliserit), TSH, serbest T4 çalışıldı. Serum glukoz ve lipid profili ölçümü Roche modüler sistem/integra 800 cihazı ve kiti ile yapıldı. İnsülin direnci, The Homeostasis Model Assessment of fasting insulin resistance (HOMA-IR); açlık plazma glukozu (APG) (mmol/L) X Açlık İnsülin (mIU/mL) / 22.5 formülü kullanılarak hesaplandı. HOMA-IR cut-off değerleri prepubertal hastalarda 2.5 ve pubertal hastalarda dört olarak alındı (16).

Hepatosteatoz, radyoloji kliniğimizdeki Toshiba Xario İ Style ultrason cihazı kullanılarak üst abdomen ultrason ile değerlendirildi. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik özelliklerine göre Grade 1, 2 ve 3 olarak derecelendirilmesi yapıldı (17,18).

Çalışma, Helsinki Bildirgesine dayanan ilkeler baz alınarak etik kurallara uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışmanın resmi rızası gerekmemektedir çünkü rutin bir değerlendirmenin bir parçası olarak toplanan verilerle sınırlıdır.

Serum 25(OH) vitamin D düzeylerine göre; 25 (OH) vitamin D konsantrasyonu < 12 ng/ml (< 30 nmol/L) altında olması eksiklik, 12–20 ng/ml (30–50 nmol/L) arasında olması yetersizlik ve > 20 ng/ml (>50 nmol/L) olması yeterlilik olarak sınıflandırıldı (19).

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. İki grup içinde sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 144 (%40.4) erkek, 212 (%59.6) kız olmak üzere toplam 356 hastanın dosya kaydı verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş ortalamaları 12.3±3.3 yıl (3.11-18.0), VKİ ortalaması 28.73±4.64 kg/m² (19.9-46.2), 2.47±0.69 SDS (1.66-8.32)'di. Hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması

12.54±5.23 ng/ml, HOMA-IR ortalaması 3.45±2.31 (0.44-18.9)'du. Tablo I'de toplam örnekleme ve cinsiyete göre yaş, VKİ, glukoz, insülin ve D vitamini durumu gösterilmiştir.

Serum 25(OH) vitamin D düzeylerine göre baktığımızda; 173 (%48.6) hastada eksiklik, 152 (%42.7) hastada yetersizlik ve sadece 31 (%8.7) hastada normal D vitamin düzeyleri saptandı. Kız hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması, erkek hastalardan daha düşük saptandı (11.83±4.97 ng/ml; 13.57±5.45 ng/ml; p=0.002). D vitamini eksikliği kızlarda (%55.2), erkeklere göre (%38.9) daha sık görülmekteydi (p=0.003). Cinsiyete göre serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırması Tablo II'de sunulmuştur.

Hastaların 125'inde (%35.1) insülin direnci vardı, 231 (%64.9) hastada ise insülin direnci yoktu. İnsülin direncine göre hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında; insülin direnci olan hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması, insülin direnci olmayan hastalardan daha düşük saptandı (10.86±4.53 ng/ml; 13.44±5.37 ng/ml; p<0.001).

D vitamini eksikliği insülin direnci olanlarda (%58.4), insülin direnci olmayan gruba göre (%43.3) daha sık görülmekteydi (p=0.007). İnsülin direncine göre serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırması Tablo III'de gösterilmiştir.

Hastaların 127'sinin (%35.7) ultrasonografik incelemesinde hepatosteatoz yoktu, 229 (%64.3) hastada hepatosteatoz varlığı saptandı. Hepatosteatoz saptanan 229 hastanın, 138'inde (%38.8) grade 1.77'sinde (%21.6) grade 2 ve 14'ünde (%3.9) grade 3 hepatosteatoz vardı. Hepatosteatoz varlığına göre hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında; hepatosteatoz olan hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması, hepatosteatoz olmayan hastalardan daha düşük saptandı (11.02±4.45 ng/ml; 15.32±5.44 ng/ml; p<0.001). D vitamini eksikliği hepatosteatoz saptanan olgularda (%59.4), saptanmayan gruba göre (%29.1) daha sık görülmekteydi (p<0.001). Hepatosteatoz varlığına ve derecesine göre serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırması Tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo I: Toplam örnekleme ve cinsiyete göre yaş, VKİ, glukoz, insülin ve D vitamini durumu.

	Kız n= 212 Ortalama (SD)	Erkek n= 144 Ortalama (SD)	Toplam n= 356 Ortalama (SD)	p
Yaş	12.71 (3.25)	11.92 (3.24)	12.3 (3.26)	0.02
VKİ (kg/m²) SDS	2.50 (0.73)	2.44 (0.63)	2.47 (0.69)	0.38
VKİ (kg/m²)	28.68 (4.8)	28.80 (4.4)	28.73 (4.64)	0.33
Glukoz	95.48 (7.05)	98.13 (7.72)	96.55 (7.44)	0.01
İnsülin	14.52 (9.92)	14.08 (8.41)	14.35 (9.32)	0.66
HOMA-IR	3.39 (2.16)	3.54 (2.51)	3.45 (2.31)	0.54
Serum 25 (OH) Vitamin D	11.83 (4.97)	13.57 (5.45)	12.54 (5.23)	0.002

Tablo II: Cinsiyete göre serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırması.

	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	p
Serum 25 (OH) Vitamin D Düzeyleri				
Vitamin D eksikliği olanlar (<12 ng/ml)	117 (55.2)	56 (38.9)	173 (48.6)	0.03
Vitamin D yetersizliği olanlar (12-20 ng/ml)	79 (37.3)	73 (50.7)	152 (42.7)	0.01
Normal (>20 ng/ml)	16 (7.5)	15 (10.4)	31 (8.7)	0.34
Toplam	212 (59.6)	144 (40.4)	356 (100)	

Tablo III: İnsülin direncine göre serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırması.

	İnsülin direnci yok n (%)	İnsülin direnci var n (%)	Toplam n (%)	p
Serum 25 (OH) Vitamin D Düzeyleri				
Vitamin D eksikliği olanlar (<12 ng/ml)	100 (43.3)	73 (58.4)	173 (48.6)	0.007
Vitamin D yetersizliği olanlar (12-20 ng/ml)	103 (44.6)	49 (39.2)	152 (42.7)	0.32
Normal (>20 ng/ml)	28 (12.1)	3 (2.4)	31 (8.7)	0.002
Toplam n (%)	231 (64.9)	125 (35.1)	356 (100)	

Tablo IV: Hepatosteatoz derecesine göre serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırması

	Hepatosteatoz					p
	Normal n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Toplam n (%)	
Serum 25 (OH) Vitamin D Düzeyleri						
Vitamin D eksikliği olanlar (<12 ng/ml)	37 (29.1)	66 (47.8)	60 (77.9)	10 (71.4)	173 (48.6)	<0,001
Vitamin D yetersizliği olanlar (12-20 ng/ml)	65 (51.2)	67 (48.6)	16 (20.8)	4 (28.6)	152 (42.7)	0,016
Normal (>20 ng/ml)	25 (19.7)	5 (3.6)	1 (1.3)	0 (0)	31 (8.7)	<0,001
Toplam n (%)	127 (35.7)	138 (38.8)	77 (21.6)	14 (3.9)	356 (100)	

Olguların Taner evreleme sistemi kullanılarak yapılan puberte evrelemelerinde; 89 (%25) hasta prepubertal, 267 (%75) hasta ise pubertal olarak kabul edildi. Puberte varlığına göre hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında; prepubertal hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması, pubertal hastalardan daha yüksek saptandı (14.42 ± 4.99 ng/ml; 11.91 ± 5.17 ng/ml; $p < 0.001$).

TARTIŞMA

Son zamanlarda yaygınlaşan obezite sorunu ile birlikte çocuklarda, D vitamini eksikliğinin de daha sık olduğu saptanmıştır. Bunun nedenleri obezite nedeniyle fiziksel aktivitenin kısıtlanması, aşırı ve yanlış beslenme, güneş ışınları ile yeterince karşılaşmama, zayıf bireylere göre daha kapalı kıyafetler giyilmesi gibi nedenler olabileceği düşünülmektedir. Obezlerde serum 25(OH)D₃ düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu ve böylece obezlerde serum 25(OH)D₃ düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yine obezitede, yağ dokusunun ve karaciğer yağlanması karaciğerde D vitamini üretimi yapan reseptörler üzerinde neden olduğu olumsuz etkiler de gösterilmiştir (20).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, cinsiyet, yaş grupları ve mevsimlere göre değişmekle birlikte çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği prevalansı %8 ile %65 arasında bildirilmiştir (21). Hatun ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, kış sonunda Türk ergen kızlarda D vitamini yetersizliğinin %43.8 ve eksikliğinin ise %21 olduğu bildirilmiştir (22). 23 çalışmanın incelendiği meta analiz çalışmasında obez bireylerde normal kiloda olanlara göre %35, aşırı kilolu olanlara göre de %24 oranında vitamin D yetersizliği bulunduğu, beden kitle indeksi (BKİ) ile vitamin D eksikliği arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmektedir (23). Bir başka çalışmada da, D vitamini yetersizliği prevalansı obez çocuklarda, normal ve fazla kilolu olanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (24).

Bizim çalışmamızda %48.6 hastada D vitamini eksikliği, %42.7 hastada ise yetersizlik saptandı. Kız hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması, erkek hastalardan daha düşük saptandı. D vitamini eksikliği kızlarda (%55.2), erkeklere

göre (%38.9) daha sık görülmekteydi. Prevalansların farklı bulunmasına, D vitamini eksikliği ve yetersizliği tanımlamaları için serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri için farklı alt limitler kullanılmasının yanı sıra mevsimsel ve coğrafi farklılıklar, yaş grupları ve çalışılan toplumların farklı özelliklerde olması da katkıda bulunmaktadır. D vitamini eksikliği ve yetersizliği ülkemizde sağlıklı görünen tüm çocuk ve adolesanlarda, kızlarda daha belirgin olmak üzere, önemli bir sorundur. Bizim çalışmamızda da hastaların obez olması nedeni ile D vitamini eksikliği ve yetersizliği daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Kız hastaların daha düşük D vitamini düzeyleri kültürel nedenlerle güneş ışığından daha az yararlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Glukoz intoleransı ve tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) gelişme sürecinde, pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma dolayısı ile insülin direnci ve sistemik inflamasyon sıklıkla bulunur. D vitamininin ve kalsiyumun bu süreçlerin gelişiminde değişen oranlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Vitamin D'nin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan etkisi doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleşebilmektedir. Beta hücrelerinde VDR geni ve 1 alfa hidroksilaz geninin ekspresyonu doğrudan etkiye en önemli kanıttır. D vitamini glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısını artırdığı ancak bazal insülin değerlerini etkilemediği gösterilmiştir (25).

Moschonis ve ark.nın yaptıkları çalışmada serum 25 (OH) vitamin D konsantrasyonları ile HOMA-IR düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğunu, aynı zamanda insülin dirençli çocukların sağlıklı yaş gruplarına göre D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (24). Bizim çalışmamızda da elde edilen veriler, insülin direnci saptanan hastaların daha düşük serum 25 (OH) vitamin D düzeylerine sahip olduğudur. D vitamini eksikliği insülin direnci olanlarda (%58.4), insülin direnci olmayan gruba göre (%43.3) daha sık görülmekteydi. Çocuk ve ergenlerden elde ettiğimiz veriler, 25 (OH) vitamin D'nin serum düzeylerinin, obezite ve/veya insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Obez 101 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada 58 (%57.4) çocukta hepatosteatoz tespit edilmiş. 41 (%40.6) hasta da 1. derece ve 17 (%16.8) hasta da 2.derece hepatosteatoz saptanmış. Hepatosteatozu olmayan çocuklarda medyan serum 25- (OH) D vitamini seviyeleri 16.4 ng / mL iken, 1. derece ve 2.

derece hepatosteatozlu çocuklar 25- (OH) D vitamini seviyeleri sırasıyla 14.2 ng / mL ve 11.5 ng / mL olarak bulunmuş ($p=0.005$). İnsülin direnci ile hepatosteatoz derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmış ($p=0.03$). Sonuç olarak hepatosteatozlu obez çocuklarda serum D vitamini düzeyleri, hepatosteatozu olmayan obez çocuklara göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda da %64.3 hastada hepatosteatoz varlığı saptandı. Hepatosteatoz varlığına göre hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında; hepatosteatoz olan hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması, hepatosteatoz olmayan hastalardan daha düşük saptandı. D vitamini eksikliği hepatosteatoz saptanan olgularda (%59.4), saptanmayan gruba göre (%29.1) daha sık görülmekteydi. Bu bulgular literatür ile uyumluydu.

Vitamin D gereksiniminin özellikle ergenlik döneminde artması, kemik döngüsünde ve büyümede dramatik artış ile ilişkilendirilmiştir (27,28). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak prepubertal hastaların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ortalaması, pubertal hastalardan daha yüksek saptandı.

Sonuç olarak sınırlı sayıda olgunun yer aldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar, özellikle insülin direnci ve/veya hepatosteatozu olan obez hastalarda, anlamlı derecede düşük D vitamini seviyeleri olduğunu göstermiştir. Bu olgularda, D vitamini düzeylerindeki düşüklüğün, D vitamininin yetersiz alımından veya yağ dokusunda depolanma artışından kaynaklandığını düşündürmektedir. Dolayısıyla bu veriler doğrultusunda D vitamini eksikliğinin şişmanlığa zemin hazırladığını söylemek pek mümkün değildir. Obez bireylerde düşük D vitamini seviyeleri, insülin direncini daha da artırarak metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişimini hızlandırabilir. İnsülin direnci ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilse de bu konuda çocuklarda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçların doğrulanması için ileriye yönelik, geniş serili ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
2. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
3. Gilchrist BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008;88:570S-7S.
4. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:90-5.
5. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D and blood pressure connection: Update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. *Nutr Rev* 2008;66:291-7.
6. Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:113-9.
7. Swales HH, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease risk: Emerging evidence. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:513-7.
8. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51:228-33.
9. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
10. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:738-41.
11. Ortega RM, Aparicio A, Rodríguez-Rodríguez E, Bermejo LM, Perea JM, López-Sobaler AM, et al. Preliminary data about the influence of vitamin D status on the loss of body fat in young overweight/obese women following two types of hypocaloric diet. *Br J Nutr* 2008;100:269-72.
12. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.
13. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280-93.
14. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
16. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, Franzese A, Siani P, Riccardi G, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:279-84.
17. Mert A, Kılıç İ. Karaciğer Ultrasonografisi, Yağlı Karaciğer. *Ultrasonografiye Giriş Cilt 1. İstanbul: Eksen Matbaacılık, 1997:202-4.*
18. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.
19. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394-415.
20. Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, Colangelo L, Cilli M, Minisola S. Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol* 2014; 841248:1-11.
21. Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanısı, tedavisi ve korunması. Saka N, Akçay T (ed). *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014:183-9.*
22. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005;135:218-22.
23. Pereira-Santos, Costa P, Santos C, Santos D. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:341-9.

24. Moschonis G, Androutsos O, Hulshof T, Dracopoulou M, Chrousos GP, Manios Y. Vitamin D insufficiency is associated with insulin resistance independently of obesity in primary school children. The healthy growth study. *Pediatr Diabetes* 2018;19:866-73.
25. Özkan B. Vitamin D'nin Kemik Dışı Etkileri. Cinaz P, Darendeliler F (ed). *Çocuk Endokrinolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013:583-93.
26. Yıldız I, Erol OB, Toprak S, Cantez MS, Omer B, Kilic A, et al. Role of vitamin D in children with hepatosteatoz. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:106-11.
27. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*, 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2003:823-58.
28. Donohoue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, PA: W B Saunders, 2004:173-7.

Üç-Altı Yaş Arası Çocuklarda Astım Fenotipleri ile Bronşiyal Hiperreaktivite İlişkisi

The Relationship Between Bronchial Hyperreactivity and Asthma Phenotypes in Children Between 3-6 Years Old

● Aysel ÜNLÜSOY AKSU¹, ● İpek TÜRKTAŞ², ● Arzu BAKIRTAŞ², ● Mehmet Sadık DEMİRİSOY²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Okul öncesi yaş grubunda, tekrarlayan vizing atakları olan çocukların büyük bir kısmı astımdır. Bu çocukların bir kısmında da vizing atakları geçicidir. Bu çocuklar arasında, pratikte klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak ayırım yapmak kolay olmamaktadır. Çalışmada; 3-6 yaş arası, tekrarlayan vizing atakları olan çocuklarda, hava yolu duyarlılığı farklarını araştırarak, fenotipler arasında ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek bir parametre bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve Astım Bölümü'nde, tekrarlayan hışıltı atakları nedeniyle izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Epizodik (viral) vizingli ve persistan vizingli hastalar olarak iki grup oluşturulmuştur. Her iki gruba metakolin ve adenozin 5'-monofosfat (AMP) ile bronş provokasyon testleri uygulanmıştır.

Bulgular: Yetmiş dört hastanın % 36.5'i (n=27) epizodik vizingli, %63.5'i (n=47) persistan vizingli çocuklardır. Bronş provokasyon testlerine bronkokonstriksiyon yanıtı alınan çocukların sayısı; persistan vizingli grubunda, epizodik viral vizing grubuna göre daha fazla bulunmuştur (p<0.001). Transkutan oksijen basıncında %15'lik azalmaya yol açan (PC₁₅PtcO₂) metakolin dozunun persistan vizingli çocuklarda, epizodik viral vizingli çocuklara göre daha düşük olması; hava yolu duyarlılığının persistan vizingli çocuklarda daha şiddetli olduğunu göstermiştir. Ancak PC₁₅PtcO₂ AMP dozu açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır. Her 2 grup için de, PC₁₅PtcO₂ metakolin ve PC₁₅PtcO₂ AMP arasında ilişki bulunmamıştır. Epizodik ve persistan vizingli çocukların ayırımı için PC₁₅PtcO₂ sınır değer, ROC eğrisi kullanılarak, metakolin için %87.2 duyarlılık, %55 seçicilik ile 0.24 mg/ml bulunmuştur. Pozitif olabilirlik oranı (positive LR) 1.94; negatif olabilirlik oranı (negative LR) ise 0.23 bulunmuştur. Adenozin 5'-monofosfat için hesaplanan eğri altında kalan alan anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Direkt (metakolin) ve indirekt (AMP) bronş provokasyon testleri; klinik pratikte okul öncesi yaş grubunda, astım fenotipine uyan ve uymayan çocukları belirlemede yeterli değildir.

Anahtar Sözcükler: Adenozin 5'-monofosfat, Astım, Bronşiyal hiperreaktivite, Metakolin, Vizing fenotipleri

ABSTRACT

Objective: Most of the preschool-age children who have recurrent wheezing episodes are asthmatic and some of them are episodic wheezers. It is not easy to distinguish the asthmatic children among the wheezers based on clinical and laboratory findings. We aimed to differentiate the asthma phenotypes by investigating airway hyperreactivity differences in children between 3-6 years old.

Material and Methods: Children who were followed up for recurrent wheezing at the department of Pediatric Allergy and Asthma were included in the study. They were classified as episodic (viral) wheezers and persistent wheezers. Bronchial provocation tests with methacholine and adenosine 5'-monophosphate were performed in both groups.

Results: Among the 74 patients, 36.5% (n=27) of the children were episodic and 63.5% (n=47) of the children were persistent wheezers. The number of bronchoconstriction responders to bronchial provocation tests was higher in the persistent wheezers than in the episodic viral wheezers (p<0.001). The methacholine dose that caused a 15% decrease in transcutaneous oxygen pressure (PC₁₅PtcO₂) was lower in the persistent wheezers than in the episodic wheezers. The degree of airway hyperresponsiveness was therefore more severe in the persistent wheezers. However, there was no difference between the two groups in terms of the dose of PC₁₅PtcO₂ AMP. There was no correlation between the PC₁₅PtcO₂ methacholine and PC₁₅PtcO₂ AMP in either group. The optimal cut-off to discriminate the episodic and

persistent wheezers was 0.24 mg/ml for PC₁₅PtcO₂ methacholine by ROC curves, with a sensitivity of 87.2% and a specificity of 55%. The positive likelihood ratio (LR) of PC₁₅PtcO₂ methacholine was 1.94, and the negative LR was 0.23. The area under the curve was found to be insignificant for adenosine 5'-monophosphate.

Conclusion: Neither direct (methacholine) nor indirect (AMP) challenge tests are capable of discriminating asthma phenotypes in preschool-age children.

Key Words: Adenosine 5'- monophosphate, Asthma, Bronchial hyperreactivity, Methacholine, Wheezing phenotypes

GİRİŞ

Çocukluk astımı genellikle 5 yaşından önce viral üst solunum yolu infeksiyonları sırasında ortaya çıkan bir bronşiolit atağı ile başlar (1). Astım için genetik yatkınlığı olan çocuklarda, bu durum her viral infeksiyon sırasında tekrarlamaya başlar (1). İlk bronşiolit atağı ile gelen hastalarda dikkatli bir öykü ve muayene ile risk faktörleri gözden geçirilip, astım olasılığı değerlendirilir. Pratikte, astım tanısı koyduracak kesin bir kriter yoktur. Halbuki uzun takipli kohort çalışmalar bu yaşta risk faktörleri, prognoz ve tedavisi farklı en az 2 fenotip olduğunu ortaya koymuştur (1-3). Ancak bu ayırım; hastaları doğumdan itibaren uzun süre izleyip, en az 7 yaşına geldiklerinde geriye doğru yapılan epidemiyolojik bir değerlendirmeye mümkün olabilmektedir (3). Bunun nedeni başlangıçta fenotipler arasında benzerlikler ve zaman içinde birbirine geçişler olmasıdır (3). Günümüzde, tekrarlayan vizing atakları olan küçük çocuklar arasında, astım fenotipinde olanları ayırmakta kullanabileceğimiz basit bir klinik gösterge ya da test yoktur. Her ne kadar akut vizing ataklarının tedavisi farklı değilse de, uzun süreli profilaktik tedavinin sadece gerçek astımlı hastalara uygulanması önerilmektedir (1,3). Bu nedenle, gerçek astımlı küçük çocukları ayırmaya çalışmak, tedaviyi planlamak ve prognozu öngörmek açısından gereklidir.

Geçici (viral) vizing fenotipi olan hastalar hemen her viral solunum yolu infeksiyonu sırasında atak geçirirlerse de ara dönemlerde tamamen iyidirler. Üç-dört yaşından sonra solunum yolları gelişip büyüdükçe; viral infeksiyonları artık atak gelişmeden, üst solunum yolu infeksiyonu şeklinde geçirmeye başlarlar (2,3). Bu fenotip altında toplanan çocukların atopik bünyeli olmadığı ve solunum yollarında eozinofilik inflamasyon bulunmadığı anlaşılmıştır (4). Persistan vizing (infantil astım) fenotipindeki hastaların solunum fonksiyonları doğumda normal ya da normale yakındır (2). Kohort çalışmalar, eozinofilik inflamasyon ve bronşiyal hiperreaktivite ile ilişkili klasik astım tablosunun ilk 5 yaşta başladığını göstermiştir (1,2,4). Yakınmaları sadece viral enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan “epizodik (viral) vizing” fenotipindeki çocukların aksine, atak aralarında da koku, toz, duman, efor gibi tetikleyicilerle yakınmaları olan persistan astım fenotipine uyan hastalar “çoklu-tetikleyicilerle giden astım” olarak da tanımlanırlar (1,3). Böyle hastalara, çok hafif şiddette bile olsa atopik dermatit (egzema) genellikle eşlik edebilir (1). Atopi saptamak infantil dönemde çok kolay olmasa da, bunun için total IgE düzeyi ya da RAST (radio allerge sorbent test) metodu ile spesifik IgE düzeyleri bakılabilir (1,2). Ailede astım veya alerjik rinit öyküsü olması, atak sırasında periferik kanda >%4 eozinofili saptanması astım fenotipi lehinedir (1,3).

İnfant solunum fonksiyon testleri; akım-volüm eğrileri aracılığıyla solunum yolu obstrüksiyonunun lokalizasyonunu saptamada ve bronkodilatör yanıtını araştırmakta yardımcıdır (2,5). Ancak pahalı aletler gerektirmesi, sedasyon altında yapılması, uzun zaman alması ve henüz standartların belirlenmemiş olması nedeniyle rutin pratikte kullanılmamaktadır.

Astım tanısı ile eşanlamli olmasa da, bronşiyal hiperreaktivite (BHR) her yaştaki semptomatik astımlı hastada bulunduğundan, astımın en karakteristik ve en önemli tanısız özelliklerinden biri olarak kabul edilir (1,6). Çalışmalar BHR'nin astım prognozunu belirlediğini, hatta astım gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (6,7). Buna rağmen; kistik fibrozis, bronşektazi, bronkopulmoner displazi gibi birçok kronik akciğer hastalığında ve alerjik rinitte de bronş duyarlılığı artmıştır (1). BHR'nin genetik bir temeli olduğu kesinlik kazanmasına rağmen, bunun doğumsal ya da kazanılan bir özellik olup olmadığı halen tartışılmaktadır (6). Bazı araştırmalarda ilk vizing atağından önce BHR saptanan bebeklerde ileride astım gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülürken; başka çalışmalarda da en az iki vizing atağı geçiren bebeklerde BHR geliştiği saptanmıştır (6,7). Çocuklarda BHR gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri de atopik bünyedir (6). Buna rağmen, her atopik insanda BHR yoktur ya da her BHR'li kişinin atopik bünyeli olmadığı bilinmektedir (6). Günümüzde BHR'nin nedeni ve atopi ile arasındaki ilişki kesin olarak aydınlatılamamıştır. Astımın bir başka temel özelliği olan solunum yolu inflamasyonunun da BHR gelişiminden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (6). Ancak yapılan araştırmalar inflamasyonun BHR için mutlaka gerekli ve yeterli bir özellik olmadığını göstermiştir (8). Bu nedenle, BHR gelişimi için hedef organ yanıtında da değişme olması gerektiği düşünülmektedir. Bu hipoteze göre, kronik inflamasyon bir uyarıcı olarak bronş duvarlarında “remodeling” olarak adlandırılan kronik yapısal değişikliklerin ortaya çıkması için anahtar rol oynamaktadır (8). “Remodeling” ortaya çıktıkça, özellikle bronş düz kas kütlesi arttıkça kas kontraktilesinde de değişiklikler başlamakta, bu durum hedef organ yanıtını değiştirip, solunum yollarını akut uyarıcılara karşı aşırı yanıt veren bir hale getirmektedir (8).

Bronşiyal hiperreaktivite tanısında kullanılan bronş provokasyon testlerinde metakolin, histamin, adenozin, hipotonik ya da hipertonic aerosoller gibi farmakolojik agonistler; egzersiz, soğuk ve kuru hava gibi fiziksel uyarıcılar kullanılmaktadır (9). Bu testlerin her biri “non-spesifik hiperreaktivite” yi gösterir. Kişinin ev tozu akarı, polen gibi duyarlı olduğu herhangi bir alergen ve meslekle ilgili duyarlığa neden olan ajanların inhalasyonu ile yapılan testlerde de “spesifik hiperreaktivite” saptanmaktadır (1).

Provokasyon testlerinde kullanılacak uyaranlardan bazıları (metakolin, histamin, prostoglandinler, lökotrienler), bronş düz kas hücrelerini hedef alarak burada bulunan reseptörleri uyarır ve bronşların doğrudan daralmasına yol açar (direkt yol) (9). Örneğin, metakolin; bronş düz kas hücrelerindeki muskarinik M3 reseptörleri üzerinden etki ederek, refleks yolla doğrudan bronkokonstriksiyonu uyarır (9). Metakolin ile normal insanlarda 8-16 mg/ml'ye kadar bronkospazm ortaya çıkmazken, BHR'li insanlarda her zaman 8 mg/ml altında bronkospazm başlar (9). Buna karşın, bazı uyaranlar (egzersiz, ökapnik soğuk ve kuru hava hiperventilasyonu, hipotonik ya da hipertonic serum fizyolojik inhalasyonu, AMP, propranolol, bradikinin, sülfür dioksit, metabisülfid, vb) bronş düz kaslarını dolaylı yoldan etkileyip bronkokonstriksiyona yol açar (indirekt yol) (9). Bu tür uyaranlar; inflamatuvar hücreler, nöronal hücreler ve bronş epitel hücreleri üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak, solunum yolu düz kas hücrelerini etkiler (9). Metakolin testi özgüllüğü düşük olsa da, negatif bulunduğu astım tanısını dışlamada yararlı bir testtir (1,9). Buna karşın, indirekt yolla etki eden uyaranlarla yapılan provokasyon testleri; astım için hem daha özgül olmakta, hem de hastalığın şiddeti ile daha iyi korelasyon göstermektedir (9). Solunum yollarının inflamatuvar durumunu göstermede, indirekt uyarı testlerinin, direkt uyarı testlerinden daha iyi olduğu bildirilmektedir (10). Bu nedenle, bu indirekt testler astımın diğer kronik akciğer hastalıklarından ayrılmasında da yararlı olabilmektedir (10).

Altı yaşından küçük astımlı çocuklarda BHR, sedasyon ve ko-operasyon gerektirmeden kullanılan parsiyel transkutan oksijen basıncı (PtcO₂) ölçümü ile kolayca belirlenebilir (11). Küçük çocuklarda PtcO₂'de %15'lik azalmaya yol açan bronkokonstriktör uyarının konsantrasyonu (PC₁₅PtcO₂), bronş aşırı duyarlılığının saptanmasında kullanılır (11). Büyük çocuklarda yapılan bronş provokasyon testlerinde olduğu gibi, burada da metakolin ve AMP uyaran olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda; atopik bünyesi bulunmayıp, atakları intermitan seyirle tekrarlayan çocuklarla, persistan alerjik astım fenotipine uyan 3-6 yaş arası çocuklarda; metakolin ve AMP testleri ile hava yolu aşırı duyarlılığı farkları araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve Astım Bölümü'nde; yaşları 34-72 ay arasında olup, tekrarlayan hışıltı atağı nedeniyle izlenen çocuklar bu çalışmaya dahil edilmiştir. İlk taramada bronkopulmoner displazi, bronkomalazi, gastro-özafageal reflü ve kistik fibrozisli hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca; prematür doğum, gebelikte annenin sigara kullanımı, mekanik ventilatör uygulanma öyküsü olan çocuklar da çalışmaya alınmamıştır. Tekrarlayan hışıltı atakları dışında sağlıklı olan 87 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların son 6 ayda en az 2 hışıltı atağı geçirmiş olması ve akut atak tedavisine iyi yanıt veren hastalar olmasına dikkat edilmiştir. Hastaların total

IgE ve eozinofil düzeylerini karşılaştırmak için, benzer yaşta astım ve alerjik hastalığı olmayan 7 çocuk kontrol grubumuzu oluşturmuştur. Bu çocuklar, poliklinikten demir eksikliği anemisi nedeniyle kan tetkiki istenen hastalar arasından seçilmiştir.

Hastaların vizing fenotiplerinin belirlenmesi ve grupların oluşturulabilmesi için; bronş provokasyon testi öncesinde 87 hastanın aileleriyle görüşülerek ayrıntılı öykü alınmış ve bölümdeki takip dosyaları incelenmiştir. Bu dosyalar, ilk başvuruda ve her üç ayda bir yapılan kontrollerde ayrıntılı olarak alerji uzmanı ve yandal asistanı tarafından doldurulmuştur. Dosyalardan; atakların tekrar sıklığı, atak aralarındaki durum, fizik inceleme bulguları, eşlik eden başka hastalıklar ve deri testi sonuçları kaydedilmiştir. Bu incelemeler sonrasında; aile öyküsü ve dosya bilgileri uyumlu olmayan ya da tüm veriler ışığında fenotiplendirme yapılamayan 13 hasta, çalışma için uygun bulunmayarak değerlendirmeye alınmamıştır. Kalan 74 hasta çalışmaya dahil edilip; epizodik (viral) vizingli ve persistan vizingli hasta grubu olarak iki gruba ayrılmıştır.

Bronş Provokasyon Testleri

Metakolin (asetil-β-metilkolin klorid) ve adenoazin 5'-monofosfat (AMP) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Steinheim, Almanya) solüsyonları günlük olarak hazırlanıp; metakolin için 0.031–16 mg/ml; AMP için 0.39–400 mg/ml aralığında katlanan konsantrasyonlar kullanılmıştır. Bu solüsyonlar oda sıcaklığında 2 ml hacminde hazırlanarak, 0.13 ml/sn hızında çalışan bir kompresöre (Pulmo Aide kompresör, DeVilbiss, ABD) bağlanan nebülizatör (DeVilbiss 646 nebülizer, Somerset, PA, ABD) aracılığıyla aerosol olarak ayrı ayrı inhale ettirilmiştir. Okul öncesi yaş grubundaki çocuklar için önerilen bronş provokasyon testi protokolü kullanılmıştır (11). Bu protokole uygun olarak, hastalar test süresince transkutan oksijen monitörü (TCO₂M transkutan monitör, Novamatrix Tıp Sistemleri, Wallingford, ABD) ile izlenmişlerdir. Monitörün algılayıcısı; ısısı 44°C'ye ayarlandıktan sonra, kullanım kitapçığında çocuklar için önerilen yer olan göğüs duvarı ön yüzüne yerleştirilmiştir. Parsiyel transkutan oksijen basıncı (PtcO₂) ölçümü, 20–30 dakika içinde sabit bir değere gelmiş ve bu bazal değer olarak kaydedilmiştir. Yüz maskesi aracılığı ile önce serum fizyolojik, ardından metakolin ya da AMP 2 dakikalık tidal solunum yöntemi ile inhale ettirilmiştir (12). Provokasyon solüsyonlarının dozları 5 dakika aralıklarla dört kat artırılarak, PtcO₂ değeri ilk ölçülen bazal değer %10'una düşene kadar nebülizasyon sürdürülmüştür. Takiben bronkokonstriktör uyarının dozu ikişer kat artırılarak; PtcO₂ ilk ölçülen bazal değer %15'ine düşene kadar veya maksimum doza ulaşılan kadar teste devam edilmiştir. Her bir konsantrasyon basamağında, 3 dakika süreyle PtcO₂ değerleri takip edilerek en düşük bulunan değer kaydedilmiştir. Parsiyel transkutan oksijen basıncında bazal değer %15'i kadar düşme sağlayan konsantrasyon (PC₁₅PtcO₂) değeri logaritmik olarak standart formül üzerinden hesaplanmıştır (12). Test sırasında güvenlik için hastalar pulse-oksimetre (Nellcor Puritan Bennett, Inc. Pleasanton, CA, ABD) ile izlenmiş ve uyaranların her konsantrasyon basamağında akciğerler dinlenerek bulgular kaydedilmiştir.

Parsiyel transkutan oksijen basıncında bazal değerin %15'i kadar düşme sağlayan konsantrasyon ($PC_{15}PtcO_2$); metakolin düzeyi için <16 mg/ml olması hava yolu aşırı duyarlılığı açısından sınır değer olarak kabul edilmiştir (12). Ancak $PC_{15}PtcO_2$ AMP sınır değeri için standart bir öneri olmadığından, hem erişkin hem de çocuk hastalarda genel olarak kabul edilen sınır değer ≤ 200 mg/ml olduğundan; bizim çalışmamızda da $PC_{15}PtcO_2$ AMP için sınır değer olarak kabul edilmiştir (13).

Bronş provokasyon testinden 24 saat öncesine kadar, bronkodilatör tedaviler kesilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların en az 2 ay olmak üzere düzenli inhaler kortikosteroid, lökotrien reseptör antagonisti veya antihistaminik ilaçlar kullanmamış olmasına; en az 6 haftadır akut solunum yolu enfeksiyonu veya akut astım atağı geçirmemiş olmasına dikkat edilmiştir. Metakolin ve AMP uyarı testleri, aynı hastada 1 hafta içinde yapılmıştır. Önce metakolin uyarı testi yapılmış, aynı gün serum total IgE düzeyi ve eozinofil sayımı için kan alınmıştır. Daha sonra AMP uyarı testi yapılmıştır. Tüm testler sabah 08:30-10:30 arasında, hastalar oturur pozisyondayken yapılmıştır. Provokasyon işlemi süresince, çocuklara çizgi film izletilmiştir.

Deri Testi

Deri testleri prik (delme) test yöntemi ile hastaların sırtlarından yapılmıştır. Testte standardize alerjenler kullanılmıştır: [Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, çimen polenleri karışımı, yabani ot polenleri karışımı, tahıl polenleri karışımı, ağaç polenleri karışımı, hamamböceği, Alternaria, Cladosporium, Aspergillus, kedi ve köpek epitelleri (Stallergens, Fransa)]. Histamin hidroklorid 10 mg/ml pozitif, allerjen sulandırıcı solüsyon da negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Negatif kontolden 3 mm daha büyük endurasyon çapı pozitif kabul edilmiştir. Bir veya daha fazla alerjene cevap veren çocuklar atopik bünyeli olarak tanımlanmıştır.

