

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- A comparison between the Felix von Luschan Skin Color Scale Test and Invasive Neonatal Jaundice Measurement Methods
Yenidoğan Sarılık Ölçüm Yöntemleri ile Felix von Luschan Deri Rengi Skalasının Karşılaştırılması
- Üçüncü Basamak Bir Merkezin Pediatrik Tüberküloz Verilerinin Ulusal Tüberküloz Bildirim Sistemi Verileri ile Karşılaştırılması
Pediatric Tuberculosis Data from a Tertiary Center With the Comparison of National Tuberculosis Surveillance System Data
- Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları
Neurodevelopmental Outcomes of Infants Who Underwent Therapeutic Hypothermia Due to Hypoxic Ischemic Encephalopathy
- Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri
Diagnostic Approach of Malformations of Cortical Development in Children: Data of Clinical, Laboratory, and Imaging of 36 Patients
- Evaluation of Etiological Factors Causing Hypereosinophilia in Children
Çocuklarda Hipereozinofiliye Neden Olan Etiyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi
- Sendromik Obez Olgularımızın Klinik Olarak Değerlendirilmesi
Clinical Evaluation of Our Syndromic Obese Children
- Astımlı Çocuklarda COVID-19 Pandemisi Döneminde Astım Kontrolü ve Anksiyete Düzeyinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Asthma Control Status and Anxiety Level During the COVID-19 Pandemic in Children with Asthma
- Evaluation of Pediatric Trauma Patients Requiring Pediatric Intensive Care Follow-up and Identifying the Differences in Refugee Children
Çocuk Yoğun Bakım Takibi Gerektiren Pediatrik Travma Hastalarının Değerlendirilmesi ve Mülteci Çocuklara ait Farklılıkların Belirlenmesi
- Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi
Evaluation of Cardiac Manifestations in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Received Therapeutic Hypothermia
- Pediatric Liver Transplantation For Hereditary Metabolic Disorders With Structural Liver Damage
Karaciğer Parankim Hasan ile Seyreden Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Pediatrik Karaciğer Nakli
- Asemptomatik Olgularda COVID-19 Prevalansı, Acil ve Ertelenemeyen Cerrahi Planlanan Çocuklarda Komplikasyon Gelişimine Etkisi
The Prevalence of COVID-19 in Asymptomatic Cases and Its Effect on Complication Development in Children Scheduled for Emergency and Urgent Surgery
- Çocukluk Çağı Baş Ağrılarında Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanısal Değeri
Value of Cranial Magnetic Resonance Imaging in Childhood Headaches

Olgu Sunumları / Case Reports

- An Adolescent Boy Presented with Polyuria: A Diagnostic Challenge
Adolesan bir Erkek Çocukta Poliüri: Tanısal Güçlük
- Kaza ile Siğil İlacı Verilen Bebekte Koroziv Özofagus Yarığı
Corrosive Esophageal Injuries in A Baby Who Was Accidentally Given Wart Medication
- Polycythemia in a Pediatric Patient with Chronic Kidney Disease: Overuse of Erythropoetin During COVID-19 Isolation
Kronik Böbrek Yetmezliği Tanılı Çocuk Hastada, COVID-19 İzolasyonu Sırasında Eritropoetin'in Aşırı Kullanımından Dolayı Ortaya Çıkan Polisitemi Olgusu

Derlemeler / Reviews

- Bronkopulmoner Displazide İn hale Kortikosteroid Kullanımı
Use of Inhaled Corticosteroids in Bronchopulmonary Dysplasia

Editöre Mektup/ Letter to Editor

- How to Teach Medical Students and Clinicians to Handle Zebras? A Holistic Algorithm to Manage Rare Diseases
Tıp Öğrencilerini ve Klinisyenleri Nadir Hastalıklarla Baş Edebilecek Şekilde Nasıl Eğitebiliriz? Nadir Hastalıkların Yönetiminde Bütüncül Bir Yaklaşım



Türkiye Çocuk Hast Derg
Turkish J Pediatr Dis

ISSN 1307-4490
E-ISSN 2148-3566



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 15 • Sayı/Number 5 • Eylül/September 2021

- A comparison between the Felix von Luschan Skin Color Scale Test and Invasive Neonatal Jaundice Measurement Methods
Yeliz GENC, İbrahim Hakan BUCAK, Habip ALMIS, Mehmet TURGUT
- Üçüncü Basamak Bir Merkezin Pediatrik Tüberküloz Verilerinin Ulusal Tüberküloz Bildirim Sistemi Verileri ile Karşılaştırılması
Ayşe METE YEŞİL, Ebru YALÇIN, Dilber ADEMİHAN TURHAL, Nagehan EMİRALIOĞLU, Beste ÖZSEZEN, Erhan KABASAKAL, Ayşegül YILDIRIM, Deniz DOĞRU, Uğur ÖZÇELİK, Nural KİPER
- Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları
Pelin ÇELİK
- Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri
Cengiz HAVALI, Derya BAKO
- Evaluation of Etiological Factors Causing Hypereosinophilia in Children
İlknur KULHAS ÇELİK, Betül BUYUKTIRYAKI, Filiz GULTEKİN ACIKGOZ, Mehmet Orhan ERKAN, Zeliha GUZELKUCUK, N.Yasar OZBEK, Muge TOYRAN, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Ersoy CİVELEK
- Sendromik Obez Olgularımızın Klinik Olarak Değerlendirilmesi
Pınar KOCAAY, Derya TEPE
- Astımlı Çocuklarda COVID-19 Pandemisi Döneminde Astım Kontrolü ve Anksiyete Düzeyinin Değerlendirilmesi
Betül KARAATMACA, Ahmet SELMANOĞLU, Tayfur GİNİŞ, Esra ÇÖP, Gülser ŞENSES DİNÇ, Özden Şükran ÜNERİ, Müge TOYRAN, Ersoy CİVELEK, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU
- Evaluation of Pediatric Trauma Patients Requiring Pediatric Intensive Care Follow-up and Identifying the Differences in Refugee Children
Serhat EMEKSİZ, Esra KOCKUZU, Leman AKCAN YILDIZ, Ali Kansu TEHCİ, Basak ALAN, Recep KAR, Medine Ezgi OCAŁ
- Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi
Emine AZAK, Burak CERAN, Denizhan BAĞRUL, Betül SİYAH BİLGİN, Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN, Fuat Emre CANPOLAT, İbrahim İlker ÇETİN