Serum Ig E ve kan eozinofil düzeyi ölçümleri:

Serum total IgE düzeyleri otomatik immünoassay (Beckman Coulter, Fullerton, CA, ABD) kullanılarak "chemiluminescence" yöntemiyle, IU/mL biriminde ölçülmüştür. Periferik kan eozinofil sayımı hematolojik otoanalizör ile yapılmıştır (Cell-Dyne 4000, Abbott).

Etik kurul onayı

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 53 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi Windows SPSS v14.01 (lisans no:9869264) paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı "Shapiro Wilk testi" ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, geometrik olarak artan değişkenler için geometrik ortalama (geometrik standart sapma) biçiminde gösterilmiştir.

Gruplar arasında AMP ve metakolin geometrik ortalamaları yönünden farkın önemi "Student's t testi" ile değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemi; bağımsız grup sayısı iki olduğunda "Mann Whitney U testi" ile, ikiden fazla grup arasındaki farkın önemi ise "Kruskal Wallis testi" ile değerlendirilmiştir. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farkın görülmesi halinde, çoklu karşılaştırma testi kullanılarak anlamlı farka neden olan gruplar belirlendi. Nominal değişkenler "Pearson'un Ki-Kare" veya "Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi" ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasında anlamlı birlikteliğin olup olmadığı "Pearson'un Korelasyon testi" ile incelenmiştir.

Grupları ayırt etmede, AMP ve metakolin ölçümlerinin etkili olup olmadığı; ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirilmiştir. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde, alternatif teste ilişkin en iyi kesim noktası "Youden İndeksi" kullanılarak saptanmıştır. Ayrıca; bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif olasılık [positive-negative likelihood ratios (LR)] oranları hesaplanmıştır.

Sonuçlarda, $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların % 36.5'i ($n=27$) epizodik vizingli, %63.5'i ($n=47$) persistan vizingli çocuklardır. Yaş ortalamaları 46 ay olan 7 çocuk da, total IgE ve eozinofil düzeylerini karşılaştırmak için kontrol grubu olarak seçilmiştir. Epizodik vizingli çocukların yaş ortalaması 53 ay, persistan vizingli çocukların yaş ortalaması 50 aydır. Gruplar arasında yaş ortalamalarına göre istatistiksel fark yoktur ($p=0.246$). Semptomların başlama yaşı epizodik vizingli hastalarda ortalama 11 ayken; persistan vizingli hastalarda daha geç, ortalama 18 aydır ($p=0.014$). Hastalık süresi epizodik vizingli hastalarda ortalama 36 ay; persistan vizingli hastalarda ortalama 27 ay olarak belirlenmiştir ($p=0.024$). Tüm hastalarda metakolin ve AMP bronş provokasyon testleri herhangi bir yan etki görülmeden tamamlanmıştır. Hastaların genel özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Persistan vizingli çocukların %100'ünde, epizodik vizingli çocukların %74.1'inde metakolinin 16 mg/ml altındaki dozları ile bronkospazm oluşmuştur (Tablo II, Şekil 1A). İki grubun metakolin provokasyon testine yanıt veren hasta sayıları arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Epizodik vizing grubundaki 7 çocukta (% 9.5), en yüksek metakolin dozunda (16 mg/ml) bile yanıt alınmamıştır.

Epizodik vizingli çocukların üçte ikisinden fazlası (%77.8); persistan vizingli çocukların da üçte birine yakını (%31.9) AMP provokasyonuna en yüksek dozda (400 mg/ml) bile yanıt vermemişlerdir (Tablo II, Şekil 1B). Adenozin 5'-monofosfat testine yanıt veren persistan vizingli hasta sayısı, epizodik vizingli hasta sayısından istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0.001$). Adenozin 5'-monofosfat ile bronkokonstriksiyon yanıtı oluşan hastaların hepsinde, aynı zamanda metakoline de yanıt alınmıştır.

Tüm hastalar göz önüne alındığında; metakolin provokasyon testi $PC_{15}PtcO_2$ değerinin geometrik ortalaması 0.5 mg/ml (0.04-9.19), AMP provokasyon testi $PC_{15}PtcO_2$ 'i de 14.25 mg/ml (0.59-342.89) olarak bulunmuştur. Metakolin testi ile ölçülen

havayolu duyarlılığı; persistan vizingli hastalarda, epizodik vizingli hastalara göre daha şiddetli bulunmuştur (sırasıyla 0.37 mg/ml, 1.08 mg/ml; $p=0.008$; Tablo II). Buna karşın, AMP testi ile ölçülen hava yolu duyarlılığı şiddeti gruplar arasında farklı bulunmamıştır ($p=0.474$, Tablo II).

Tablo I: Çalışma gruplarındaki çocukların genel özellikleri.

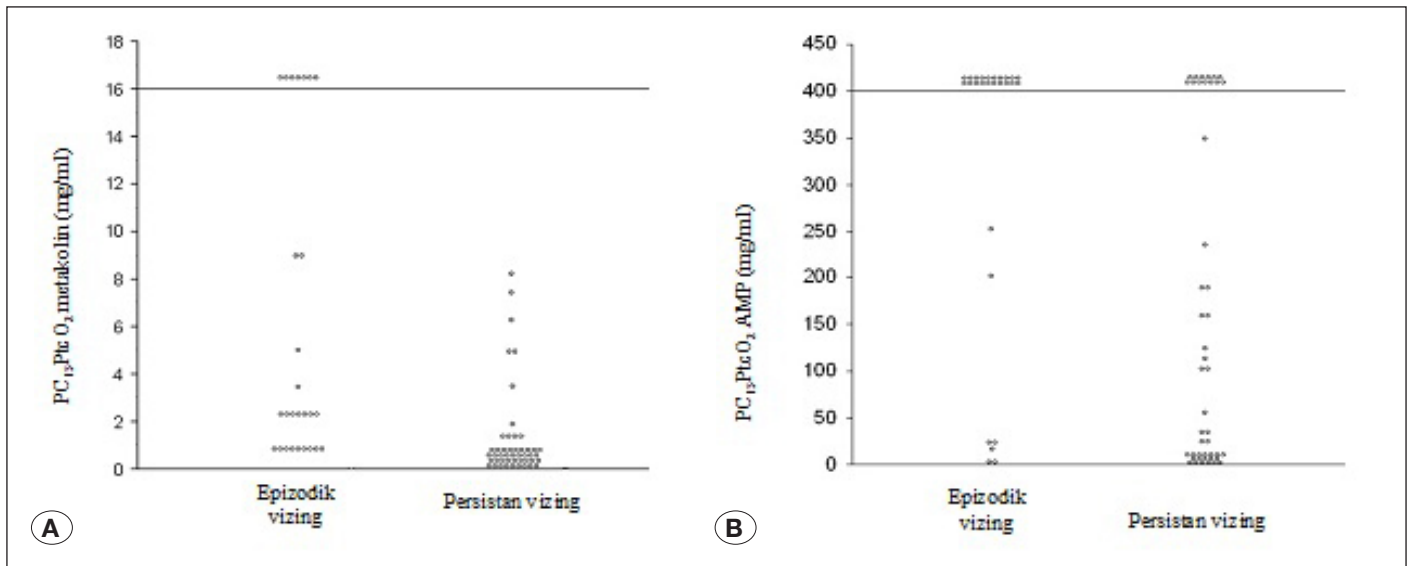
	Epizodik (viral) Vizing (n=27)	Persistan Vizing (n=47)	Kontrol Grubu (n=7)	p
Yaş, (ay)	53 (33-70)	50 (34-72)	46 (31-56)	0.246*
Erkek/Kız, (n)	18/9	27/20	6/1	0.278†
Doğum ağırlığı ortalamaları, (gr)	3280	3500	3200	0.334*
Semptomların başlama yaşı, (ay)	11 (2-48)	18 (3-54)	-	0.014‡
Hastalık süresi, (ay)	36 (10-60)	27 (2-64)	-	0.024‡
Ailede astım öyküsü, n (%)	2 (7.4)	10 (21.3)	-	0.191§
Deri testi pozitifliği, n (%)	0 (0)	25 (53.2)	-	<0.001†

*Kruskal Wallis testi, †Pearson'un Ki-Kare testi, ‡Mann Whitney U testi, §Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi.

Tablo II: Hastaların laboratuvar bulguları.

	Epizodik Vizing (n=27)	Persistan Vizing (n=47)	p
Metakolin testine yanıt, n (%)	20 (74.1)	47 (100)	<0.00*
$PC_{15}PtcO_2$ metakolin mg/ml geometrik ortalama (standart sapma)	1.08 (4.35)	0.37 (4.50)	0.008†
AMP testine yanıt, n (%)	6 (22.2)	32 (68.1)	<0.001‡
$PC_{15}PtcO_2$ AMP mg/ml geometrik ortalama (standart sapma)	24.38 (6.54)	12.76 (9.05)	0.474†
Ortalama total Ig E, (IU/mL)	46.4 (2.48-399)	42.6 (2.32-1548)	0.173§
Ortalama eozinofil sayısı, (mm ³)	172 (55-345)¶	279 (63-1130)¶,**	0.002§

*Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi, †Student's t testi, ‡Pearson'un Ki-Kare testi, §Kruskal Wallis testi, ¶Epizodik vizing ile persistan vizing grupları arasındaki fark anlamlı ($P=0.008$), **Persistan vizing ile kontrol grupları arasındaki fark anlamlı ($p<0.001$).



Şekil 1: A) Çalışma gruplarındaki $PC_{15}PtcO_2$ metakolin. **B)** Çalışma gruplarındaki $PC_{15}PtcO_2$ AMP.

Epizodik vizingli hastalarda, $PC_{15}PtcO_2$ AMP ve $PC_{15}PtcO_2$ metakolin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır ($r=0,028$, $p=0,953$). Persistan vizingli hastalarda da, $PC_{15}PtcO_2$ AMP ve $PC_{15}PtcO_2$ metakolin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır ($r=0,028$, $p=0,876$).

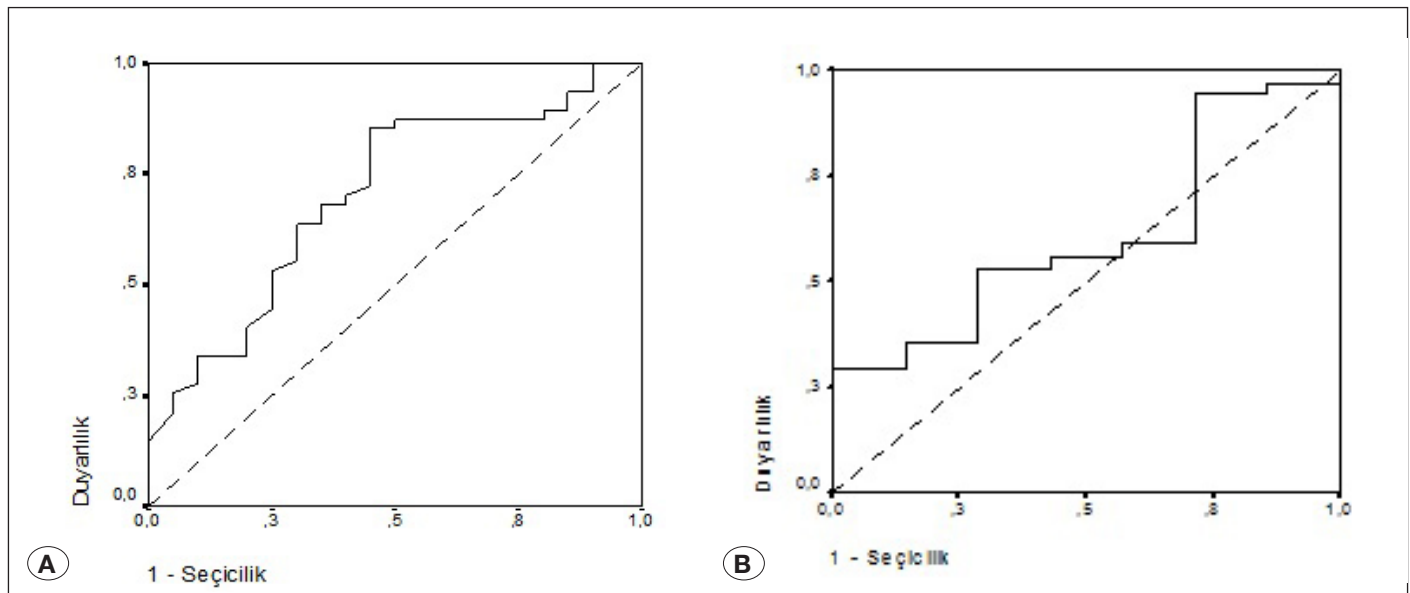
Metakolin için hesaplanan eğri altında kalan alan 0.70 olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; %95 güven aralığı: 0.56–0.83). Adenozin 5'-monofosfat için hesaplanan eğri altında kalan alan 0.60 olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.386$; %95 güven aralığı: 0.39–0.81). Logaritmik olarak hesaplanan $PC_{15}PtcO_2$ metakolin ve $PC_{15}PtcO_2$ AMP için ROC eğrileri Şekil 2A, B'de gösterilmiştir. Eğriye göre en yüksek duyarlılık ve seçiciliğin olduğu sınır değer hesaplanmıştır. $PC_{15}PtcO_2$ metakolin için %87.2 duyarlılık, %55 seçicilik ile, en uygun sınır değer 0.24 mg/ml bulunmuştur. Pozitif olabilirlik oranı (positive LR) 1.94, negatif olabilirlik oranı (negative LR) ise 0.23'tür.

Persistan vizingli hastaların periferik kan ortalama eozinofil sayıları, epizodik vizingli hastalara göre yüksek olup; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.008$). Aynı şekilde persistan vizingli hastaların periferik kan eozinofil sayıları, kontrol grubuna göre de yüksek olup; istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Epizodik vizingli hastalarda; eozinofil sayısı ile AMP uyarı testine hava yolu cevabı ($r=0.433$; $p=0.391$) ve ayrıca metakolin uyarı testine hava yolu cevabı ($r=0.061$; $p=0.83$) arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde persistan vizingli hastalarda eozinofil sayısı ile AMP testine yanıt ($r=0.034$; $p=0.83$) ve metakolin testine yanıt ($r=0.157$; $p=0.347$) arasında önemli ilişki saptanmamıştır.

Persistan vizing, epizodik vizing ve kontrol grupları arasında ortalama serum total IgE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P=0.173$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda; astım fenotipine uyan hastalardan oluşan persistan vizingli gruptaki çocukların hepsinde metakolin ile yapılan provokasyon testinin pozitif olduğu görülmüştür. Bu, tüm grupta non-spesifik bronşiyal hiperreaktivite bulunduğunu göstermektedir. Aynı test, astımla ilişkili olmayıp, geçici vizing fenotipine uyan epizodik (viral) vizingli diğer gruptaki hastalarda da %74 gibi yüksek bir oranda pozitif çıkmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Castro-Rodriguez ve ark. (14) çalışmasında da atopisi olmayan 6 yaşından küçük çocuklarda transkutan O_2 metakolin ile ölçülen BHR prevalansı benzer bulunmuştur. Birçok çalışmada küçük çocuklarda metakoline yanıt oranının, daha büyük çocuklara ve erişkinlere göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (14). Yaşla BHR arasındaki bu ilişkinin öncelikle vücut kitlesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (2). Bronş provokasyon testinde kullanılan metakolin gibi bir uyarıcı madde tüm hastalarda aynı doz ve katlarında kullanılmaktadır. Küçük çocuklarda dağılım kitlesi daha az olduğu için, bronkospazmın daha düşük provokatif dozlarda görülebileceği ileri sürülmektedir (2). Bir başka görüş, yaş ilerledikçe akciğerlerin büyümesi ve buna bağlı olarak solunum fonksiyonlarının artması sonucu bronş duyarlılığının azaldığını, bu nedenle küçüklerde daha yüksek oranda pozitiflik bulunduğunu ileri sürmektedir (15). Mochizuki ve ark. (16) da astımlı çocuklarda metakolin yanıtının yedi yaşına kadar arttığı, daha sonraki yaşlarda azaldığını göstermiştir. Ancak, bu sonuçların tam tersi başka araştırmalar da vardır. Palmer ve ark. (17) aynı hastaların 1 aylık ve 6 yaşındaki yanıtları arasında ilişki olmadığını saptamıştır. Bu araştırmacılar, hava yollarında hiperreaktiviteye neden olan faktörlerin her yaşta farklı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İki grubu oluşturan hastalarımız arasında yaş farkı olmadığı halde; epizodik (viral) vizingli grupta, normal yanıt alınan çocuklar olmuştur. Astım



Şekil 2: A) Epizodik vizing ile persistan vizing gruplarını ayırt etmede metakoline ait ROC eğrisi. **B)** Epizodik vizing ile persistan vizing gruplarını ayırt etmede AMP'ye ait ROC eğrisi.

fenotipindeki grupta bulunan tüm hastalar ise metakoline yanıt vermiştir. Bu da semptomatik her astımlı hastada BHR olduğu şeklindeki genel bilgiyi doğrulamaktadır. Hiç astım semptomu olmayıp, solunum yolu duyarlılığı bulunan hastaların (asemptomatik BHR) uzun süreli izleminde astım ortaya çıktığı bilinmektedir (6,7,12). Delacourt ve ark., (18) yaş ortalamaları 16 ay olan 83 astımlı çocuğu 9 yıl boyunca düzenli aralıklarla izlemişlerdir. Erken dönemde metakolinle saptadıkları bronş aşırı duyarlılığının, hastalarında ileri dönemde gelişen persistan astım ile ilişkili olduğunu görmüşlerdir. Bir başka çalışmada da; BHR şiddeti ile $[FEV_1$ 'de (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) bazal değere göre %20 düşmeye neden olan provokatif doz (FEV_1 PC₂₀)] solunum fonksiyon testleriyle ölçülen FEV_1 , FEV_1/FVC (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün, zorlu vital kapasiteye oranı) ve FEF_{25-75} (zorlu ekspiratuar akım hızı) arasında doğru ilişki bulunmuştur (19).

Metakolin, doğrudan hava yolu düz kas hücreleri ve sinir uçlarını etkiler. Astımda mukozal inflamasyon ve epitel harabiyeti nedeniyle açığa çıkmış sinir uçları bulunması, artmış metakolin yanıtını açıklayabilir (20). Kronik süpüratif akciğer hastalıklarında da benzer solunum yolu inflamasyonu bulunduğu için metakolin testi pozitif bulunabilmektedir (6). Avital ve ark.nın (21) çalışmasında; 6 yaşından büyük 51 astım, 21 kronik akciğer hastalığı olan ve 19 normal sağlıklı çocuğa metakolin testi yapılmıştır. Bu araştırmada; metakolin testi ile hem astım hem de kronik akciğer hastalığı olan çocukların, sağlıklı kontrollerden %82-92 duyarlılık ile ayrılabilirdiği görülmüştür. Buna rağmen; metakolin testi, astım ve kronik akciğer hastalıkları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmamıştır. Çalışmamızda metakolin testinde, ayırıcı sınır değer 0.24 mg/ml bulunmuş olup, duyarlılığı %87, özgüllüğü %55'tir. Pozitif olabilirlik oranı (positive LR) 1.94; negatif olabilirlik oranı (negative LR) 0.23'tür. Metakolin testinin, astımı diğer akciğer hastalıklarından ayırt ettirici gücünün düşük olması, astımlı küçük çocukları saptamak amacıyla kliniklerde kullanımının pratik olmayacağını göstermektedir.

Delacourt ve ark.; (22) en az 3 vizing atağı geçirmiş 2 yaşından küçük 129 çocuğa, transkutan oksijen basıncı yöntemiyle metakolin ile bronş provokasyon testi yapmışlardır. Bu çalışmacılar hastalarının semptom şiddeti ile, bronş yanıtlarının şiddeti arasında ilişki bulamamışlardır. Aynı hastaların 2 yıl sonraki değerlendirilmesinde %31'inin, 4 yıl sonraki değerlendirmede ise %20'sinin ataklarının devam ettiği görülmüştür. 18 ay sonra hastaların yaş ortalamaları 30 ay olduğunda tekrarlanan metakolin bronş provokasyon testinde vizingi devam edenleri, düzenlenlerden ayırmada bu testin önemi olup olmadığını araştırmak için ROC analizi yaptıklarında; metakolin testi için sınır değer %69 duyarlılık, %59 özgüllük ile 2.3 mg/ml bulunmuştur (22). Büyük çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda da, metakolin testinin persistan astım için duyarlı, fakat özgül bir test olmadığı görülmüştür (9).

Okul öncesi yaş grubunda, sadece kronik öksürükle giden öksürük varyant astım ve klasik astımlı hastaların metakolin ve AMP hava yolu yanıtları karşılaştırılmıştır (23). Klasik astımlı

hastalarda AMP'ye yanıt oranı %67.7, öksürük varyant astımlı hastalarda ise %38.9 bulunmuştur (23). Aynı şekilde, bu yanıtın şiddeti (PC₁₅ PtcO₂), klasik astımlılarda öksürük varyant astımlı hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (23). Buna karşın, 2 grup arasında metakoline yanıt oranı ve yanıtın şiddeti açısından fark olmadığı görülmüştür (23). Çalışmamızda; astımlı gruptaki hastalarda daha fazla sayıda AMP yanıtı alınmışsa da, epizodik (viral) vizingli ve astımlı çocukların ayırt edilmesinde AMP'ye yanıt şiddeti istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Çalışmamızda, 200 mg/ml altındaki AMP dozlarında yanıt verenler ROC eğrileri ile değerlendirildiğinde; epizodik (viral) vizingli ve astımlı çocukları ayırt edecek sınır bir AMP konsantrasyon değeri olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, AMP testinin de iki grubu ayırt ettirebilecek bir test olmadığı anlaşılmıştır. Halbuki, başka kronik akciğer hastalıkları bu testle astımdan ayrılabilir. Bu durum, hastalıkların altta yatan histopatolojilerinin farklı olmasıyla açıklanmaktadır. Okul öncesi dönemde yapılan bronkoalveolar lavaj ve az sayıdaki biyopsi çalışmaları, epizodik (viral) vizingli çocuklarda hava yolu inflamasyonunun astımdan farklı olduğunu göstermiştir (4,24). Bu hastalarda astımdaki gibi eozinofilik bir inflamasyon bulunmamakta, "remodeling" bulgularına da rastlanmamaktadır (4,24). Astımlı çocuklarda, klinik tanı olmadan önce bile kronik eozinofilik hava yolu inflamasyonu ve "remodeling" olabilmektedir (25). Ancak bu histopatolojinin tam olarak ne zaman, hangi yaş aralığında geliştiği bilinmemektedir. Özellikle 3 yaşından önce klinik olarak astım özelliklerini taşıyan, hatta hava yolu obstrüksiyonu ve atopisi olan hastalarda bile klasik astım histopatolojisi olmadığı bilinmektedir (24). Eğer bizim astım fenotipine uyan grubumuzdaki hastaların bir kısmında da klasik histopatoloji tam olarak gelişmediyse; AMP uyarı testi gibi indirekt bir yöntemle, gruplar arasında ayırıcı tanı yapılamaması kaçınılmazdır. Hastalarımıza hava yolu inflamasyonunu doğrudan gösterecek bronkoalveolar lavaj ya da biyopsi gibi invaziv tetkikler yapamadığımız için, bu hipotezi kesinleştirmemiz zordur. Bu konuyla ilgili bir başka açıklama da, çalışma gruplarımızdaki çocukların fenotipik sınıflandırılmasının çok doğru yapılamadığı şeklindedir. Fenotipik sınıflamanın, her ne kadar aynı alerji uzmanı tarafından ve başından beri aynı yerde takip edilen hastalarda yapılmış olması, bazı hastaların yanlış gruba alınmış olma olasılığını dışlamamaktadır. Bu nedenle de AMP testi beklenen sonucu vermemiş olabilir. Hastalarımızın yaşları göz önüne alındığında; bu yaşlarda fenotipler arasında benzerlikler, "overlap" olarak adlandırılan üst üste binmeler olabileceği kaçınılmaz bir durumdur. Bu nedenle daha baştan fenotipik gruplandırma hatası olmuşsa, zaten beklenen sonuç da alınamayacaktır. Bir başka açıklama, AMP'nin etki mekanizması üzerinden yapılabilir. Adenozin 5-monofosfat provokasyon testinde ortaya çıkan bronkospazm, sadece mast hücre degranülasyonuna bağlı değildir. Erişkinlerde yapılan araştırmalar, AMP hava yolu yanıtının şiddeti ile bronş düz kaslarında bulunan mast hücre yoğunluğu arasında ilişki olmadığını göstermiştir (26). Bu nedenle, afferent vagal yolların da AMP ile oluşan bronkospazmdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (26). AMP testi ile ilgili veriler biriktikçe, AMP

testinin astım tanısında daha spesifik bir test olduğu görüşünün değişebileceği açıktır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar; AMP testi sonuçlarının atopi ile de ilişkili olduğunu göstermiştir. Kim ve ark.nın (13) çalışmasında; okul öncesi yaş grubundaki atopik bünyeli çocuklarda AMP cevabı %83.9, atopik olmayan çocuklarda %32.4 olarak bulunmuştur. Aynı yaş grubunda yapılan bir başka çalışmada da; AMP'ye yanıt veren hastalarda atopik dermatit, alerjik rinit sıklığı ve serum IgE düzeyleri, yanıtı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur (27). Bizim çalışmamızda da, persistan vizing grubunda AMP'ye daha fazla yanıt alınmasının nedeni, bu gruptaki hastaların çoğunun atopik olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Kan eozinofil sayımı, invaziv olmayan inflamasyon göstergelerinden biridir. Çalışmamızda; persistan vizingli çocukların kan eozinofil sayı ve yüzdesi, epizodik viral vizingli çocuklara göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur. Fakat her iki grupta da, kan eozinofil sayımı ile PC_{15} PtcO₂ metakolin veya PC_{15} PtcO₂ AMP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamıza ağır astımı olan hastalar dahil edilmediği için kan eozinofil sayıları daha düşük olabileceği düşünülmüştür. Choi ve ark. (28) çalışmasında, 4-6 yaş arası okul öncesi çocuklarda kan eozinofil sayısı ve eozinofilik katyonik protein düzeyi ile metakolin konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmamışken, AMP konsantrasyonu ile korele bulunmuştur (28). Pizzichini ve ark. (29) çalışmasında; erişkin astımlı hastalarda semptom skorları, solunum fonksiyonları ve metakolin bronş provokasyon testleri ile balgam eozinofil sayısı arasında, kan eozinofil sayısına göre daha önemli ilişki olduğu saptanmıştır. Periferik kan eozinofil düzeyinin solunum yolu inflamasyonunu yansıtmada, balgam ve bronkoalveoler lavaja göre daha dolaylı bir göstergedir. Astımlı hastalarda; AMP testi sonuçlarıyla, biyopsi ya da bronkoalveoler lavaj gibi hava yolunun invaziv örnekleme ile gösterilen eozinofilik inflamasyonu arasındaki ilişkiyi doğrudan yansıtan bir çalışma yoktur. Van den Berge ve ark. (30) çalışmasında, PC_{20} AMP ve PC_{20} metakolin ile 120 erişkin astımlı hastanın balgam eozinofil sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır (30). Bu çalışmada; PC_{20} AMP'nin, PC_{20} metakolin'e göre balgam eozinofil sayısı ile daha önemli ilişki gösterdiği bulunmuştur. Tüm bu gözlemler, PC_{20} AMP'nin hava yollarındaki eozinofilik inflamasyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu konu halen çok tartışmalıdır ve daha ayrıntılı klinik çalışmaları yapılması gerektiği ortadadır (20).

Çalışmamızda; klinik olarak astım ve epizodik viral vizing tanısı almış, aynı yaştaki çocuklar direkt ve indirekt yolla etki gösteren bronş provokasyon testleri ile ayırt edilememişlerdir. İndirekt bronş provokasyon testleri, astım ve diğer kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları arasındaki histopatolojik farklılıkları daha iyi yansıttığı için ayırıcı tanıda işe yarasa da, bizim sonuçlarımıza göre bu test, okul öncesi yaş grubunda vizing fenotiplerini tam olarak ayırt edememektedir (9). Astım, küçük çocuklarda tanısı en çok atlanan hastalıktır. Bu konuda yeterli kanıtlar elde edilene kadar pratik hayatta tanı koyarken; öykü, fizik inceleme ve tedaviden tanıya gitme şeklindeki basamaklar kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Section 2. Children 5 years and Younger. Available from: www.ginasthma.org
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The group health medical associates. N Engl J Med 1995;332:133-8.
3. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. Eur Respir J 2008;32:1096-110.
4. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. Clin Exp Allergy 1997;27:1027-35.
5. Castile R. Novel techniques for assessing infant and pediatric lung function and structure. Pediatr Infect Dis J 2004;23 Suppl 11:S246-53.
6. Mochizuki H, Shigeta M, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. Pediatrics 2000;106:1442-6.
7. Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Childhood asthma and increased airway responsiveness: A relationship that begins in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:98-104.
8. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. Allergol Int 2007;56:341-8.
9. Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2009;9:247-53.
10. Joos GF, O'Connor B. ERS Task Force Indirect airway challenges. Eur Respir J 2003; 21:1050-68.
11. Phagoo SB, Wilson NM, Silvermenn M. Repeatability of methacholine challenge in asthmatic children measured by change in transcutaneous oxygen tension. Thorax 1992;47:804-8.
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
13. Kim DK, Choi SH, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate in atopic and non-atopic preschool children with recurrent wheezing. Clin Exp Allergy 2007;37:15-21.
14. Castro-Rodriguez JA, Navarrete-Contreras P, Holmgren L, Sanchez I, Caussade S. Bronchial hyperreactivity to methacholine in atopic versus nonatopic asthmatic schoolchildren and preschoolers. J Asthma 2010;47:929-34.
15. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1253-8.
16. Mochizuki H, Shigeta M, Kato M, Maeda S, Shimizu T, Mirokawa A. Age-related changes in bronchial hyperreactivity to methacholine in asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:906-10.
17. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouëf PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:37-42.
18. Delacourt C, Benoist MR, Le Bourgeois M, Waernessyckle

- S, Rufin P, Brouard JJ, et al. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. *PLoS One* 2007;2:e1180.
19. Yang E, Kim W, Kwon BC, Choi SY, Sohn MH, Kim KE. Relationship among pulmonary function, bronchial hyperresponsiveness, and atopy in children with clinically stable asthma. *Lung* 2006;184:73-9.
 20. Zanen P. PC₂₀ Adenosine 5'-Monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC₂₀ methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:730.
 21. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:511-6.
 22. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, De Buc J, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1382-6.
 23. Bakirtas A, Turktas I. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in preschool children with cough-variant and classic asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:973-9.
 24. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:858-64.
 25. Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:43-51.
 26. Liesker JJ, Ten Hacken NH, Rutgers SR, Zeinstra-Smith M, Postma DS, Timens W. Mast cell numbers in airway smooth muscle and PC20AMP in asthma and COPD. *Respir Med* 2007;101:882-7.
 27. Bakirtas A, Turktas I. Airway hyper-responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in preschool-age children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:428-34.
 28. Choi SH, Kim DK, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate in young children with asthma: Their relationship with blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein. *Allergy* 2007;62:1119-24.
 29. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:539-44.
 30. Van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HAM, Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. PC₂₀ Adenosine 5'-Monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC₂₀ methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1546-50.

Sturge Weber Sendromlu Çocuk Hastalarda Radyolojik Bulgular

Radiologic Findings of Sturge-Weber Syndrome in Pediatric Population

•Ayşe Gül ALIMLI¹, •Şükriye YILMAZ¹, •Ayşe ÖZDEMİR GÖKCE¹, •Nefise ARIBAŞ ÖZ²

¹ S.B.Ü. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Radyoloji, Ankara, Türkiye

² S.B.Ü. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çocuk hastalarda Sturge Weber Sendromu'nun (SWS) radyolojik bulgularını klinik bulgular eşliğinde tartışıp, SWS düşünülen hastaların erken dönemde tanı alınmasına katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Ocak 2010-Şubat 2019 tarihleri arasında SWS tanısı ile Beyin Bilgisayarlı Tomografi ya da Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkiki yapılan 15 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların radyolojik tetkikleri iki pediatrik radyolog tarafından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik bilgilerine ve klinik bulgularına dosya arşivinden ulaşılmıştır.

Bulgular: 2 -185 ay aralığında (74.07 ±74.08 ay); 9 kız, 6 erkek hasta değerlendirildi. En sık başvuru yakınması nöbet (%40) ve yüzde leke (26.66)'dı. Bir hastada bilateral olmak üzere toplamda dokuz hastada (%60) SWS ile uyumlu radyolojik bulgu izlendi. Bu hastalardan kontrastlı tetkiki olan 7 hastada (%100) leptomeningeal kontrastlanma ve manyetik duyarlı MRG tetkiki mevcut olan 7 hastada (%100) ve BT tetkiki olan 2 hastada kalsifikasyon alanları mevcuttu. Fokal tutulumu olan bir hasta dışında tüm hastalarda transmedüller ve kortikal venlerde belirginleşme izlendi. Patolojik hemisferde ADC değerlerinde azalma mevcuttu. Hiçbir hastada akselere myelinasyon/beyaz cevher inversiyonu, diffüzyon kısıtlaması saptanmadı.

Sonuç: SWS nadir sporadik nörokutanöz bir sendrom olup klinik ve radyolojik olarak tipik bulguları vardır. Kontrastlı MRG pial anjiomların tanısında en duyarlı yöntem olmakla birlikte manyetik duyarlı MRG kalsifikasyonların ve belirginleşmiş venöz kollateralilerin saptanmasında katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Epilepsi, MRG, Nöroradyoloji, Manyetik duyarlı MRG

ABSTRACT

Objective: To evaluate the radiological and clinical findings of Sturge Weber Syndrome in pediatric patients in the light of literature data and to contribute to the early diagnosis of SWS, in patients especially with facial port wine birthmark.

Material and Methods: Fifteen patients who underwent Cranial Computed Tomography or Magnetic Resonance Imaging with the diagnosis of SWS in our hospital; between January 2010 and February 2019 were included in this study. Radiologic examinations of the patients were evaluated retrospectively by two experienced pediatric radiologists in a consensus reading. Demographic information and clinical findings were obtained from the medical records.

Results: The patients' age ranged from 2 and 185 months (74.07 ± 74.08 months); 9 female and 6 male patients were evaluated. The most common presenting symptoms were seizure (40%) and facial port wine birthmark (26.66%). Radiological findings compatible with SWS were observed in nine patients (60%) and one of was bilateral. 7 patients had leptomeningeal enhancement and 8 patients had calcification areas. Transmedullary and cortical veins were observed in all patients except one patient with focal involvement. ADC values were decreased on pathological areas compared to normal hemisphere. None of the patients had accelerated myelination / white matter inversion or diffusion restriction.

Conclusion: SWS is a rare sporadic neurocutaneous syndrome with typical clinical and radiological findings. Although contrast-enhanced MRI is the most sensitive method in the diagnosis of pial angiomas, susceptibility-weighted imaging may contribute to the detection of calcifications and prominent venous collaterals.

Key Words: Child, Epilepsy, Magnetic Resonance, Neuroimaging, Susceptibility-weighted angiography

GİRİŞ

Sturge Weber Sendromu (SWS, ensefalotrigeminal anjiomatozis) porto şarabı lekesi olarak adlandırılan trigeminal sinirin oftalmik dalı trasesinde fasiyal kapiller malformasyon, ipsilateral pial leptomeningeal anjiom ve ipsilateral glokom ile karakterize nadir bir konjenital nörokutanöz sendromdur (1,2). SWS'da en sık GNAQ (guanine nucleotide-binding protein alpha-q) geninde c.548G>A (p.R183Q) somatik mutasyonu izlenmektedir ve mutasyon zamanı hastalığın şiddetini belirlemektedir (1,3,4).

SWS'nun üç alt tipi vardır. Tip 1'de deri ve nörolojik bulgular birlikte izlenirken, tip 2 nörolojik bulgular olmadan deri bulguları ve tip 3 deri bulguları olmadan nörolojik bulgular ile karakterizedir. Glokom genellikle tip 3 de beklenmezken, tip 1 ve tip 2 ile birliktelik gösterir. En sık klinik bulgu nöbettir (%75-85) ve genellikle ilk bulgu olup hastaların %75'inde bir yaşından önce olmak üzere sıklıkla 2 yaş altında bulgu verir. Hastaların diğer başvuru nedenleri hemiparezi, inme benzeri ataklar, görme alanı bozuklukları, mental retardasyondur (1,2,5-8.)