<http://dergipark.gov.tr/tchd>



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

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



Editör/Editor	Ersoy CİVELEK
Yardımcı Editör/Associate Editor	İstemi Han ÇELİK
Bölüm Editörleri Section Editors	Benan BAYRAKÇI, <i>Ankara</i> Umut Selda BAYRAKÇI, <i>Ankara</i> Bahar BİNGÖLLER PEKİCİ, <i>Ankara</i> Güzin CİNEL, <i>Ankara</i> Banu ÇELİKEL ACAR, <i>Ankara</i> İ.İlker ÇETİN, <i>Ankara</i> Bahar ÇUHACI ÇAKIR, <i>Ankara</i> Suna EMİR, <i>Ankara</i> Mehmet KESKİN, <i>Gaziantep</i> Can Naci KOCABAŞ, <i>Muğla</i> Ayşe METİN, <i>Ankara</i> İlyas OKUR, <i>Ankara</i> N. Yaşar ÖZBEK, <i>Ankara</i> Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN, <i>Ankara</i> Sinan SARI, <i>Ankara</i> Emrah ŞENEL, <i>Ankara</i> Saliha ŞENEL, <i>Ankara</i> Hasan TEZER, <i>Ankara</i> H. Tuğrul TIRYAKI, <i>Ankara</i> Sevim ÜNAL, <i>Çorum</i> Özden Şükran ÜNERİ, <i>Ankara</i> İbrahim YAKUT, <i>Ankara</i>
Danışma Kurulu Advisory Board	Latif ABBASOĞLU, <i>İstanbul</i> Devrim AKINCI, <i>Ankara</i> Murat ALPER, <i>Ankara</i> Semra ATALAY, <i>Ankara</i> Begüm ATASAY, <i>Ankara</i> Sefer AYCAN, <i>Ankara</i> M. Fatih AZİK, <i>Muğla</i> Gülsüm İclal BAYHAN, <i>Ankara</i> Ali BAYKAN, <i>Kayseri</i> Abdullah BEREKET, <i>İstanbul</i> Aysun BiDECI, <i>Ankara</i> Ayhan BİLGİÇ, <i>Konya</i> Leyla BİLGİN, <i>İstanbul</i> İlknur BOSTANCI, <i>Ankara</i> Sinan CANAN, <i>Ankara</i> Reha CENGİZLİER, <i>İstanbul</i> Serdar CEYLANER, <i>Ankara</i> Peyami CİNAZ, <i>Ankara</i> Nilgün ÇAKAR, <i>Ankara</i> Murat ÇAKIR, <i>Trabzon</i> Ümrhan ÇALIŞKAN, <i>Konya</i> Süleyman ÇELEBİ, <i>İstanbul</i> Alpay ÇELİKER, <i>İstanbul</i> Semra ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Salih ÇETİNKURŞUN, <i>Ankara</i> Mahmut ÇOKER, <i>İzmir</i> Feyza DARENDELİLER, <i>İstanbul</i> Hacı Ahmet DEMİR, <i>Ankara</i> Suzi DEMİRBAĞ, <i>Ankara</i> Emine DİBEK MİSİRLİOĞLU, <i>Ankara</i> Ener Çağrı DİNLEYİCİ, <i>Ankara</i> Figen DOĞU, <i>Ankara</i> Aarif O EIFAN, <i>London</i> Ömer ERDEVE, <i>Ankara</i> Pelin ERTAN, <i>Manisa</i> İlgi ERTEM, <i>Ankara</i> Mehmet ERTEM, <i>Ankara</i> Fatih Süheyl EZGÜ, <i>Ankara</i> Pınar GÜMÜŞ BALÇIKOĞLU, <i>North Carolina</i> Fulya GÜLERMAN, <i>Kırıkkale</i> Mehmet GÜNDÜZ, <i>Ankara</i> Koray HARMANCI, <i>Eskişehir</i> Ateş KARA, <i>Ankara</i> Candemir KARACAN, <i>Ankara</i> Cüneyt KARAGÖL, <i>Ankara</i> Tevfik KARAGÖZ, <i>Ankara</i> Esra KARAKUŞ, <i>Ankara</i> İbrahim KARAMAN, <i>Ankara</i> İbrahim KARNAK, <i>Ankara</i> Murat KIZILGÜN, <i>Ankara</i> Abdullah KOCABAŞ, <i>Antalya</i> Ülker KOÇAK, <i>Ankara</i> Chester J. KOH, <i>Texas</i> M. Hakan KORKMAZ, <i>Ankara</i> Gülşen KÖSE, <i>İstanbul</i> Serdar KULA, <i>Ankara</i> Zarife KULOĞLU, <i>Ankara</i> Selim KURTOĞLU, <i>Kayseri</i> Tezer KUTLUK, <i>Ankara</i> Prasad MATHEW, <i>New Mexico</i> Engin MELEK, <i>Adana</i> Levent MİDYAT, <i>Boston</i> Nurullah OKUMUŞ, <i>Ankara</i> Haşim OLGUN, <i>Muğla</i> Akgün ORAL, <i>İzmir</i> Fahri OVALI, <i>İstanbul</i> Gönül ÖCAL, <i>Ankara</i> Utku Arman ÖRÜN, <i>Ankara</i> Ali ÖZDEK, <i>Ankara</i> Behzat ÖZKAN, <i>İzmir</i> Elif OZMERT, <i>Ankara</i> Şinasi ÖZSOYLU, <i>Ankara</i> Nergis SALMAN, <i>Ankara</i> S.Ümit SARICI, <i>Ankara</i> Ayşe SERDAROĞLU, <i>Ankara</i> Tülin R. ŞAYLI, <i>Ankara</i> Ayşe TANA ASLAN, <i>Ankara</i> Burak TANDER, <i>Samsun</i> Can TANELİ, <i>Manisa</i> M. Ayşin TAŞAR, <i>Ankara</i> Cüneyt TAYMAN, <i>Ankara</i> Ayça TÖREL ERGÜL, <i>Kırıkkale</i> Ceyda TUNA KIRSACLIOĞLU, <i>Ankara</i> Engin TUTAR, <i>İstanbul</i> Münevver TÜRKMEN, <i>Aydın</i> Canan TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Zafer TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Tayfun UÇAR, <i>Ankara</i> F. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Sadi VİDİNLİŞAN, <i>Ankara</i> Aydın YAĞMURLU, <i>Ankara</i> Ahmet Yağmur BAŞ, <i>Ankara</i> H. Neşe YARALI, <i>Ankara</i> Gonca YILMAZ, <i>Karabük</i> Hasan YÜKSEL, <i>Manisa</i> Murat YURDAKÖK, <i>Ankara</i>
Biyoistatistik Danışmanları Consultant in Biostatistics	Ersoy CİVELEK Yavuz SANISOĞLU
İngilizce Danışmanı English Consultant	Zeynep GÖKER 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
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: 23.09.2021
Kapak Resmi/Cover Picture	Berat SIKI (12 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 antilarda dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

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

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

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



AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE

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

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

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

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

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

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

Abonelik İşlemleri

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

Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

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

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

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

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

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

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

Journal is published on acid free paper.

Subscription

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

Scientific and ethical responsibility

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

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
2. Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götüreceği şekilde katkı sağlanması

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

YAZILARIN HAZIRLANMASI

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

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

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

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

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

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

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

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

Kapak Sayfasının Hazırlanması:

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

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

Önemli Uyarı: Kapak sayfası ayrı bir belge olarak yüklenmelidir.

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

Anahtar kelimeler:

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

YAZI TÜRLERİ

Orijinal Araştırma Makalesi

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

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

Başlık: En çok 20 kelime

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

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

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

Kaynaklar: En çok 40.

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

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

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

Derleme:

Kelime sayısı: En fazla 5000

Özet: En fazla 500 kelime

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

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

Kaynaklar: 80’e kadar

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

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

Olgu Sunumu:

Kelime Sayısı: En fazla 2000 kelime

Özet: En fazla 200 kelime

Anahtar Kelime: En az üç en fazla altı kelime

Tablo ve Şekil: Toplamda en fazla beş ile sınırlandırılmıştır.

Kaynaklar: En fazla 15

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

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

Editöre mektup:

Kelime sayısı: En fazla 1500 kelime

Şekil ve tablolar: En fazla 3

Kaynaklar: En fazla 15

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

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

Çalışma Metodları:

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

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

Tablolar

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

Şekiller ve şekil alt yazıları

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

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

Kaynak dergi ise;

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

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>)

Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa

numarası.

Örnek: Benson M, Reinholdt J, Cardell LO. Allergen-reactive antibodies are found in nasal fluids from patients with birch 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."

Düzeltilme istenmesi aşaması:

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

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

Yazar Listesi/Sırası Değişimi

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

Yazının Geri Çekilmesi Talebi

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

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with the ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication

of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations>).

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

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

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

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

Authors are required to submit the following:

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

Preparation of the Manuscript Title page:

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

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

Important Notice: The title page should be submitted separately.

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

MANUSCRIPT TYPES

Original Articles:

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

Title: maximum of 20 words

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

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

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

References: up to 40

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

(structured as Purpose, Material and Method, Conclusion and Discussion), Turkish and English keywords are required.

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

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

Review Articles:

Word count: up to 5000

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

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

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

References: up to 80

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

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

Case Reports:

Word count: up to 2000

Abstract: up to 200

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

Figures and tables: total 5

References: up to 15

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

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

Letters to the Editor:

Word count: up to 1500

Figures and tables: total 3

References: up to 15

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

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

Study Protocols:

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

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

Tables

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

Figures and Figure Legends

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

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

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

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

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

REFERENCES

While citing publications, the preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors should avoid using references that are older than ten years. The limit for the old reference usage is 20% in the journal. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference numbers should be indicated at the end of the sentences in the text as superscripts and references should be numbered consecutively

in the order that they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "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.