SWS yüzün üst yarısında, trigeminal sinir trasesinde izlenen porto şarabı lekesi nedeni ile sıklıkla klinik olarak akla gelirken radyolojik bulgularla da tanı desteklenir. Günümüzde SWS tanısında standart kabul edilen kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslarda leptomeningeal kontrastlanma anjiomun direk bulgusudur ancak erken dönemde izlenmeyebilir. Ipsilateral koroid pleksusta genişleme, serebral atrofi ve beyaz cevherin sinyal inversiyonu (T2A hipointens, T1 A hiperintens beyaz cevher) leptomeningeal anjiomun indirek bulgularıdır (1,7,9). Ek olarak leptomeningeal anjiom izlenen düzeyde tren rayı şeklinde giral patern gösteren kortikal kalsifikasyonlar, atrofi, ipsilateral koroid pleksusta genişleme, paranazal sinüslerde ve mastoid hücrelerde ventriküler dilatasyon, kalvaryal kalınlaşma, paranazal sinüslerde, mastoid hücrelerde genişleme; pial anjiomlar düzeyinde medüller ve subependimal venlerde dilatasyon ve kollateral venöz yapılar izlenir. Radyolojik bulgular arasında SWS için en spesifik bulgu leptomeningeal kontrastlanma iken giral kalsifikasyon, atrofi ve ipsilateral koroid pleksusta genişleme de diğer en yaygın radyolojik bulgulardır (5,10,11).

Bu çalışmanın amacı SWS radyolojik bulgularını klinik bulgular eşliğinde tartışıp, özellikle porto şarabı lekesi izlenen ve SWS düşünülen hastaların erken dönemde tanı almasına katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 2019-169 tarih ve sayılı etik kurul onayı alındı. Hastanemiz arşivinde Ocak 2010-Şubat 2019 tarihleri arasında Beyin Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

raporlarında ya da klinik istemlerinde Sturge ve Weber kelimeleri geçen hastalar sırasıyla tarandı. Sturge Weber Sendromu ön tanısı ile Beyin BT ve Kranial MRG tetkiki yapılan ya da radyolojik tetkikleri ile SWS düşünülen hastalar geriye dönük olarak tekrar değerlendirildi. Toplam 20 hastanın PACS ta bulunan radyolojik tetkikleri iki pediatrik radyolog tarafından (12 yıl radyoloji-5 yıl çocuk radyolojisi deneyimi olan A.G.A. ve 9 yıl radyoloji-4 yıl çocuk radyolojisi deneyimi olan A.Ö.G.) retrospektif olarak incelendi ve tıbbi dosyaları pediatrik nörolog tarafından (N.A.Ö.) tarandı.

MRG incelemeleri Optima MR450 w marka 1.5 Tesla GE MR (Milwaukee, Wisconsin, USA) ve 1.5 Tesla Philips MR (Achieva; Philips Healthcare, Best, The Netherlands) cihazında çok kanallı kafa sarmalı kullanılarak çekildi. BT incelemesi 16 kesitli cihaz ile (Toshiba America Medical Systems), (100–120 kV; kesit kalınlığı ≤ 2 mm; matriks 512x512 piksel; gantry açısı 0°) gerçekleştirildi. Tüm MR görüntülemeleri aksiyel spin-eko T1 ağırlıklı (TR/TE: 400–500/10–30 ms), aksiyel fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR/TE: 9000–10000/100–110 ms), aksiyel ve koronal T2 ağırlıklı (TR/TE: 4000–6000/90–110 ms), aksiyel manyetik duyarlılık (SWAN; GRE) sekansları, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG; b=0 ve B=1000) ve ADC haritası (Görünüşteki Difüzyon Katsayısı = Apparent diffusion coefficient) ile elde edildi. Görüntülerin kesit kalınlığı 3 boyutlu T1 ağırlıklı görüntülemelerde 1 mm, diğer sekanslara ait görüntülerde ise 3 mm'di. Ayrıca 11 hastada intravenöz gadolinyum enjeksiyonu sonrasında en az iki (aksiyel , koronal) planda T1 ağırlıklı sekanslar elde edildi. Beş hastaya TOF (time of flight) MR Anjiyografi tetkiki yapıldı. Gereklik halinde sedasyon için kloral hidrat (30-50 mg/kg, maksimum 1 gr) kullanıldı.

Olguların yaş (hastanemizdeki ilk radyolojik tetkik tarihindeki), cinsiyet, başvuru yakınması, fizik muayene bulguları, nihai tanıları sistemde var olan dosyalarından tekrar değerlendirildi. Radyolojik tetkiklerinde lezyon varlığı, yerleşim yeri (hemisfer ve lob olarak), koroidal hemanjiom, kalsifikasyon, kortikal atrofi, beyaz cevherin sinyal inversiyonu, kalvaryal kalınlaşma, ventriküler dilatasyon, koroid pleksusta genişleme, eşlik eden venöz anomali-arteriovenöz malformasyon-dural arteriovenöz fistül, medüller/subependimal venlerde dilatasyon, paranazal sinüslerde/mastoid hücrelerde genişleme, küçük hemikranyum varlığı belirtildi. Her iki hemisferde myelinasyon süreci arasında fark olup olmadığı incelendi. Lezyonların T1, T2, FLAIR, SWAN, DAG, ADC ve kontrast sonrası elde edilen görüntülerde; TOF (time of flight) MR Anjiyografi tetkikinde sinyal özelliği ya da varsa eşlik eden ek bulgu kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların verileri SPSS for Windows version 15 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, maksimum ve minimum değerler ile birlikte yüzdelik dağılımlar belirlendi ve değişkenlik ölçütü ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi.

BULGULAR

Radyoloji raporlarında 'Sturge' kelimesi yer alan 16 hasta ve 'Weber' kelimesi yer alan 20 hasta tespit edildi. İki liste birleştirildi ve örtüşen isimler çıkartıldıktan sonra toplamda 20 hasta ismine ulaşıldı. Bir hastanın kranial MR ya da BT tetkiki olmadığı için (ekstremiteler MR tetkiki vardı); serebral palsi/epilepsi ön tanılı bir hastada ve dilate kardiyomiyopati öyküsü olan bir hastada da nörolog ve iki pediatrik radyolog tarafından SWS düşünülmeyişi için; iki hastanın nihai tanısı SWS olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Pediatrik nörolog/radyolog tarafından SWS tanısı konulan 15 hasta çalışmaya dahil edildi.

Toplamda 2 -185 ay aralığında (ortalama yaş±standart sapma 74.07 ±74.08 ay); 9 kız (%60) 6 erkek (%40) 15 hasta değerlendirildi. En sık başvuru yakınması nöbet (%40) ve yüzde leke (%26.66)'di. Hastaların %40'ı iki yaşından küçüktü, 2 hastada glokom tespit edildi. Elektroensefalografi (EEG) yapılmış olan 5 hastanın birinde sağ frontotemporal bölgede (hasta no 2), birinde ise (hasta no 11) karşı hemisferde de yayılan sağ hemisferde jeneralize epileptik bozukluk tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik bulguları ile var olan radyolojik tetkikleri Tablo I de verildi.

Kranial görüntülemelerde patolojik bulgu saptanan 1 hastanın sadece BT tetkiki, 1 hastanın BT ve MR tetkiki, 7 hastanın

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile var olan radyolojik tetkikleri.

Hasta	Başvuru Şikayeti	Öntanı	Fizik Muayene Bulguları	Cinsiyet	Yaş (ay)*	MRG†	Kontrastlı MRG	TOF‡ MR Anjiyografi	BT §	Kontrastlı BT
1	SWS	SWS	Sol yüzde hemanjiom	K ¶	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
2	Nöbet	SWS, nöbet	Sağ yüzde hemanjiom, Sağ üst ekstremitelerde hemiparezi, Sağ elde ve kolda atrofi, Mental-motor gerilik	E **	5	+	+	Ø	Ø	+
3	Başdönmesi	SWS?, başdönmesi	Sol yüzde hemanjiom	K	185	+	Ø	Ø	Ø	Ø
4	Nöbet	SWS, nöbet	Sağ yüzde hemanjiom	E	64	+	Ø	Ø	Ø	Ø
5	Yüzde leke	Sol yüzde hemanjiom	Sol yüzde hemanjiom	E	2	+	Ø	+	Ø	Ø
6	Nöbet	Nöbet	Sağ tarafta hafif hemiparezi (hemanjiom olmadığı belirtilmiştir)	K	129	+	+	+	Ø	Ø
7	Nöbet	Fokal nöbet	Normal	E	8	+	+	+	Ø	Ø
8	SWS	SWS	Hemanjiom (taraf, lokalizasyon belirtilmemiş)	K	16	+	+	Ø	Ø	Ø
9	Yüzde leke	Sol yüzde hemanjiom	Sol yüzde hemanjiom	E	35	+	+	Ø	Ø	Ø
10	Nöbet	Nöbet	Sol yüzde, sol kolda hemanjiom, Sağ üst ekstremitelerde hemiparezi , sağ elde atrofi	K	184	+	+	+	Ø	Ø
11	Yüzde leke	Yüzde leke, nöbet	Sağ yüzde hemanjiom	K	7	+	+	Ø	Ø	Ø
12	Yüzde leke	Sol yüzde hemanjiom	Sol yüzde hemanjiom	K	137	+	+	Ø	Ø	Ø
13	Nöbet	SWS, nöbet	Solda hemiparezi, Hemanjiom belirtilmemiş	K	122	+	+	+	Ø	Ø
14	Baş ağrısı	Baş ağrısı, sol frontal hemanjiom	Sol frontal hemanjiom	K	185	+	Ø	Ø	Ø	Ø
15	Belirtilmemiş	Metabolik hastalık?	Belirtilmemiş	E	28	Ø	Ø	Ø	+	Ø

*Yaş ; radyoloji tetkiki sırasındaki yaş (ay), †MRG; Manyetik Rezonans Görüntüleme, ‡TOF MR Anjiyografi; Time of Flight Manyetik Rezonans Anjiyografi, §BT; Bilgisayarlı Tomografi, ||SWS; Sturge Weber Sendromu, ¶K; kız, **E; erkek

Tablo II: Sturge-Weber sendromlu hastaların radyolojik bulguları.

Hasta	Normal/Patolojik	Hemisfer	Lob	Atrofi	Giral kalsifikasyon	Leptomeningeal kontrastlanma	Koroid pleksusta genişleme	ventriküler dilatasyon	Kalvaryal kalınlaşma	Medüller /subependimal venlerde belirginleşme	Paranasal sinüslerde belirginleşme	Mastoid hücrelerde belirginleşme	Küçük Hemikranyum	Düşük ADC* değeri	Ek bulgu
1	N	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2	Pt†	L§	F,T,P,O¶	+	T,P,O	F,T,P,O	+	+	+	TM, SE,KV**	Ø	Ø	L	F,T,P,O	Spleniumda atrofi , FLAIR hiperintens posterior PVBC††, Sağ F ve O KV belirginleşme
3	N†	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Sinüzit
4	Pt	R	T,P,O	+	T,P,O	Kontrast yok	+	+	+	KV,TM	Ø	Ø	R	p	Sinüzit, Sol P KV belirginleşme
5	N	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Subaraknoid mesafede belirginleşme
6	Pt	L	F	+	F	F	Ø	Ø	Ø	TM, KV,SE	Ø	Ø	Ø	F,P,O	Sinüzit, Bilateral P, sol T, sağ F KV belirginleşme
7	Pt	R	F,P (Perirolandik alanda)	+	Ø	F,P (Perirolandik alanda)	Ø	Ø	Ø	KV	Ø	Ø	Ø	FP	Ø
8	N	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
9	N	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10	Pt	L	F,T,P,O	+	F,T,P,O	F,T,P,O	+	+	+	TM,KV, SE	L FS††	L	Ø	T,P,O	Ø
11	Pt	R	F,T,P,O	+	F,T,P,O	F,T,P,O	+	+	+	TM,KV,SE	Ø	Ø	Ø	F,T,P,O	Sağ serebeller hemisferde ve sağ F ve P GVA!!
12	N	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
13	Pt	R	F,T,P,O	+	F,P	F,T,P,O	+	+	+	TM,SE	R F	R	Ø	F,P	Sağ frontal GVA, PVL ^Φ sekeli, SE venlerden derin venöz sisteme dökülen dilate venöz yapılar.
14	Pt	R	T	+	T	T	+	Ø	Ø	TM,KV	Ø	Ø	Ø	T	Ø
15	Pt	Bilateral	Biparyetal, sağ T	+	+	Kontrast yok	Ø	Ø	Ø	Değerlendirilemedi	Ø	Ø	Ø	yok	Ø

*ADC; Görünüşteki Difüzyon Katsayısı = Apparent diffusion coefficient, †N; Normal, ‡Pt; Patolojik, §L; Sol, ||R; Sağ, ¶F; Frontal, T; Temporal, P; Parietal, O; Oksipital, **TM; Transmedüller venler, SE, subependimal venler, KV; kortikal venler, ††FS; Frontal sinus, ‡‡PVBC; periventriküler beyaz cevher, !!GVA; Gelişimsel venöz anomali, ^ΦPVL; Periventriküler lökomalazi

ise kranial MRG tetkiki vardı. İki pediatrik radyolog birbirinden bağımsız olarak hastaları değerlendirdi; radyolojik bulgularda %100 örtüşme vardı. 6 hastada (%40) SWS düşündürür radyolojik bulgu saptanmadı. Bir hastada bilateral olmak üzere toplamda dokuz hastada (%60) SWS ile uyumlu radyolojik bulgu izlendi (Tablo II). Kontrastlı tetkiki olan 7 hastada(%100) leptomeningeal kontrastlanma saptandı. Manyetik duyarlı MRG tetkiki mevcut olan 8 hastanın 7'sinde manyetik duyarlı sekanslarda hipointens olarak belirginleşen kalsifikasyon alanları,

perirolandik alanda fokal lezyonu olan bir hasta dışında (hasta no 7) transmedüller ve kortikal venlerde belirginleşme (%87.5), 5 hastada (%62.5) subependimal venlerde belirginleşme izlendi (Şekil 1,2). Altı hastada kortikal venlerden derin venöz sisteme uzanan belirginleşmiş venöz yapılar izlendi. İki hastada (hasta no 6 ve 14) kalsifikasyon alanları sadece manyetik duyarlı sekanslarda seçilebildi. Ek bulgu olarak iki hastada gelişimsel venöz anomali mevcuttu, bir hastada periventriküler lökomalazi (PVL) sekeli ile uyumlu radyolojik bulgular ve bir hastada posterior

periventriküler beyaz cevherde spesifik olmayan T2 hiperintens sinyal değişiklikleri ile birlikte spleniumda atrofi saptandı. Bir hastada sol gözde diffüz koroidal hemanjiom mevcuttu (Şekil 1). Hiçbir hastada akselere myelinasyon/beyaz cevher inversiyonu saptanmadı. Hastaların hepsinde DAG, 4 hastada TOF MR Anjiyografi tetkiki mevcuttu; ancak patolojik bulgu izlenmedi. Hastaların ADC haritalarında patolojik hemisferde ADC değerleri karşı hemisfere kıyasla düşüktü (Şekil 2).

Klinik dosyalarında iki hastada (%13.33) ciltte leke varlığı/yokluğu belirtilmemişti, bir hastada (%6.66) ise leke varlığı belirtilmişken lokalizasyonu belirtilmemişti. İki hastada (%13.33) ciltte leke yoktu, 7 hastada sol yüzde (%46.66), 3 hastada (%20) ise sağ yüzde anjiom mevcuttu. Bir hasta dışında (hasta no 3) yüzde anjiom ile uyumlu porto şarabı lekesi olan tüm hastaların radyolojik bulguları ipsilateral hemisferdeydi.

SWS ile uyumlu radyolojik bulguları olan iki hastada (%13.33) yüzde anjiom mevcut değildi (tip 3 SWS); iki hastada (%13.33) anjiom varlığı belirtilmemişti; 5 hastada (%33.33) ise yüzde anjiom mevcuttu (Tip 1 SWS). Kranial MRG tetkikleri normal olan 6 olgunun (%40) da yüzde anjiomu vardı (tip 2 SWS). Radyolojik bulgusu olan olguların fizik muayenelerinde; 4 hastada (%44.44) hemiparezi, 2 hastada (%22.22) üst ekstremitelerde atrofi ve bir hastada (%11.11) mental-motor gerilik tespit edildi.

TARTIŞMA

SWS nadir sporadik nörokutanöz bir sendrom olup klinik ve radyolojik olarak tipik bulguları vardır. Kontrastlı MRG pial anjiomların tanısında en duyarlı yöntem olmakla birlikte manyetik duyarlı MRG kalsifikasyonların ve belirginleşmiş venöz kollaterallerin saptanmasında katkı sağlayabilir.

SWS sıklıkla tek taraflıdır (%85), daha nadir olarak bilateral de gözükabilir. Canpolat ve ark.(12) yayınladıkları 11 hastalık seride bizim çalışmamızda olduğu gibi sadece bir olguda bihemisferik tutulum bildirmişlerdir. SWS sıklıkla 2 yaş altında epilepsi ile tanı almaktadır ve nöbet sıklıkla ilk başvuru şikayetidir. Ancak nadir de olsa bir hastamızda olduğu gibi adolesan çağda baş ağrısı gibi beklenmedik semptomlarla da karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada hastaların %40'ı iki yaşın altındaydı ve iki yaş altındaki hastaların sadece yarısı nöbet ile tanı aldı. Bu bulgu bu çalışmadaki hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlanabilir (2,13).

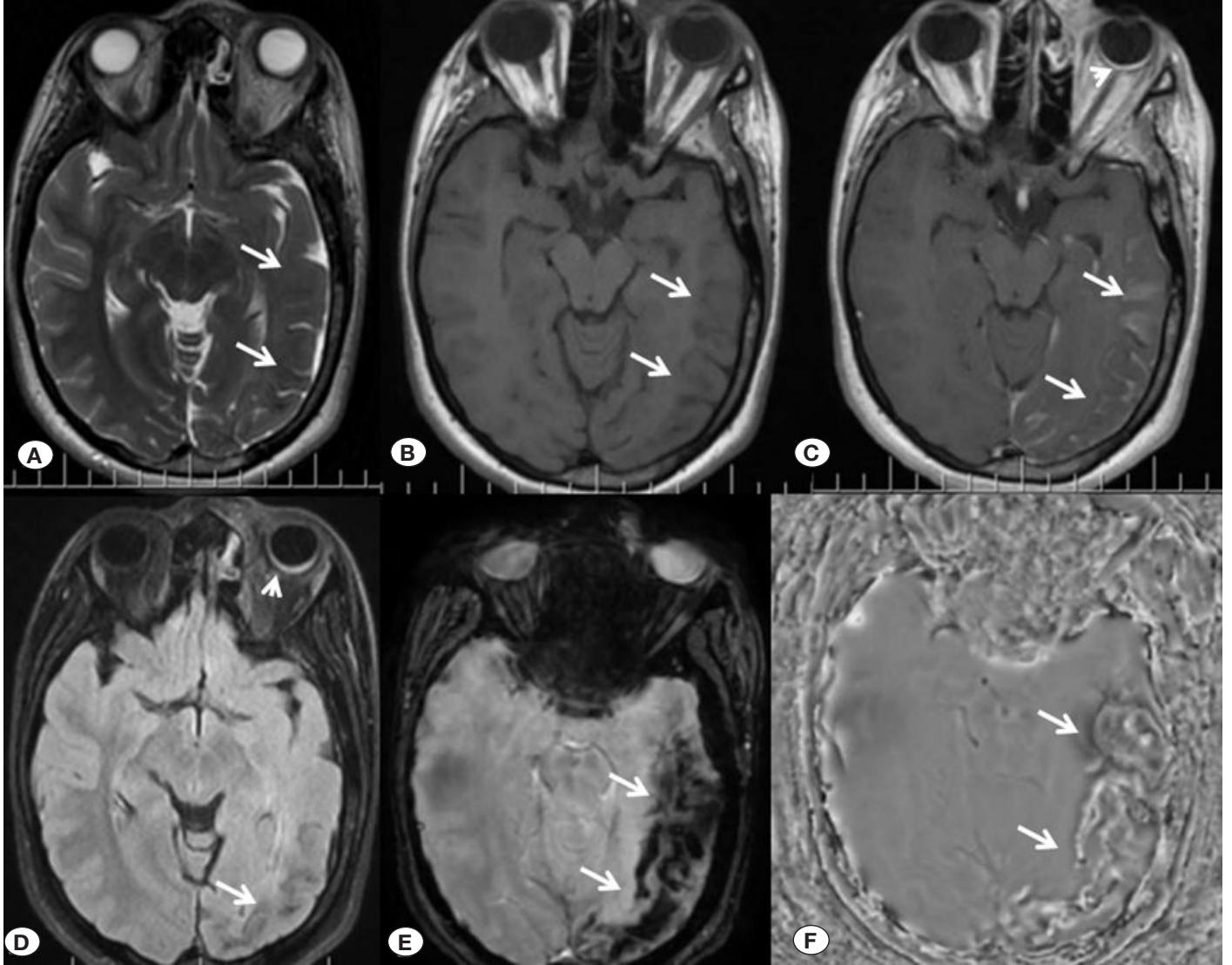
Pinto ve ark. (2) yapmış oldukları 11 hastalık çalışmada, dirençli epilepsi nedeni ile cerrahi geçiren hastaların 7'sinin patolojik preparatında; operasyon öncesi elde edilen kranial MRG tetkikinde tespit edilemeyen kortikal malformasyon saptamıştır. Net olmamakla birlikte, özellikle kortikal organizasyon bozukluklarının (şizensefali, giral malformasyon, polimikrogiri ve fokal kortikal disgenezi gibi) eşlik ettiği ciddi SWS vakaları, yaşamın daha erken dönemlerinde ortaya çıkan inatçı/tehdaviye dirençli nöbetlerle ilişkili olabilir. Bu çalışmada en sık klinik bulgu literatür ile uyumlu olarak nöbet idi (%46.66). Hastalarda

eşlik eden kortikal malformasyon ya da migrasyon anomalisi saptanmadı. Bu bulgu bu çalışmadaki hastalarda dirençli epilepsi öyküsü olmamasını açıklayabilir. Ayrıca iki yaşından küçük çocuklarda tamamlanmamış myelinasyon da kortikal anomalilerin tanınmasını zorlaştırabilir.

SWS'da beyin parankiminde atrofi; nöronal hücrelerde kayıp, dejenerasyon, glial proliferasyon ve gliozisle ilişkili olarak izlenmektedir. Kalvaryal kalınlaşma, paranazal sinüsler ve mastoid hücrelerde genişleme, küçük hemikranyum kortikal atrofi ile ilişkili radyolojik bulgulardır. Atrofiye distrofik kalsifikasyonlar da eşlik eder. Bu çalışmada leptomeningeal anjiom tespit edilen bütün hastalarda literatür ile uyumlu olarak beyin parankiminde atrofi saptandı. Literatürde etkilenen hemisferde myelinasyon sürecinin normal hemisfere kıyasla daha hızlı olduğunu ve patolojik hemisferde akselere myelinasyonla uyumlu MRG bulguları olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Akselere myelinasyonun hipoksi/iskemi ile ya da genişlemiş venüllerle ilişkili olarak hiperperfüzyona bağlı olduğu düşünülmüştür (2,9). Ancak bu çalışmadaki hastalarda iki hemisfer arasında myelinasyon farkı ya da akselere myelinasyon ile uyumlu olabilecek sinyal/dansite değişikliği saptanmadı.

Kontrast sonrası elde edilen T1A MRG pial anjiomatosis varlığını ve yaygınlığını kolaylıkla ortaya koyarken aynı zamanda anormal derin-yüzeyel venöz yapıları ya da eşlik edebilecek vasküler malformasyonları da saptamaktadır (2,11,14,15). Ancak yenidoğan ve genç infantlarda duyarlılığı azdır, bu nedenle ilk MRG'ı normal olan vakalarda bir yaşından sonra MRG tekrarlanmalıdır (13). Derin ve yüzeyel venöz sistem özellikle sentrum semiovale düzeyindeki kollaterallerle (transmedüller venler) birbirleri ile ilişkilidir. SWS de bu venler dilatedir ve yüzeyel venöz sistemdeki kanı derin venöz sisteme taşımaktadır[9]. Anormal genişlemiş venöz yapılar yüzeyel venlerde gelişen olası oklüzyonlar ve derin venöz sisteme ulaşan kollateraller ile ilişkili olabilir (2,11). Juhasz C. ve ark. (11) göre SWS'de erken dönemde transmedüller kollateral venöz yapılar gelişmekte ve korteksi hasardan korumaktadır; kollateral venöz drenaj yetersiz kaldığında ise hasar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epilepsi nöbetleri ile birlikte parankimde enerji ihtiyacı artmakta, hipoksi gelişmekte ve beyin hasarı önlenememektedir (9,11). FDG-PET (Functional neuroimaging with fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography) çalışmaları patolojik kortikal alanda hipometabolizma olduğunu tespit etmiştir. Ancak kollateral venöz sistemle-hipometabolizma arasında bir ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir (9,11,16).

Manyetik duyarlı MRG (SWAN, GRE) kontrast maddeye ihtiyaç duymadan küçük vasküler yapılarıdaki deoksijenize kanı tespit edebilen bir yöntemdir. Konvansiyonel MRG incelemelerine kıyasla belirginleşmiş venöz yapıları daha kolaylıkla ortaya koyabilmektedir. MR venografide ve kontrastlı MRG de sıklıkla iyi gösterilemeyen ince venöz kollateraller hakkında anatomik detay vermektedir (9). Juhasz C. ve ark. (11) prospektif olarak yaptıkları çalışmada tek taraflı tutulumları olan 13 SWS hastasında transmedüller kollateral venöz yapıların manyetik duyarlı MRG ile



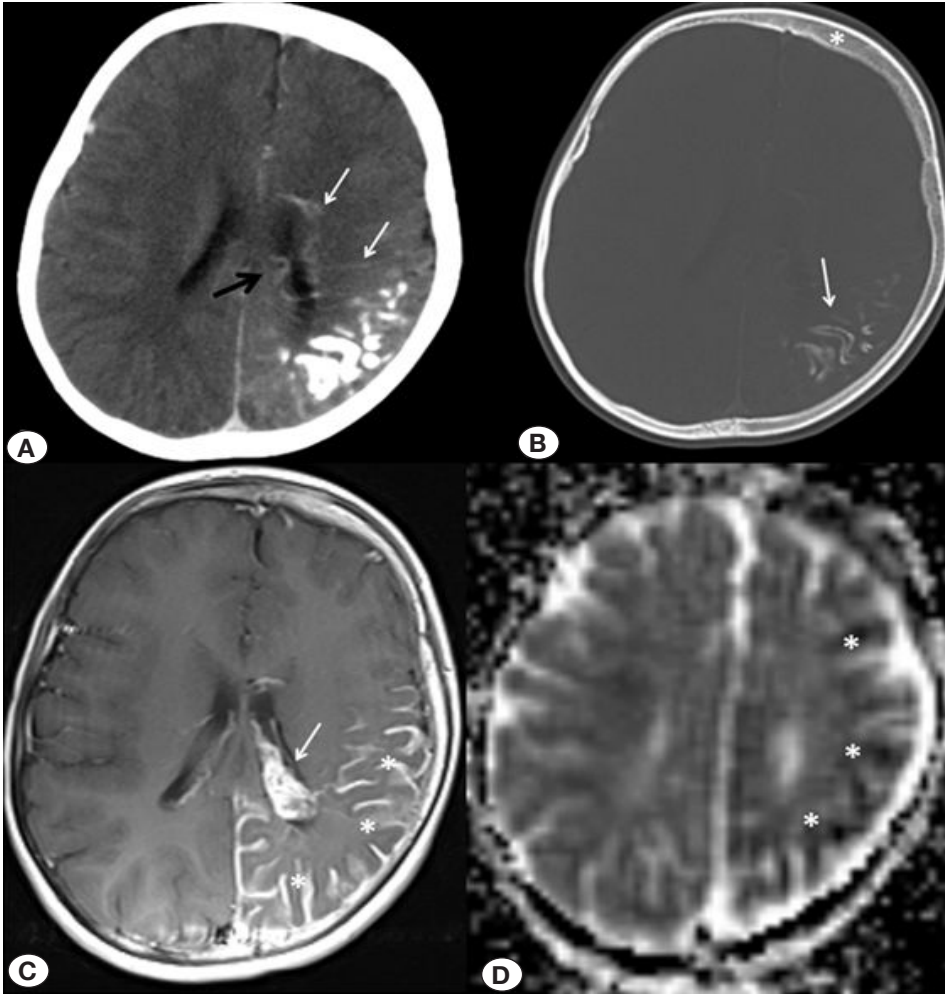
Şekil 1: 15 yaşında kız hasta, kranial MRG tetkikinde sol temporooksipitalde volüm kaybı ile birlikte aksiyel T2 (A) ağırlıklı, T1 (B) ağırlıklı ve FLAIR (D) görüntülerde silik hipointens sinyal değişiklikleri (oklar), aksiyel kontrastlı T1 (C) ağırlıklı görüntülerde leptomeningeal kontrastlanma (oklar), manyetik duyarlı MRG (E) ve faz (F) görüntülerde kalsifikasyon alanları (oklar) izlenmektedir. Ayrıca sol gözde diffüz koroidal hemanjiomla uyumlu kalınlık artışı ve kontrastlanma mevcuttur (C,D okbaşları).

erken dönemde tespit edilebildiğini göstermişlerdir. Mikroyapısal beyaz cevher anomalilerinin kortikal patolojilere eşlik ettiğini ve bilişsel gelişimi etkileyebileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle konvansiyonel MRG tetkikine manyetik duyarlı MRG ve beyaz cevher yapısal bütünlüğünü daha kolay değerlendirmek için difüzyon tensör görüntüleme (DTI) incelemelerinin de eklenmesini önermişlerdir (11). Bizim de çalışmamızda 14 hastanın manyetik duyarlı MRG tetkiki de mevcuttu. Ancak hiçbir hastamızda DTI mevcut değildi. Bu çalışmada radyolojik bulgusu olan hastaların %87.5'inde özellikle manyetik duyarlı MRG'de daha net ortaya çıkan transmedüller ve kortikal venlerde belirginleşme saptandı.

Ayrıca manyetik duyarlı MRG serebral kalsiyum ve demir birikimine de hassas olup kalsifikasyonları belirlemekte duyarlıdır (11,17,18). Pili VK ve ark. (19) SWS'de kalsifikasyonların yaygın ve progresif olduğunu; özellikle erken epilepsi başlangıcı olan

vakalarda hızlı ilerlediğini göstermişlerdir. BT kalsifikasyonları göstermede MRG'ye kıyasla daha üstündür ancak yenidoğan ve infantlarda normal olabilir. Bu çalışmada BT tetkiki olan iki hastada da SWS için tipik giral/subkortikal kalsifikasyon paterni mevcuttu (13,18). Fokal tutulumu olan bir hasta dışında tüm hastaların manyetik duyarlı MRG incelemelerinde de kalsifikasyon saptandı. Biz de manyetik duyarlı MRG'nin kalsifikasyon ve genişlemiş venöz yapıların varlığını ve yaygınlığını belirlemede konvansiyonel MRG'ye üstün olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda iki olguda kalsifikasyon odakları sadece manyetik duyarlı MRG tetkikinde seçilebilmiştir.

Difüzyon tensör MRG den türetilmiş ADC haritasının da erken SWS tanısında etkin olduğunu savunan yazarlar vardır. Düşük ADC değerleri azalmış difüzyonu işaret eder ve bu bulgunun SWS'nu erken tanımda ve hastanın prognozunu öngörmede



Şekil 2: 5 aylık erkek hasta, kontrastlı aksiyel BT (A, yumuşak doku penceresi) tetkikinde transmedüller ve subependimal venöz yapılar da belirginleşme (beyaz ve siyah oklar) izlenmektedir. Aksiyel BT kemik penceresi (B) görüntüsünde tren rayı tarzında kalsifikasyon (beyaz ok) , solda kalvaryal kalınlaşma (*) ve sol küçük hemikranyum izlenmektedir. Kontrastlı aksiyel MRG (C) görüntüde sol koroid pleksusta genişleme (ok) ve leptomeningeal anjiomla uyumlu kontrastlanma (*) alanları mevcuttur. ADC haritasında (D) sol hemisfer simetriğine nazaran hipointensdir(*).

katkı sağladığı bildirilmiştir. Ancak pediatrik hastalarda yaşa göre standardize edilmiş ADC değerleri mevcut değildir. Pinto ve ark. (8) 8 hastalık prospektif çalışmalarında azalmış ADC değerleri ile artmış nöbet riski arasında bağlantı olduğunu, bu bulgunun duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmadaki hastaların ADC değerleri de karşı hemisferle kıyaslandığında düşüktü. Ancak hasta sayımızın az olması ve çekimlerin iki ayrı MR cihazında yapılmış olması nedeni ile standart değerler belirlenemedi.

SWS'de glokom erken görme bozuklukları ile ilişkilidir. Glokom gelişme sıklığı %40-60 olup hastaların %60'ında 1 yaşından önce ortaya çıkar. Gözde ayrıca buftalmus, amliyopi, iris heterokromisi, strabismus, optik atrofi, ve genişlemiş retinal damarlar gibi anomaliler de görülebilir (20,21). Canpolat ve ark. (12) 11 olguluk serilerinde vakaların yaklaşık yarısında glokom saptamışlardır. Bu çalışmada 2 hastada glokom mevcut olup olgularda ek göz anomalisi saptanmamıştır; bu bulgu hasta sayısının kısıtlı olması ile ilişkili olabilir.

SWS da retina genellikle normal olmakla birlikte fasiyal ve leptomeningeal anjiomların yanında retinal hemanjiomlar da görülebilir (22). Anjiomlar yüzle birlikte vücudun diğer bölgelerinde (dudak, ense, boyun, gövde, ekstremiteler...) de görülebilmektedir (12). Bu çalışmada bir olguda yüzle birlikte dudak ve temporal bölgeye uzanan anjiom, bir olguda dudağa, bir olguda boyun ve temporal bölgeye uzanan, bir olguda ise yüzle birlikte üst ekstremitede de izlenen anjiom, bir hastada ise tek taraflı diffüz koroidal hemanjiom mevcuttu.

Hastaların bilişsel gelişimleri ise ilk nöbet yaşı ve ilaca dirençli nöbet birlikteliği ile ilişkilidir. Nöbet geçirmemiş çocuklar genellikle normal bir psikomotor gelişime sahipken, hastaların yaklaşık %50-60'ında psikomotor gelişme geriliği veya mental retardasyon görülür (1,2). Tek taraflı fokal tutulumlarda bile bilişsel gelişim şaşırtıcı bir şekilde kötü olabilmektedir. Bu nedenle eşlik eden kortikal malformasyonların ya da fonksiyonel anomalilerin psikomotor gelişim sürecinde etkili olduğu düşünülebilir (11). Bu nedenle SWS hastalarının erken dönemde özellikle presemptomatik olduğu dönemde tanı alması ailelerin

eğitilmeleri, hastaların tıbbi olarak takibe girmeleri ve profilaktik tedavi açısından önemlidir (1,2).

İlaça dirençli ve kontrol edilemeyen epilepside fokal kortikal rezeksiyon, hemisferektomi veya kallozotomi gibi cerrahi tedaviler seçeneğe olabilir. Pinto ve ark. dirençli epilepsi öyküsü olan 7 hastalık serilerinde epilepsi cerrahisi uygulamışlar ve hastalarının nöbetsiz olarak yaşamlarına devam ettiğini; bilateral tutulum olsa bile dirençli nöbet öyküsü olan hastalarda cerrahinin tedavi seçeneği olabildiğini bildirmişlerdir (2). Steinbok ve ark. (23) ise toplamda 8 merkezden yayınladıkları 116 hastanın %82 sinin yaşamın ilk yılında nöbetle bulgu verdiğini, 3 yaşından önce yapılan epilepsi cerrahisinin güvenli olduğunu, nöbet kontrolünde etkili olduğunu ve psikomotor gelişimi desteklediğini bildirmişlerdir (1,2). Bu çalışmadaki hasta grubunda ilaca dirençli olup kontrol altına alınamayan ya da cerrahi tedavi uygulanan hasta mevcut değildi. Sadece bir hastada (%6.66) psikomotor gerilik mevcuttu; bu bulgu hastalarımızın nöbetlerinin ilaca dirençli olmaması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcut olup görece az hasta sayısı ile yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların, bir hasta dışında, genetik tanısı olmaması çalışmamızın diğer bir sınırlılığıdır. Çalışma retrospektif olarak planlandığı için hastaların klinik bulgularına dosya arşivinden ulaşılması ve bazı bilgilere ulaşılabilmesi de limitasyon olarak kabul edilebilir. Ayrıca, sadece iki hastamızda BT tetkiki mevcuttu, bu nedenle BT ve MR tetkiki lezyon saptama yeteneği açısından karşılaştırmamıştır. BT ve MRG bulgularının karşılaştırılabileceği daha fazla sayıda hasta ile yapılacak araştırmalar ya da ileri MR uygulamalarının kullanıldığı prospektif çalışmalar özellikle erken tanı ve ek anomalilerin tespiti açısından faydalı olabilir.