REVISIONS

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

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

CHANGE OF AUTHORSHIP AND WITHDRAWAL REQUEST

Change of Authorship

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

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

Withdrawal Policy

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

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

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

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- 349** A comparison between the Felix von Luschan Skin Color Scale Test and Invasive Neonatal Jaundice Measurement Methods
Yenidoğan Sarılık Ölçüm Yöntemleri ile Felix von Luschan Deri Rengi Skalasının Karşılaştırılması
Yeliz GENC, İbrahim Hakan BUCAK, Habip ALMIS, Mehmet TURGUT
- 356** Üçüncü Basamak Bir Merkezin Pediatrik Tüberküloz Verilerinin Ulusal Tüberküloz Bildirim Sistemi Verileri ile Karşılaştırılması
Pediatric Tuberculosis Data from a Tertiary Center With the Comparison of National Tuberculosis Surveillance System Data
Ayşe METE YEŞİL, Ebru YALÇIN, Dilber ADEMİHAN TURHAL, Nagehan EMİRALIOĞLU, Beste ÖZSEZEN, Erhan KABASAKAL, Ayşegül YILDIRIM, Deniz DOĞRU, Uğur ÖZÇELİK, Nural KİPER
- 359** Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları
Neurodevelopmental Outcomes of Infants Who Underwent Therapeutic Hypothermia Due to Hypoxic Ischemic Encephalopathy
Pelin ÇELİK
- 365** Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri
Diagnostic Approach of Malformations of Cortical Development in Children: Data of Clinical, Laboratory, and Imaging of 36 Patients
Cengiz HAVALI, Derya BAKO
- 373** Evaluation of Etiological Factors Causing Hypereosinophilia in Children
Çocuklarda Hipereozinofiliye Neden Olan Etiyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi
İlknur KULHAS CELİK, Betül BUYUKTIRYAKI, Filiz GULTEKİN ACIKGOZ, Mehmet Orhan ERKAN, Zeliha GUZELKUCUK, N.Yasar OZBEK, Muge TOYRAN, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Ersoy CİVELEK
- 379** Sendromik Obez Olgularımızın Klinik Olarak Değerlendirilmesi
Clinical Evaluation of Our Syndromic Obese Children
Pınar KOCAAY, Derya TEPE

386

Astımlı Çocuklarda COVID-19 Pandemisi Döneminde Astım Kontrolü ve Anksiyete Düzeyinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Asthma Control Status and Anxiety Level During the COVID-19 Pandemic in Children with Asthma

Betül KARAATMACA, Ahmet SELMANOĞLU, Tayfur GİNIŞ, Esra ÇÖP, Gülser ŞENSES DİNÇ, Özden Şükran ÜNERİ, Müge TOYRAN, Ersoy CİVELEK, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

394

Evaluation of Pediatric Trauma Patients Requiring Pediatric Intensive Care Follow-up and Identifying the Differences in Refugee Children

Çocuk Yoğun Bakım Takibi Gerektiren Pediatrik Travma Hastalarının Değerlendirilmesi ve Mülteci Çocuklara ait Farklılıkların Belirlenmesi

Serhat EMEKSİZ, Esra KOCKUZU, Leman AKCAN YILDIZ, Ali Kansu TEHÇİ, Basak ALAN, Recep KAR, Medine Ezgi OCAL

400

Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Cardiac Manifestations in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Received Therapeutic Hypothermia

Emine AZAK, Burak CERAN, Denizhan BAĞRUL, Betül SİYAH BİLGİN, Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN, Fuat Emre CANPOLAT, İbrahim İlker ÇETİN

408

Pediatric Liver Transplantation For Hereditary Metabolic Disorders With Structural Liver Damage

Karaciğer Parankim Hasarı ile Seyreden Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Pediatrik Karaciğer Nakli

Neslihan CELİK, Remzi EMİROĞLU

415

Asemptomatik Olgularda COVID-19 Prevalansı, Acil ve Ertelenemeyen Cerrahi Planlanan Çocuklarda Komplikasyon Gelişimine Etkisi

The Prevalence of COVID-19 in Asymptomatic Cases and Its Effect on Complication Development in Children Scheduled for Emergency and Urgent Surgery

Müjdem Nur AZILI, Can İhsan ÖZTORUN, Emel Elif ERTEN, Doğuş GÜNEY, Ahmet ERTÜRK, Gülşen KESKİN, Ayşe ERTÖY, Abdurrahman Urve UZUN, Süleyman Arif BOSTANCI, Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY, Emrah ŞENEL

420

Çocukluk Çağı Baş Ağrılarında Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanısal Değeri

Value of Cranial Magnetic Resonance Imaging in Childhood Headaches

Ayşe Seçil EKŞİOĞLU, Berna UÇAN, Nesrin CEYLAN

Olgu Sunumları

Case Reports

427

An Adolescent Boy Presented with Polyuria: A Diagnostic Challenge

Adolesan bir Erkek Çocukta Poliüri: Tanısal Güçlük

Gökçen ERFİDAN, Demet ALAYGUT, Eren SOYALTIN, Cemaliye BASARAN, Yaşar KUTBAY, Secil ARSLANSOYU CAMLAR, Fatma MUTLUBAS, Belde KASAP DEMİR

431

Kaza ile Siğil İlacı Verilen Bebekte Koroziv Özofagus Yanığı

Corrosive Esophageal Injuries in A Baby Who Was Accidentally Given Wart Medication

Ayşegül BÜKÜLMEZ, Elif Bilge KELEBEK, Sinan SARI

434

Polycythemia in a Pediatric Patient with Chronic Kidney Disease: Overuse of Erythropoetin During COVID-19 Isolation

Kronik Böbrek Yetmezliği Tanılı Çocuk Hastada, COVID-19 İzolasyonu Sırasında Eritropoetin'in Aşırı Kullanımından Dolayı Ortaya Çıkan Polisitemi Olgusu

Yaşar KANDUR, Ayşegül ALPCAN, Mehmet YOZGAT, Serkan TURSUN

Derlemeler

Reviews

437

Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım

Current Approach to Acute Bacterial Meningitis in Children

Sevim Gonca KOCAGÖZOĞLU, Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY

Editöre Mektup

Letter to Editor

447

How to Teach Medical Students and Clinicians to Handle Zebras? A Holistic Algorithm to Manage Rare Diseases

Tıp Öğrencilerini ve Klinisyenleri Nadir Hastalıklarla Baş Edebilecek Şekilde Nasıl Eğitebiliriz? Nadir Hastalıkların Yönetiminde Bütüncül Bir Yaklaşım

Cigdem KANBUROGLU, Mehmet Kenan KANBUROGLU

A comparison between the Felix von Luschan Skin Color Scale Test and Invasive Neonatal Jaundice Measurement Methods

Yenidoğan Sarılık Ölçüm Yöntemleri ile Felix von Luschan Deri Rengi Skalasının Karşılaştırılması

Yeliz GENC¹, Ibrahim Hakan BUCAK¹, Habip ALMIS¹, Mehmet TURGUT²

¹Adiyaman Training and Research Hospital, Department of Child Health and Diseases, Adiyaman, Turkey

²Adiyaman Training and Research Hospital, Pediatric Infectious Clinic, Adiyaman, Turkey



ABSTRACT

Objective: This study aimed to compare invasive neonatal jaundice measurement methods (total bilirubin from venous blood, total bilirubin in blood gas, and microcapillary neonatal bilirubin from the heel) with the non-invasive Felix von Luschan skin color scale test.

Material and Methods: The study was performed on 110 newborns admitted to the neonatal intensive care unit of Adiyaman University Training and Research Hospital, Turkey, because of jaundice. The non-invasive Felix von Luschan skin color scale test was compared with other, more invasive neonatal jaundice measurement methods.

Results: The Felix von Luschan skin color scale test was found to have a significant relationship with other diagnostic methods ($p < 0.001$) and deemed practical for the diagnosis of this disease.

Conclusion: The timely diagnosis and management of neonatal jaundice are essential to prevent acute bilirubin encephalopathy and kernicterus. The Felix von Luschan skin color scale test is a non-invasive method that is reliable, fast and inexpensive. This method can be used for the diagnosis of neonatal jaundice.