Sonuç olarak, SWS genellikle yaşamın ilk yılında nöbetle ortaya çıkan tipik radyolojik bulguları olmakla birlikte, adolesan çağda baş ağrısı gibi daha nadir bulgularla da semptom verebilen nadir bir sendromdur. SWS'de kontrastlı MRG tanı koymak ve bulguların yayılımını belirlemek için anahtar rol oynamaktadır. Manyetik duyarlı MRG kalsifikasyonların saptanmasında, erişkine kıyasla radyasyona daha duyarlı olan çocuk hastalarda, BT tetkiki yerine tercih edilebilir; ek olarak kollateral/genişlemiş venöz yapıların tespitinde de etkilidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Bar C, Pedespan JM, Boccarda O, Garcelon N, Levy R, Grévent D, et al. Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2019; doi:10.1111/dmcn.14253.
2. Pinto AL, Chen L, Friedman R, Grant PE, Poduri A, Takeoka M, Prabhu SP, Sahin M. Sturge-Weber Syndrome: Brain Magnetic Resonance Imaging and Neuropathology Findings. *Pediatr Neurol* 2016;58:25-30.
3. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013;368:1971-9.
4. Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Imura Y, Kato M, Tsurusaki Y, et al. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *J Hum Genet* 2014;59:691-3.
5. Balkuv E, Isik N, Canturk IA, Isik N, Basaran R. Sturge-weber syndrome: a case report with persistent headache. *Pan Afr Med J* 2014;18:87.
6. Ergün R, Okten AI, Gezercan Y, Gezici AR. Sturge-Weber syndrome accompanied with multiple congenital intracranial lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:829-30.
7. Comi AM. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist* 2011;17:179-84.
8. Pinto ALR, Ou Y, Sahin M, Grant PE. Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Mapping May Predict Seizure Onset in Children With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* 2018;84:32-38.
9. Jacoby CG, Yuh WT, Afifi AK, Bell WE, Schelper RL, Sato Y. Accelerated myelination in early Sturge-Weber syndrome demonstrated by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:226-31.
10. Nakata Y, Yagishita A, Tsuchiya K. Imaging of Sturge-Weber syndrome: cranial CT and MR findings. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2004;64:210-5.
11. Juhász C, Haacke EM, Hu J, Xuan Y, Makki M, Behen ME, Maqbool M, Muzik O, Chugani DC, Chugani HT. Multimodality imaging of cortical and white matter abnormalities in Sturge-Weber syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:900-6.
12. Canpolat M, Per Hüseyin, Yıkılmaz A, Gümüş H, Özcan A, Poyrazoğlu HG, ve ark. Sturge-Weber sendromu; klinik ve radyolojik değerlendirme. *Gaziantep Med J* 2013;19:30-4.
13. Comi AM. Sturge-Weber syndrome. *Handb Clin Neurol* 2015;132:157-68.
14. Nababout R, Juhasz C. Sturge-Weber syndrome. *Handb Clin Neurol* 2013;111:315-21.
15. Fogarasi A, Loddenkemper T, Mellado C, Tuxhorn I, Evers G, Sarco D, et al. Sturge-Weber syndrome: clinical and radiological correlates in 86 patients. *Ideggyogy Sz* 2013;66:53-7.
16. Lee JS, Asano E, Muzik O, Chugani DC, Juhász C, Pfund Z, et al. Sturge-Weber syndrome: correlation between clinical course and FDG PET findings. *Neurology* 2001;57:189-95.
17. Mentzel HJ, Dieckmann A, Fitzek C, Brandl U, Reichenbach JR, Kaiser WA. Early diagnosis of cerebral involvement in Sturge-Weber syndrome using high-resolution BOLD MR venography. *Pediatr Radiol* 2005;35:85-90.

18. Gumus K, Koc G, Doganay S, Gorkem SB, Dogan MS, Canpolat M, et al. Susceptibility-Based Differentiation of Intracranial Calcification and Hemorrhage in Pediatric Patients. *J Child Neurol* 2015;30:1029-36.
19. Pilli VK, Behen ME, Hu J, Xuan Y, Janisse J, Chugani HT, Juhász C. Clinical and metabolic correlates of cerebral calcifications in Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:952-8.
20. Píram M, Lorette G, Sirinelli D, Herbreteau D, Giraudeau B, Maruani A. Sturge-Weber syndrome in patients with facial port-wine stain. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 32-7.
21. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol* 1995; 10: 49–58.
22. Ratra D, Yadav H, Dalan D, Sodhi PKS, Ratra V. Retinal vascular abnormalities in Sturge-Weber syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:1223-6.
23. Steinbok P, Gan PY, Connolly MB, Carmant L, Barry Sinclair D, Rutka J, Griebel R, Aronyk K, Hader W, Ventureyra E, Atkinson J. Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey. *Epilepsia* 2009; 50:1442-9.

Smoking Cessation Intervention in Adolescents Using Motivational Interview in a Children's Hospital in Turkey: A Pilot Study

Türkiye'de Bir Çocuk Hastanesinde Motivasyonel Görüşme Kullanarak Ergenlerde Sigara Bırakma Müdahalesi: Bir Pilot Çalışma

Demet TAŞ, Alkım ÖDEN AKMAN

Ankara City Hospital, Children Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the results of the intervention with the "Motivational Interview" on changing the smoking behavior of adolescents in the "Adolescent Outpatient Clinic".

Material and Methods: Thirty-two adolescents smoking at least three cigarettes per/day for the last three months were included in the study. The adolescents were interviewed twice with a one-week interval and then with two weeks interval. The motivational interview was conducted to help them quit smoking each time they came to interview. The adolescents were called by telephone three months after the last interview and were questioned on their smoking behavior change (how many cigarettes smoke per day).

Results: The mean age of the adolescents was 16.4 ± 1.0 (min: 12.0-max: 18.0) years and 47% (n = 15) of them were female. Among adolescents 28% (n = 9) had a chronic disease. According to the statements of the adolescents three months after the last interview, 6.2% (n = 2) of adolescents quit smoking, and 50% (n = 16) decreased the amount of cigarettes smoked. A statistically significant association was found between the rate of quitting or reducing smoking and the frequency of smoking cessation intervention visits ($p = 0.016$) and the number of cigarettes smoked per day at first admission ($p = 0.047$). No significant association was found between the smoking reduction rates and the age of adolescents, the age of first experimentation, and the duration of smoking. Smoking reduction rate was found to be higher in patients with a chronic disease, a non-smoker family, female gender and regular attendance to school; but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that smoking intervention in the early period of smoking and the compliance to smoking cessation interventions may change the smoking behavior of adolescents.

Key Words: Adolescent, Motivational interview, Smoking, Smoking cessation, Smoking reduction

ÖZ

Amaç: "Ergen Sağlığı Polikliniğinde" ergenlerin sigara içme davranışına yönelik "Motivasyonel Görüşme" ile yapılan müdahalenin sigara içme davranışı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya son üç aydır, hergün en az üç sigara içen 32 ergen dahil edilmiştir. Hastalar birer hafta ara ile iki kez, sonrasında ikişer hafta ara ile görüşmeye çağırılmıştır. Her gelişlerinde sigarayı bırakmalarına yardımcı olmak amacıyla motivasyonel görüşme yapılmıştır. Hastalar son görüşmeden üç ay sonra telefonla aranmış ve kendilerine sigara içme davranışları sorulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan ergenlerin yaş ortalaması 16.4 ± 1.0 (minimum:12.0-maksimum:18.0) yıl olup, kızların oranı %47 (n=15)'di. Katılımcıların %28 (n=9)'inde bir kronik hastalık bulunmaktaydı. Ergenlerin, son görüşmeden üç ay sonraki beyanlarına göre, %6.2 (n=2)'si sigarayı bırakmış, %50 (n=16)'si ise azaltmıştır. Ergenlerin sigarayı bırakma veya azaltması ile sigara bırakma görüşmelerine gelme sayısı ($p=0.016$) ve başlangıçta içilen sigara sayısı ($p=0.047$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Katılımcıların yaşı, sigarayı deneme yaşı ve sigara içilen süre ile sigarayı azaltma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kronik hastalığı bulunanlarda, sigara içmeyen ebeveyn sahip olanlarda, kızlarda ve okula devam eden ergenlerde sigarayı azaltanların oranı daha fazla bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışma, sigaraya başlanan erken dönemde yapılan müdahalenin ve sigara bırakma görüşmelerine uyumun, ergenlerin sigara içme davranışlarını değiştirebileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Ergen, Motivasyonel görüşme, Sigara içme, Sigarayı azaltma, Sigara bırakma

INTRODUCTION

According to the World Health Organisation data, 1/3 of the world's population use at least one tobacco product, and 90% of these users start smoking before the age of 18 (1). In Turkey, 57% of the smokers aged between 15-35 years are known to become regular smokers before the age of 18 (2). In a study in India, it was stated that 75% of smokers between the ages 15-19 years started to smoke regularly around the age of 15 (3). 'Adolescence' is a period in which risky behaviors such as beginning to use tobacco and other substances are increased. Adolescents have more sensitive reward mechanisms because of the ongoing psychosocial change and brain maturation (4). First, adolescents begin to smoke with the motivation of getting acceptance from their peers. They continue smoking due to the hedonic effects (5). Adult tobacco use and related complications can be prevented with the intervention programs targeting adolescent smoking. Intervention programs are implemented in order to avoid adolescents from smoking throughout the world and in our country (6,7). However, smoking is still prevalent in adolescence. It was reported that the proportion of adolescents aged 15-16 years who smoke is 28% in Europe (8). According to the data of Adult Tobacco Survey (2016) Turkey, the tobacco use incidence over the age of 15 is 31.6% (9). In a study conducted with Korean adolescents, the incidence of smoking was found to be 14.3% in 8th grade and 30% in 10th grade (10). The average smoking rate between the ages of 15-19 years was determined to be 29.6% in India (3). In another study, about half of the young people aged 16-20 years stated that they want to quit smoking (11). While nearly half of the smokers aged 13-15 years in Turkey stated that they want to stop smoking, this is valid for only one-third of the users over the age of 15 years (12).

Cigarette users are known to quit smoking easier when they receive support from a healthcare professional. Family physicians, nurses, or specialists are trained to help smokers to quit smoking (13). One of the most important steps taken on this topic in Turkey, was the adoption of 'Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) agreement from the 56th assembly of Turkish parliament which was held in 2004 (14). In Turkey's primary health-care system, the first smoking intervention outpatient clinic was opened in 1996. Within the Ministry of Health, certificated smoking intervention outpatient clinics were first established in 2008 (15). However, smoking intervention outpatient clinics in our country only serve patients who are over the age of 18 years (16).

Considering the smoking rates of the adolescent age group and the initial age to start smoking, pediatric and/or adolescent outpatient clinics are essential to provide counseling to quit smoking. This study aimed to evaluate the results of the intervention with motivational interview (MI) to change the smoking behavior of adolescents in our adolescent medicine outpatient clinic.

MATERIAL and METHODS

The study was approved by the Local Ethics Committee of our hospital with a number of 2019-108. The study was conducted in the adolescent medicine outpatient clinic of Children's Hospital in Ankara, between January 2018 and April 2018. Adolescents between the ages 12 to 18 years, who were referred to the adolescent outpatient clinic after the initial interview for smoking at least 3 cigarettes a day for at least 3 months were included in the study. Intermittent smokers (nondaily smokers), adolescents who were diagnosed with psychiatric disorders, and intellectual disabilities were excluded from the study. Thirty-nine adolescents were found eligible for the inclusion criteria. A face to face interview by using the HEEADSSS (Home, Eating, Education/Employment, Activities, Drugs, Sexuality, Suicide, and Safety) psychosocial assessment tool, was applied to all adolescents with any complaints during their first visit (17). All adolescents who were smoking regularly (daily smoker) were given brief advice to quit smoking for being healthy as the first step and then called back for smoking cessation interview after one week. The data of 32 adolescents out of 39 who attended at least one smoking cessation intervention were evaluated for this study.

Smoking cessation intervention

Motivational interview technique was applied for smoking cessation intervention at every control (18). Smoking cessation intervention was carried out by the experts in the field of adolescent health who are qualified in motivational interviewing.

The adolescents were asked to imagine and write about their plans with a 5-year interval and to bring the list one week after their first interview. For females, it was recommended to research and write about the side-effects of smoking on the skin, teeth, hair health, and the effects on the baby, heart, and lungs when smoked during pregnancy. For males, respectively; they were advised to research the effect of smoking on sexual power, hair, teeth, lungs, heart, and vessels. These suggestions were done according to gender by considering the side effects of smoking that might be more interesting to a gender due to social gender roles.

During the face-to-face interview, adolescents were also asked when they first experimented smoking and whom they smoked with. Data about the parents' smoking status, school attendance, duration of smoking, number of cigarettes smoked per day were recorded as well. They were followed up with a 2-week interval after the second interview and then once monthly. MI was conducted at each control by the same adolescent health experts. Motivational interviews were conducted on the future plans of the adolescent and the side effects of smoking. They were informed about the possible signs of abstinence and they were given advice on how to cope with these findings (drinking water, breath exercises, etc.). Adolescents were called by their mobile phones three months

after the latest interview of smoking cessation and asked about their smoking behavior.

Motivational interview

Motivational interview is a well-established evidence-based method of working with patients to promote health behavior change. The goal of MI is to 'help patients identify and change behaviors that place them at risk of developing health problems or that may be pretending optimal management of a chronic condition'. It is a directive, client (smoker) - centered counseling style for eliciting behavior change by helping clients to explore and resolve ambivalence (18,19). Some studies have demonstrated the utility of MI in addressing smoking cessation, with increased quitting attempts and quitting rates in groups receiving MI compared to controls (20). There are four steps used in motivational interviewing. These help to build trust and connection between the patient and the physician, focus on areas that may need to be changed and find out the reasons the patient may have for changing or holding onto a behavior.

1. Express empathy and avoid arguments – The physician listens to the patient without criticizing or accusing, making him/her-self feel understood. The patient's feelings and point of view should be investigated without judging and prejudice. Concerning smoking, conversations that make the patient feel completely guilty of being addicted to cigarettes should be avoided.
2. Develop discrepancies - Conflicts in the patient's mind should be revealed. The physician can help the patient understand the differences between her/his behavior and goals. It should be ensured that the patient is aware of the situation.
3. Roll with resistance and provide personalized feedback. When patients express reasons for not achieving goals, the physician can help them find ways to succeed. If the patient states that she/he accepts all the side effects of cigarette smoking and mention that he/she will continue to

smoke, it might have been useful to remind who is making a profit from cigarette smoking.

4. Support self-efficacy, elicit self-motivation - Adolescents' self-confidence, that they can overcome barriers, and achieve change is supported.

The purpose of these methods is to ensure that the adolescent demonstrates his/her intention to get motivated for change.

Statistics

Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 24.0 (SPSS 24.0, NY: IBM Corp., 2016) program. Mean, standard deviation, frequency, and percentage were used as descriptive statistics. Since the number of participants was 32, non-parametric tests were used for group comparisons. Mann Whitney U was used for paired group comparisons, Kruskal Wallis was used for comparisons of three or more groups, and Spearman correlation test was used for correlation analyses. P-value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

The mean age of the 32 adolescents included in the study was 16.4 ± 1.0 (min: 12.0-max: 18.0). Among adolescents 47% (n = 15) was female and 53% (n = 17) was male. Smoking characteristics of the adolescents are shown in Table I. Fifty-three percent of adolescents had dropped-out of school. All adolescents had their first smoking experience with their peers. The ratio of having at least one other smoker in their family was 78.7%. None of the adolescents exercised regularly (weekly or daily).

Twenty-eight percent of adolescents (n = 9) had a chronic disease. These chronic diseases were; aplastic anemia, Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis, thyroid cancer, asthma, Henoch Schonlein Purpura, Familial Mediterranean Fever and three adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. The

Table I: Smoking characteristics of participants.

	All participants (n=32) Mean±SD (min –max)	Subjects with Chronic disease (n=9) Mean±SD (min –max)	Female Mean±SD (min –max) (n=15)	Male Mean±SD (min –max) (n=17)
Age (years)	16.3±2.0 (12.0-18.0)	16.6±1.0 (15.0-18.0)	16.7±1.0 (15.0-18.0)	16.2±1.3 (12.0-18.0)
Frequency of smoking at first admission (Cigarette # /day)	12.6±6.3 (3.0-20.0)	17.7±3.6 (10.0-20.0)	11.1 ± 5.9 (3.0-20.0)	14.1 ± 6.6 (3.0-20.0)
Frequency of smoking after intervention (Cigarette # /day)	8.3±6.2 (3.0-20.0)	11.6± 6.1 (5.0-20.0)	7.1±5.1 (1.0-20.0)	9.3±6.7 (3.0-20.0)
Years since initiation of smoking	3.6± 1.5 (1.0-7.5)	4.5±1.1 (3.0-6.0)	3.8 ± 1.6 (1.5-7.5)	3.4 ± 1.5 (1.0-6.0)
First experience of smoking (years)	12.8 ±1.5 (10.0-15.0)	12.3±0.7 (11.0-13.0)	12.8± 1.7 (10.0-15.0)	12.8 ± 1.3 (11.0-15.0)

Table II: Variables affecting the frequency of smoking after intervention.

		Frequency of smoking after intervention (Cigarette # per /day)			p
		Quit smoking (n=2)	Reduced smoking (n=16)	Ongoing smoking habit (n=14)	
Frequency of visits to the intervention	one %(n)	0.0	18.2 (2)	81.8 (9)	*0.016
	two %(n)	10.0 (1)	50.0 (5)	40.0 (4)	
	three %(n)	9.1 (1)	81.8 (9)	9.1 (1)	
Frequency of smoking after intervention (Cigarette #/day)	mean rank (n)	3.5 (2)	15.7 (16)	19.38 (14)	**0.047
Gender	female % (n=15)	6.7 (1)	60.0 (9)	33.3 (5)	*0.529
	male % (n=17)	5.9 (1)	41.2 (7)	52.9 (9)	
Chronic disease status	none %(n)	4.3 (1)	47.8 (11)	47.8 (11)	*0.494
	there is %(n)	11.1 (1)	55.6 (5)	33.3 (3)	
Number of other smokers in the family	none %(n)	0.0 (0)	43.8 (7)	21.4 (3)	*0.317
	one person %(n)	13.3 (2)	33.3 (5)	53.3 (8)	
	two person %(n)	0.0 (0)	57.1 (4)	42.9 (3)	
School attendance	attending %(n)	13.3 (2)	60.0 (9)	26.7 (4)	*0.095
	drop out %(n)	0.0 (0)	41.2 (7)	58.8 (10)	

*Comparasion Analyzed with Pearson Chi-Square, **Kruskal Wallis Test

frequency of attending smoking cessation interventions were 34.4% (n = 11) once, 31.2% (n = 10) twice, and 34.4% (n = 11) three times, respectively. MI was administered at each smoking intervention. Three months after the last intervention, 6.2% (n = 2) quit smoking, and 50% (n = 16) reduced the number of cigarettes smoked per day compared to the initial admission.

A significant association was found between the number of adolescents quitting or reducing smoking and the number of participations to the smoking intervention (p = 0.016). The relationship between the number of cigarettes smoked at the first visit and the smoking cessation or reduction rates was statistically significant (p = 0.047). No significant association was observed between the smoking cessation or reduction rates and the variables of age, the age of first smoking, and the duration of smoking (p > 0.05). Smoking reduction rate was found to be higher in patients with a chronic disease, a non-smoker family, female gender and regular attendance to school; but the difference was not statistically significant (p > 0.05). The variables affecting the frequency of smoking after intervention are shown in Table II.

DISCUSSION

In this pilot study, the first findings of the smoking intervention programme applied in the adolescent outpatient clinic of a pediatric research hospital in Turkey are presented. To our knowledge, this is the first study to evaluate the results of smoking intervention in a pediatric hospital in our country. Three months after the last intervention, 6.2% (n = 2) of all quitted smoking and 50% of the adolescents (n = 16) reduced the number of cigarettes smoked daily. There was an inverse relationship between smoking cessation or reduction and the

number of cigarettes smoked daily, and a positive relationship with the compliance to intervention sessions. These findings indicate the importance of smoking intervention applied by a physician experienced in the area of adolescent health and MI in pediatric hospitals.

There are studies showing that MI is effective in adolescents who regularly smoke (21, 22). In a study, when MI and brief information methods were compared in hospitalized adolescents with and without chronic diseases, both methods were found to be similar for smoking cessation, and nearly half of the group treated with MI reduced smoking (22). One study demonstrated that 5% of adolescents quit smoking for one week after MI (21). In another study, 5% of high school smokers stated that they would continue to smoke after five years and when these regular smokers re-evaluated after five years it was determined that 75% of them continued to smoke (23). In our study, the majority of the adolescents invited to the smoking cessation intervention accepted the invitation at the beginning, indicating that adolescents do not wish to be long-term smokers.

In our study it was found that 6.2% (n = 2) of adolescent's quit smoking. In a review, the smoking cessation rates of adolescents ranged from 3 to 30% on average for different periods, 48 hours to 1 year after smoking intervention (24). In a study, it was presented that smoking cessation rate was higher in the brief intervention group compared to controls and the rate increased by 4.8% between the first and the fourth weeks of the intervention. In the same study, 50% of the intervention group was found to have reduced smoking (11). Our results were similar to this study. The low rate of smoking cessation in adolescents can be explained by factors related to the ongoing psychosocial development process and factors that motivate adolescents to smoke (25). In one study, it was stated that it is

difficult for adolescents to quit smoking so that at least reducing it will increase the success of the next quitting attempt (26). The smokers with high levels of addiction are more dependent in adulthood, and therefore interventions to reduce the number of cigarettes smoked during adolescence contribute to the reduction or delay of the side effects of smoking in the future (27).

Smoking patterns of adolescents are generally different from adults. Some adolescents may be intermittent smokers, who smoke too much during socializing but sometimes do not smoke for days. Smoking can be difficult to quit since it is a strong socializing tool for adolescents (28). Although, it was found that smoker parents and peers had no significant effect on the smoking cessation of adolescents, it was also shown that the presence of these factors reduced the desire of the adolescent to quit smoking and caused more withdrawal symptoms during the cessation period (29). In our study, the smoking reduction rate was found to be higher in the presence of non-smoking parents. However, the fact that the difference being not statistically significant may be related to the small sample size. In our study, since smoking patterns of close friends were not asked in detail, the effect of the peers on reducing smoking could not be evaluated. One-month cessation rate of adolescents was found to be 14% in one study and taking support and having a low level of smoke dependence were stated as positive predictors of smoking cessation (30). In another study, a low level of smoke dependence and regular sports activities were found to be effective in stopping or reducing smoking (26). We found that the lower the number of cigarettes smoked initially, suggesting that easier the quitting or reducing smoking in this cohort. This shows that adolescents in the early stages of smoking can easily reduce smoking, probably because they are less dependent.

The rate of smoking cessation in adulthood was significantly lower in the group who started smoking before the age of 15 compared to those who started smoking after that age (31). The literature shows that in adolescence, which is the period when smoking is usually first experienced, proper intervention to the cognitive development of adolescents may reduce the intense smoking in adulthood (27). In early adolescence, which is before the age of 14, adolescents often experience emotional fluctuations when attempting to cope with adaptation to the novelty of physical change. Adolescents usually experience smoking for the first time with peers during this period. Adolescents who started smoking before the high school became more regular smokers and have higher levels of dependency. In middle adolescence period (14-17 years), the importance of peer influence increases with the beginning of high school and entering a new social environment (32, 33). All adolescents in our study stated that they smoked their first cigarette with their peers. With the perception of looking attractive or "being cool" by smoking, adolescents are more susceptible to become addicted to smoking. In our study, considering the average age of smoking onset of the participants is 12, this group may have the potential of becoming heavy smokers (25

or more cigarettes a day) in adulthood (34). Therefore, the fact that approximately half of the adolescents in our study have reduced smoking might protect them from being heavy smokers in the future.

In a study, having a male gender and being a light smoker were found to be positive factors for reducing smoking. Regular exercise before the intervention was found to be an effective factor in quitting smoking (26). Since none of the adolescents exercised regularly in our study, we were unable to assess the effect of exercise on smoke reduction rate. In our study, although there was no significant difference between female and male participants, the rate of smoking reduction was slightly higher in the female gender. This may have been because the number of cigarettes smoked per day was lower in female adolescents, and therefore might be less dependent. Although the rate of smoking reduction was higher among adolescents with a chronic disease, the difference was not significant. This might be due to the small sample size of regular smokers with a chronic disease. It was seen that adolescents with chronic diseases who attended more than one smoking intervention, reported reduction in the the number of cigarettes smoked daily. The literature shows that adolescents with chronic disease are as risky as their peers. Actually, adolescents with chronic disease may even be more inclined to perform risky behaviors in order not to be perceived differently from their peers (35). In our study, in accordance with the literature, adolescents with chronic diseases were found to be as prone to risky behaviors as their peers.

Small sample size and MI not being compared with another smoking cessation intervention method are among the limitations of this study. Another limitation of our study was that the information about quitting or reducing smoking of adolescents was obtained by phone calls.

In conclusion, this study demonstrates that smoking interventions in the early period of smoking and the compliance to smoking cessation interventions may change the smoking behavior of adolescents. Although the smoking cessation rate of adolescents was low, raising awareness about the high addiction and short and long term side effects in adolescents can reduce the number of cigarettes smoked daily and reinforce the cessation attempts in a positive way. In our country, more smoking intervention outpatient clinics that adolescents can easily apply and receive support are needed. With the data from these clinics the intervention programmes and follow-up guidelines appropriate for this age group could be established in the future.

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research

committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>, August 2019
2. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bagimliliklamucadele-haberler/868-2018-2023-t%C3%BCt%C3%BCn-kontrol%C3%BC-strateji-belgesi-ve-eylem-plan%C4%B1.html>) August 2019
3. Bagchi NN, Ganguly S, Pal S, Chatterjee S. A study on smoking and associated psychosocial factors among adolescent students in Kolkata. India 2014;58:50.
4. Romer D. Adolescent risk-taking, impulsivity, and brain development: Implications for prevention. Dev Psychobiol 2010;52:263-76.
5. Ali MM, Dwyer DS. Estimating peer effects in adolescent smoking behavior: a longitudinal analysis. J Adolesc Health 2009;45:402-8.
6. Akkuş D, Karaca A, Şener DK. The Prevalence of Tobacco and Alcohol Use in High School Students and the Affecting Factors. Anatol Clin 2017;22 36-45.
7. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. Cochrane Database Syst Rev 2013.
8. Hibell B, Guttormsson U. A supplement to the 2011 ESPAD Report. Additional data from Bosnia and Herzegovina (Federation of Bosnia and Herzegovina), Kosovo Alcohol and Other Drugs. 2013.
9. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tutun-mucadele-bagimlilik-db/duyurular/KGTA-2017>
10. Hong NS, Kam S, Kim KY. Factors related to increasing trends in cigarette smoking of adolescent males in rural areas of Korea. J Prev Med Public Health 2013;46:139.
11. Dalum P, Paludan-Müller G, Engholm G, Kok G. A cluster randomised controlled trial of an adolescent smoking cessation intervention: short and long-term effects. Scand. J. Public Health 2012;40:167-76.
12. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tutun-mucadele-bagimlilik-db/duyurular/KGTA-2017>
13. Gorin SS, Heck JE. Meta-analysis of the efficacy of tobacco counseling by health care providers. Cancer Epidem Biomar 2004;13:2012-22.
14. Gazete R. Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun. Sayı; 2008.
15. Evrençil E. Türkiye’de tütün ürünü piyasa düzenlemesi: tütün kontrolü bakış açısından bir değerlendirme. “31 Mayıs Tütünsüz Bir Dünya Günü” Nedeniyle STED Özel Sayı 2014:24.
16. Yaşar Z, Kurt ÖK, Talay F, Kargı A. Bir yıllık sigara bırakma poliklinik sonuçlarımız: sigara bırakmada etkili olan faktörler. Eurasian J Pulmonol 2014;16:99-104.
17. Cohen E, Mackenzie RG, Yates GL. HEADSS, a psychosocial risk assessment instrument: implications for designing effective intervention programs for runaway youth. J Adolesc Health 1991;12:539-44.
18. Miller WR, Rollnick S, Karadağ F, Ögel K, Tezcan AE, Ayhan A. Motivasyonel görüşme: insanları değişime hazırlama: HYB Basım Yayın; 2009.
19. Ögel K. Motivasyonel görüşme tekniği. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2009;2:41-4.
20. Heckman CJ, Egleston BL, Hofmann MT. Efficacy of motivational interviewing for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Tob Control 2010;19:410-6.
21. Colby SM, Nargiso J, Tevyaw TOL, Barnett NP, Metrik J, Lewander W, et al. Enhanced motivational interviewing versus brief advice for adolescent smoking cessation: results from a randomized clinical trial. Addict Behav 2012;37:817-23.
22. Colby SM, Monti PM, Tevyaw TOL, Barnett NP, Spirito A, Rohsenow DJ, et al. Brief motivational intervention for adolescent smokers in medical settings. Addict Behav 2005;30:865-74.
23. Siqueira LM, Rolnitzky LM, Rickert VI. Smoking cessation in adolescents: the role of nicotine dependence, stress, and coping methods. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:489-95.
24. Garrison MM, Christakis DA, Ebel BE, Wiehe SE, Rivara FP. Smoking cessation interventions for adolescents: a systematic review. Am J Prev Med 2003;25:363-7.
25. Gillam S. Social pressures and resistance to cigarette smoking: a phenomenological study with young adolescent women. Memorial University of Newfoundland 2000.
26. Haug S, Schaub MP, Schmid H. Predictors of adolescent smoking cessation and smoking reduction. Patient Educ Couns 2014;95:378-83.
27. Taioli E, Wynder E. Effect of the age at which smoking begins on frequency of smoking in adulthood. N Engl J Med 1991;325:968-9.
28. Moran S, Wechsler H, Rigotti NA. Social smoking among US college students. Pediatrics 2004;114:1028-34.
29. Kleinjan M, Engels RC, van Leeuwe J, Brug J, van Zundert RM, van den Eijnden RJ. Mechanisms of adolescent smoking cessation: Roles of readiness to quit, nicotine dependence, and smoking of parents and peers. Drug Alcohol Depend 2009;99:204-14.
30. Diemert LM, Bondy SJ, Brown KS, Manske S. Young adult smoking cessation: predictors of quit attempts and abstinence. Am J Public Health 2013;103:449-53.
31. Fidan F, Ebru P, Mehmet Ü, Sezer M, Ziya K. Sigara bırakmayı etkileyen faktörler ve uygulanan tedavilerin başarı oranları. Kocatepe Tıp Dergisi 2005;6:27-34.
32. Reidpath DD, Davey TM, Kadirvelu A, Soyiri IN, Allotey P. Does one cigarette make an adolescent smoker, and is it influenced by age and age of smoking initiation? Evidence of association from the US Youth Risk Behavior Surveillance System (2011). Am J Prev Med 2014;59:37-41.
33. Çuhadaroğlu Çetin F. Ergenlikte Psikososyal Gelişim Özellikleri. Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics 2006;2:6-8.
34. Wilson D, Wakefield M, Owen N, Roberts L. Characteristics of heavy smokers. Preventive Medicine 1992;21:311-9.
35. Suris J-C, Michaud P-A, Akre C, Sawyer SM. Health risk behaviors in adolescents with chronic conditions. Pediatrics 2008;122:e1113-e8.

Santral Tiroid Hormon Direnci Saptanan Olgularda Tiroid Hormon Reseptör Gen Analizi ve Periferik Direnç Eşliğinin Araştırılması

Investigation of the Concomittant Peripheral Resistance and Thyroid Hormone Receptor Gene Analysis in Cases With Central Thyroid Hormone Resistance

• Rıza Taner BARAN¹, • Sema AKÇURİN², • Gayaz AKÇURİN³, • Esra MANGUOĞLU⁴, • Sebahat ÖZDEM⁵

¹Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Antalya Medikal Park Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye



ÖZ

Amaç: Hipofizer tiroid hormon (TH) direnci düşünülen ve klinik bulguların ayırdettirici olmadığı çocuk olgularda periferik direnç eşliğinin değerlendirilmesi ve TH β reseptörü (TR β) mutasyon sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hipofizer TH direnci tanısı ile izlenen ve yeterli dozda levotiroksin (L-T4) tedavisi almalarına rağmen izlem süreçlerinde tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri baskılanamayan, 20 olgu (13 kız, ort yaş 7.03±2.72 yıl,) çalışmaya alınmıştır. TH periferik etkileri, suprafizyolojik doz levotriiodotironin (L-T3) uygulaması öncesi ve sonrası serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), TSH, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), total kolesterol, alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin, anjiotensin konverting enzim (ACE) düzeyleri ve kreatin fosfokinaz (CPK), M-mod ve Doppler ekokardiyografi (EKO) tetkikleri ile değerlendirilmiş ve TR β gen analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Olguların L-T3 öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçütleri karşılaştırıldığında SHBG, osteokalsin, ACE düzeylerinde anlamlı artış, total kolesterol ve CPK düzeylerinde ise anlamlı ölçüde azalma olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). ALP ve kardiyak parametrelerde farklılık görülmemiştir. TR β gen analizinde, olguların ikisinde homozigot, dördünde heterozigot rs3752874 ve iki hastada homozigot, 7 hastada heterozigot IVS8 -110 G>A değişimi saptanmıştır.

Sonuç: Olgularımızda suprafizyolojik L-T3 konsantrasyonlarına değişik derecelerde periferik doku yanıtının gözlenmesi, yüksek T3 düzeylerine yanıtın korunduğunun göstergesidir ve en yüksek yanıtın olduğu SHBG ve CPK değişimleri yol gösterici olabilir. TR β gen analizinde saptanan iki değişimin direnç patogeneğinde rolü olmadığı düşünülmüştür. Yeterli tedavi kriterleri taşımalarına rağmen TSH düzeyleri ısrarlı yüksek seyreden doğumsal hipotiroid olgularda genetik bir anomali eşliğinden çok, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin intrauterin dönem olgunlaşma sürecindeki fonksiyonel bir hatanın sorumlu olduğu düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: Hipotiroidi, Tiroid hormon direnci

ABSTRACT

Objective: This trial was designed to assess the concomittant peripheral resistance in pediatric cases, who were considered to have pituitary thyroid hormone (TH) resistance and exhibited indistinguishable clinical results and determine the incidence of TH β receptor (TR β) mutation in the "investigational group".

Material and Methods: 20 patients, monitored with the diagnosis of pituitary TH resistance, in whom thyroid stimulating hormone (TSH) level could not be suppressed during monitoring despite an adequate dose of levothyroxine (L-T4) administered, were included in the trial (13 girls, mean age: 7.03±2.72 years). TH peripheral effects were assessed before and after liothyronine (L-T3) administration using free T4 (fT4), TSH, sex hormone-binding globulin (SHBG), total cholesterol, alkaline fosfatase (ALP), osteocalcin, anjiotensin coverting enzyme (ACE) levels and creatine phosphokinase (CPK), M-mod and Doppler ECHO investigations and TR β gene analyses were performed.

Results: The comparison of the pre-L-T3 and post-L-T3 biochemical measurements revealed a significant increase in SHBG, osteocalcin and ACE levels and a significant reduction in total cholesterol and CPK levels ($p<0.001$). No

difference was detected in ALP and cardiac parameters. TR β gene analysis revealed homozygote and heterozygote rs3752874 changes in 2 and 4 patients respectively, and homozygote and heterozygote IVS8 -110 G>A changes in 2 and 7 patients, respectively.

Conclusion: Achievement of various degrees of peripheral tissue response to supraphysiological L-T3 concentrations indicates that the response to high T3 levels is maintained and the SHBG and CPK changes exhibiting the highest responses may be guiding. The two changes detected in the TR β gene analysis were considered not to be involved in the pathogenesis of resistance. In patients with congenital hypothyroidism, who sustain high levels of TSH despite meeting adequate therapeutic criteria, the condition may be attributed to a functional defect in the intrauterine growth process of the hypothalamic- pituitary-thyroid axis rather than a concomitant genetic abnormality.

Key Words: Hypothyroidism, Thyroid hormone resistance

GİRİŞ

Tiroid hormon direnci (THD) çoğunlukla otozomal dominant olarak kalıtılan ve hedef dokuların [izole hipofizer veya jeneralize (hipofizer+periferik doku)] tiroid hormonlarına duyarlılığının değişen derecelerde azalmasına yol açan bir sendromdur. Tiroid hormonunun hücre zarından taşınması, hücre içi tiroid hormon metabolizması ve hormon aktivasyonu, nükleer reseptöre bağlanma, ko-regülatörlerle etkileşim veya post-reseptör işlem basamaklarında hata sonucu gelişen tiroid hormonuna son organ yanıtı eksikliği durumudur. Yüksek tiroid hormon (TH) düzeylerine rağmen tiroid stimulan hormonun (TSH) baskılanmamış olması karakteristiktir (1).

Olguların %90'ında, THD, tiroid hormon β reseptörünün (THRB) iki allelinden birindeki mutasyonun sonucu gerçekleşir. THR genlerinin görece ekspresyon ve dağılımları farklılık göstermektedir. Bu durumun bireyler arası periferik direnç derecesinde farklılık ya da aynı kişinin farklı dokularında değişken direnç yaratabileceği bilinmektedir. Hastanın metabolik durumu, izole hipofizer direnç varlığında hipertiroid iken, periferik direnç eşliğinde direncin şiddetine göre ötiroid veya hipotiroid olabilir. Hasta bazında bu tanımlar genellikle sanal ölçekte kalmakta ve bu ayrımı yapmak kolay olmamaktadır. İzole hipofizer direnç görümlü bir hastada periferik tutulum eşliği tedavi kararının en önemli belirleyicisidir. Özgün klinik bulguların olmaması, klinik hastalığın görünüm ve seyrinin değişken olması ve aynı kişide hipotiroidi ve hipertiroidi semptomlarının birarada bulunabilmesi bu kararı önemli ölçüde etkilemektedir (2-6).

Periferik TH direncinin değerlendirilmesinde olgu verilerinin sağlıklı kontrol verileri ile karşılaştırılması, hem yaş ve cins uyumlu standart değerlerin olmayışı, hem de normal değer aralıklarının çok geniş olması nedeniyle mümkün değildir. Bu nedenle bireylerarası farklılıktan çok, bireyiçi değişim, yani kişinin suprafizyolojik hormon düzeylerine verdiği doku yanıtı daha belirleyici olmaktadır (1,7,8).

Bu çalışmada, tiroid hormon direnci profiline sahip olgularda kısa süreli L-T3 tedavisine belirli periferik etki ölçütlerinin değişimi değerlendirilerek klinikte yararlı olabilecek ölçüt/ölçütlerin saptanması ve biyokimyasal ve/veya klinik THD özelliklerini taşıyan olgularda en sık görülen genetik neden olan THRB mutasyonunun taranması planlanmıştır (1,7,9-12). Türk çocuklarında ilk kez yapılan bu çalışma ile THRB mutasyon sıklığının "araştırma grubunda" belirlenmesinin yanısıra, hipofizer TH direnci düşünülen ve klinik bulguların ayırtedici olmadığı çocuk olgularda periferik direnç eşliğinin değerlendirilmesi izlem

ve tedavi süreçlerinde yol gösterebilecek klinik/biyokimyasal bir ölçütlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Mayıs 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında, Pediatrik Endokrinoloji BD Polikliniğine başvuran veya bu tarihler arasında takipte olup ortalama yaş $\pm$ SD'si 7.03 $\pm$ 2.72 olan doğumsal primer hipotiroidi tanısı ile izlenen, tanı anında veya takip sırasında fizyolojik replasman dozunda LT4 tedavisi almakta iken en az 1 yıllık izlem sürecinde ortalama sT4 $\geq$ 1.44 (0.93-1.7) ng/dl olup, TSH $\geq$ 4.2 (0.27-4.2) uIU/ml bulunan, kronik ve sendromik bir hastalığı olmayan, konjenital kalp hastalığı bulunmayan ve Hashimoto tiroiditi tanısı dışlanmış 20 hasta (13 kız, 7 erkek) çalışmaya alındı. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Olguların tanı yaşları, antropometrik verileri, fizik muayene bulguları, guatr eşliği, izlemdeki tiroid hormon düzeyleri, Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) testine TSH yanıtları ve ultrasonografik tiroid volümleri dosyalarından kaydedildi. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bez volümünün yaşa göre < -2 SDS (standart sapma skoru) olması hipoplazi, $> +2$ SDS olması guatr olarak kabul edildi (13).

Bu olgulardaki hipofizer tiroid hormon direncine periferik doku direnç eşliği araştırıldı. Bu amaçla tedavi almayan hastalar veya fizyolojik replasman dozunda L-T4 tedavisi almaktayken tedavisi tarafımızdan 2 ay kesilen olgularda tiroid hormonunun periferik etkilerini değerlendirmek amacıyla sT3, sT4, TSH, SHBG, kolesterol, ALP, osteokalsin, ACE ve CPK düzeyleri çalışıldı. M mod ve Doppler EKO ile kardiyak değerlendirme yapıldı. Daha sonra 10 gün boyunca 50 μ g/m² dozunda L-T3 verilerek aynı parametreler tekrarlandı ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Artan dozlarda ardışık L-T3 verilmesi ve her bir periyotta biyokimyasal parametrelerin ve TRH'a TSH yanıtının ölçülmesi şeklinde yapılan standart uygulama ekonomik yetersizlik nedeniyle ve ayrıca çocuk hastalarda yıpratıcı bir süreç olma gerekçesiyle modifiye edildi ve suprafizyolojik doz, replasman dozunun 2.5 katı olacak biçimde ayarlandı.

TH reseptör mutasyon analizi için DNA örnekleri ayrıldı.

Ekokardiyografi Kayıtları

Tüm hastalara standart iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol ventrikül çapları iki boyutlu görüntüleme kılavuzluğunda M-mode ile ölçüldü. Sol ventrikül sistol ve diyastol

sonu volümleri ve ejeksiyon fraksiyonları apikal iki ve dört boşluk görüntülerden ölçüldü. M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografik görüntüler ve renkli akım Doppler kayıtları 3.5 MHz probe kullanılarak GE 7 Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile alındı. “Transmitral pulsed wave Doppler” hız kayıtları üç kardiyak siklus incelenerek yapıldı. E ve A hızları sırasıyla erken diyastolde ve atriyal kontraksiyondan sonra ulaşılan en yüksek değerler olarak tanımlandı. Doku Doppler kayıtları apikal uzun eksenle mitral kapak düzeyinde lateral ve medyal segmentler, septum orta segment, sol ventrikül lateral duvarı segmentlerinden; sağ ventrikülde triküspit kapak medyal ve lateral segment ve sağ ventrikül serbest duvar segmenti alınarak yapıldı. Her segment için E, A ve S dalgaları ölçüldü. İzovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ), izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRZ) ve miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı.

Biyokimyasal Değerlendirme

Tedavi almayan veya fizyolojik dozda replasman L-T4 tedavisi almakta iken tedavisi 2 ay tarafımızdan kesilen tüm olgularda tedavi öncesi ve 10 gün L-T3 tedavisi sonrası sT3, sT4, TSH, SHBG, kolesterol, alkalen fosfataz, osteokalsin, ACE, CPK düzeyleri çalışıldı. Olguların kanları sabah 09.00-10.00 arasında alındı. Serumları -20°C’da donduruldu ve eş zamanlı aynı araştırmacı tarafından çalışıldı.

N-Mid Osteokalsin, SHBG: serum örneklerinde Elektrokemilüminesans İmmünassay yöntemi kullanılarak Roche Modular Analytics E170 immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

ACE, FAPGG metodu kullanılarak 340 nm dalga boyunda kinetik kolorimetrik yöntemle ölçüldü (Ben srl Biochemical Enterprise Milano, Italy).

Serum alkalen fosfataz ve CPK düzeyleri, standardize kolorimetrik metod ile; total kolesterol, kolesterol esterase ve kolesterol oksidaz enzimlerinin kullanıldığı enzimatik kolorimetrik metod ile Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Germany).

Serum sT3, sT4, TSH düzeyleri, Elektrokemilüminesans İmmünassay yöntemi kullanılarak ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Germany). sT3 düzeyi normal aralığı 1.8-4.6 pg/ml, sT4 düzeyi normal aralığı 0.93-1.7 ng/dl, TSH düzeyi normal aralığı 0.27-4.2 uIU/ml olarak alındı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu araştırmak için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılıma uygunluk durumunda parametrik yöntem olan “iki eş arası farkın anlamlılık testi” uygulandı. Normal dağılımdan sapma gözlemlendiğinde ise

Tablo I: Olguların THD tanı verileri.

Hasta no	THD tanı yaşı (ay)	THD izlem süresi (ay)	sT3 (N:1.8-4.6) (pg/ml)	sT4 (N:0.93-1.7) (ng/dl)	TSH (N:0.27-4.2) (IU/ml)	TRH'ya TSH yanıtı (IU/ml)
1	39.0	74.64	5.70	1.58	9.23	123.3
2	20.0	51.04	6.25	1.76	10.85	
3	20.0	37.0	4.53	1.73	6.17	100.0
4	12.0	141.6	3.80	1.72	10.46	64.0
5	4.0	64.5	4.86	1.61	12.8	
6	21.0	64.92	2.09	1.71	9.11	
7	39.0	86.76	4.75	1.64	7.27	56.72
8	23.0	42.0	4.5	1.47	5.18	
9	20.0	87.5	3.31	1.49	14.04	21.99
10	11.0	89.9	5.35	2.03	10.9	
11	19.0	35.0	4.49	1.57	5.15	
12	12.0	115.8	2.49	1.69	22.9	
13	90.0	38.1	5.85	2.38	4.53	34.0
14	19.0	20.4	3.55	1.7	10.26	29.49
15	48.0	17.4	4.79	2.33	4.25	123.3
16	26.0	17.6	3.92	1.54	21.06	
17	50.0	23.8	5.11	1.48	7.86	100.0
18	79.0	12.08	6.2	1.9	4.9	64.0
19	10.0	35.84	3.67	1.73	6.16	
20	5.0	64.84	3.66	1.45	40.38	
Ort±SD	28.57±2.37	55.55±3.5	4.44±1.14	1.72±0.25	11.17±8.54	61.27±32.92

parametrik olmayan yöntem olan Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD şeklinde gösterildi. $P < 0.05$ düzeyi anlamlılık derecesi olarak kabul edildi. Tüm analizler PASW (versiyon release 18.0.0) yazılımı ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Jeneralize tiroid hormon direnci tanı kriterlerini taşıyan toplam 20 olgu çalışma kapsamında değerlendirildi. 20 olgunun %65'i kız (n=13), %35'i (n=7) erkekti. Çalışma sırasındaki ortalama yaşları 7.03 ± 2.72 yıl (ortanca 6.05 yıl, yaş aralığı 3.29 - 12.08 yıl) olan hastaların retrospektif olarak dosyaları incelendiğinde 20 olgunun 9'unda tanı aşamasında TRH uyarı testi yapıldığı ve 30. dakikadaki TSH pik ortalamasının 61.27 ± 32.92 μ U/ml olduğu, olguların hiçbirinde guvatr saptanmadığı, tiroid bez volümlerinin 20 olgunun 7'sinde (%35) normal, 10'unda (%50) hipoplazik, 3 olguda ise (%15) agenezik olduğu görüldü. Biyokimyasal hipotiroidisi olan hastalar replasman dozunda L-T4 tedavisi alırken, 3 olgu tedavisiz olarak izlenmekteydi. Hiçbir olgu hipertiroidi belirti ve bulgularını taşımamaktaydı.

Yirmi olgunun THD olarak kabul edildikleri dönemde "ortalama izlem değerlerinin" ortalaması olarak sT3'lerinin 4.44 ± 1.14 pg/ml (4.51 pg/ml, 2.09 - 6.25 pg/ml); sT4'lerinin 1.72 ± 0.25 ng/dl (1.69 ng/dl, 1.45 - 2.38 ng/dl) ve TSH düzeylerinin 11.17 ± 8.54 μ U/ml, (9.17 μ U/ml, 4.25 - 40.38 μ U/ml) olduğu gözlemlendi. Ortalama THD tanı yaşları 28.57 ± 2.37 ay, (20 ay, 4-90 ay), ortalama izlem süreleri 55.55 ± 3.5 ay (izlem aralığı 12.08-115.8 ay)'dı (Tablo I).

Yirmi olgunun son kontrolde ortalama boy SDS'leri 0.38 ± 1.2 [0.57 , (-2.1)- (+2.78)], ortalama takvim yaşı-kemik yaşı farkları (TY-KY) -1.34 ± 0.97 [0, (-2)- (+1.1)] bulundu. Her iki parametre arasında istatistiksel ilişki gözlenmedi.

Tedavi almayan veya fizyolojik dozda aldıkları L-T4 tedavileri 2 ay kesilen toplam 20 olgunun 10 günlük L-T3 uygulaması sonrası uykuda ve 10 dakika dinlenme ardından kalp tepe atımları sayılarak ortalamaları alındı. Tedavi öncesi (82.85 ± 6.91

atım/dk) ve sonrasında (83.1 ± 7.12 atım/dk) değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Olguların tedavisi 2 ay kesildikten sonra bakılan SHBG, osteokalsin, ACE düzeyleri, 10 gün L-T3 verildikten sonraki değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.001$). Kolesterol ve CPK düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p < 0.001$). ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.185$) (Tablo II).

M-mod EKO sonuçları

Tüm olguların tedavi 2 ay kesildikten ve 10 gün L-T3 tedavisi aldıktan sonra iki boyutlu ekokardiyografide sistol ve diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs/d), sol ventrikül sistol ve diyastol sistol sonu çapı (SVÇs/d), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu arka duvar kalınlığı (SVADs/d), sol ventrikül diastol sonu çap (LVIDd), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), intraventriküler septum sistol sonu çap (IVSs), sol ventrikül sistol sonu çap (LVIDs), sol ventrikül sistolik posterior duvar kalınlığı (LVPWs), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve % kısalma fraksiyonu (KF), Mitral E, A dalgaları ve mitral E/A oranı kaydedildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Doppler EKO sonuçları

Tüm olguların tedavi 2 ay kesildikten ve 10 gün L-T3 tedavisi aldıktan sonra Doppler EKO ile sol ventrikül, mitral lateral, mitral medial, interventriküler septum (IVS), triküspit medial, triküspit lateral ve sağ ventrikülden E, A, S dalga ölçümleri ile izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRZ) ölçüldü. Miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı. Bu değerler kaydedilip istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Moleküler Genetik Analiz Sonuçları

Yirmi hastanın genomik DNA örneklerinin THRB genine ait 8

Tablo II: Olguların 10 günlük L-T3 tedavi önce ve sonrası biyokimyasal verileri.

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P
SHBG (nmol/L)	92.44 (9.3-177.7)	145.2 (36.16-148.8)	<0.001
Kolesterol (mg/dl)	202.5 (106-449)	151.5 (84-255)	<0.001
CPK (U/L)	246.5 (54-1547)	106.0 (51-320)	<0.001
Osteokalsin (ng/ml)	57.8 (29-98.1)	83.76 (44.5-130)	<0.001
ALP (U/L)	440.9 (143-747)	489.3 (130-664)	>0.05
ACE (U/L)	21.9 (2.9-60.5)	28.9 (12.7-51.4)	<0.005
sT3 (pg/ml)	2.71 (0.26-6.4)	5.1 (1.25-16.9)	<0.001
sT4 (ng/dl)	1.22 (0.05-2.23)	0.31 (0.05-1.84)	<0.001
TSH	50.4 (2.6-990)	3.02 (0.04-198.7)	<0.001

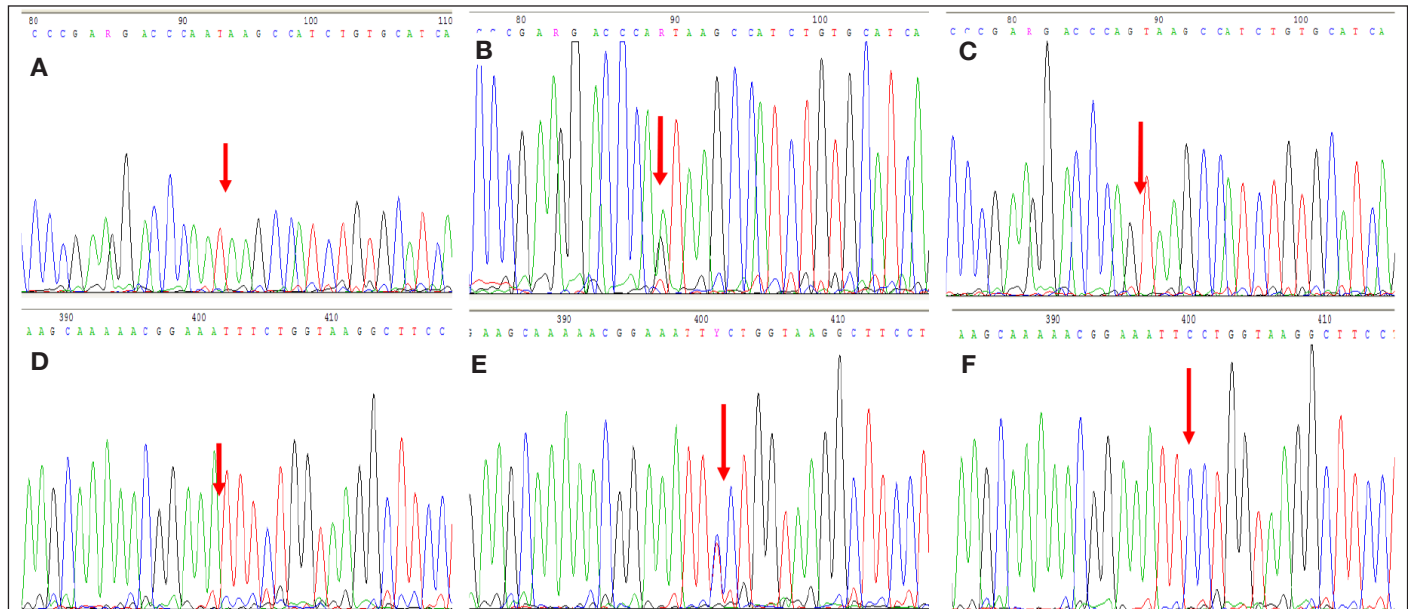
ekzonik bölgenin oligonükleotid dizileri ile amplifikasyonları yapıldı. Saptanan değişimler dizi analizi ile değerlendirilerek gen bankasındaki THRB referans dizi (NG_009159.1) ile karşılaştırıldı. Hastaların ikisinde (3 ve 6 nolu hastalar) tek nükleotid değişimlerinden biri olan rs3752874 homozigot

olarak, dördünde ise (5,10,12,19 nolu hastalar) heterozigot olarak saptandı.

Intron 8 bölgesinde ise IVS8 -110 G>A değişimi iki hastada (3 ve 6 nolu hastalar) homozigot, 7 hastada (5,10,12,13,17,18,19 nolu hastalar) heterozigot olarak bulundu. Hastaların

Tablo III: Olguların genotip özellikleri.

Hasta no	Genotip	
	Rs3752874 NG_009159.1: g.356319C>T NM_000461.4: c.735C>T NP_000452.2: p.Phe245Phe	NG_009159.1: g.356007G>A NM_000461.4: c.533-110 G>A
1	C/C	G/G
2	C/C	G/G
3	T/T	A/A
4	C/C	G/G
5	C/T	G/A
6	T/T	A/A
7	C/C	G/G
8	C/C	G/G
9	C/C	G/G
10	C/T	G/A
11	C/C	G/G
12	C/T	G/A
13	C/C	G/A
14	C/C	G/G
15	C/C	G/G
16	C/C	G/G
17	C/C	G/A
18	C/C	G/A
19	C/T	G/A
20	C/C	G/G



Şekil 1: Dizi analizi sonuçları: IVS8 -110 G>A değişimi için homozigot (A), heterozigot (B), normal (C) bireylere ait örnekler, rs3752874 polimorfizmi için homozigot (D), heterozigot (E), normal (F) bireye ait örnekler.

genotip çizelgesi tablo III'de, dizi analizi sonuçları Şekil 1'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

THD tiroid hormonuna doku yanıtı olarak tanımlanan kalıtsal bir sendromdur. Olguların çoğu ötiroid olmakla birlikte, hafif hipotiroid veya tirotoksik de olabilirler. THRα ve THRB izoformlarının doku dağılımı, farklı dokulardaki değişken direnç nedeniyle aynı hastada hipo ve hipertiroidi bulgularının yer aldığı mozaik bir tablo yaratabilir. En sık görülen bulgular guvatr, büyüme geriliği ve hipertiroid kardiyak semptomlardır (14,15).

THD olgularında guvatr eşliği %22-90 arasında verilmektedir. Çalışmamızdaki 20 olgudan tiroid disgenезisi (hipoplazi ve agenezi) bulunmayan 7 olguda (1,5,13,15,17,18,19 nolu hastalar) THD tanısı aldıkları dönemde ve izlemde guvatr saptanmadı. Bu durum fenotipik değişkenlikten kaynaklanacağı gibi, izlem süresinin guvatr oluşumu için yeterli olmamasına da bağlı olabilir.

THD'nde çocukluk döneminde boy kısalığı ve KY geriliği görece %18-25 ve %29-47 olarak belirtilmektedir (1,16). Boy SDS değerleri -2.1 ile +2.78 arasında bulunan olgularımızda TY-KY farkı da -2 ile +1.1 arasında değişmekteydi. Özellikle sT4 düzeyleri iyi izlem kriteri taşıyan konjenital hipotiroidili hastalar da dahil olmak üzere, olgular boy SDS, TY-KY ve hedef boyları açısından incelendiğinde bu parametreler arasında ve bu parametrelerle TSH-TH düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. THR izotiplerinin doku dağılımı ve duyarlılığı ile ilişkili olan bu durum yine periferik direnç eşliğini değerlendirmenin ne ölçüde güç olduğuna ve bu verilerin olgu bazında bireyselleştirilerek tartışılması gerektiğine işaret etmektedir.

T3'ün diyastolik gevşemeyi kısaltıcı etkisi nedeniyle hipertiroidizmde kardiyak gevşeme süresi kısalırken, hipotiroid hastaların diyastol süresi uzamaktadır (17). Kardiyak tutulum daha çok erişkin THD olgularında beklenen bir bulgudur. Erken çocukluk çağında orta derecede taşikardi %33-75 oranında bildirilmektedir. 3.5-13.7 yaşları arasında THD'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre, kalp hızının daha yüksek, sol atrium çapının daha geniş ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha kısa olduğu belirtilmiştir (18,19).

Kırkbir yetişkin ve 13 çocuk hastayı içeren geniş kapsamlı bir prospektif çalışmada, THD olguları 24 hipertiroid, 20 hipotiroid hasta ve 22 sağlıklı ötiroid kontrolle karşılaştırılmış ve mutasyon tipi ile kardiyovasküler bulgular arasında korelasyon gözlenmemiştir. Yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında THD'li çocuklarda kalp hızının belirgin yüksek, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük ve myokardiyum diyastolik gevşeme zamanının kısa olduğu görülmüştür. THD'li hastalarda kardiyak output, atım volümü ve sistolik aortik akış hızı belirgin

düşük, diyastolik parametrelerden isovolemik relaksasyon ve yavaşlama zamanı kısa bulunmuştur. THD'de serum sT3 ile kalp hızı ve sT4 ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında pozitif, sT3 ve sT4 ile isovolemik relaksasyon arasında negatif bir ilişki olduğu gözlenmiştir (19).

Çalışmamızda olguların ortalama kalp tepe atımları, suprafizyolojik L-T3 uygulaması öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık göstermemiş, Doppler EKO ile verileri de anlamlı farklı bulunmamıştır. Bu durum olgularımızda kardiyak etkilenmenin olmadığı veya çocukluk yaş grubunda kardiyak tutulumun henüz ortaya çıkmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Periferik hormon etkisinin değerlendirilmesi amacıyla parametrelerin rastgele ölçümü normal değerlerin çok geniş aralıkta yer alması nedeniyle pratik değildir. Bu nedenle suprafizyolojik L-T3 uygulama öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması daha sağlam bir ölçüt olarak kabul görmektedir. Bu nedenle olgularımızda periferik direnç eşliği veya şiddeti hakkında fikir sahibi olabilmek için suprafizyolojik dozda L-T3 ile 10 günlük tedavi uygulaması gerekmiştir. Artan dozlarda ardışık L-T3 verilmesi ve her bir periyotta biyokimyasal parametrelerin ve TRH'a TSH yanıtının ölçülmesi şeklinde yapılan standart uygulama ekonomik yetersizlik nedeniyle ve ayrıca çocuk hastalarda yıpratıcı bir süreç olma gereğiyle modifiye edilmiş ve suprafizyolojik doz, replasman dozunun 2.5 katı olacak biçimde ayarlanmıştır. THD'de normal yanıt körelmiş, kaybolmuş veya paradoks olabilir. Ancak teorik olarak normal yanıt da beklenebilir. Çünkü normal reseptörün yüksek hormon düzeylerinde artmış T3 satürasyonu direncin bir ölçüde kınlanmasını sağlayabilir. Ayrıca mutant reseptörün normal reseptörün fonksiyonunu ne ölçüde inhibe ettiği de yanıtı belirleyen faktörlerdendir (1).

Bazal ve artan dozlarda verilen L-T3 tedavisi sonrası SHBG düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, 10 jeneralize THD'li hasta ile 21 normal, 28 hipotiroid ve 20 hipertiroid olgu ile karşılaştırılmış ve jeneralize THD'i olan hastaların bazal ortalama SHBG düzeylerinin hipotiroid ve kontrol grubundan farklı olmadığı; ancak hipertiroidili hasta grubundan belirgin düşük olduğu saptanmıştır (20). 50 µg, 100 µg ve 200 µg artan dozlarda L-T3 uygulamasından sonra normal, hipotiroid ve hipertiroid hastalarda artış gözlenirken, jeneralize THD olan hastalarda paradoksal azalma olduğu görülmüştür.

Bir başka çalışmada, 104 THD'li olgu, kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve serum kolesterol, ferritin ve SHBG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (18).

Refetoff ve Weiss (7), jeneralize THD'li 11 hastada 3 günlük artan dozlarda L- T3 uygulaması sırasında kolesterol ve CPK düzeylerinin 100 µg/gün L-T3 dozunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, SHBG düzeyinin ise anlamlı düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Olgularımızda suprafizyolojik dozda L-T3 uygulamasını takiben TH periferik etki ölçütlerinin (SHBG- %57 yüksek, osteokalsin- %44.9 yüksek, ACE- %28.5 yüksek, CPK- % 57 düşük, kolesterol- %25.2 düşük) beklenen yönde ve farklı oranlarda anlamlı ölçüde değişiklik göstermesi generalize tiroid hormon direnci (hipofizer + periferik direnç) olasılığını tümüyle dışlamamış, sadece yüksek doz L-T3 ile direncin bir ölçüde yenilebileceğine işaret etmiştir. THD olgularında TH periferik etki ölçütlerinin “standart tanı kriterleri” oluşturmaktan ve genotip-fenotip uyumundan uzak olduğu açıktır.

Olgularımızda THRB geninin moleküler analizinde, iki farklı genomik değişim bulunmuştur. Bunlardan (p.Phe245Phe) değişimi, protein düzeyinde bir fark oluşturmamaktadır. Sorensen HG ve ark. (21) 52 olgu ve 1116 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, bu polimorfizm ile tiroid hormon düzeyleri arasında bağlantı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu polimorfizm hastalıkla ilişkilendirilmemektedir. Diğer değişim ise 8. intron bölgesindedir (IVS8-110 G>A). Bu değişim ilk defa bu çalışmada saptanmıştır. Intron bölgesinde olması nedeni ile protein düzeyindeki etkisini öngörmek için ek çalışmalara gereksinim duyulmuştur.

Sonuç olarak, yüksek tiroid hormon düzeylerine rağmen olgularda kardiyak etkilenme gözlenmemiştir. Bu durum doz artımı gerektiren olgularda klinik açıdan güvenlik sağlamakla birlikte, THR izotiplerinin değişken dağılımı ve duyarlılığı göz önünde bulundurularak olguların taşikardi ve olası kardiyak tutulum yönünden izlemleri şarttır.

Periferik direnç varlığından şüphe duyulan olgularda en yüksek yanıtın olduğu SHBG ve CPK parametreleri yol gösterici olabilir.

Olgularımızın THRB gen analizinde saptanan iki değişimin direnç patogenezinde rolü olmadığı düşünülmüştür. Bunlardan p.Phe245Phe polimorfizminin hastalıkla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Diğer değişikliğin (IVS8-110G>A) intron bölgesinde yer alması patolojik etki olasılığını azaltmaktadır. Ancak kesin veri için ek çalışma gerekmektedir.

Doğumsal hipotiroid olgularda yeterli tedavi kriterleri taşımalarına rağmen gözlenen ısrarlı TSH yüksekliği dikkat çekicidir. Bu olgularda TH direncine neden olacak genetik bir hatanın eşbirlikteliği düşük olasılıktadır. Dolayısıyla klinik ve TSH yüksekliği dışında biyokimyasal olarak iyi tedavi kriteri taşıyan doğumsal hipotiroid hastalarda mevcut sorundan genetik bir anomali eşliğinden çok, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin intrauterin dönem olgunlaşma sürecindeki fonksiyonel bir hatanın (pozitif-negatif geri denetim geçiş döneminde yanlış ayarlanmış eşik değeri) sorumlu olduğu düşünülebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç

ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. DiLaura R, De Felice M. Resistance to Thyroid Hormone. In: Degroot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Saunders 2006; 2227-37.
2. Akcurin S. Tiroid fonksiyonları bozuk olan çocuk. 14. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diabet Kongresi 4-10 Ekim 2010 Muğla; 81.
3. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol 2007;21:277-305.
4. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by complete deletion of the protein coding region of the thyroid hormone receptor beta gene. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:49- 55.
5. Ono S, Swartz ID, Mueller OT, Root AW, Usala SJ, Bercu BB. Homozygosity for a dominant negative thyroid hormone receptor gene responsible for generalized resistance to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:990-4.
6. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, Petty KJ, Murata Y, Tunca H, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. J Clin Endocrinol Metab 1996;81: 4196-203.
7. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:97-108.
8. Kaplan MM, Swartz SL, Larsen PR. Partial peripheral resistance to thyroid hormone. Am J Med 1981;70:1115-21.
9. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 2002;161-85.
10. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev 1993;14:348-99.
11. Ercan O. Thyroid hormone resistance. Pediatric Endocrine Reviews 2003;1:191-8.
12. Chatterjee VK. Resistance to thyroid hormone. Horm Res 1997; 48: 43- 6.
13. Kurtoglu S, Covut İE, Kendirci M, Uzum K, Durak AC, Kiris A. Normal thyroid volume of children in Turkey: Pilot study in Kayseri province. IDD Newsletter 1995; 11: 41-2.
14. Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, Medri G, Marcocci C, Brabant G, et al. Sex hormone-binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (IST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in nonneoplastic IST. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 19-25.
15. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. Thyroid 1994; 4: 225-32.

16. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 719-30.
17. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease. *Thyroid* 2002; 12: 467-72.
18. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 572-83.
19. Kahaly GJ, Matthews CH, Matthews CH, Mohr-Kahaly S, Richards CA, Chatterjee VKK. Cardiac involvement in thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 204-12.
20. Sarne DH, Refetoff S, Rosenfield RL, Farriaux JP. Sex hormone-binding globulin in the diagnosis of peripheral tissue resistance to thyroid hormone: the value of changes after short term triiodothyronine administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 740-6.
21. Sorensen HG, Van der Deure WM, Hansen PS, Peeters RP, Breteler MM, Kyvik KO, et al. Identification and consequences of polymorphisms in the thyroid hormone receptor alpha and beta genes. *Thyroid* 2008; 18: 1087-94.

The Level of Knowledge of Pediatricians on Defibrillation

Çocuk Doktorlarının Defibrilasyon Hakkındaki Bilgi Düzeyleri

Halise AKÇA¹, Nilden TUYGUN², Can Demir KARACAN¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Emergency Medicine, Ankara, Turkey

²Dr. Sami Ulus Maternity and Children Health and Diseases Training and Research Hospital, Pediatric Emergency Clinic, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Defibrillation is part of the life-saving chain. Our aim in this study was to evaluate the level of knowledge of pediatricians on defibrillation procedures.

Material and Methods: The questionnaire was administered to 308 pediatricians. The specialists were grouped according to their experience as under 5 years, 5-10 years and over 10 years while the research assistants were classified as 1st year, 2nd year, 3rd year and 4th year. Subjects with 0-2 correct answers were classified as less knowledgeable, 3-5 as moderately knowledgeable and 6-8 as knowledgeable.

Results: A small percentage of the physicians had received training on the defibrillation procedure. The self-sufficiency rate for the use of the defibrillator device was around 50% in those who received training and around 20% among all physicians. The mean number of correct answers given to the 8 questions used to evaluate the level of knowledge was 4.36 ± 1.77 . Approximately half of the subjects (51%) had a moderate level of knowledge. The level of knowledge of the pediatricians who examined patients, had been trained on defibrillator use and used one themselves was significantly higher. The number of correct answers increased as the subject's self-assessment of his/her adequacy increased. There was a significant difference between the level of knowledge of specialists with less than and over 10 years of experience.

Conclusion: We found that pediatricians participating in our study did not have adequate defibrillation knowledge. We believe that updating defibrillator device training and increasing the relevant self-confidence before the level of knowledge decreases is very important.

Key Words: Cardiac arrest, Cardiopulmonary resuscitation, Electroversion therapy, Knowledge, Pediatricians

ÖZ

Amaç: Defibrilasyon hayat kurtarma zincirinin bir parçasıdır. Bu çalışmada defibrilasyon uygulamaları hakkında çocuk doktorlarının bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Anket formu 308 çocuk doktoruna uygulandı. Çalışma sürelerine göre uzmanlar 5 yılın altında, 5-10 yıl arası ve 10 yılın üzerinde olarak gruplandı, araştırma görevlileri çalışma süresi 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl ve 4. yıl olarak tanımlandı. Doğru cevap sayısı 0-2 arasında olanlar az düzeyde bilgili, 3-5 arasında olanlar orta düzeyde bilgili, 6-8 arasında olanlar iyi düzeyde bilgili olarak yorumlandı.

Bulgular: Doktorların az bir kısmı defibrilasyon işlemi hakkında eğitim almıştı. Defibrilatör cihazının kullanımı konusunda kendini yeterli görme oranı eğitim alanlarda yaklaşık %50 iken, tüm doktorlar arasında %20 civarındaydı. Bilgi düzeyinin sorgulandığı 8 soruya verilen doğru cevapların ortalaması 4.36 ± 1.77 bulundu. Katılımcıların yaklaşık yarısı (%51) orta düzeyde bilgiliydi. Defibrilatör eğitimi alan, hasta gören ve kendisi kullananların bilgi düzeyi anlamlı derecede yüksekti. Defibrilatör konusunda kendini yeterli görme oranı arttıkça sorulara doğru yanıt verme oranı artıyordu. Çalışma yılı 10 yılın altında ve üstünde olan uzmanlar arasında bilgi düzeyi farkı anlamlıydı.

Sonuç: Çalışmamıza katılan çocuk doktorlarının defibrilasyon konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Defibrilatör cihazlarıyla ilgili eğitimlerin bilgi düzeyi azalmadan güncellenmesinin ve özgüvenin artırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak arrest, Kardiyopulmoner resüsitasyon, Defibrilasyon, Bilgi düzeyi, Çocuk doktoru

INTRODUCTION

Defibrillation and cardioversion procedures consist of administering a therapeutic dose of electrical energy delivered to the heart with a device called a defibrillator. Defibrillation is a treatment option proven to improve survival in the treatment of life-threatening cardiac arrhythmias such as ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia. Portable automatic external defibrillator (AED) devices have been developed so that non-health care professionals can use defibrillator devices effectively and provide early intervention. Information about the heart rhythm and what the user should do is provided by the AED device in writing on the monitor and/or by voice. Manual defibrillator devices are used by a physician or assistant healthcare staff as the heart rhythm must be recognized and the energy dose selected. Both manual defibrillation and AED procedures can be performed with the newer defibrillator devices. Proper and correct use of defibrillator devices is very important for a successful procedure.

Early cardiopulmonary resuscitation and AED implementation have been shown to increase 30-day survival and improve neurological results in case of out-of-hospital cardiac arrest in children (1). The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recommends the use of AED for cardiopulmonary arrest in children aged one year or older. All health care employees are required to perform all standard resuscitation steps including the use of AED in resuscitation treatment algorithms (2, 3). Childhood cardiac arrest usually presents with asystole due to respiratory failure. The use of defibrillation is therefore only rarely required in the pediatric age group (4). When non-hospital cardiac arrest subjects were classified as 1-8 years (children), 9-17 years (adolescents) and adults according to age group in a study, it was shown that the rates of a shockable rhythm and the need for AED were significantly lower in the pediatric age group but were similar in adolescents and adults (5). Lack of knowledge and experience on defibrillator use due to lack of practice has also been reported among healthcare employees (6).

The aim of this study was to evaluate the levels of knowledge and awareness of pediatricians about defibrillation procedures.