Key Words: Bilirubin, Felix von Luschan skin color scale test, Neonatal jaundice, Non-invasive

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı invaziv neonatal sarılık ölçüm yöntemleri (venöz kandan toplam bilirubin, kan gazındaki toplam bilirubin ve topuktan mikropiller neonatal bilirubin) ile invaziv olmayan Felix von Luschan Deri Rengi Skalasını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, Adiyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesine sarılık nedeniyle başvuran 110 yenidoğan üzerinde gerçekleştirildi. İnvaziv olmayan Felix von Luschan Deri Rengi Skalası diğer invaziv yenidoğan sarılık ölçüm yöntemleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Felix von Luschan deri renk skalası testinin diğer tanı yöntemleri ile anlamlı bir ilişkisi olduğu ($p < 0.001$) ve bu hastalık tanısında yararlı olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Yenidoğan sarılıklarının zamanında teşhis ve tedavisi, akut bilirubin ensefalopatisini ve kernikterusu önlemek için gereklidir. Felix von Luschan ten rengi testi, güvenilir, hızlı ve ucuz bir yöntem olan, invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu yöntem yenidoğan sarılığı tanısı için kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Bilirubin, Felix von Luschan Deri Rengi Skalası, Yenidoğan sarılığı, Non-invaziv



GENC Y : 0000-0003-2511-3717
BUCAK IH : 0000-0002-3074-6327
ALMIS H : 0000-0001-9327-4876
TURGUT M : 0000-0002-7569-8509

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The ethical committee of the medicine faculty of Adiyaman University approved the study (protocol no: 2016/6-4).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **GENC Y:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **BUCAK IH:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **ALMIS H:** Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **TURGUT M:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Genc Y, Bucak IH, Almis H, Turgut M. A comparison between the Felix von Luschan Skin Color Scale Test and Invasive Neonatal Jaundice Measurement Methods. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:349-355.

INTRODUCTION

Neonatal jaundice, a yellowish discoloration of the sclera and skin in newborn babies due to serum bilirubin levels above 5 mg per dL, is a frequently encountered problem (1). Neonatal jaundice is one of the most common conditions in newborn infants, occurring in approximately 60% of full-term infants in the first two weeks of life (2).

Severe hyperbilirubinemia or jaundice increases the risk of complications or brain disorders in neonates. These complications include a wide range of mild-to-severe clinical conditions such as bilirubin-induced neurologic dysfunction, bilirubin encephalopathy or acute bilirubin encephalopathy, and kernicterus (3). Consequently, the early diagnosis of infants at high risk of severe hyperbilirubinemia plays an important role in facilitating the timely and appropriate prevention of disease within the first 14 days of birth (4).

Bilirubin levels can be checked by biochemical methods, a bilimeter, or a transcutaneous bilirubinometer (5). Spectrophotometry is the basis of the bilimeter, which assesses total bilirubin in the serum (6). The transcutaneous bilirubinometer is a noninvasive method based on the principle of multi- or two-wavelength spectral reflectance meters. The accuracy of the instrument may be affected by variations of skin pigmentation and thickness (5, 6). The other diagnostic method is the Felix von Luschan test. This is a reproduction of the von Luschan chromatic scale made by anthropologist Felix von Luschan. The test is an inexpensive, easy, and non-invasive method used to determine skin color (7, 8).

This study aimed to investigate the effectiveness of the scale by comparing invasive neonatal jaundice measurement methods (total bilirubin from venous blood, total bilirubin in blood gas, and microcapillary neonatal bilirubin from the heel) and the non-invasive Felix von Luschan skin color scale (FvL-SCS).

MATERIALS and METHODS

This cross-sectional study was conducted on 110 term newborn babies admitted to the neonatal intensive care unit of Adiyaman University Training and Research Hospital for jaundice after written consent was obtained from their parents. The ethical committee of the medicine faculty of Adiyaman University approved the study (protocol no: 2016/6-4). Babies were hospitalized and treated using the Bhutani nomogram according to the phototherapy limits recommended by the American Academy of Pediatrics.

Each newborn was carefully examined, and the related demographic and clinical data were registered in the checklist. The information recorded in the study included gestational age, birth type, nutrition type, postnatal age, blood group, and blood incompatibility.

Biochemistry values such as total serum bilirubin (TSB), direct bilirubin (DB), indirect bilirubin (IB), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), sodium (Na), potassium (K), chlorine (Cl), and calcium (Ca) were analyzed using an Abbott C8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) device on all serum samples. The analysis was done according to the manufacturer's protocol. Hematological data such as white blood cell count (WBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean platelet volume (MPV), and platelet (PLT) values were analyzed with a whole blood counting device CELL-DYN Ruby (USA). The blood gas data of patients were measured with an ABL 700 instrument (Bronshøj/Denmark) and the bilirubin values were used as data. The blood of all neonates was analyzed with an Ortho Autovue Innova (New Jersey, USA) device. In addition, microcapillary heel blood samples were analyzed with a neonatal bilirubin analyzer (Bilimeter 3, Neuburg an der Donau, Germany) and the bilirubin levels of all patients were determined.

In this study, the non-invasive FvL-SCS was used to measure the severity of jaundice in neonates. The FvL-SCS is a scale in which skin color ranges from 1 to 36 (1 corresponds to light skin and 36 to dark skin) with intra-rater ($r=0.984$) and inter-rater reliability ($r=0.964$) evaluators (Figure 1). The skin color of each patient was measured by a trained investigator on sternum anatomical skin sites. The skin color evaluation method was determined using our protocol in a room with fluorescent lighting, no interference from sunlight, and skin colors selected from the FvL-SCS.

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was performed using Pearson tests in the SPSS-20 (IBM, Somers, NY, USA) software to determine any significant differences between FvL-SCS and the other methods. The Pearson test was used for data analysis and P-values $p<0.05$ were considered significant.

RESULT

A total of 110 neonatal jaundice cases were analyzed using invasive and non-invasive diagnostic methods at the neonatal intensive care unit of the Adiyaman University Training and Research Hospital. No transfusion was performed on any baby included in this study.

Out of the 110 neonatal jaundice cases, 69.1% (76/110) were male and 30.9% (34/110) female. Male neonatal jaundice patients were significantly more common than females. 56.4% (62/110) of neonates were delivered by cesarean section (C/S) and 43.6% (48/110) through vaginal birth. 17.3% of the babies treated for jaundice were admitted between 48 and 72 hours postnatally. In addition, when the patients were evaluated in terms of blood group, the Rh (+) blood group was found

Table I: Demographic characteristics of the neonates and their blood group distribution

Features	n (%)
Gender	
Male	76 (69.1)
Female	34 (30.9)
Birth Type	
Vaginal (V)	48 (43.6)
Cesarean section (C/S)	62 (56.4)
Nutrition	
Breast milk	85 (77.3)
Breast milk+ formula	25 (22.7)
Water Supply	
Yes	16 (14.5)
No	94 (85.5)
Postnatal Age	
0-24 hour	16 (14.5)
24-48 hour	10 (9.1)
48-72 hour	19 (17.3)
72-96 hour	16 (14.5)
96-120 hour	8 (7.3)
120-144 hour	10 (9.1)
>120 hour	31 (28.2)
Blood Group	
ARH(+)	55 (50)
BRH(+)	25 (22.7)
ORH(+)	23 (20.9)
ABRH(+)	4 (3.6)
ARH(-)	2 (1.8)
Blood Incompatibility	
No	61 (55.5)
ABO incompatibility	35 (31.8)
Rh incompatibility	10 (9.1)
Rh+ABO incompatibility	4 (3.6)

to comprise 50% (55/110). When investigating in terms of blood group incompatibility, ABO incompatibility was the most common at 31.8% (35/110), Rh was 9.1% (10/110) and Rh + ABO incompatibility was 3.6% (4/110). No blood incompatibility was detected in 55.5% (61/110) of the patients. In terms of nutrition, 77.3% (85/110) were fed only breast milk and 22.7% (25/110) both breast milk and formula. 14.5% (16/110) of the neonates were also given water. The demographic characteristics of the neonates are shown in Table I.