MATERIALS and METHODS

The study was a cross-sectional descriptive study. Individuals working in hospitals providing tertiary healthcare in the Ankara province center, accepted to participate in the study, and were pediatric specialists and/or research assistants were included in the study. Those who did not accept to participate in the study and physicians working in different provinces were not included. The participants were informed that the data would be used for research purposes. Approval for the study was obtained from the Clinical Trials Ethics Committee.

The number of physicians who accepted to participate in the study was 308. The specialists were grouped according to their experience as under 5 years, 5-10 years and above 10 years. Since the specialization training takes 4 years in our country, the experience of the research assistants was identified as 1st year, 2nd year, 3rd year and 4th year.

The questionnaire form designed by the person conducting the study was completed by a face-to-face interview. The questionnaire used consisted of 16 multiple choice questions. The first 8 questions were on the demographic and educational background and experience of the participants while the other questions queried their knowledge on defibrillation. The numbers of correct answers were classified as follows: 0-2 less knowledgeable, 3-5 moderately knowledgeable, 6-8 knowledgeable. The results of the questionnaire were not shared with the participants.

Statistical analysis

The SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA) for Windows 20.0 software program was used for the statistical analyses. The descriptive statistics were provided as mean and standard deviation or frequency. A p value <0.05 was accepted as significant. The Chi square test was used to compare groups.

RESULTS

The physicians who participated in the study consisted of 201 research assistants and 107 specialists (Table I).

Only 20% of all physicians felt adequate regarding defibrillator use. The adequacy rate was similar among the specialists with various degrees of experience and increased in the 4th years among the research assistants (Table II). Only half of those who received defibrillator training considered themselves adequate regarding defibrillation administration.

The percentage of physicians who reported receiving training with a defibrillator is small (manual defibrillator 23%, AED 9%). The rate of seeing a patient requiring defibrillation was 70%, the

Table I: Distribution of participants by working years.

	Working time, year	Number (n)	Percent (%*)
Research assistants	1 year	59	19.2
	2 year	58	18.9
	3 year	42	13.6
	4 year	42	13.6
Specialists	<5 year	32	10.4
	5-10 year	33	10.7
	>10 year	42	13.6

Table II: Participants' adequacy rates on defibrillator use.

	Working time, year	Insufficient n (%*)	Neutral n (%*)	Adenquate n (%*)
Research assistants	1 year	38 (64.4%)	15 (25.4%)	6 (10.2%)
	2 year	36 (62.0%)	15 (25.9%)	7 (12.1%)
	3 year	34 (81.0%)	4 (9.5%)	4 (9.5%)
	4 year	15 (35.7%)	12 (28.6%)	15 (35.7%)
	Total	123 (61.2%)	46 (22.9%)	32 (15.9%)
Specialists	<5 year	12 (37.5%)	12 (37.5%)	8 (25.0%)
	5-10 year	12 (36.4%)	12 (36.4%)	9 (27.2%)
	>10 year	18 (42.8%)	12 (28.6%)	12 (28.6%)
	Total	42 (39.3%)	36 (33.6%)	29 (27.1%)
All participants		165 (53.6%)	82 (26.6%)	61 (19.8%)

*: Percentages as a percentage of the line

Table III: Comparison of correct answers according to years of work.

	Research assistants (%)					Specialists (%)				p
	1. year	2. year	3. year	4. year	p	<5 year	5-10 year	>10 year	p	
Are defibrillator devices different for children and adults? (No)	42.4	48.3	66.7	66.7	0.025	56.3	72.7	73.8	0.223	0.018
When is the sync button on the defibrillator used? (Cardioversion)	81.4	75.9	85.7	81.0	0.670	87.5	78.8	66.7	0.106	0.415
Where is the charging button located on the defibrillator? (On monitor and / or right spoon)	50.8	63.8	57.1	59.9	0.558	68.8	78.8	52.4	0.053	0.189
How to place defibrillator spoons? (Anterolateral and / or anteroposterior)	64.4	69.0	69.0	69.0	0.940	68.8	69.7	64.3	0.866	0.947
Which gel or substance is suitable for the defibrillator? (Special gel)	32.2	37.9	28.6	45.2	0.390	46.9	36.4	40.5	0.689	0.361
How many joules/kg is the first cardioversion dose? (0.5-1 joules/kg)	35.6	58.6	64.3	76.2	0.000	68.8	81.8	57.1	0.076	0.049
How many joules/kg is the first defibrillation dose? (2 joules/kg)	40.7	50.0	64.3	78.6	0.001	71.9	81.8	54.8	0.040	0.041
How many joules are applied to the AED? (50-75 joules)	3.4	12.1	14.3	2.4	0.070	12.5	24.2	14.3	0.387	0.018

rate of defibrillator use was 40%, the rate of observing AED use was 7% and the rate of AED use was 2%.

Table III presents the number of correct answers by years of experience. Nearly half of the physicians (40.9%) thought that defibrillator devices for children and adults were different and therefore had no idea about the different paddle sizes. Only a third (37.7%) knew that a special gel would be used in the defibrillation procedure and most of them thought that ultrasound gel, water or alcohol could be used. The rate of correct answers for choosing the energy dose increased with the training year of research assistants ($p < 0.05$).

The mean number of correct answers was 4.36 ± 1.77 (min: 0, max: 8). About half the participants (51%) were moderately

knowledgeable (correct answer to 3-5 questions). As expected, the level of knowledge of specialists was higher than research assistants. There was no difference in the level of knowledge between specialists with less and more than 5 years of experience while a significant difference was present between those with less and more than 10 years of experience ($p = 0.023$). There was also an increased rate of correct answers as the subjects thought of themselves as more adequate regarding defibrillators ($p < 0.1$). The level of knowledge of the pediatricians who examined patients and used a defibrillator themselves was significantly higher. Although those who had received AED training were more knowledgeable than those that had not, the rates of examining a relevant patient and using a defibrillator were low in this group (Table IV).

Table IV: Comparison of knowledge levels

		Less knowledgeable, n (%)	Moderately knowledgeable, n (%)	Knowledgeable, n (%)	p
Research assistants / Specialists	Research assistants	41 (20.4)	109 (54.2)	51 (25.4)	0.006
	Specialists	15 (14.0)	48 (44.9)	44 (41.1)	
Work year, Specialists	<5 year	2 (6.2)	17 (53.1)	13 (40.6)	0.056
	5-10 year	3 (9.1)	12 (36.4)	18 (54.5)	
	>10 year	10 (23.8)	19 (45.2)	13 (31.0)	
How do you define yourself about defibrillator use?	Insufficient	37 (22.4)	95 (57.6)	33 (20.0)	0.000
	Neutral	14 (17.1)	41 (50.0)	27 (32.9)	
	Sufficient	5 (8.2)	21 (34.4)	35 (57.4)	
Have you received training on defibrillator use?	No	49 (20.7)	127 (53.6)	61 (25.7)	0.000
	Yes	7 (9.8)	30 (42.3)	34 (47.9)	
Did you see the patient who needed to use defibrillators?	No	21 (22.3)	55 (58.5)	18 (19.2)	0.006
	Yes	35 (16.4)	102 (47.6)	77 (36.0)	
Did you use the defibrillator in the patient who needed it?	No	39 (21.3)	96 (52.5)	48 (26.2)	0.017
	Yes	17 (13.6)	61 (48.8)	47 (37.6)	
Have you received training on the use of AED?	No	55 (19.6)	145 (51.6)	81 (28.8)	0.005
	Yes	1 (3.7)	12 (44.4)	14 (51.9)	
Have you seen patients who need to use AED?	No	53 (18.5)	145 (50.5)	89 (31.0)	0.940
	Yes	3 (14.3)	12 (57.1)	6 (28.6)	
Did you use the AED in the patient who needed it?	No	56 (18.5)	152 (50.3)	94 (31.1)	0.964
	Yes	0 (0.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	

DISCUSSION

We evaluated the level of knowledge and awareness of the pediatricians regarding defibrillation use in this study. The level of knowledge was shown to increase with training and experience but to decrease over time. AED experience was found not to have an effect on the level of knowledge. This can be explained by the rare need for an AED and the subject group characteristics.

A study conducted on the effective energy to use for defibrillation reported that high doses could be used in animal models, but the decision needed to be made according to age and weight in humans. Clinicians were recommended to follow regional consensus reports and guidelines since there was no relationship between the initial defibrillation energy and the recovery of spontaneous circulation and survival (7). The initial energy used in our study was 2 J/kg in accordance with the ILCOR guidelines. Lack of information on defibrillator paddle selection and placement has been demonstrated in a study on emergency medical care providers (8). The rate of correct answers to the question on the paddle placement site (anterolateral and/or anteroposterior) was around 60-65% with no difference between the research assistants and the specialists in our study. On the other hand, the correct answer rate regarding spoon placement increased depending on the training year of the research assistants and the experience of the specialists.

Ammirati et al. found that subjects did not prefer to use the AED even when it was next to the phone in the room with a cardiac arrest model (9). Another study found that only 2% of public

rescuers were trained on accessing and using an AED when they encountered a cardiac arrest (10). A study on non-medical participants has reported that the level of knowledge was around 31% even in the group that had received theoretical training on basic life support and AED (11). Despite the general emphasis on the importance of resuscitation, the level of knowledge and awareness about AED use has been found to be insufficient (10, 12). The survival rate of out-of-hospital cardiac arrests varies by region worldwide. A meta-analysis of 67 studies including subjects in all age groups found the survival rate to be lowest in Asia at 2% while it was 6% in North America, 9% in Europe, and 11% in Australia (13). The out-of-hospital cardiac arrest survival rate was 14.3% and a shockable rhythm was detected in only 4 of 182 patients at the time of diagnosis in a study conducted in the pediatric age group in our country (14). Low survival rates can be explained by the lack of training and awareness of non-hospital staff and the difficulty of accessing AED devices. The ratio of AED training and awareness among pediatricians was low in our study. This inadequate awareness of AED can be explained by the low incidence of shockable rhythms in pediatric patients.

Many studies have reported that medical students, assistant healthcare staff and people who are not healthcare employees can successfully use defibrillators after training (15-17). Pharmacy students were able to use the device instantly after receiving AED training and also succeeded in their attempts after 4 months (18). Another study has reported that people who were healthcare employees could use an AED reliably but the performance was better after training (19). The individuals who received training were found to consider themselves to be significantly more adequate and answer the questions correctly in our study.

The level of knowledge has been shown to increase immediately after training but then decrease significantly after 6 months in studies conducted on the level of knowledge on basic life support and external defibrillation (8, 20). The incorrect answer rate was also shown to be significantly increased and the level of knowledge to be decreased after 10 years of experience in the specialist physicians in our study. It is recommended to update information every 5-10 years, before it is deleted.

CONCLUSIONS

Our data show that pediatricians do not have sufficient knowledge on defibrillation. We believe that it is very important to update training on defibrillator devices to be used in emergency situations, when there is little time for decision-making and interpretation, both to avoid a decreased level of knowledge and to increase self-confidence.

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

- Akahane M, Tanabe S, Ogawa T, Koike S, Horiguchi H, Yasunaga H, et al. Characteristics and outcomes of pediatric out-of-hospital cardiac arrest by scholastic age category. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:130-6.
- Gill C, Kissoon N. Pediatric Life Support Update: 2015 American Heart Association Highlights. *Pediatr Emerg Care* 2017;33:585-93.
- de Caen AR, Maconochie IK, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian AM, et al. Part 6: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132:S177-203.
- Kendirli T, Erkek N, Köroğlu T, Yıldızdas D, Bayrakçı B, Güzel A, et al. Cardiopulmonary Resuscitation in Children with In-Hospital and Out-of-Hospital Cardiopulmonary Arrest: Multicenter Study from Turkey. *Pediatric emerg care* 2015;31:748-52.
- Johnson MA, Grahon BJ, Haukoos JS, McNally B, Campbell R, Sasson C, et al. Demographics, bystander CPR, and AED use in out-of-hospital pediatric arrests. *Resuscitation* 2014;85:920-6.
- Haskell SE, Kenney MA, Patel S, Sanddal TL, Altenhofen KL, Sanddal ND, et al. Awareness of guidelines for use of automated external defibrillators in children within emergency medical services. *Resuscitation* 2008;76:354-9.
- Mercier E, Laroche E, Beck B, Le Sage N, Cameron PA, Emond M, et al. Defibrillation energy dose during pediatric cardiac arrest: Systematic review of human and animal model studies. *Resuscitation* 2019;139:241-52.
- Fraser KN, Kou MM, Howell JM, Fullerton KT, Sturek C. Improper defibrillator pad usage by emergency medical care providers for children: an opportunity for reeducation. *Am J Emerg Med* 2014;32:953-7.
- Ammirati C, Gignon M, Amsellem C, Mercieca JM, Jarry G, Douay B, et al. Use of an automated external defibrillator: a prospective observational study of first-year medical students. *Resuscitation* 2011;82:195-8.
- Brooks B, Chan S, Lander P, Adamson R, Hodgetts GA, Deakin CD. Public knowledge and confidence in the use of public access defibrillation. *Heart* 2015;101:967-71.
- Kozłowski D, Kłosiewicz T, Kowalczyk A, Kowalczyk AK, Kozluk E, Dudziak M, et al. The knowledge of public access to defibrillation in selected cities in Poland. *Arch Med Sci* 2013;9:27-33.
- Ballesteros-Pena S, Fernandez-Aedo I, Perez-Urdiales I, Garcia-Azpiazu Z, Unanue-Arza S. Knowledge and attitudes of citizens in the Basque Country (Spain) towards cardiopulmonary resuscitation and automatic external defibrillators. *Medicina intensiva* 2016;40:75-83.
- Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479-87.
- Kurt F, Kendirli T, Gunduz RC, Kesici S, Akca H, Sahin S, et al. Outcome of out-of-hospital cardiopulmonary arrest in children: A multicenter cohort study. *The Turkish journal of pediatrics* 2018;60:488-96.
- Kallestedt ML, Rosenblad A, Leppert J, Herlitz J, Enlund M. Hospital employees' theoretical knowledge on what to do in an in-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:43.
- Chojnacki P, Ilieva R, Kolodziej A, Krolkowska A, Lipka J, Ruta J. Knowledge of BLS and AED resuscitation algorithm amongst medical students--preliminary results. *Anestezjol Intens Ter* 2011;43:29-32.
- Christ M, van Bracht M, Prull MW, Trappe HJ. Influences of medical education on first aid and AED knowledge among laypersons. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:2251-5.
- Kopacek KB, Dopp AL, Dopp JM, Vardeny O, Sims JJ. Pharmacy students' retention of knowledge and skills following training in automated external defibrillator use. *Am J Pharm Educ* 2010;74:109.
- Beckers SK, Fries M, Bickenbach J, Skorning MH, Derwall M, Kuhlen R, et al. Retention of skills in medical students following minimal theoretical instructions on semi and fully automated external defibrillators. *Resuscitation* 2007;72:444-50.
- Castillo J, Gallart A, Rodriguez E, Gomar C. Basic life support and external defibrillation competences after instruction and at 6 months comparing face-to-face and blended training. *Randomised trial. Nurse education today* 2018;65:232-8.

Neuroimaging indications for children with macrocephaly

Makrosefali Olan Hastalarda Nörogörüntülemenin Tanısal Değeri

• Zeynep ÖZTÜRK¹, • Merve ZORBA SERİN²

¹Department of Pediatric Neurology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Pediatrics, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: The goal of this study was to determine the relative frequencies of benign external hydrocephalus (BEH), hydrocephalus and other conditions in a large series of imaging studies performed for macrocephaly and identify additional risk factors for patients with macrocephaly that would most likely benefit from neuroimaging evaluation.

Material and Methods: Medical records at our center were searched for the term macrocephaly retrospectively. The search extended from 1st January 2014 to 1st June 2019. Patients older than 36 months of age were excluded. Information about age, gender, symptoms and clinical signs (seizures, neurologic abnormalities on exam such as hypotonia), neuroimaging findings, developmental delay, family history of macrocephaly and head circumference (HC) were collected for each patient.

Results: A total of 103 patients were included in the analysis. The mean age at the time of imaging was 9 months (± 5.5 months). Twenty-one (20.3%) of the subjects were female and 82 (79.6%) were male. Twenty-nine of the imaging studies were magnetic resonance imaging, 26 were computed tomography and 65 were head ultrasounds. Patients with abnormal neuroimaging results had significantly higher rates of developmental delay or abnormal neurologic exam than patients with normal neuroimaging results or BEH ($p=0.003$ and $p<0.0001$). There was no significant difference between the neuroimaging results of patients with and without positive family history of macrocephaly.

Conclusion: This study suggests that neuroimaging for macrocephaly has almost negligible diagnostic yield unless having developmental delay or abnormal neurological examination.

Key Words: Benign external hydrocephalus, Macrocephaly, Neuroimaging

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada makrosefali için yapılan görüntülemelerde benign eksternal hidrocefali (BEH), hidrocefali ve diğer ilişkili durumların göreceli sıklıklarını belirlemek ve nörogörüntüleme değerlendirmesinden fayda sağlayacak olan makrosefali hastaları için ek risk faktörlerini tespit etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Merkezimizdeki 1 Ocak 2014 ile 1 Haziran 2019 tarihleri arasındaki tıbbi kayıtlar geriye dönük olarak makrosefali tanı kodu ile tarandı. 36 aylıktan büyük hastalar çıkarılarak yapılan taramada her hasta için yaş, cinsiyet, semptomlar ve klinik bulgular (nöbetler, hipotoni gibi muayenede nörolojik anormallikler), nörogörüntüleme bulguları, gelişimsel gecikme, ailede makrosefali öyküsü ve baş çevresi bilgileri elde edildi.

Bulgular: Toplamda 103 hasta taramaya dahil oldu. Ortalama görüntüleme yaşı 9 aydı. (± 5.5 ay). Yirmi bir hasta kız (%20.38), seksen iki hasta ise erkekti (%79.61). Yapılan nörogörüntülemelerden yirmi bir tanesi manyetik rezonans görüntülemesi, yirmi altısı bilgisayarlı tomografi ve altmış beş tanesi transfontanel ultrasonografiydi. Anormal nörogörüntüleme bulguları gelişimsel geriliği veya anormal nörolojik bulgusu olanlarda diğer gruplara (BEH ve normal görüntüleme) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.003$ ve $p<0.0001$).

Sonuç: Bu çalışmayla makrosefali olan hastalarda gelişme geriliği veya anormal nörolojik muayene bulgusu saptanmamışsa yapılan nörogörüntülemelerin tanısal katkısı olmadığı ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Benign eksternal hidrocefali, Makrosefali, Nörogörüntüleme

INTRODUCTION

Macrocephaly is a very common neuropsychiatric condition for referral of infants to pediatric neurology office practices and defined as head circumference (HC) greater than two standard deviations above the mean, or greater than 97th percentile (1). Most infants and children with macrocephaly can be due to benign causes. The most common cause of infant with macrocephaly have either familial macrocephaly or benign external hydrocephalus (BEH). Conditions that causes macrocephaly are rarely require treatment (2). The main sign calling for urgent intervention is the degree of acceleration in head growth, a tense anterior fontanel, dilated scalp veins, irritability, gross motor delay, hypotonia, seizures (3).

Despite head ultrasound (HUS) findings suggesting benign macrocephaly of infancy and normal neurologic examination results, patients are referred for further evaluation and additional neuroimaging by computed tomography or magnetic resonance imaging (4). Consequently, the number of infants subjected to imaging for macrocephaly is high and the diagnostic yield is low.

The goal of this study was to determine the relative frequencies of BEH, hydrocephalus and other conditions in a large series of imaging studies performed for macrocephaly and identify additional risk factors for patients with macrocephaly that would most likely benefit from neuroimaging evaluation.

METHODS

Medical records at our center were used to identify patients with macrocephaly by ICD-10 codes (Q75.3) retrospectively. The search extended from 1st January 2014 to 1st June 2019. Patients older than 36 months of age were excluded. This age was selected because after the age of three, the growth rate of the HC plateaus. Information about age, gender, symptoms and clinical signs (seizures, neurologic abnormalities on examination such as hypotonia), neuroimaging, family history of macrocephaly and HC were collected for each patient. A positive family history for macrocephaly was based on parental report and was recorded if documentation was present in the medical records by the clinician, and if not documented it was considered as unknown. Developmental assessment was defined from the documentation by the child neurologist's note (in objective or assessment sections).

Patients whose HC above the 97th percentiles were included. Children with histories of head trauma, intracranial hemorrhage, CNS infection and developmental delay without macrocephaly were excluded. Neuroimaging modalities were brain MRI, head CT and head ultrasound (HUS) to evaluate macrocephaly. The confirmatory imaging modality of macrocephaly was included for patients who had multiple neuroimaging studies.

Brain imaging results were grouped as normal, benign external hydrocephalus (BEH), abnormal with high clinical yield for macrocephaly, and abnormal with low clinical yield for macrocephaly. If a patient undergone further investigation or surgical intervention due to the imaging result, it was classified as an abnormal finding with high clinical yield. An abnormal finding with low clinical yield was considered if the imaging was abnormal however did not necessitated surgical intervention or further investigation related to macrocephaly such as periventricular leukomalacia (2).

Ethical approval was obtained from Ankara City Hospital (E-19-096/7.11.2019)

Statistical analysis

SPSS statistical analysis software package version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used in the statistical analysis. Demographic variables were assessed using descriptive statistics. Associations between categorical variables were assessed using Fisher's exact test and the chi-square test. The significant threshold was set at $p < 0.05$.

RESULTS

150 patients with macrocephaly were identified by investigating our database. Thirty-seven patients were excluded because the neuroimaging indication did not include macrocephaly. Ten patients were not actually macrocephalic. Of the remaining 103 patients had 120 neuroimaging studies. The mean age at the time of imaging was 9 months (± 5.5 months). Twenty-one (20.38%) of the subjects were female and 82 (79.61%) were male. Twenty-nine of the imaging studies were brain MRI, 26 were CT head and 65 were HUS. Sixteen patients received CT (5 patients) or MRI (11 patients) as a confirmatory test. According to those imaging studies, 29 (28.15%) patients had normal findings, 46 (44.66%) had BEH, 28 (27.18%) patients had abnormal results. Twelve patients of the abnormal imaging results group had findings that were highly clinical yield including four with marked hydrocephalus requiring neurosurgical intervention, four with chronic subdural fluid collection for no accidental trauma and four patients with a Chiari 1 malformation and hydrocephalus.

Of the 12 patients with highly clinical yield group had abnormal neurological examination and/or developmental delay. Abnormal neurological findings on examination included sunset gaze, distended veins, bulging fontanel, irritability, hypertonia in bilateral lower limbs, and axial hypotonia. Patients with abnormal imaging findings with low clinical yield are showed in Figure 1.

Patients with abnormal neuroimaging results had significantly higher rates of developmental delay or abnormal neurologic exam than patients with normal neuroimaging results or BEH ($p=0.003$ and $p<0.0001$, Table I).

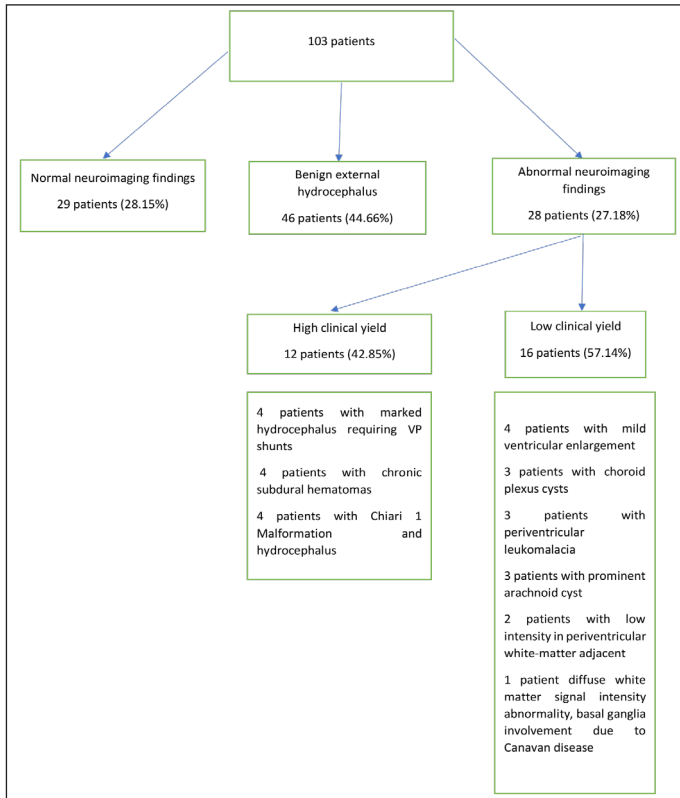


Figure 1: Neuroimaging results

Patients with high clinical yield findings had also significantly higher rates of developmental delay or abnormal neurological examination findings than other patients (Developmental delay: 8/12 patients vs. 21/91 patients, $p=0.004$, abnormal neurologic exam: 8/12 patients vs. 31/91 patients, $p=0.003$).

Twenty-nine patients of the 103 patients had developmental delays in addition to macrocephaly. Of those 14 had abnormal results, 6 had BEH and 9 had normal MRI results. Thirty-nine patients had abnormal neurological examination findings, eighteen of these had abnormal imaging results and eight had BEH (Table I).

Of 43 children's family history data were available. Twenty-nine patients had a positive family history of macrocephaly and 14 patients had a negative family history of macrocephaly. There was no significant difference between the neuroimaging results of patients with and without positive family history of macrocephaly.

DISCUSSION

Our study described potential risk factors for the indication of neuroimaging in macrocephaly. Abnormal neurological examination and developmental delay were found to be a risk factor for abnormal imaging in a child with macrocephaly. Similar results were reported by previous studies. Haws et al. (4) showed that 30% of patients with abnormal neurological examination findings had abnormal neuroimaging findings. Developmental delay was accepted as a potential risk factor in Sampson et al.'s study. They found 25 of 168 patients (14.88%) having delays and 5 had abnormal imaging and seven had BEH (2). In our study, patients with abnormal neuroimaging results had significantly higher rates of developmental delay or abnormal neurologic exam than patients with normal neuroimaging results or BEH ($p=0.003$ and $p<0.0001$). Because of these findings, developmental delay and abnormal neurological examination in a child with macrocephaly were accepted as the indication for neuroimaging. In those patients, there was no significant difference between the neuroimaging results of patients with and without positive family history of macrocephaly. These findings suggest familial macrocephaly does not eliminate the need for imaging if other features exist such as abnormal neurological examination or developmental delay.

In this study, the patients were evaluated with HUS, HCT, and brain MRI. Some of them were examined with more than one imaging modality. Only, sixteen patients had confirmatory brain MRI or head CT modalities after HUS. Thus, HUS is considered as an appropriate screening tool to manage patients with an open fontanelle and macrocephaly and no neurological findings as in previous studies (2, 5).

BEH is the most common etiology of macrocephaly in infants and is more common in the male population (6,7). It has typical neuroimaging findings of enlargement of the subarachnoid spaces especially over the frontal lobes and normal or enlarged lateral and third ventricles (7). In various studies, the male preponderance ranges from 52% to 80% (8-13). In our study, the gender distribution is likely with 79.3% boys. A population based study reported that BEH has an incidence of about 0.4 per 1000 live births (3). In a previous study 34% of children with macrocephaly had BEH (2). Similarly, we found as a rate of 44.66% BEH in our study. Although BEH is referred to as a benign condition, patients with BEH may exhibit mild developmental delay and attention problems later in life (14,

Table I: Neuroimaging results.

	Normal neuroimaging	BEH	Abnormal neuroimaging	Total	p
Developmental delay	9	6	14	29	0.003
Abnormal neurological examination	13	8	18	39	<0.0001
Positive family history of macrocephaly	12	10	7	29	0.8

BEH: Benign external hydrocephalus.

15). Haws et al. (4) found that 48.6% of patients with BEH had developmental delays at follow-up clinical visits. In our study the rate of abnormal neurological examination and developmental delay was significantly lower in patients with BEH. Only 6 of 46 patients with BEH had developmental delays.

One limitation of this study is its retrospective nature and charts were reviewed for clinician's records of child examinations. There was no standardized scale utilized when identifying developmental delay. Another limitation of this study is the possibility of the asymptomatic patients with macrocephaly could have been omitted.

CONCLUSION

This study suggests that neuroimaging for macrocephaly has almost negligible diagnostic yield unless having developmental delay or abnormal neurological examination.

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

1. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968;41:106-14.
2. Sampson MA, Berg AD, Huber JN, Olgun G. Necessity of Intracranial Imaging in Infants and Children With Macrocephaly. *Pediatr Neurol* 2019;93:21-6.
3. Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Clinical, Radiological, and Demographic Details of Benign External Hydrocephalus: A Population-Based Study. *Pediatr Neurol* 2019;96:53-7.
4. Haws ME, Linscott L, Thomas C, Orscheln E, Radhakrishnan R, Kline-Fath B. A Retrospective Analysis of the Utility of Head Computed Tomography and/or Magnetic Resonance Imaging in the Management of Benign Macrocrania. *J Pediatr* 2017;182:283-9 e1.
5. van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol* 2010;34:28-38.
6. Hamza M, Bodensteiner JB, Noorani PA, Barnes PD. Benign extracerebral fluid collections: a cause of macrocrania in infancy. *Pediatr Neurol* 1987;3:218-21.
7. Medina LS, Frawley K, Zurakowski D, Buttros D, DeGrauw AJ, Crone KR. Children with macrocrania: clinical and imaging predictors of disorders requiring surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:564-70.
8. Muenchberger H, Assaad N, Joy P, Brunsdon R, Shores EA. Idiopathic macrocephaly in the infant: long-term neurological and neuropsychological outcome. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1242-8.
9. Bosnjak V, Besenski N, Marusic-Della Marina B, Kogler A. Cranial ultrasonography in the evaluation of macrocrania in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:66-75.
10. Laubscher B, Deonna T, Uske A, van Melle G. Primitive megalencephaly in children: natural history, medium term prognosis with special reference to external hydrocephalus. *Eur J Pediatr* 1990;149:502-7.
11. Prassopoulos P, Cavouras D, Golfopoulos S, Nezi M. The size of the intra- and extraventricular cerebrospinal fluid compartments in children with idiopathic benign widening of the frontal subarachnoid space. *Neuroradiology* 1995;37:418-21.
12. Yew AY, Maher CO, Muraszko KM, Garton HJ. Long-term health status in benign external hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2011;47:1-6.
13. Sun M, Yuan W, Hertzler DA, Cancelliere A, Altaye M, Mangano FT. Diffusion tensor imaging findings in young children with benign external hydrocephalus differ from the normal population. *Childs Nerv Syst* 2012;28:199-208.
14. Nickel RE, Gallenstein JS. Developmental prognosis for infants with benign enlargement of the subarachnoid spaces. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:181-6.
15. Tucker J, Choudhary AK, Piatt J. Macrocephaly in infancy: benign enlargement of the subarachnoid spaces and subdural collections. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18:16-20.

Çocukluk Çağı Gastroenteritlerinin Etken, Sosyodemografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin ve C Reaktif Protein ile İlişkisinin İncelenmesi

Investigation of the Childhood Gastroenterites in Terms of the Etiology, Socioodemographic, Clinical, Laboratory Properties and Relationship with C Reactive Protein

İlknur KURTULUŞ CANKURT¹, Aysu SAY²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye



ÖZ

Amaç: Akut gastroenteritler çocukluk çağının önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Acil servise gastroenterit şikayeti ile başvuran çocuklarda enfeksiyon kontrolü ve akılcı ilaç kullanımı açısından etkenin ayrımı önemlidir. Özellikle gastroenterit salgınlarının arttığı dönemlerde yoğun başvuru olan Çocuk Acil Polikliniklerinde tedavi ve takip planı için ise etken ve çocuğun klinik durumu yanında ailenin sosyal durumu da önemlidir. Bu çalışmada gastroenterit etkenleri ile birlikte hastaların sosyodemografik/klinik özellikleri ve etkenlerin CRP (C Reaktif Protein) ile ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk acil polikliniğine akut gastroenterit şikayetiyle başvuran 2 ay -14 yaş arasındaki 400 hastanın katılımıyla yapıldı. CRP, hasta serumunda kantitatif olarak nefelometrik yöntemle belirlendi (1 mg/dl ve üzerindeki değer pozitif). Ayrıca kan sayımı ve serum elektrolit düzeyleri, gaitada direkt mikroskopik inceleme ile lökosit ve parazit araştırılması, hızlı antijen testi yöntemiyle gaitada Rotavirüs ile Adenovirüs antijen tayini ve gaita kültürü yapıldı.

Bulgular: Hastaların %46'sında düşük sosyoekonomik düzey, %29'unda kalabalık aile, %23'ünde ailede diğer bireylerde de eş zamanlı gastroenterit gözlemlendi ve %16'sı kreşe veya okula gitmekteydi. CRP (+)'li kalabalık aile ($p=0.043$) ve kreş/okula gidenlerde ($p=0.006$) anlamlı derecede yüksek bulundu. Bulantı-kusma, ateş ve kanlı gaita şikayeti olanlarda CRP (+)'li yüksek bulundu (hepsi için $p<0.001$). Gaita kültürlerinde patojen mikroorganizma saptanmadı, ateş ve kanlı gaita şikayeti ve lökositozu olan olgularda CRP (+)'li anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). Ayrıca CRP (+)'li Rotavirüs, Adenovirüs, ve her ikisi birlikte (+) saptanan olgularda anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.003$, $p=0.0001$). Rotavirüs ve Adenovirüs pozitifliği olan olguların hastaneye yatış oranı negatif olanlara kıyasla yüksekti.

Sonuç: CRP, sıklıkla bakteriyel belirteç olarak kullanılmasına rağmen, çocuk acil servise gastroenterit semptomları ile başvuran hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar yanında viral enfeksiyonlarda da yüksekliğini gözlemledik.

Anahtar Sözcükler: Adenovirüs, CRP, Gastroenterit, Rotavirüs

ABSTRACT

Objective: Acute gastroenteritis is one of the major cause of mortality and morbidity in childhood. Differentiating the pathogen is important for infection control and choosing appropriate treatment in children who present to emergency department with acute gastroenteritis. Beside the pathogen and clinical status of child and social status of the family is also important for the treatment and follow-up plan in pediatric Emergency department, especially during the increased periods of acute gastroenteritis epidemics.

In this study beside the pathogens of gastroenteritis patients' sociodemographic and clinical status and their relationship with C Reactive Protein CRP were investigated.

Material and Methods: A total of 400 patients between the ages of 2 months and 14 years who had applied to pediatric emergency department with the complaint of acute gastroenteritis were admitted to the study. CRP was quantitatively determined by nephelometric method in patients' serums; Values above 1 mg / dl and above were considered positive.

In addition, whole blood count and serum electrolyte levels, direct microscopic examination of leukocytes and parasites of stool were investigated, fast antigen test method of Rotavirus Adenovirus antigen and also stool culture was done.

Results: 46% of the patients had low socioeconomic status, 29% had a crowded family, 23% had a simultaneous gastroenteritis in the family, and 16% of them were attending nursery or school. CRP positiveness was significantly higher in the groups of crowded family ($p = 0.043$) and in the nursery / school ($p = 0.006$). CRP levels were found to be high in patients with nausea, vomiting, fever and bloody stool. (all $p = 0.001$) No pathogenic microorganism was detected in gaita cultures, CRP positivity was significantly high in patients with fever and blood stool and leukocytosis.

In addition, CRP positiveness was significantly higher in Rotavirus, Adenovirus, and both positive cases ($p = 0.02$, $p = 0.003$, $p = 0.0001$, respectively). The rate of Rotavirus and Adenovirus positivity was high in hospitalized patients rather than not hospitalized.

Conclusion: In conclusion, although CRP is frequently used as a bacterial marker, in addition to bacterial infections it may increase also in viral infections like patients who presented to the pediatric emergency department with gastroenteritis symptoms.

Key Words: Adenovirus, CRP, Gastroenteritis, Rotavirus

GİRİŞ

Gastroenteritler, çocuk yaş grubunda sık görülmesinin yanı sıra önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında yer almaktadır (1-3). Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda yılda bir milyara yakın gastroenterit vakası görülmekte ve her yıl 2.2 milyon çocuk ölmektedir. Ölümünün % 80' ini 2 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır (4,5). Gelişmekte olan 60 ülkeden toplanan verilere göre bu ülkelerdeki çocuklar 5 yaşına dek yılda ortalama 3.3 gastroenterit atağı geçirmekte ve hastane yatışlarının %30'unu gastroenteritli hastalar oluşturmaktadır (4-6). Gastroenteritler sadece akut dehidratasyon ve ölüme yol açmaları nedeni ile değil malnutrisyon, büyümenin etkilenmesi ve uygunsuz ilaç kullanımına yol açmaları nedeni ile de önem taşımaktadır (7,8).