When the mean blood count and biochemistry parameters of the cases were examined, it was found that they were compatible with the normal hemogram and biochemistry parameters of newborns (Tables II and III). The mean total serum bilirubin level in all patients was found to be 17.5 ± 4.2 (5.6-25.8) mg/dL. Table IV shows the bilirubin values of all patients measured using biochemical and blood gas instruments. The mean value of DB was found to be 0.5 ± 0.14 mg/dL and the mean value of indirect bilirubin was found to be 16.9 ± 4.1 mg/dL. Therefore, the mean values of blood gas and microcapillary neonatal bilirubin were detected as 17.2 ± 4.9 mg/dL and 16.2 ± 4.1 mg/dL, respectively. In our case, comparisons of FvL-

Table II: The hematological values of newborns included in this study and normal blood values in humans.

Blood Count Unit (Normal value)	Mean Value $\pm$ SD* (Min-Max)
WBC $10^3/\mu\text{L}$ (5-34)	12.9 ± 4.8 (6.2-36.0)
HGB g/dL (13.5-22)	17.5 ± 2.7 (10.0-23.0)
HCT % (30-60)	50.4 ± 8.1 (29.0-73.0)
MCV fL (86-120)	101.6 ± 7.96 (82.0-121.7)
MPV fL (6.8-10.8)	7.5 ± 1.4 (4.9-11.0)
PLT $10^3/\mu\text{L}$ (150-450)	273.9 ± 95.1 (64.0-665.0)

* SD: Standard deviation

Table III: The results of biochemistry values of neonatal jaundice in this study.

Biochemistry values (Normal Value)	Mean value $\pm$ SD (Min-Max)
Na mmol/L (135-145)	139.6 ± 3.5 (133.0-151.0)
K mmol/L (3.5-5.5)	5.1 ± 0.6 (3.7-6.6)
Cl mmol/L (95-110)	108.9 ± 3.5 (103.0-115.0)
Ca mg/dL (8.4-10.8)	9.5 ± 0.9 (7.0-12.1)
AST U/L (35-140)	53.4 ± 27.6 (20-193)
ALT U/L (10-90)	19.8 ± 12.3 (6-63)

SCS and SD values of total bilirubin values were obtained from total serum, blood gas, and microcapillary measurements.

In this study, it was determined that the distribution of the data conformed to the normal distribution. Therefore, the Pearson correlation analysis method, which is a parametric correlation analysis test, was used and is presented in Table V. The relationship between invasive methods (blood gas bilirubin, microcapillary neonatal bilirubin, and TSB values) and the non-invasive FvL-SCS method was found to be significant ($p < 0.001$) (Table V). In this study, correlation analysis of blood gas and TSB values was performed. A positive high correlation was found between the samples ($r^2 = 0.806$) and this result was significant ($p < 0.001$) (Figure 2). However, when the correlation analysis of microcapillary neonatal bilirubin value and TSB values was performed, a high correlation between the two values ($r^2 = 0.832$) was found and this value was detected as significant ($p < 0.001$). Also, correlation analysis of blood gas and microcapillary neonatal bilirubin values was performed, and a positive correlation was found between samples ($r^2 = 0.776$). When these three measurement methods were compared, the r^2 value was found to be the highest ($r^2 = 0.832$) between TSB and microcapillary neonatal bilirubin. The correlation between TSB and microcapillary neonatal bilirubin results obtained by the FvL-SCS method was compared in our study. The r^2 value was found to be less than 0.5 and this value was found to be significant ($p < 0.001$). When FvL-SCS and blood gas bilirubin values were compared, a positive correlation was found (Figure 2). This value was found to be significant ($p < 0.001$).

Table IV: Bilirubin values measured using a biochemistry device (*). Microcapillary neonatal bilirubin values taken from the heel and bilirubin values in blood gas.

Bilirubin Values Unit	Mean Value $\pm$ SD (Min-Max)	Distributon Range (Mean)	Persantil		
			25	50	75
TSB* mg/dL	17.5 $\pm$ 4.2 (5.6-25.8)	20.2	15.075	17.500	19.873
DB* mg/dL	0.5 $\pm$ 0.1 (0.2-0.9)	0.8	0.448	0.520	0.600
IB* mg/dL	16.9 $\pm$ 4.1 (5.2-24.8)	19.6	14.570	16.730	19.148
Blood Gas Bilirubin mg/d	17.2 $\pm$ 4.9 (5.0-31.0)	26.0	14.300	16.450	19.600
Mikrocapillary Neonatal Bilirubin mg/dL	16.2 $\pm$ 4.1 (5.1-27.0)	21.9	14.000	16.300	19.000

Table V: The Pearson correlation with bilirubin values and FvL-SCS test in this study.

Pearson Correlation		Blood Gas Bilirubin	FvL-SCS	Microcapillary Neonatal Bilirubin	TSB
Blood Gas Bilirubin	r*	1	0.513	0.881	0.898
	p		0.0001	0.0001	0.0001
FvL-SCS	r	0.513	1	0.498	0.474
	p	0.0001		0.0001	0.0001
Microcapillary Neonatal Bilirubin	r	0.881	0.498	1	0.912
	p	0.0001	0.0001		0.0001
TSB	r	0.898	0.474	0.912	1
	p	0.0001	0.0001	0.0001	

* Correlation coefficient

DISCUSSION

More than 85% of newborns develop some degree of jaundice during the first days of life (9). The clinical symptoms of neonatal jaundice are primarily shown in the head and face, and then affect the organs of the trunk and limbs due to increased serum levels of bilirubin (4, 9). Worldwide, it is estimated that extreme neonatal jaundice affects at least 481.000 late-preterm and term newborn infants annually, resulting in 114.000 deaths and more than 63.000 survivors with moderate or severe long-term disability (9). Neonatal jaundice can be fatal, but the mortality rate can be reduced by instant diagnosis and appropriate treatment (10). Neonatal jaundice can usually be diagnosed with clinical examination and confirmed using laboratory methods. However, if jaundice remains unrecognized for a prolonged period, there is a high risk of bilirubin-induced neurological dysfunction and irreversible neurological damage (11, 12). Therefore, rapid and accurate diagnosis of neonatal jaundice is particularly important in treating the disease.

Neonatal jaundice can be diagnosed using invasive diagnostic methods such as total bilirubin from venous blood, total bilirubin in blood gas, and microcapillary neonatal bilirubin. These methods are invasive and require blood collection from infants. Obtaining blood samples from infants requires specially trained personnel and clinical expertise. Also, taking blood samples from infants predisposes them to infections and causes significant distress to the infant. Shah et al. reported that these laboratory tests are expensive and time-consuming, which

may cause delays in the initiation of treatment (11). Therefore, there is a need for a more reliable, easy-to-use, cost-effective diagnostic method in neonatal jaundice that also prevents unnecessary pain.

Many researchers have reported that TSB is the gold standard for diagnosing neonatal jaundice. TSB can be measured by the spectrophotometry and modified micro-bilirubin method. In our study, we measured the TSB of patients using biochemistry equipment on all serum samples. These biochemistry diagnostic methods must be performed by skilled technicians and re-examined using scientific instruments, which are rarely available in resource-limited regions. The results of our study support previous studies; these methods are invasive and cause pain, stress, and risk of infection in neonates.