Rotavirüs, akut enfeksiyöz gastroenteritlerin çocuklardaki en sık rastlanan etkenidir (7,8). Akut gastroenteritlerin tedavisinde antibiyotik kullanımı yaygın bir uygulamadır (9). Ancak akut gastroenterit etken ajanlarının önemli bir kısmını virüsler oluşturup büyük bir bölümü kendi kendini sınırlayabilen enfeksiyonlar olduğu için ancak sınırlı bir kısmı için antimikrobiyal tedavi gereklidir (6-8). Uygun olmayan antibiyotik kullanımı tedavi maliyetinde artışa, mikroorganizmalarda antibiyotik direncine ve yan etkilere yol açabilmektedir (9-11). Bu açıdan, olası gastroenterit etkeni etiyolojik ajan hakkında gerek anamnez ve fizik muayene gerekse bazı hızlı laboratuvar tetkikleri ile fikir edinilmesi doğru tanı ve etkin tedavi fırsatı sağlayacak, endikasyon dışı antibiyotik kullanımını engelleyecektir (9-11).

Dişkinin mikroskopik incelemesinde kan ve lökosit varlığı özellikle dizanterik tip gastroenteritlerin tanısında önemlidir (4,12). Dişkıda lökosit testinin sensitivitesi % 85 olmakla birlikte spesifitesi % 50-60 kadardır. Dişkıda kan görülmesi de bakteriyel etkene spesifik olmayıp, yalancı pozitiflik oranı % 50' den fazladır. Bu nedenle dişkıda lökositin pozitif olması etkenin büyük olasılıkla bakteriyel olduğunu düşündürmekle birlikte tek başına antibiyotik kullanım endikasyonu değildir (12,13). Dişkı kültürü de rutin yapılmayıp ancak tedaviye cevap vermeyen, dizanterik, toksik tablosu olan vakalarda, etkenin saptanmasının epidemiyolojik veya halk sağlığı açısından önem taşıdığı durumlarda (antibiyotik hassasiyeti, epidemik, besin zehirlenmesi gibi) yapılması önerilmektedir

(12,13). CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımının yapılmasında, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesinde ve komplikasyon olarak gelişen hastalıkların belirlenmesinde kullanılan önemli bir akut faz reaktanıdır (10,11). CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada eritrosit sedimentasyon hızı ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir (10,11). Biz de çalışmamızda çocuklarda gastroenterit etkenleri ile CRP arasındaki ilişkiyi inceleyerek acil servise gastroenterit şikayeti ile başvuran hastalarda CRP incelenerek; ilk planda etkenin viral mi bakteriyel mi olduğu konusunda fikir verip vermeyeceğini araştırıp, antibiyotik kullanımının azaltılmasını, ayrıca CRP ile ilişkili olabilecek diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin belirlenmesini amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, Aralık 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında Çocuk Acil polikliniğine akut gastroenterit şikayetiyle (<7 gün başlangıçlı ishali olan, günde >5 kez sulu dışkı tarifleyen) başvuran 2 ay-14 yaş arasındaki çocuklar dahil edildi. Çalışma öncesinde Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. (12.05.2009 tarihli 17 nolu karar, protokol kodu: 6741) Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden tüm hasta ebeveynlerine çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek imzalı aydınlatılmış onamları alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ailenin sosyoekonomik düzeyi (gelir düzeyi asgari ücret baz alınarak sınıflandırıldı), kardeş sayısı, kreş/okula gidip gitmediği, ailede eş zamanlı gastroenterit geçiren kişi olup olmadığı, kusma, gaitada kan, antibiyotik kullanımı, kronik hastalık varlığı gibi anamnez bilgileri sorgulanarak kaydedildi. Kronik hastalığı, immunsupresif ve sistemik ilaç kullanımı, son 7 gün içinde antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kardeş sayısı kendisi ile birlikte 3'ün üzerinde olanlar ve ailedeki fert sayısı 5'in üzerinde olanlar kalabalık aile olarak değerlendirildi. Başvuru sırasında aksiller ateşi > 38 °C olan hastalar ateşli kabul edildi.

CRP hasta serumunda kantitatif olarak araştırıldı, 1mg/dl ve üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Hem kronik

Tablo I: Hastaların Klinik Özellikleri.

	n	%
Şikayetler		
Bulantı-kusma	224	56.0
Ateş	72	18.0
Karın ağrısı	64	16.0
Kanlı gaita	40	10.0
Muayene Bulguları		
Dehidratasyon	212	53.0
Laboratuvar Tetkikleri		
Elektrolit bozukluğu	20	5.0
Lökositoz	108	27.0
Lökopeni	8	2.0
Crp pozitifliği	96	24.0
Hastaneye Yatış	80	20
Gaita'da Saptanan Etkenler		
Rotavirüs	96	24.0
Adenovirüs	8	2.0
Rotavirüs ve adenovirüs	96	24.0
Entamoeba histolytica	4	1.0
Giardia intestinalis	4	1.0
Etken Saptanamayan	192	48

hastalıkları ekarte edebilmek hem de gastroenterite sekonder oluşmuş değişiklikleri saptamak amacıyla hemogram, serum elektrolitleri ve biyokimyasal inceleme yapıldı. Ayrıca etiyolojik etkeni gösterme amacıyla gaitada direkt mikroskopik inceleme ile lökosit ve parazit araştırması, hızlı antijen test yöntemiyle gaitada Rotavirüs ve Adenovirüs antijen tayini, gaita kültürü yapıldı. Gaita kültüründe Salmonella, Shigella, Yersinia üremeleri araştırıldı. Esherichia Coli gaitada flora bakterisi olduğu için Esherichia coli üremeleri patojen olarak değerlendirilmedi

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 11.5 versiyonu kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken Student-T test, Mann-Whitney U, Ki-kare ve Fischer Exact testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 244 (%61)'i erkek, 156 (%39)'u kız olmak üzere toplam 400 olgu değerlendirildi. (cinsiyet için $p=0.0001$). Hastaların yaşları 2 ay ile 14 yaş (median: 18 ay) aralığında olup yaş ortalaması 31.32 ± 35.11 aydı ve %64'ü ilk 2 yaşta idi.

Hastaların risk faktörleri incelendiğinde %46'sında düşük sosyoekonomik düzey, % 29'unda kalabalık aile %23'ünde ailede diğer bireylerde de eş zamanlı gastroenterit gözlemlendi ve %16'sı kreşe veya okula gitmekteydi.

Hastaların %56'sında bulantı-kusma, %18'inde ateş ve %10'unda kanlı gaita yakınmaları mevcuttu. Fizik muayenede hastaların %53'ünde dehidratasyon saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde hastaların %5' inde elektrolit düzensizliği, %27'sinde lökositoz, %2'sinde lökopeni ve %24'ünde CRP (+)' liği saptandı. Hızlı antijen testi ile hastaların %24'ünde Rotavirus, %2 hastada Adenovirus, %24 hastada hem Rotavirus hem Adenovirus bir arada saptandı. Gaitanın mikroskopik incelemesinde hastaların %6'sında lökosit, %1'inde Entamoeba histolytica ve %1'inde Giardia intestinalis saptandı. Hastaların %20'si servise yatırılarak tedavisine devam edildi (Tablo I).

CRP (+) hastalar incelendiğinde 96 hastanın % 66.7'si erkek, % 33.3'ü kız ve CRP (-) 304 hastanın ise % 59.2'si erkek, %40.8'i kızdı ($p=0.514$).

Risk faktörleri bakımından incelendiğinde kalabalık aile ($p=0.043$) ve kreş/okula gidenlerde ($p=0.006$) CRP (+)'liği anlamlı derecede yüksek bulundu. Bulantı-kusma, ateş ve kanlı gaita şikayeti olanlarda CRP (+)'liği anlamlı derecede yüksek bulundu. (hepsi için $p=0.001$) Dehidratasyon, elektrolit düzensizliği ile CRP(+)'liği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo II).

Lökositozu olan hastalarda CRP (+)'liği istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı ($p=0.0001$) (Tablo II). CRP (+)'liği Rotavirüs, Adenovirus, ve her ikisi birlikte (+) saptanan olgularda anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.02, p=0.003, p=0.0001$) (Tablo II).

Tablo II: CRP ile Risk Faktörleri ve Klinik Özellikler İlişkisi.

	CRP (-)		CRP (+)		P
	n	%	n	%	
Kalabalık aile	96	31.6	20	20.8	0.043
Düşük sosyoekonomik düzey	148	48.7	36	37.5	0.055
Kardeş varlığı	160	52.6	52	54.2	0.793
Kreşe/okula gidiyor	40	13.2	24	25.0	0.006
Ailede gastroenterit varlığı	68	22.4	24	25.0	0.593
Bulantı-kusma	156	51.3	68	70.8	0.001
Ateş	40	13.2	32	33.3	0.001
Kanlı gaita	16	5.3	24	25.0	0.001
Dehidratasyon	164	53.9	48	50.0	0.499
Elektrolit düzensizliği	12	3.9	8	8.3	0.106
Lökositoz	64	21.1	44	45.8	< 0.001
Lökopeni	8	2.6	0	0.0	0.207
Rotavirüs (+)	136	44.7	56	58.3	0.020
Adenovirüs (+)	68	22.4	36	37.5	0.003
Rotavirüs+Adenovirüs (+)	60	19.7	36	37.5	< 0.001
Gaitada lökosit	12	3.9	12	12.5	0.002
Hastaneye yatış	64	21.1	16	16.7	0.349

Tablo III: Ateş ile Klinik Özellikler İlişkisi.

	Ateş yok		Ateş var		p
	n	%	n	%	
Bulantı-kusma	172	52.4	52	72.2	0.002
Karın ağrısı	132	40.2	28	38.9	0.832
Kanlı gaita	36	11.0	4	5.6	0.165
Dehidratasyon	152	46.3	60	83.3	< 0.001
Elektrolit düzensizliği	8	2.4	12	16.7	< 0.001
Lökositoz	60	18.3	48	66.7	< 0.001
Lökopeni	8	2.4	0	0.0	0.360
Rotavirus (+)	152	46.3	40	55.6	0.156
Adenovirus (+)	88	26.8	16	22.2	0.420
Rotavirus+Adenovirus (+)	84	25.6	12	16.7	0.108
Gaitada lökosit	16	4.9	8	11.1	0.055
CRP (+)	64	19.5	32	44.4	< 0.001
Hastaneye yatış	48	14.6	32	44.4	< 0.001

Ateşi olan hastalarda bulantı-kusma ($p=0.002$), dehidratasyon ($p=0.0001$), elektrolit düzensizliği ($p=0.0001$), lökositoz ($p=0.0001$), CRP (+)'liği ($p=0.0001$) ve servise yatış ($p=0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı (Tablo III).

TARTIŞMA

Akut gastroenteritli çocuklarda uygun tedavi yaklaşımı açısından patojen etkenin ayrımı önemlidir (3,11,14). Akut

gastroenteritlerde bakteriyel etkenin gösterilmesinde altın standart olan gaita kültür sonuçlarının 72 saatten önce sonuçlanmaması nedeniyle acile başvurusu sırasında hastaların tedavisinin düzenlenmesi amacıyla erken dönemde bakılacak laboratuvar parametrelerine ihtiyaç vardır (11). CRP gibi akut faz reaktanları acil koşullarında bakılabilmesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle bakteriyel ve viral hastalıkların ayrımında önemli yer tutmaktadır (9,10).

Viral gastroenteritlerin çocuklarda en sık görülen etkeni rotavirüstür (4,5,14-16). Yurtdışı çalışmalarında çocuklarda

gastroenterit etkeni olarak rotavirüs sıklığının %16.5-53 arasında olduğu bildirilmiştir (16-22). Bizim çalışmamızda da Rotavirüs sıklığı benzer şekilde %24 olarak saptandı.

Bakteriyel gastroenteritler daha çok yaz aylarında görülürken, viral gastroenteritlere kış ve sonbaharda sık rastlanır (6,7,16,23). Rotavirüse bağlı enfeksiyonların % 70 - 95' inin kışın 3-4 ayı boyunca gözlemlendiği, ancak yazın bu oranın % 0-20'ye kadar düştüğü bildirilmektedir (7,13). Gül ve ark'nın (22) çalışmasında Rotavirüs (+) olguların dağılımı ocak-şubat döneminde % 47.8, mart-nisan döneminde %21.7 saptanmıştır. Gürbüz ve ark. (23) çalışmasında Rotavirüs en sık ilkbahar mevsiminde (%43.7) ve Nisan ayında (%16.8) saptanmıştır Biz de % 24 gibi yüksek oranda Rotavirüs (+)'liği saptamamızın nedenini çalışmayı aralık-nisan ayları arasında yapmış olmamıza bağladık.

Rotavirüs enfeksiyonu en sık 2 yaş altındaki çocuklarda görülür (1,3,8). Bates ve ark'nın (24) yaptığı çalışmada Rotavirüs saptadıkları olguların %50'den fazlası ilk 12 aydaki bebekler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %64' ünü 2 yaş altı grup oluşturmaktaydı. Enfeksiyöz gastroenteritler özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyrederek, 2 yaşın altındaki çocuklarda bu oran 5 kat daha fazladır (5,7). Acil polikliniğimize gastroenterit şikayeti ile başvuran çocukların %64'ünün 2 yaş altında olması morbidite ve mortalite açısından tanı ve tedavinin önemini daha da arttırmaktadır. Rotavirüs (+)'liği % 24 iken Adenovirüs (+)'liği % 8 her ikisinin birlikte (+)'liğini ise % 24 saptadık. Adenovirüs tek başına pozitifliğinin oranını düşük bulmamızın sebebi her ikisini birlikte pozitif bulduğumuz grubun aslında Adenovirüs (+) olup çapraz reaksiyon ile Rotavirüs (+)'liğine sebep olması olabilir.

Antibiyotik tedavisi hastada sistemik enfeksiyon olmadıkça veya komplikasyon gelişmedikçe gerekli değildir ve endikasyon dışı antibiyotik kullanımı direnç ve taşıyıcılık gibi klinikte önemli problemlere yol açmaktadır (8,12). Bu nedenle bakteriyel viral ayrımı, sadece tedavinin düzenlenmesi açısından değil, antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından da önemlidir (8-10,12).

CRP, genel olarak akut bakteriyel enfeksiyonlarda yüksek düzeylerde saptanan bir akut faz reaktandır (9,10). Genellikle viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır, ancak bazı durumlarda virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptandığı görülmüştür (9,10). Çalışmamızda CRP (+)'liği Rotavirüs, Adenovirus, ve her ikisi birlikte (+) saptanan olgularda anlamlı oranda yüksek bulundu. (p=0.02, p=0.003, p=0.0001) Bakteriyel etkenlerin yanında bu virüslerin de CRP yüksekliği yapabileceğini gözlemledik.

Tekin ve ark'nın (12) yaptığı çalışmada kültür sonuçları çıkmadan önce acil serviste ateşin 39° C' den yüksek olması, günde 6 kezden fazla dışkı yapılması, kanlı ishal, kan tablosunda lökositöz olması ve CRP pozitifliği viral ve bakteriyel gastroenterit ayrımı için bakteriyel lehinde kullanılmıştı. Lökositöz, ateş, gaitada kan olması klinikte bakteriyel gastroenteriti düşündüren bulgulardır

(2,11). Biz de çalışmamızda hiçbir gaita kültüründe üreme saptamadık ancak lökositöz (p=0.0001) ve ateş (p=0.0001) gibi bakteriyel etken lehine kabul edilen bulguları olan gruba CRP pozitifliğini anlamlı derecede yüksek saptadık.

Ülkemiz gibi süt çocukluğu ölüm hızının yüksek olduğu ülkelere akut gastroenterit ve dehidratasyon nedeniyle acile başvuran vakalarda ilk aşamada invaziv bakteriyel gastroenteritlerin ekarte edilmesi gerekmektedir bu amaçla materyalin direkt mikroskopik incelenmesi yanında CRP gibi basit ve hızlı yöntemler yardımıyla tedavi planlanabilir (10). Marcus ve ark'nın (9) çalışmasında bakteriyel gastroenteritli hastalarda kültürü negatif olan hastalara kıyasla CRP düzeyinde anlamlı derecede yükseklik saptanmış ve CRP'nin lökositöze göre bakteriyel etkeni kanıtlamada daha üstün olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastane yatış sürelerinin Rotavirus saptanan olgularda dizanteri saptanan olgulara göre daha uzun olduğunu ve viral enfeksiyonlarda daha ağır dehidratasyon olduğunu belirtmişlerdir (9). Biz de çalışmamızda hastaneye yatırılan olgularda Rotavirüs ve Adenovirüs varlığını anlamlı derecede yüksek saptadık. Servise yatışı yapılan hastalarda ayakta tedavi gören hastalara göre ateş ve elektrolit düzensizliği ve dehidratasyon istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak CRP sıklıkla bakteriyel belirteç olarak kullanılmasına rağmen, acil servise gastroenterit semptomları ile başvuran hastalarda diğer bulgularla birlikte değerlendirildiğinde viral etkenlere bağlı enfeksiyonlarda da yükseklebilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Cheryl S.Y. Li, Paul K.S. Chan, Julian W. Tang. Prevalance of diarrhea viruses in hospitalized children in Hong Kong in 2008. J Med Virol 2009; 81:1903-11.
2. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention and treatment. Infect Dis Clin North Am 2005;19:585-602.
3. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ 2003;81: 197-204.

4. Szajewska H, Dziechciarz P. Gastrointestinal infections in pediatric population. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:36-44.
5. Cunliffe NA, Booth JA, Elliot C, Lowe SJ, Sopwith W, Kitchen N et al. Healthcare-associated viral gastroenteritis among children in a large pediatric hospital, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2010;16:55-62.
6. WHO 2004 report. Diarrhoeal Diseases (Updated February 2009). http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en (15/05/2009).
7. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:962-5.
8. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut gastroenterit ve tedavisi. *Klinik pediatri* 2004; 3:12-18.
9. Marcus N, Mor M, Amir L, Mimouni M, Waisman Y. The quick-read C-reactive protein test for the prediction of bacterial gastroenteritis in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:634-7.
10. Korczowski B, Szybist W. Serum procalsitonin and C- reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004;93:169-73.
11. Liu LJ, Yang YJ, Kuo PH, Wang SM, Liu CC. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:559-61.
12. Tekin D.,Suskan E.,Atay G.,Belgemen T. Çocukluk çağında akut gastroenteritler, Poster 89, 1. Uludağ Pediatri Kış Kongresi 2005 20-23 Şubat Uludağ,Bursa,Türkiye
13. Biçer S, Tunca Şahin G, Koncay B, Yavuzcan D, Gemici H, Engerek N ve ark. Çocuk acil servisinde saptanan rotavirüs gastroenteriti olgularının sıklığı . *J Pediatr Inf* 2008; 3:96-9.
14. Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N, Eren A, Sevrge B, Ercan G. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs *J Pediatr Inf* 2007;1:98-11.
15. Altındış M, Beştepe G, Çeri A, Yavru S, Kalaycı S. Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *Suleyman Demirel Univ Tıp Fak Derg* 2008; 15:17-20.
16. Gimenez-Sanchez F, Delgado-Rubio A, Martinon-Torres F, Bernaola-Iturbe E. Rotascore Research Group. Multicenter prospective study analysing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. *Acta Paediatr* 2010; 99:738-42.
17. Kanra G,Kara A. ishal patogenezi. *Katkı pediatri dergisi* 2000;21:6-15.
18. Ceyhan M. Viral gastroenteritler. *Katkı pediatri dergisi* 2000;21:30-38.
19. Özmerit E, Yurdakök K. Dünyada ve Türkiye’de İshalli Hastalıklar. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;1-5.
20. Yurdakök K. İshalli çocuğa yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:94-104.
21. Bulut Y., İşeri L., Akut Gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliği İnönü Unv Tıp Fak Derg 2003;10:143-5.
22. Gül M, Garipardıç M, Çıracıgil P, Aral M. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Tıp 40/41 araştırılması ANKEM Derg 2005; 19:64-67.
23. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR, Akut Gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hastalarda etkenler ve klinik bulgular : *Epidemiyolojik Çalışma. Turkish J. Pediatr. Dis.* 2010; 4: 211-8.
24. Bates PR, Bailey AS, Wood DJ, Morris DJ, Comparative epidemiology of rotavirus, subgenus F(types 40 and 41) adenovirus, and astrovirus gastroenteritis in children. *J Med Virol* 1993; 39:224-8.

Optik Gliomu Olan Nörofibromatozis Tip 1 Olgusunda Santral Puberte Prekoks

Central Precocious Puberty in Neurofibromatosis Type 1 With Optic Glioma

• Zehra Nihan COŞKUN, • Beray SELVER EKİÖĞLU, • Mehmet Emre ATABEK

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye



ÖZ

Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1) 17q11.2 geninde mutasyondan kaynaklanan otozomal dominant multisistemik bir hastalıktır. İnsidansı yaklaşık 2500-3500 canlı doğumda 1 ve prevalansı 4000-5000'de 1'dir. Karakteristik özellikleri café-au-lait lekeleri, kıvrım yerlerinde koyulaşma ve Lisch nodülleridir. Nörofibromatozis Tip-1 santral ve periferik sinir sistemi tümörlerinin gelişme riskinin yüksek olduğu bir hastalık olmakla birlikte pigmental anormallikler (café-au-lait lekeleri, kıvrım yerlerinde koyulaşma ve Lisch nodülleri), iskelet anormallikleri ve nörodavranışsal bozuklukları (öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) içeren geniş nonneoplastik durumları sergiler. Nörofibromatozis- Tip 1 hastalığının komplikasyonu olan endokrin bozukluklarının ilk tanımlamaları 1970'lere kadar gitmektedir. Bu yazıda kliniğimizde optik gliomun eşlik ettiği NF-1 ile takip edilen 8.5 yaşında erkek hastanın izleminde saptanan puberte prekoks durumu ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Nörofibromatozis tip 1, Optik gliom, Puberte prekoks

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a autosomal-dominant multi-systemic disorder derives from a mutation in the 17q11.2 gene (1). The incidence is 1 in 2500-3500 live births and the prevalence is 1 in 4000-5000. The characteristic features of this disease are café-au-lait spots, freckling in intertriginous regions and Lisch nodules. Although NF1 is considered as a tumor predisposing syndrome over central and peripheral nervous system tumors it presents wide nonneoplastic conditions including pigmental abnormalities (are café-au-lait spots, freckling in intertriginous regions and Lisch nodules), skeleton abnormalities and neurobehavioral abnormalities (learning disorder, attention deficit disorder, hyperactivity disorder). The initial definition of endocrine disorders, the complication of NF1, goes back to the 1970s. We discussed the precocious puberty detected in the monitoring of NF1 male patient, who is 8 and a half years old, with optic pathway glioma in this paper.

Key Words: Neurofibromatosis Type 1, Optic Glioma, Precocious Puberty

GİRİŞ

Nörofibromatozis Tip-1 (NF-1) 17q11.2 geninde mutasyondan kaynaklanan otozomal dominant multisistemik bir hastalıktır (1). Nörofibromatozis tip 1'in çocukluk dönemi ile ilişkilendirilen en yaygın endokrin bozukluğu; hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın erken maturasyonu anlamına gelen santral puberte prekoksudur (2,4). Nörofibromatozis tip 1 çeşitli santral ve periferik sinir sistemi tümörlerinin görülme sıklığının arttığı tümör predispozan bir hastalıktır. Ayrıca pigmental anormallikler (café-au-lait lekeleri, kıvrım yerlerinde koyulaşma ve Lisch nodülleri), iskelet anormallikleri ve nörodavranışsal anormallikleri (öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) içeren geniş

nonneoplastik durumları içerir (5,6). Santral puberte prekoksun NF1 hastalarındaki prevalansı %3 tür ve genel popülasyona göre (%0.6) çok daha yüksektir (2,7). Kadınlarda santral puberte prekoks %80 in üzerinde sporadik ve idiopatikdir. Kadın:erkek oranı 20:1 olmasına rağmen erkeklerde altta yatan organik patoloji daha sık temeldir (8,9). Genel olarak NF-1'deki bütün endokrin bozuklukların hipotalamik ve pitüiter fonksiyonu etkileyen merkezi sinir sistemi tümörleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Santral puberte prekoks, özellikle optik sinir gliomu olan NF-1'li çocuklarda rapor edilmiştir (10,11). Burada optik gliomu olan NF1'li erkek hastanın izleminde gelişen santral puberte prekoks sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Zehra Nihan COŞKUN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
E-posta: nihannazli@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 07.01.2019

Kabul tarihi / Accepted : 02.04.2019

Elektronik yayın tarihi : 05.08.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.509106

OLGU

Olgumuz, doğumdan itibaren gövde üzerinde yaklaşık on adet kahverengi lekeler olması nedeniyle iki yaşında iken polikliniğimize başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu fakat aynı köyde yaşıyorlardı. Baba ve diğer kardeşte de benzer lekeler mevcuttu. Tetkikleri sırasında optik gliom tespit edilmesi üzerine nörofibromatozis tip 1 tanısı alan erkek hastanın izleminde; sekiz buçuk yaşında iken, rutin muayenesi sırasında iki taraflı testis volümleri 8 ml olarak tespit edildi. Erkek fenotipinde olan hastanın vücut ağırlığı 25.4 kg (SD:-0.38), boyu 116.5 cm (SD:-2.4)'di. Aksiller kıllanması olmayan hastanın penis boyu 6.3 cm, bilateral testis volümleri 8 ml, pubaş tanner evre 1 olarak tespit edildi. Gövdede on adet düzgün sınırlı, en büyüğü 1.5x2 cm çaplı café-au-lait lekeleri saptandı. Laboratuvar incelemede ACTH 32.1 pg/mL (0-46), kortizol 9.79 µg/dl, FSH 2.12 mIU/mL, LH 2.04 IU/L, total testosteron 74.4 ng/dL (erkek : 235-821 ng/dl, kadın : <8.1-70 ng/dl), DHEAS <15 µg/dL (kadın : 35 - 430 mikrogram/dl, erkek : 80 - 560 mikrogram/dl), AFP 2.99 IU/mL (0.5-5.5), β-hCG <2 mIU/ml, boy kısalığı tespit edilmesi üzerine bakılan hGH 1.1 ng/ml (erkek: 0-1, kadın: 0-10), somatomedin-c (IGF-1) 76.1 ng/mL (64-345) olarak ölçüldü. Diğer biyokimyasal parametreleri, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki normal olarak değerlendirildi. Hastanın skrotal ultrasonografisinde sağda testis volümü 2.2 cc, solda 3 cc hacminde ölçüldü. Hastaya yapılan hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz glandı normal lokalizasyonda, boyanması homojen görüldü ve yüksekliği 3.9 mm olarak ölçüldü. Bilateral bazal ganglionlarda ve 4. ventrikül çevresindeki beyaz cevherde patolojik kontrastlanma göstermeyen sinyal değişiklikleri izlendi. Ayrıca sağ optik sinirde kiazma optikundan sonra, iki adet kontrast tutan, büyükleri 4 mm ve 3 mm olan, siniri laterallerden baskılamış görülen optik gliomu düşündürülen lezyonlar tespit edildi. Hastaya santral puberte prekoks teşhisi konularak triptorelin asetat 3.75 mg yirmi sekiz günde bir olmak üzere başlandı.

TARTIŞMA

Hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın erken maturasyonu anlamına gelen santral puberte prekoks, nörofibromatozis tip 1 ile seyreden en sık endokrinopatidir (2-4). Cnossen ve ark. (2)'nin çalışmasında 122 NF1'li çocuğun 3 ünde (%2.5) santral puberte prekoks saptanmıştır ve bunların hepsi erkektir. Habiby ve ark. (7) NF1 ve santral puberte prekokslu çocuklarda kız-erkek oranını 2:5 olarak bulmuşlardır. Nörofibromatozis tip 1'li çocuklar üzerine yapılmış birçok çalışmada santral puberte prekoksun erkeklerde daha yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir ve erkek olmanın bir şekilde santral puberte prekoks için yatkınlık anlamına geldiği sonucuna varılmıştır (2,7). Aynı makalede Habiby ve ark.(7) bu popülasyonda santral puberte prekoks prevalansını ve bunun optik gliom ile ilişkisini daha iyi

anlayabilmek için NF1'li 219 hastayı içine alan geniş serilerin ilk epidemiyolojik yönden incelemesini yapmışlardır. Santral puberte prekoks 219 hastanın 7 sinde (5 erkek 2 kız) (%3) tespit edilmiştir. Bu 7 çocuğun hepsinde optik kiazmaya kadar giden optik gliom gösterilmiştir. Santral puberte prekokslu çocuklar, NF1'li ve kiazmal tümörleri olan çocukların %39'u olarak bulunmuştur. Yaşları 2 ile 10 arasında 11 prepubertal NF1'li ve optik gliomlu çocuk ile aynı yaş grubunda ve prepubertal, optik gliomu olmayan NF1'li kontrol deneklerine luteinizan hormon-salgılama hormonu (LHRH) stimülasyon testi yapılmıştır. Optik gliomu olmayan hiçbir çocukta ne LHRH ye pubertal cevap alınmıştır ne de yükselmiş LH seviyesi gösterilmiştir. Optik gliomu olan iki erkek çocukta pubertal LH cevapları ve testosteron seviyeleri >10 ng/dl olarak gösterilmiştir. Bunlardan birinde tümör, optik sinirin intraorbital porsiyonuyla sınırlıyken; diğerinde optik kiazmanın içine yerleşik olarak bildirmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuca göre, santral puberte prekoks yalnızca optik kiazmayı içine alan optik gliomu olan NF1'li hastalarda gelişmiştir (7). Santral puberte prekoks özellikle optik gliomu olan NF1'li hastalarda saptanmıştır (10,11). Buna göre; hipotalamusa yakın yerleşmiş lezyonların, hipotalamik-pitüiter-gonodal aksın tonik merkezi sinir sistemi inhibisyonunu kötü yönde etkilemesiyle gelişen, pubertenin prematüre başlaması sonucuyla uyumludur (12). Bu olguda direkt hipofiz basısı olmamakla birlikte hipotalamusa yakın yerleşimli optik gliom vardır. Diğer yandan nadir de olsa az sayıda yazar optik gliomu olmayan nörofibromatozis tip 1'li hastalarda da santral puberte prekoks geliştiğini bildirmiştir (13). İlk olarak Saxena iki tane optik gliomu olmayan NF1 hastasında santral puberte prekoks örneği rapor etmişti (3). Burada dikkat edilmesi gereken bu çalışmanın yapıldığı zamanda ne tomografi ne de manyetik rezonans görüntüleme olduğundan dolayı tespit edilememiş tümör olma ihtimalidir. Erkek olmanın, nörofibromatozis tip 1 ile birlikte, puberte prekoks için anlamlı bir risk faktörü olarak görüldüğü yukarıdaki örnekler gibi karyotip analizi 46 XY olan nörofibromatozis tip 1 vakamızda yine daha önce bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi hipotalamusa yakın lokalizasyonda yerleşik sağ optik gliom mevcuttu. Takipleri sırasında yapılan genital muayenesinde iki taraflı testis volümlerinin artmasıyla prematür puberteden şüphelenildi. Klinik ve laboratuvar testleriyle tanı netleştirilip GnRH analogu ile tedaviye başlandı.

SONUÇ

Nörofibromatozis tip 1 otozomal dominant geçişli multisistemik bir hastalıktır. Santral puberte prekoks özellikle optik gliomu olan NF1'li hastalarda tespit edilmiştir. Prematür puberte aynı zamanda manyetik rezonans görüntülemesinde tespit edilemeyen yavaş gelişen hamartomatöz gibi küçük serebral anomalileri olan, optik gliom gözlenmeyen NF1'li hastalarda görülebilir (14-16). İdiopatik veya organik sebeplerle gelişen santral puberte prekoks olan çocuklarla, NF1'li santral puberte prekoks olan çocukların tedavi yaklaşımları aynıdır. Bu yazıda özellikle optik

gliomu olan tüm NF1'li çocuklarda sekonder gelişen endokrin bozuklukların erken tanısında dikkatli takibin önemi vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fountain JW, Wallace MR, Brereton AM, O'Connell P, White RL, Rich DC, et al. Physical mapping of the von Recklinghausen neurofibromatosis region on chromosome 17. *Am J Hum Genet* 1989;44:58-67.
2. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 1997;100:667-70.
3. Saxena KM. Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. *Am J Dis Child* 1970;120:265-71.
4. Laue L, Comite F, Hench K, Loriaux DL, Cutler GB Jr, Pescovitz OH. Precocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas. Treatment with luteinizing hormone releasing hormone analogue. *Am J Dis Child* 1985;139:1097-100.
5. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999;89:1-6.
6. Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int* 2018;60:70-5.
7. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1995;126:364-7.
8. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:857-61.
9. Kotwal N, Yanamandra U, Menon AS, Nair V. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a six-month-old infant girl. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:627-30.
10. Brauner R, Malandry F, Rappaport R, Zucker JM, Kalifa C, Pierre-Kahn A, et al. Growth and endocrine disorders in optic glioma. *Eur J Pediatr* 1990;149:825-8.
11. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994;125:63-6.
12. Stein DT. Southwestern Internal Medical Conference: New developments in the diagnosis and treatment of sexual precocity. *Am J Med Sci* 1992;303:53-71.
13. Zacharin M. Precocious puberty in two children with neurofibromatosis type I in the absence of optic chiasmal glioma. *J Pediatr* 1997;130:155-7.
14. Rubin JB, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 - a model for nervous system tumour formation? *Nat Rev Cancer* 2005;5:557-64.
15. Hegedus B, Yeh TH, Lee DY, Emnett RJ, Li J, Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Hum Mol Genet* 2008;17:2956-66.
16. Marshall M. Interactions between Ras and Raf: key regulatory proteins in cellular transformation. *Mol Reprod Dev* 1995;42:493-9.

Pulmoner tutulumu Olan Bir Henoch-Schönlein Olgusu

A Patient of Henoch-Schönlein with Pulmonary Involvement

●Tuba KURT, ●H. Özge BAŞARAN, ●Fatma AYDIN, ●Banu ÇELİKEL ACAR, ●Nermin UNCU

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji SUAM, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), artrit / artralji, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumunun eşlik ettiği non-trombositopenik purpura ile karakterize, çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir. Gerçekte solunum sistemi tutulumu nadir olmakla birlikte, morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle önemlidir. Bu yazıda atipik cilt tutulumu, gastrointestinal ve solunum sistemi bulguları olan HSP vakası sunulmuş ve tedavisi tartışılmıştır. Tedavide yüksek doz metilprednisolon uygulandıktan sonra klinik düzelleme sağlanmıştır. Solunum sistemi tutulumu olan HSP vakalarında, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle tedavinin hızlı ve yoğun olması gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Henoch-Schönlein purpura, Solunum sistemi tutulumu

ABSTRACT

Henoch-Schönlein purpura is the most common vasculitis of childhood characterized by arthritis/arthralgia, gastrointestinal and genitourinary system involvement with associated non- thrombocytopenic purpura. Pulmoner involvement is rare, but important because of its higher mortality and morbidity. We present a case of HSP with atypical skin involvement, gastrointestinal and respiratory symptoms. Clinical improvement was achieved after treatment with high-dose methylprednisolone. Because of the high mortality and morbidity in HSP cases with respiratory system involvement, treatment should be fast and intensive.

Key Words: Henoch-Schönlein purpura, Pulmoner involvement

GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), küçük damarlarda IgA1 dominant immün komplekslerin birikimiyle karakterize hastalıktır (1). Henoch-Schönlein purpurası, artrit, artralji, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, nefritle seyreden çocukluk çağıının en yaygın vaskülitidir. Kendi kendini sınırlayabilen bir hastalık olmasına rağmen gastrointestinal kanama, barsak iskemisi, perforasyonu ve pulmoner kanama gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilmektedir (2). Burada yaygın purpurik döküntü, gastrointestinal kanama ve plevral efüzyonla seyreden HSP'nin akciğer ve gastrointestinal tutulumu olan bir vaka sunuldu. Solunum sistemi tutulumu nadir olmakla birlikte mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle yakın takip edilmeli ve yoğun tedavi verilmelidir (3). Kliniği ağır seyreden hastalarda lökositoklastik vaskülitlerden hipersensitivite anjiti, mixed kriyoglobulinemi, antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili

vaskülitler (ANCA), sistemik lupus eritematozus gibi kollajen doku hastalıklarının ayırıcı tanısı yapılmalıdır (4).