1		10		19		28
2		11		20		29
3		12		21		30
4		13		22		31
5		14		23		32
6		15		24		33
7		16		25		34
8		17		26		35
9		18		27		36

Figure 1: The Felix von Luschan Skin Color Scale (FvL-SCS) used in this study

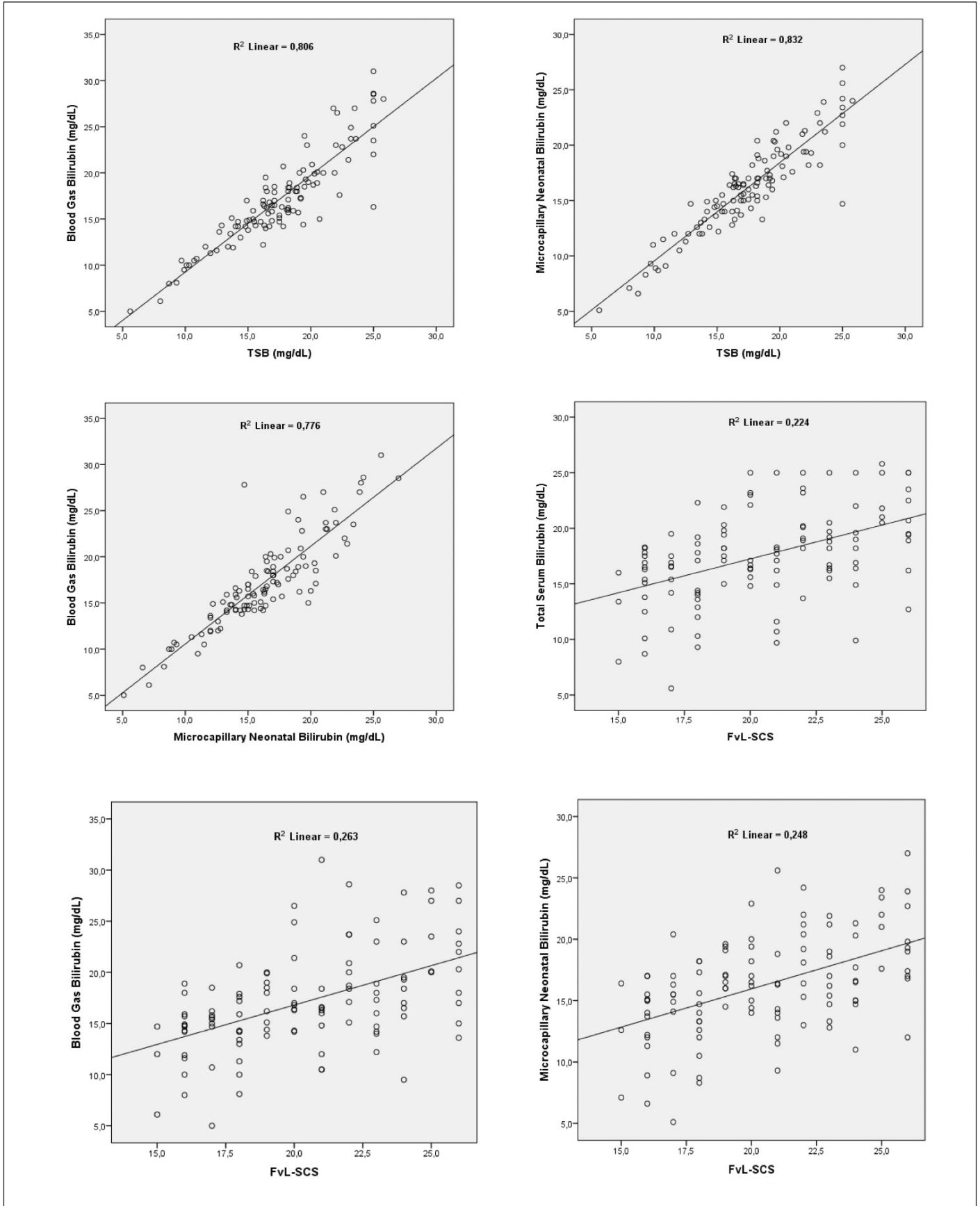


Figure 2: The graphs of the correlation between FvL-SCS test and the other diagnostic methods used in this study.

Cheng et al. (13) reported that the most feasible alternative for jaundice screening is the application of a transcutaneous bilirubinometer (TcB). They assessed neonatal jaundice using the Philips BiliChek system. The results of their study supported the position that TcB can be used in the diagnosis of neonatal jaundice. In addition, they reported that this non-invasive method is easy, safe, and convenient for measuring neonatal jaundice (13). Arman et al. (14) also reported that transcutaneous bilirubin may be useful for the screening and monitoring of jaundice in very preterm newborns. However, an instrument is needed to perform this method.

The FvL-SCS test is a non-invasive method of classifying skin color, which is determined by pigments such as hemoglobin, melanin, bilirubin, and carotene. These can be altered significantly by ultra-violet radiation, temperature, air humidity, pathological conditions and various substances such as drugs and irritants (15). Skin color can be measured using different techniques for different purposes. Clarys et al. (16) measured skin color using Chromameter, DermaSpectrometer and Mexameter methods and compared the results of the three instruments. They reported that these methods can be used to measure skin color. Treerichod et al. (17) investigated pigment skin disorders using the FvL-SCS test. They found that the FvL-SCS method correlated closely with the results of testing with the Mexameter MX18 and posited that this method can be used in the diagnosis of skin disorders. In our study, we investigated the suitability of the FvL-SCS test for the diagnosis of neonatal jaundice and found that this method is practical. The results of our study confirm that the FvL-SCS method can be applied in clinical practice facilitating early diagnosis and the speedy treatment of neonatal jaundice.

A significant proportion of term and preterm infants develop neonatal jaundice, which is caused by an increase in serum bilirubin levels, largely as a result of the breakdown of red blood cells (18,19). If untreated, it can develop into allergies or other diseases that can prove fatal (20). Early diagnosis and treatment with phototherapy can prevent the development of other diseases (21). There exist various methods for the diagnosis of neonatal jaundice, but these methods are invasive and time-consuming. The FvL-SCS test is a fast, non-invasive, and inexpensive method for the diagnosis of neonatal jaundice.

Looking at the values, as the bilirubin value increases the color numbers marked in the FvL-DRS also increase to dark tones. However, not every bilirubin value corresponds to the same color code on the scale. This shows that FvL-DRS can be used as a screening test, but it is necessary to measure bilirubin values with one of the invasive methods in severe cases.

CONCLUSION

Newborns included in this study were found to have a color distribution of 15 or more in the FvL-SCS. Accordingly, we

believe that color 15 in FvL-SCS can be used as a guide for further examination. FvL-SCS values of 18 and above require invasive examination methods. It was concluded that the FvL-SCS method can be used as a screening test. The results obtained in this thesis need to be supported by research with larger patient groups.

REFERENCES

- Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 2002;65:599-606.
- Ercan Ş, Özgün G. The accuracy of transcutaneous bilirubinometer measurements to identify the hyperbilirubinemia in outpatient newborn population. *Clin Biochem* 2018;55:69-74.
- Fakhri M, Farhadi R, Mousavinasab N, Hoseinimehr SJ, Yousefi SS, Davoodi A, et al. Preventive effect of purgative manna on neonatal jaundice: a double blind randomized controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol* 2019; 236:240-9.
- Tavakolizadeh R, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Mojtahedi SY. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran. *Eur J Transl Myol* 2018;28:7618.
- Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health* 2016; 45; 558-68.
- Greco C, Iskander IF, El Houchi SZ, Rohsiswatmo R, Rundjan L, Ogala W, et al. study team. Diagnostic performance analysis of the point-of-care bilistick system in identifying severe neonatal hyperbilirubinemia by a multi-country approach. *E Clinical Medicine* 2018;1:14-20.
- Swiatoniowski AK, Quillen EE, Shriver MD, Jablonski NG. Technical note: comparing von Luschan skin color tiles and modern spectrophotometry for measuring human skin pigmentation. *Am J Phys Anthropol* 2013; 151:325-30.
- Dark Tichondrias at English Wikipedia. Wikipedia.org. San Francisco: Wikipedia Foundation, Inc. https://en.wikipedia.org/wiki/File:Felix_von_Luschan_Skin_Color_Chart.JPG. Accessed 15 August 2019
- Mir SE, van der Geest BAM, Been JV. Management of neonatal jaundice in low and lower-middle-income countries. *BMJ Paediatr Open* 2019;3:e000408.
- Abbey P, Kandasamy D, Naranje P. Neonatal Jaundice. *Indian J Pediatr* 2019; 86:830-41.
- Shah MH, Ariff S, Ali SR, Chaudhry RA, Lakhdar M, Qaiser F, et al. Quality improvement initiative using transcutaneous bilirubin nomogram to decrease serum bilirubin sampling in low-risk babies. *BMJ Paediatr Open* 2019;3:e000403.
- Cordero C, Schieve LA, Croen LA, Engel SM, Maria Siega-Riz A, Herring AH, et al. Neonatal jaundice in association with autism spectrum disorder and developmental disorder. *J Perinatol* 2020;40:219-25.
- Cheng NY, Lin YL, Fang MC, Lu WH, Yang CC, Tseng SH. Noninvasive transcutaneous bilirubin assessment of neonates with hyperbilirubinemia using a photon diffusion theory-based method. *Biomed Opt Express* 2019;10:2969-84.
- Arman D, Topcuoğlu S, Gürsoy T, Ovalı F, Karatekin G. The accuracy of transcutaneous bilirubinometry in preterm infants. *J Perinatol* 2020; 40:212-8.

15. Kaur CD, Saraf S. Skin care assessment on the basis of skin hydration, melanin, erythema and sebum at various body sites. *Int J Pharm Pharma Sci* 2011;3:209-13.
16. Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: The Chromameter, the DermaSpectrometer and the Mexameter. *Skin Res Technol* 2000;6:230-8.
17. Treesirichod A, Chansakulporn S, Wattanapan P. Correlation between skin color evaluation by skin color scale chart and narrowband reflectance spectrophotometer. *Indian J Dermatol* 2014; 59:339-42.
18. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017; 78:699-704.
19. Allen D. Neonatal jaundice. *Nurs Child Young People* 2016;28:11.
20. Rana N, Ranneberg LJ, Målvist M, Kc A, Andersson O. Delayed cord clamping was not associated with an increased risk of hyperbilirubinemia on the day of birth or jaundice in the first 4 weeks. *Acta Paediatr* 2020;109:71-7.
21. Safar H, Elsary AY. Neonatal jaundice: the other side of the coin in the development of allergy. *Am J Perinatol* 2019;Jul 31. doi: 10.1055/s-0039-1693697.

Üçüncü Basamak Bir Merkezin Pediatrik Tüberküloz Verilerinin Ulusal Tüberküloz Bildirim Sistemi Verileri ile Karşılaştırılması

Pediatric Tuberculosis Data from a Tertiary Center With the Comparison of National Tuberculosis Surveillance System Data

Ayşe METE YEŞİL¹, Ebru YALÇIN², Dilber ADEMİHAN TURHAL², Nagehan EMİRALIOĞLU², Beste ÖZSEZEN², Erhan KABASAKAL³, Ayşegül YILDIRIM⁴, Deniz DOĞRU², Uğur ÖZÇELİK², Nural KİPER²

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Pratisyen Hekim, Ankara, Türkiye

⁴ Halk Sağlığı Uzmanı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Tüberküloz (TB) tüm dünyada hala çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye’de, 2005 yılından beri aktif olarak Ulusal Tüberküloz Bildirim Sistemi ile tüm TB vakalarının Sağlık Bakanlığı’na bildirilmesi zorunludur. Bu çalışmada amacımız, bu sistemin üçüncü basamak bir merkezde ne kadar etkili çalıştığını göstermektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2005- Aralık 2015 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde tüberküloz tanısı alan veya tüberküloz tanısıyla tedavi alıp izlenmekte olan 0-18 yaşları aralığında TB vakaları geriye dönük olarak saptandı. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Daire başkanlığı yöneticileri ile beraber hastaların Ulusal Tüberküloz Bildirim Sistemi kayıtları tarandı. Rapor edilmemiş vakalar veya raporlamadaki gecikmelerin nedenleri değerlendirildi.

Bulgular: Ocak 2005- Aralık 2015 tarihleri arasında 93 TB vakası tespit edildi. Tüberküloz Daire Başkanlığı yöneticileri ile yapılan ön değerlendirmede 93 hastadan 92’sinin bildirim sisteminde uygun şekilde yer aldığı görüldü. Bildirimi yapılmamış bir hastanın TB menenjitisi tanısıyla yoğun bakımda yattığı; aile isteğiyle başka bir merkeze tedavi devamı için sevk edildiği ve yatışı esnasında hayatını kaybettiği öğrenildi.

Sonuç: Tüberküloz vakalarının bildirilmesi ve ulusal kayıt sistemleri halk sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Ülkemizde 2005 yılından beri uygulanmakta olan doğrudan gözetim altında tedavi politikası sayesinde TB vakalarının neredeyse hepsi kayıt altına alınmaktadır. Merkezimizden bildirim yapılmayan hastamız göz önünde bulundurulduğunda özellikle genel durumu kötü olan hastaların tanı alır almaz bildirilmesinin büyük önem taşıdığı görülmektedir. Erken bildirimler, başta çocuklar olmak üzere temaslıların tüberküloz koruma tedavisi veya tüberküloz tedavisi ihtiyacı açısından daha erken değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Bildirim, Sürveyans, Tüberküloz



METE YEŞİL A
YALÇIN E
ADEMİHAN TURHAL D
EMİRALIOĞLU N
ÖZSEZEN B
KABASAKAL E
YILDIRIM A
DOĞRU D
ÖZÇELİK U
KİPER N

: 0000-0003-2985-6139
: 0000-0002-7325-1981
: 0000-0002-0334-6336
: 0000-0002-1405-8401
: 0000-0002-0052-8361
: 0000-0002-0639-2178
: 0000-0002-6952-6364
: 0000-0001-9931-9473
: 0000-0003-1587-5216
: 0000-0003-1261-7393

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Hacettepe Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından GO-17215-19 karar ile onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **METE YEŞİL A:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Çalışma için hayati önem taşıyan personel, çevre, mali destek araçlarının sağlanması. **YALÇIN E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ADEMİHAN TURHAL D:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışma için hayati önem taşıyan personel, çevre, mali destek araçlarının sağlanması. **EMİRALIOĞLU N:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ÖZSEZEN B:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışma için hayati önem taşıyan personel, çevre, mali destek araçlarının sağlanması. **KABASAKAL E:** Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması. **YILDIRIM A:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması. **DOĞRU D:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ÖZÇELİK U:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **KİPER N:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Mete Yeşil A, Yalçın E, Ademihan Turhal D, Emirlioğlu N, Özsezen B, Kabasakal E ve ark. Üçüncü Basamak Bir Merkezden Pediatrik Tüberküloz Verilerinin Ulusal Tüberküloz Bildirim Sistemi Verileri ile Karşılaştırılması. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:356-358.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe METE YEŞİL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: draysemteyeshil@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 23.05.2020

Kabul tarihi / Accepted : 06.10.2020

Elektronik yayın tarihi : 20.01.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.741768

ABSTRACT

Objective: Tuberculosis (TB) is still a major public health problem worldwide. In Turkey, TB cases have to be reported to the Ministry of Health via the National Tuberculosis Surveillance System which has been active since 2005. In this study, our aim is to investigate how effectively the system is working at a tertiary center.

Material and Methods: TB cases aged 0 to 18 years who admitted to Hacettepe University Pediatric Pulmonology for diagnosis or treatment between January 2005 and December 2015 were detected. These cases were later screened from the records of the National Tuberculosis Surveillance System by the help of the managers from Tuberculosis Department of the Ministry of Health. Unreported cases and delays in reporting were evaluated.

Results: From January 2005 to December 2015 there were 93 pediatric TB patients. In the preliminary evaluation, 92 of the 93 patients were properly reported via the National Tuberculosis Surveillance System. The single unreported patient had been hospitalized in the intensive care unit with a diagnosis of severe TB meningitis and transferred to another center upon the family request. It was learned that she died during her hospitalization.

Conclusion: Reporting of tuberculosis cases and national registration systems are very important for public health. Thanks to the direct supervision treatment policy implemented in our country since 2005, almost all TB cases are recorded. Considering our patient who was not notified from our center, it has been seen that it is very important to report patients with a poor condition as soon as they are diagnosed. Early notifications allow earlier evaluation of contacts, especially children, in terms of the need for tuberculosis prevention or tuberculosis treatment.