OLGU SUNUMU

Başvurudan önce sağlıklı olan 7 yaşındaki kız hastanın, 2 gün önce başlayan ateş, kusma, halsizlik ve eş zamanlı kollarında ve ellerinde kızarıklıklarının başladığı ve bu şikayetlerle başvurduğu merkezde akut üst solunum yolu enfeksiyonu düşünülerek sefaklor tedavisi verildiği öğrenildi. Dirençli kusmaları ve ateşi devam eden, şikayetlerine karın ağrısı ve rektal kanama eklenen hasta çocuk acil servisimize başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ısısı:39°C, kan basıncı:70/40 mmHg, solunum sayısı:40/dakika, nabız sayısı:120/dakika, oksijen saturasyonu:%95 olan, orofarinks, gövde, üst-alt ekstremitelerde yaygın peteşi,



Şekil 1: PAAG, plevral efüzyon görünümü.

purpura, ekimozlar ve ense sertliği saptanan hasta meningokok septisemisi ön tanısıyla çocuk yoğun bakım servisine yatırıldı. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 13.6 mg/dL, beyaz küre sayısı 24.400/mm³, trombosit sayısı 360000/mm³, AST 14U/L, ALT 18 U/L, üre 53 mg/dL, kreatinin 0.6 mg/dL, sedimentasyon 48 mm/sa, CRP 0.47 mg/dL'di. Kan gazında pH:7.24 PCO2:44 HCO3:16 BE:-6 saptandı, koagülasyon testleri normal sınırlardaydı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirmesinde direkt bakıda silme lökosit izlendi. Ampirik seftriakson ve vankomisin tedavisi başlandı. Ancak BOS kültüründe üreme görülmedi. Etiyolojiye yönelik çalışılan kanama ve döküntü ile seyredabilen kırım kongo kanamalı ateşi PCR testi negatif sonuçlandı. Takibinde solunum sıkıntısı gelişen hasta nazal SIMV ile takibe alındı. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ akciğer alt lobda konsolide alan izlenen hastanın toraks ultrasonografisinde sağ hemitoraksta yoğun plevral efüzyon görüldü (Şekil 1). Hastaya tüp torakostomi uygulanarak mayı boşaltıldı. Plevral mayı pH:7.5 LDH:717U/L (serum LDH:339 U/L), protein:4.2 g/dL (serum protein:6.02 g/dl) iken, serum protein ve plevral mayı protein arasındaki fark 3.1g/dl'nin altında olması nedeniyle transuda olarak kabul edildi. Plevral mayı kültüründe üreme olmadı. Purpurik cilt lezyonları devam eden hastaya punch biyopsi yapıldı. Göz ve mukoza tutulumu olmamasına rağmen Steven Johnson Sendromunun atipik prezentasyon olabileceği düşünülerek 2 gr/kg dozunda intravenöz immunglobulin infüzyonu verildi. Biyopsi sonucu lökoklastik vaskulit ile uyumlu rapor edildi. Klinik olarak lökoklastik vaskulite sebep olabilecek hastalıklar açısından çalışılan ANA, anti dsDNA, antifosfolipit IgG ve IgM, antikardiyolipin IgG ve IgM, kompleman düzeyleri, kriyoglobulin normal olarak sonuçlandı. Abdominal ultrasonografisinde yaygın ileal barsak anslarında en kalın yerinde 9 mm'ye kadar olan duvar kalınlaşması izlendi.

Hastaya purpurik tarzdaki döküntü, gastrointestinal kanama, plevral efüzyon kliniği ile HSP tanısı konularak 2 mg/kg/gün prednisolon başlandı. Gastrointestinal aktif kanamasının devam etmesi ve hemoglobinde 3 birim düşme olması nedeniyle hastaya 3 gün pulse metilprednisolon (PMP, 30 mg/kg/gün) tedavisi uygulandı. Takibinde plevral efüzyonda gerileme olan hastanın toraks tüpü çıkarıldı. HSP gastrointestinal sistem, solunum sistemi tutulumu şeklinde değerlendirilen hastanın prednisolon tedavisi klinik takiplerinde azaltılarak kesildi. HSP kliniğinin ağır seyretmesi nedeniyle altta yatan Ailevi akdeniz ateşi (AAA) hastalığı açısından MEFV gen mutasyonu çalışıldı ve E148Q heterozigot mutasyon saptandı. Ancak AAA kliniği olmaması nedeniyle kolşisin tedavisi başlanmadı. Hasta çocuk romatoloji polikliniğimizde tedavisiz takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası, çocukluk döneminde en sık görülen vaskulittir. Etiyolojisi net olmamakla birlikte, çeşitli bakteriyel, viral, parazitik antijenik uyarılar, bazı ilaçlar, aşılardan patogeneze rol alabileceği düşünülmektedir. HSP, deri, eklem, GIS, böbrek gibi farklı organların küçük damarlarını etkileyen lökoklastik vaskulittir (5). Klinik özellikleri özellikle alt ekstremitelere yerleşen palpabl purpura, akut artrit veya artralji, yaygın kolik tarzı karın ağrısı ve/veya GI kanama ve renal semptomlarla karakterizedir. Kendi kendini sınırlayabilen bir hastalık olan HSP'de GI sistemin tutulumuyla birlikte, masif kanama, barsak iskemisi ve perforasyonu, invajinasyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (6).

Nadir olmakla birlikte, pulmoner tutulum olabilmekte ve bu hastalarda mortalite ve morbiditesi yüksek olan pulmoner hemoraji gelişebilmektedir. Chen ve ark.(7) tarafından bildirilen bir çalışmada solunum sıkıntısı en sık görülen bulgu iken göğüs ağrısı, öksürük, halsizlik, siyanoz, hemoptizi, egzersiz intoleransı gelişebileceği vurgulanmıştır. Bilateral havalanma artışı, yaygın veya yama tarzı opasite en yaygın görüntüleme bulgularıdır (7). Endotrakeal entübasyon sırasında kanama aspire edilebilir. Hastamızda da solunum sıkıntısı vardı ve PA akciğer grafisinde sağ hemitoraks alt zonlarda opasite artışı mevcuttu. Toraks ultrasonografisinde plevral efüzyon saptandı. HSP'de pulmoner tutulumda beklenen prezantasyon pulmoner hemoraji iken hastamızda sadece solunum sıkıntısına neden olan plevral efüzyon mevcuttu. Plevral efüzyona sebep olabilecek viral/bakteriyel patojen saptanmaması ve diğer olabilecek sistemik/romatolojik hastalıkların klinik ve laboratuvar bulgularla dışlanmasıyla birlikte hastanın mevcut kliniği HSP ile ilişkilendirildi.

Pulmoner-renal sendrom tutulumla seyreden hastalarda HSP ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Literatürde purpura, karın ağrısı, eklem tutulumu olmayan bir hastada HSP'ye sekonder diffüz alveolar hemoraji vakası bildirilmiştir (8). Purpura her zaman ilk bulgu olarak karşımıza çıkmamaktadır ve bu nedenle tanıda

zorlanmalara sebep olabilmektedir. Döküntünün karakteristiği, özellikle alt ekstremitelerde ve kalçalarda palpabl purpura iken, peteşiyal, geniş ekimotik ve nadiren de büllöz hemorajik tarzda olabilir. Hastamızın döküntüsü HSP'nin tipik purpurik döküntüsünden ziyade oral mukoza dahil olmak üzere tüm vücutta yaygındı. Bu nedenle ki ilk tanıda meningokokseмик menenjit düşünüldü. Ancak BOS kültüründe üreme olmaması, uygulanan geniş antibiyoterapiye klinik yanıt gözlenmemesi ve takibinde masif plevral efüzyon oluşması nedeniyle vaskülitlere yönelik ayırıcı tanı yapıldı. Biyopside lökositoklastik vaskülit görülen hastada, mikst kriyoglobulinemi, ANCA ilişkili vaskülitler, sistemik lupus eritematosus gibi konnektif doku hastalıkları, ilaç hipersensitivitesi, infektif endokardit ve hematolojik malignansiler ekarte edildi. Hastanın kliniği, biyopsi sonucu ve ayırıcı tanıların laboratuvar bulgularıyla dışlanmasıyla HSP tanısı konuldu.

Henoch-Schönlein purpurasında pulmoner tutulumun %27.8 oranında mortalite ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir (9). Bu nedenle yoğun tedavi ihtiyacı bulunmaktadır. Rajagopala ve ark.(9) yaptığı çalışmada pulmoner tutulum tedavisinde kortikosteroidler, immünsüpresiflerin etkin olduğu gösterilmiştir. Otuzaltı hastanın yer aldığı pulmoner tutulumu olan HSP hastasında; oral steroid, intravenöz pulse metilprednisolon (IV PMP) ve immünsüpresiflerin (siklofosamid, azatiopurin, mikofenolatmofetil, siklosporin ve kombine kullanım) etkinliğini karşılaştırmıştır. Mortalite oranı; oral steroid kullanımı ile %27.2, IV PMP ile %27.2, kombine tedavi ile %9 ve tedavisiz olgularda %100 olarak saptanmıştır (9). Hastamızda, HSP tanısı konularak IV prednisolon başlandı. Ancak kanamanın aktif devam etmesi ve pulmoner bulgularının eklenmesiyle birlikte tedaviye 3 gün PMP (30mg/kg) ile devam edildi. Biyopsi sonuçlanmadan önce atipik Steven-Johnson sendromu olabileceği düşünülen hastaya IVIG tedavisinin verilmesi ve bu tedavinin tedaviye dirençli HSP'lerde de kullanımı nedeniyle hastamızın kliniğinde iyileşmeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Steroid ve IVIG tedavisine yanıt alındığı için tedaviye immünsüpresif ilaç eklenmemiştir. Tedaviye cevapsız olgularda immünsüpresif tedaviler kullanılmalı ve plazmaferez tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (10).

Çocuklarda HSP'de pulmoner tutulumun en sık prezantasyonu pulmoner hemorajidir ve bu komplikasyon ile ilgili çalışmalar ve vaka bildirimleri az sayıdadır. Hastamızinkine benzer şekilde plevral efüzyon ve yaygın purpurik döküntüyle seyreden vaka bildirimleri literatürde yoktur ve bu nedenle plevral efüzyon ile seyreden vaskülitlerde, HSP'nin akılda tutulmasını vurgulamak açısından olgumuz önemlidir.

HSP tanısı tipik klinik bulguların varlığında kolay olabilirken atipik ve ağır prezantasyonu olan hastalarda zorlaşmaktadır. Böyle vakalarda biyopsi tanıya yardımcı olmaktadır. Pulmoner tutulum oldukça nadir görülmekle birlikte morbidite ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Bu nedenle hızla tanıyı koyup tedaviyi başlamak önemlidir.

KAYNAKLAR

1. S. Mrusek, M. Kruger, P. Greiner, M. Kleinschmidt, M. Branis, S. Ehl. Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2004;363-1116.
2. Yang HR, Choi WJ, Ko JS, Seo JK. Intravenous immunoglobulin for severe gastrointestinal manifestation of Henoch-Schönlein purpura refractory to corticosteroid therapy. *Korean J Pediatr* 2006;49:784-9.
3. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takai R, Noyama M, Tokioka F, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage in IgA Vasculitis with an Atypical Presentation. *Intern Med* 2018;57: 81-4.
4. Petty RE, MR Laxer, Lindsley CB, Wedderburn L. Textbook of pediatric rheumatology. Leukocytoclastic Vasculitis: Henoch-Schönlein Purpura and Hypersensitivity Vasculitis. 7th ed. Philadelphia 2016;452-61.
5. Sohagia AB, Gunturu SG, Tong TR, Hertan HI. Henoch schonlein purpura – a case report and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 597648.
6. Greer MJ. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67:220-30.
7. Chen SY, Chang KC, Yu MC, Asueh S, Ou LS. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch Schönlein purpura in pediatric patients: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:305-12.
8. Mallat BS, Teitel AD. A purpuric henoch-schonlein vasculitis. *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 347-9.
9. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, D'Souza G, Garg I. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schonlein purpura: case report and systematic review of the English literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 391-40.
10. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 427-33.

Mikrosefali ile İlişkili Genetik Faktörler

Genetic Disorders Associated with Microcephaly

Esra KILIÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Mikrosefali bir hastalık değildir, bir klinik bulgudur ve öğrenme güçlüğü ile sıklıkla ilişkili olan azalmış intrakranyal beyin hacmini tahmin etmemizi sağlar. İntrauterin nöronal gelişimdeki anormal süreç primer mikrosefaliye sebep olur. Sekonder mikrosefali doğumdan sonra gelişir ve sıklıkla beyaz cevher hastalıkları ile ilişkilidir. Mikrosefalinin altında yatan etyolojik sebepler kompleks veya multifaktöriyel olabilir. Bu sebepler, anormal mitotik iplikcik yapısı, anormal sentrozomal protein yapısı, bozuk siliyer fonksiyon, bozuk DNA tamir mekanizması ve replikasyon bozukluklarını içerir. Biz burada primer konjenital ve sekonder gelişimsel mikrosefalinin genetik faktörlerini gözden geçireceğiz.

Anahtar Sözcükler: Zihinsel yetersizlik, Mikrosefali

ABSTRACT

Microcephaly, is not a disease, is a clinical finding and a simple assessment of decreased intracranial brain volume which is frequently associated with intellectual disability. Abnormal developmental processes which affects in utero neuron development results primary microcephaly at birth. The secondary microcephaly develops after birth and mostly associated with white matter diseases. The underlying etiologies of microcephaly are complex and multifactorial. These include abnormal mitotic spindle structure, centrosomal protein abnormalities, impaired cilia function, damaged DNA repair mechanism and DNA replication. Here we overview the genetic factors of primer congenital and secondary developmental microcephaly.

Key Words: Intellectual disability, Microcephaly

GİRİŞ

Mikrosefali, tanım olarak oksipito-frontal halkadan ölçülen baş çevresinin yaş ve cinsiyete göre 3 persentil veya -2 standart deviasyon (SD) altında olmasıdır (1). Başın vücudun geri kalanına göre uygunsuz "disproporsiyone" bir şekilde küçük olması bir başka tanımdır. Şiddetli mikrosefali pek çok kaynakta -3 SD altında mikrosefali olarak tanımlanır (2). Mikrosefali terimi, tek başına bir hastalığı değil bir nörogelişimsel bulguyu ifade eder (2). Mikrosefalinin derecesi çoğunlukla öğrenme güçlüğü'nün derecesi ile paralellik gösterir, baş çevresinde normal aralıktaki dağılımın, zihinsel kapasite ile ilişkisi zayıf korelasyon gösterirken bu sınırların dışında öğrenme güçlüğü ve zihinsel yetersizlikle ciddi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (2,3). Evrimsel süreç boyunca kranyal volüm ve bununla doğrudan ilişkili olarak beyin hacmi giderek artmakla beraber zihinsel kapasitenin artmasında esas önemli olan korteksin genişlemesi ve yeniden

düzenlenmesidir (3). Şiddetli mikrosefali, zihinsel yetersizlik ve santral sinir sistemi gelişimsel anomalileri ile daha çok ilişkili bir durumdur.

Kromozomal hastalıklar, çevresel faktörler ve malformasyon sendromları gibi çok çeşitli etyolojik sebepler nörogelişimsel bir bulgu olarak mikrosefaliye sebep olabilir (Tablo I). Mikrosefalinin bulgularının bir parçası olarak tanımlandığı 450'den fazla malformasyon sendromu vardır. Mikrosefali, tek başına izole bir bulgu olması veya başka malformasyonlar veya dismorfik bulgularla birlikte olma durumuna göre izole-gerçek mikrosefali ve sendromik mikrosefali, ortaya çıkış zamanına ve etyolojisine göre ise primer ve sekonder mikrosefali olarak da sınıflandırılmıştır. Gestasyonun 36. haftasından önce emrionel-fatal dönemde beyni etkileyen gelişimsel anomaliler ve teratojen etkenler primer-konjenital (doğuştan) mikrosefali oluşumuna sebep olur. Kromozomal hastalıklar, malformasyon sendromları, ailesel mikrosefali, kokain ve alkol gibi kimyasal teratojenler, hipoksi,

Tablo I: Primer ve sekonder mikrosefali sebepleri.

	Konjenital-primer	Postnatal-sekonder
Genetik	İzole genetik Otozomal resesif mikrosefali Otozomal dominant mikrosefali X'e bağlı mikrosefali Dengeli komozomal yeniden düzenlenmeler ve ring kromozom Sendromik Kromozomal Trizomi 21,13,18 Dengesiz yeniden düzenlenmeler Mikrodelesyon sendromları 4p delesyonu (Wolf-Hirschhorn sendromu) 5p delesyonu (cri-du cat sendromu) 7q11.2 delesyonu (Williams sendromu) 22q11.2 delesyonu (Di George sendromu) Tek gen hastalıkları Kornelia de Lange sendromu Holoprosensefali Smith-Lemli-Opitz sendromu Seckel sendromu	Metabolik hastalık ilişkili Konjenital glikozilasyon bozuklukları Mitokondrial hastalıklar Peroksizomal hastalıklar Menkes hastalığı Sendromik Mikrodelesyon sendromları Miller-Dieker sendromu Tek gen hastalıkları Rett sendromu Nijmegen breakage sendromu Ataxia-telenjektazi sendromu Cockayne sendromu Aicardi-Goutieres sendromu XLAG sendromu Cohen sendromu
Edinilmiş	Distrupsiyon hasarı Monozigotik ikizin intrauterin kaybı İntrauterin iskemik ve hemorajik inme Enfeksiyonlar TORCHES (Toxoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simplex, sifiliz) ve HIV Teratojenler Alkol, hidantoin, radyasyon Maternal fenilketonüri, diyabet Maternal hipotroidizm Maternal folat eksikliği Maternal malnutrisyon Plasental yetmezlik	Distrupsiyon hasarı Travmatik beyin hasarı Hipoksik iskemik ensefalopati Hemorajik-iskemik inme Enfeksiyonlar Meningit ve ensefalit Konjenital HIV ensefalopatisi Toksinler Kurşun zehirlenmesi Kronik böbrek yetmezliği Hipotiroidi Anemi Malnutrisyon Konjenital kalp hastalığı

intrauterin TORCHES (Toxoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simplex, sifiliz) ZICA, HIV enfeksiyonları, plasenta ve fetal gelişimi etkileyen maternal hastalıklar, maternal diyabet, maternal fenilketonüri- hiperfenilalaninemi, anemi, hipotiroidi, yüksek ateşli hastalık gibi durumlar nörojenizi etkileyerek beynin normal boyuta ulaşmasına engel olabilir (2). Sekonder-edinsel mikrosefalide ise nörojeniz sırasında oluşmuş olan nöron sayısı ve beyin volümü normal olmakla beraber postnatal dönemde dendritik sinaptik ilişkilerin azalmasına sebep olabilen beyaz cevher hastalıkları söz konusudur. İlerleyici nörometabolik hastalıklara bağlı olarak gelişebilen sekonder mikrosefalide çoğunlukla kranyal manyetik rezonans görüntülemeye anormal beyaz cevher bulgusu saptanabilir (2).

Primer Mikrosefali

Tanım olarak 36. gestasyonel haftadan önce tesbit edilen mikrosefalidir (2). Etiyoloji, nörojeniziste, nöron ve diğer beyaz cevher elemanlarının oluşum bozukluğuna bağlıdır.

Nörojeniz basamaklarının sağlıklı tamamlanabilmesi için DNA replikasyonu ve hücre bölünmesinin sorunsuz olması gerekir.

Primer mikrosefali oluşumunda temel sebep azalmış hücre bölünme kapasitesi veya artmış nöroprogenitör hücre ölümüdür. Özellikle mitotik bölünmenin mikrotübül iplikcikleri, sentrozom ve sentriollerin oluşumu gibi basamaklarını ilgilendiren mutasyonlar asimetrik hücre bölünmesine ve artmış apoptoza sebep olup nörojeniz bozarak primer konjenital mikrosefali oluşumuna sebep olur (4).

Kromozomal bozukluklar, prenatal çevresel ve maternal faktörler (maternal fenilketonüri, diyabet, malnutrisyon, hipotiroidizm, kronik böbrek hastalığı, migren, demir ve folik asit eksikliği, düşük sosyoekonomik düzey), intrauterin enfeksiyonlar, yüksek ateşin eşlik ettiği maternal influenza enfeksiyonları, teratojen ajanlar (kokain, alkol, enfeksiyon, hipoksi, metabolitler), plasental yetmezlik, hipoksi, maternal travma, bazı mitokondrial mutasyonlar ve nadiren de Aicardi-Goutieres sendromunda olduğu gibi erken başlangıçlı nörodejeneratif süreçler ile serin sentez defekti ve molibden kofaktör eksikliği gibi bazı metabolik hastalıklar primer mikrosefaliye sebep olabilir (2-5). Primer mikrosefali vakalarının çoğunda baş çevresi -3SD ile -8SD arasında olacak şekilde saptanır. Yirminci gestasyonel

haftadan önce tesbit edilebilen mikrosefalinin, diğer beyin malformasyonları ile birlikte olma olasılığı daha yüksek ve genellikle prognozu daha kötüdür. Bu gibi vakalarda baş çevresi genellikle belirgin mikrosefali ($\leq -8SD$) şeklindedir (5).

Otozomal resesif primer mikrosefali (MCPH), genellikle hafif zihinsel yetersizlik dışında herhangi bir belirgin nörolojik bulgunun olmadığı bir konjenital mikrosefali formudur. Eşlik eden herhangi bir başka malformasyon, anomali, dismorfik bulgu, anormal manyetik rezonans görüntüleme bulgusu veya kromozom bozukluğu yoktur. Boy kısalığı bulunabilir ancak baş çevresi boya göre de mikrosefaliiktir. Sıklığı 1/30.000-1/250.000 olarak bildirilmekle beraber akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde prevalansı artmıştır. Nörogenezde rol alan, hücre siklusunu düzenleyen, sentrozomal mikrotübül organizasyonu, kromozom kondensasyonu, DNA hasar tamiri, apoptoz kontrolünde görev alan genleri içeren farklı kromozomal lokuslarda 10'dan fazla (MCPH 1-11 genleri), primer otozomal resesif mikrosefali ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır (5-7).

Primer mikrosefali, boy kısalığı ile beraber olduğu durumda büyüme geriliğinin orantılı olup olmadığı, baş çevresinin boya göre de mikrosefali olup olmadığı doğru bir şekilde değerlendirilmelidir. Fankoni ve Bloom sendromu gibi kromozomal instabilite sendromlarında klinik tanı çoğu zaman sitogenetik çalışmalarla doğrulanabilir. Cücelik, ileri derecede intrauterin büyüme geriliği ile beraber mikrosefali olduğunda Seckel sendromu, mikrosefali osteodisplastik primordial dwarfizm (MOPD) tip I ve tip II gibi tanımlanabilir. Seckel sendromunda mikrosefali ile beraber belirgin gözler ve gaga şeklinde burun tipiktir. Seckel sendromu ve MOPD' de prenatal başlangıçlı şiddetli büyüme geriliği ve şiddetli mikrosefali ($-8SD$) söz konusudur. Otozomal resesif kalıtılan bu malformasyon sendromlarından Seckel sendromunda, ATR sinyalizasyon yolağı, MOPD I de RNU4ATAC, MOPD II de ise perisentrin gen defekti etyolojiden sorumlu tutulmuştur. Farklı lokuslarda yer alan bu farklı genlerin ortak özelliği hücre bölünmesinde rol almalarıdır (8-10). Seckel sendromundan farklı olarak MOPD de zihinsel yetersizlik daha hafiftir, displastik iskelet değişiklikleri mevcuttur ve büyüme geriliği daha ağırdır (7). MOPD tip I de malformasyonlar daha ağır ve beklenen yaşam süresi kısadır. Ayrıca santral sinir sistemi anomalileri, katarakt, cilt ve diş bulguları da görülebilir (8, 9).

Primer mikrosefalinin, dismorfik bulgular ve/veya diğer konjenital anomaliler ile beraber olduğu durumda mutlaka kromozomal hastalıklar araştırılmalı, rutin kromozom analizi ile tanı konamazsa moleküler karyotipleme, array bazlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (array CGH) yapılmalıdır. Çok çeşitli ve farklı sayıda kromozomal bozukluk mikrosefali ile beraber dismorfik bulgular, malformasyonlar ve zihinsel yetersizliğe sebep olabilir. Tüm kromozom hastalıkları ve bazı sık görülen mikrodelesyon sendromları mikrosefali ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. 1p36 delesyonu, 5p delesyonu (Cri-du-chat sendromu) ve 4p delesyonu (Wolf Hirschhorn sendromu), başlıca akla gelmesi gereken durumlardır. Wolf-Hirschhorn

sendromunda hipertelorizm ile beraber belirgin burun kökünün oluşturduğu Yunan miğferi şeklinde tariflenen dismorfik bulgu tipik bir tanılal ipucudur (10,11). Mikrosefalinin büyüme geriliği, dismorfolojik bulgular ve/veya konjenital anomaliler ile birlikte olduğu 'Cornelia de Lange sendromu', 'Meier-Gorlin sendromu' gibi diğer bazı mendelyen hastalıklar da tipik dismorfik ve klinik bulguları ile tanınabilir (12,13).

Erken embriyonik dönemde serebral gelişimi bozan faktörler ileri derecede primer mikrosefali ($-8 SD$) ile beraber erken başlangıçlı dirençli epileptik nöbetlere sebep olabilir. Bu durum genellikle ağır zihinsel yetersizlik, spastisite ve fokal nörolojik bulgular ile birlikte olabilir (2-5).

Sekonder Mikrosefali

Sekonder mikrosefali, doğumdan sonra gelişen mikrosefali olarak tanımlanır. Altta yatan sebep nörogenezisdeki bozukluk değildir, nöronların veya santral sinir sistemindeki gelişimsel sürecini sekteye uğratan herhangi bir faktör sekonder mikrosefaliye sebep olabilir. Sekonder mikrosefali patogenezinde normal nöronal gelişimin distrupsiyon veya deformasyonu söz konusudur. Hikaye ve fizik muayene bulguları altta yatan sebebi aydınlatmak için ipucu olabilir. Bozukluğun sabit veya ilerleyici bir bozukluk olup olmadığının tesbiti tanılal açıdan önemlidir.

Eğer statik bir patoloji söz konusu ve beraberinde dismorfik bulgular ve konjenital anomaliler varsa öncelikle kromozomal bozukluklar ve mendelyen tek gen hastalıkları gibi iki ana kategori düşünülmelidir. Mikrosefali sebebi olan kromozomal anomalilerde delesyonlar, duplikasyonlardan daha sıktır, hemen daima beraberinde gelişme geriliği mevcuttur ve sitogenetik anomali ne kadar çok gen içeriyorsa klinik o kadar kötüdür. Miller-Diker sendromu 17p13.3 lokusunun delesyonu sonucu oluşur. Daha büyük kromozomal delesyonlar ağır zihinsel yetersizlik, lizensefali, pakigri ve tipik yüz bulgusu ile beraberken; LIS1 genini içeren daha küçük delesyonlar veya LIS1 mutasyonlarında klinik daha hafiftir (13,14). Sekonder mikrosefali ve öğrenme güçlüğü sebebi olabilen bir mendelyen hastalık olarak 'Rubinstein-Taybi sendromu'nda, tipik yüz görünümü, el ve ayakta geniş başparmak mevcuttur. Hastaların % 25'inde 16p13'te lokalize CREBBP gen bölgesinde delesyon saptanır (15). Tipik yüz bulguları ile tanınabilen bir başka zihinsel yetersizlik sendromu olan 'Pitt-Hopkins sendromu'nda TCF4 fonksiyon kaybı, postnatal mikrosefali, respiratuvar disritmi ve epilepsi bir arada görülür. Sekonder mikrosefali, ilerleyici nörolojik bulgular ile beraber ise nörometabolik hastalıklar ön planda düşünülmelidir ancak bu grup sekonder mikrosefalilerin % 1'lik bir kısmını oluşturan nadir bir sebebidir (16). GLUT-1 eksikliğinde olduğu gibi metabolik hastalıkların çoğunda doğumda normal olan baş çevresinde gelişimsel regresyon söz konusudur.

İlerleyici nörolojik bulgularla giden çok sayıda hastalık sekonder mikrosefaliye sebep olur. Rett sendromu, DNA tamir bozuklukları ve Cohen sendromu sekonder mikrosefali sebebi olan mendelyen hastalıklara örnek olarak verilebilir

(2). Fankoni, Cockayne, Nijmegen breakege gibi DNA tamir defekti sendromlarında mikrosefali, büyüme geriliği ve öğrenme güçlüğü ile beraberdir. Angelman sendromunda mikrosefali şiddetli değildir ancak beraberinde ciddi öğrenme güçlüğü, bozuk ifade dili, nöbet, ataksi, geniş tabanlı yürüyüş bulunur. Tipik yüz bulguları ve gülme atakları tanıda önemlidir (17). Pitt-Hopkins sendromunda mikrosefaliyle beraber zihinsel yetersizlik, dirençli epilepsi, kaba yüz ve respiratuar distress görülmesi tipiktir (17).

Mikrosefali bulgusu ile düşünülebilecek diğer bazı tanılardan 'Smith Lemli Opitz sendromunda mikrosefali ile beraber prenatal başlangıçlı büyüme geriliği, yarı damak, gelişme geriliği, konjenital kalp hastalığı, genital anomali ve Y şeklinde 2.-3. ayak parmakları arasında sindaktili sık görülür. Smith Lemli Opitz sendromu bir kolesterol sentez defektidir, hipokolesterolemi ile beraber artmış 7-dehidrokolesterol düzeyinin gösterilmesi ve moleküler genetik analiz ile tanı konur (18). Mikrosefali, 'Mowat Wilson Sendromu' tanılı hastaların % 80'inde görülen bir tanısallı bulgudur. Mowat Wilson Sendromu 2q22'de lokalize ZEB2 gen defekti sonucu oluşur. Tipik yüz (hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, belirgin kolumella) ve öğrenme güçlüğü-büyüme geriliği ile beraber mikrosefali, nöbet, hipospadias, Hirschprung hastalığı, korpus kallozum anomalileri bulunduğu aklı gelmelidir. Yukarı dönük kulak memesi tipik bir tanısallı ipucudur (19).

Mikrosefali hasta öykü ve fizik muayenesinde öncelikle dikkat edilecek ipuçları:

Aile öyküsünde akrabalık durumu sorgulanmalı ve üç nesil aile ağacı çizilmelidir. Prenatal enfeksiyon, ilaç, radyasyon ve alkol maruziyeti, mikrosefalinin tesbit edildiği gebelik haftası sorgulanmalıdır. Doğum kilosı, gelişim basamakları ve nöbet hikayesi ayrıncı tanıda bize yol gösterebilir.

Baş çevresi ve diğer büyüme parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi, mikrosefalinin derecesinin saptanması, ebeveynlerin baş çevresi ölçümü, dismorfik bulguların değerlendirilmesi, diğer konjenital malformasyonlar ve detaylı nörolojik muayene bizi olası bir spesifik tanıya götürebilir. Yaş ve cinsiyete göre mikrosefalinin derecesi standart deviasyon cinsinden derecelendirilebilir (2).

Çevresel faktörler, enfeksiyonlar, travma, prenatal ve postnatal teratojenler mikrosefali etyolojisinde mutlaka sorgulanması gereken durumlardır.

Mikrosefali hastada tanısallı tetkikler:

1. Kranyal görüntüleme, her hastada zorunlu değildir, pek çok pediatrik hastada sedasyon veya genel anestezi gerektirir. Fakat primer mikrosefali BÇ ≤ -6SD, ağır zihinsel yetersizlik erken başlangıçlı epilepsi, spastisite gibi motor bulgular veya otozomal dominant holoprosensefali gibi aile hikayesi varlığında kranyal görüntüleme yaparak serebral formasyon hakkında bilgi sahibi olmak tanısallı açıdan gereklidir. Mikrosefali hastaların % 61'inde anormal nöro görüntüleme bulgusu vardır,

bu oran şiddetli mikrosefalide % 75-80 olarak saptanmıştır (14). Kranyal manyetik rezonans görüntüleme yapısal beyin malformasyonlarını ve migrasyon anomalilerini tesbit etmemizi sağlar.

2. Biyokimyasal ve serolojik testler, düşündüğümüz hedef bir tanı varsa doğrulamak veya dışlamak için gerekli olabilir. Göz muayenesi, TORCH serolojisi, sifiliz ve parvovirus enfeksiyonları için serolojik tarama, maternal kandan fenilalanin analizi, kan aminoasitleri ve idrarda organik asit analizi, hasta hipotonikse uzun zincirli yağ asitleri analizi, beraberinde sindaktili ve yarı damak varsa Smith-Lemli Opitz sendromu düşünüldüğünde azalmış kolesterol seviyesi ile beraber artmış 7-dehidrokolesterol düzeyi tesbiti olası bir metabolik hastalığa tanı koymamızı sağlayabilir.

3. Oftalmolojik ve odyolojik testler, mikrosefali hastalarda % 6,4 oranında oftalmik patoloji ve % 23 oranında işitme kaybı saptanmıştır (15).

4. Hedefe yönelik tanısallı testler, hastalığa özgün genetik testler klinik bulguları değerlendirerek, şüphelendiğimiz özgün bir tanı varsa hedefe yönelik olarak yapıldığında etyolojiyi aydınlatmada yüksek başarılı testlerdir.

5. Gen panelleri, öncelikle primer otozomal resesif mikrosefali düşünüyorsak MCPH gen lokuslarını analiz edebilmek için DNA analizi, mikrosefali ile ilişkilendirilmiş gen lokuslarını topluca dizilemeye imkan verecek gen panelleri ile tetkik tanısallı açıdan faydalı olabilir.

6. Mikroarray testi, Öncelikle sayısal veya yapısal kromozomal hastalıklarını dışlamak için yüksek çözünürlükte bir kromozom analizi, 1p, 4p, 5p ve 8p kromozomal lokuslarının sık görülen delesyonları için subtelomerik FISH analizi, diğer mikrodelsyon/duplikasyon sendromlarını dışlamak için ise array CGH analizi yapılmalıdır. Array CGH analizi, kromozom analizine göre daha yüksek rezolüsyonda olup daha kapsamlı anomali tarama testine olanak verir. Mikrosefali, zihinsel yetersizlik, boy kısalığı, dismorfik bulgular ve diğer konjenital anomalilerle beraberse mikroarray testi yapmak gereklidir.

Genetik Danışma

Prenatal ultrasonografi ile primer mikrosefalnin fark edilmesi 32-36. haftaları bulabilir. Sadece şiddetli primer mikrosefali olguları 20. haftadan önce tanı alır.

Mikrosefaliye sebep olabilecek çevresel faktörler ve diğer sendromlar dikkatli bir değerlendirme ile dışlanmış ve kranyal görüntülemede yapısal malformasyon saptanmamışsa primer otozomal resesif mikrosefali tanısı muhtemeldir ve ailelere % 25 tekrar riski anlatılabilir. Eğer hastaya başka özel bir tanı konulmuşsa konuya-taniya özgün genetik danışma verilmelidir.

SONUÇ

1. Mikrosefali bir hastalık değildir, azalmış beyin hacmine işaret eden önemli bir klinik bulgudur.

2. İntrauterin nöron üretiminin azalmasına sebep olan bozuk nörogelişimsel süreç 'primer mikrosefaliye' sebep olur.
3. 'Sekonder mikrosefali' doğumdan sonra dendritik veya beyaz cevher hastalıkları sonucu gelişir.
4. Mikrosefali, pek çok farklı sebep sonucu oluşabilen heterojen bir durumdur. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve kapsamlı genomik testlerle, mikrosefali ile ilişkili genetik faktörlerin belirlenmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Cranio fac Genet Dev Biol* 1990; 10: 175-204.
2. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child* 2013; 98: 707-713.
3. Gilbert SL, Dobyns WB, Lahn BT. Genetic links between brain development and brain evolution. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 581-90.
4. Alcantara D, O'Driscoll M. Congenital microcephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014; 166C: 124-39.
5. Elçioğlu, H. Nursel; Salim, Mahmoud. Mikrosefali. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrisc Sciences*, 2013; 9: 39-46.
6. Abdel-Hamid MS, Ismail MF, Darwish HA, Effat LK, Zaki MS, Abdel-Salam GM. Molecular and phenotypic spectrum of ASPM-related primary microcephaly: Identification of eight novel mutations. *Am J Med Genet Part A* 2016; 170: 2133-40.
7. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009; 25: 501-10.
8. He H, Liyanarachchi S, Akagi K, Nagy R, Li J, Dietrich RC, et al. Mutations in U4atac snRNA, a component of the minor spliceosome, in the developmental disorder MOPD I. *Science* 2011; 332: 238-40.
9. Rauch A. The shortest of the short: pericentrin mutations and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 125-30.
10. Willems M, Geneviève D, Borck G, Baumann C, Baujat G, Bieth E, et al. Molecular analysis of pericentrin gene (PCNT) in a series of 24 Seckel/microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) families. *J Med Genet* 2010; 47:797-802.
11. Ütine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Boduroğlu K. Mikrolelesyon sendromları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 42-51.
12. Schrier SA, Sherer I, Deardorff MA, Clark D, Audette L, Gillis L, et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011; 155: 3007-24.
13. de Munnik SA, Bicknell LS, Aftimos S, Al-Aama JY, van Bever Y, Bober MB, et al. Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with pre-replication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 598-606.
14. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 89-96.
15. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:981-5.
16. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2009; 73: 887-97.
17. Seltzer LE, Paciorkowski AR. Genetic disorders associated with postnatal microcephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014; 166C:140-55.
18. Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C:250-62.
19. Garavelli L, Mainardi PC. Mowat-Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 24: 2:42.