Key Words: Notification, Surveillance, Tuberculosis

GİRİŞ

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz (TB), tanı ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte; ilk on ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 yılında 10.1 milyon kişinin hasta olduğunu ve bunların %10'unun 15 yaş altı olduğunu tahmin etmektedir (1). Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu verilerine göre ise ülkemizde 12.046 TB hastası tedaviye alınmış olup; insidans yüz binde 14.6'dır (2). Tüberküloz ülkemizde A grubu bir hastalık olup tanı konulmuş TB hastalarının günlük olarak il sağlık müdürlüğüne yazılı şekilde bildirilmesi zorunludur (3). Dünya Sağlık Örgütü tarafından TB kontrolü için temel strateji olarak kabul edilen doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGT) ise, ülkemize ilk defa 1970'li yıllarda bir proje kapsamında girmiş olup; 2006 yılından beri Sağlık Bakanlığı tarafından tüm ülkede uygulanmaktadır (4).

Tüberküloz hastalarının kayıtları Verem Savaş Dispanserlerinde (VSD) tutulmakta olup bu veriler Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Daire Başkanlığında toplanmaktadır. 2005 yılından itibaren bireysel temelli olarak toplanan hasta verileri uygun düzenlemeler yapılarak yıllık rapor şeklinde yayımlanmaktadır (3). Bu çalışmada amacımız hastanemizin çocukluk çağı TB verileriyle, TB bildirim sisteminde yer alan hasta verilerini karşılaştırarak bu sistemin üçüncü basamak bir merkezdeki etkinliğini göstermektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2005- Aralık 2015 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde klinik, radyolojik, mikrobiyolojik veriler doğrultusunda tüberküloz tanısı alan veya tüberküloz tanısıyla tedavi alıp izlenmekte olan 0-18

yaş arasındaki hastaların verileri geriye dönük olarak tarandı. Çalışma Helsinki deklarasyon ilkelerine uygun yapılmış olup; Hacettepe Üniversitesi Etik kurulu tarafından GO-17215-19 karar no ile etik açıdan uygun bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Daire Başkanlığıyla toplantı yapılarak hasta listesi paylaşıldı. Daire başkanlığı tarafından Ulusal TB Bildirim Sistemi kayıtlarıyla hastanemiz verileri karşılaştırıldı. Rapor edilmemiş vakalar veya raporlamadaki gecikmelerin nedenleri değerlendirildi.

BULGULAR

Bölümümüzde 2005-2015 yılları arasında tüberküloz (TB) tanısı alan veya tedavi alıp izlenmekte olan 93 vaka geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların %72'si (n=67) hastanemizde tanı almış olup, başka merkezlerde tanı alan 26 (%28) hasta ise ileri değerlendirme ve tedavi planı yapılması amacıyla hastanemize başvurmuştur. Hastaların 50'si erkek (%53.8), 43'ü kız (%46.2) cinsiyette olup; yaş ortalaması 93.8 (3-206) aydır. Hastaların %51.6'sı akciğer tüberkülozu olup; %33.3'ünde akciğer dışı tutulum; %15.1'inde ise akciğer TB ve akciğer dışı tutulum mevcuttur. Tüberküloz Daire Başkanlığı ile yapılan ön değerlendirmede 93 hastadan 92'sinin bildirim sisteminde uygun şekilde yer aldığı, bir hastanın bildirilmediği saptanmış olup bildirimi yapılmamış bu ağır TB menenjitli tanılı hastanın, anti-tüberküloz tedavisinin hastanemiz eczanesinde bulunan ilaçlardan temin edilerek başlandığı; ailesinin isteğiyle memleketinde başka bir merkeze tedavi devamı için sevk edildiği, hastane yatışı sırasında hayatını kaybettiği öğrenildi. Bu olgunun tanı alma sürecinden kısa bir süre sonra ailenin isteğiyle dış merkeze sevk edilmesi ve sevk edildiği dış merkezde bir gün sonra kaybedilmesi nedeni ile bildiriminin yapılmadığı görüldü. Hastanın VSD başvurusu bulunmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Önemli bir halk sağlığı problemi olan TB bildiriminin amacı yalnızca hastaların VSD kaydı yapılarak tedavi başlanması, sürdürülmesi ve tamamlanması değildir. Aynı zamanda temaslıların tedavi açısından değerlendirilmesi ve süreyans açısından gerekli verilerin Sağlık Bakanlığıyla paylaşılmasını da sağlar.

Bakteriyolojik tetkikler ile TB tanısı konulan ya da bakteriyolojik olarak doğrulanamasa bile hekim kararı ile TB tedavisi başlanan hasta kesin vaka olup bildirilmesi gerekmektedir. Bildirimde 2015/18 sayılı genelge ekinde yer alan Form 014- Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu kullanılır ve 24 saat içinde aynı ilçede yer alan Toplum Sağlığı Merkezi/ İlçe Sağlık Müdürlüğüne yazılı olarak yapılır. TB hastalığının bildiriminden, hastalığı tespit eden hekim sorumlu olmakla beraber hastanelerde başhekimlikçe TB hastalarını kayda alan bir bildirim görevlisi (hemşire, sağlık memuru, istatistikçi gibi) belirlenmektedir. Bildirim görevlisi; poliklinikte TB tanısı konulan, serviste TB tedavisi başlanan, bakteriyoloji laboratuvarında yayma pozitif ya da kültür pozitif saptanan, patoloji laboratuvarında granülomatöz iltihap saptanan ve eczaneden TB ilacı verilen hastaları kaydederek tanı konulduğu gün ve taburcu olduğu gün bildirir (3). Çalışmamızda Tüberküloz Daire Başkanlığı ile yapılan ön değerlendirmede ağır TB menenjitli tanılı bir olgunun bildirilmediği, bu olgunun tanı alma sürecinden kısa bir süre sonra ailenin isteğiyle dış merkeze sevk edildiği görülmüştür, bildiriminin bu nedenle yapılmamış olabileceği düşünülmektedir, sevk edildiği dış merkezde kısa süre sonra kaybedilmesi ve eksitus nedeni olarak da tüberküloz tanısının belirtilmemiş olması nedeniyle bildiriminde aksaklık olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle de TB tanısı konulduktan hemen sonra bildiriminin yapılması ve bildirim konusunda gerekli önlemlerin alınması önemlidir. Tüberküloz olgusunun bildiriminin erken yapılması, tüberküloz temaslı çocuklar başta olmak üzere diğer temaslıların tüberküloz koruma tedavisi veya tüberküloz tedavisi ihtiyaçlarının erkenden belirlenmesi açısından da gereklidir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada 2015 yılındaki 10.4 milyon tüberküloz vakasından yaklaşık 6 milyonu ulusal tüberküloz programlarına bildirilmiş olup halen önemli bir miktar hastanın kayıt dışı olduğu görülmektedir (5). Kayıt dışı hasta oranı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. İspanya'dan yapılan bir çalışmada %14.4; Çin'den yapılan bir çalışmada %19.3; Irak'ta %31 oranında bildirim eksikliği bildirilmiştir (6- 8).

Gelişmiş ve sağlık sistemleri güçlü ülkelerde, iyi bir süreyans sistemi bulunmaktadır. Bildirimin yalnızca sorumlu kişiyle sınırlı kalmadığı; yetkili birimlerce düzenli olarak verilerin toplanarak analiz edilerek geri bildiriminin yapıldığı süreyans metoduna aktif süreyans denir. Ankara'da 2003 yılından başlatılan pilot aktif süreyans çalışması, Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 yılında yayınlanan bir genelge ile tüm ülkede uygulamaya geçilmiştir. İl düzeyinde ilk kez uygulanan aktif süreyans uygulaması ile

TB hasta bildirimlerinde ilk yıl %100'ün üzerinde artış sağlandığı gösterilmiştir (9).

Ülkemizde TB bildirim sistemimizin iyi çalıştığını çalışmamızda da göstermiş olmakla beraber merkezimizden bildirim olmayan tek vakamızın durumu göz önünde bulundurulduğunda tüm vakaların tanı alır almaz bildirilmesi ve özellikle de genel durumu kötü olan hastaların bildiriminin ivedilikle yapılması büyük önem taşımaktadır. Erken bildirimler, tüberküloz temaslı çocuklar başta olmak üzere diğer temaslıların tüberküloz koruma tedavisi veya tüberküloz tedavisi ihtiyaçlarını erkenden belirlenmesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed on October 28, 2019).
2. Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın no:1168.
3. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1129 Ankara, Mayıs 2019.
4. Özkara Ş, Arpaz S, Özkan S, Aktaş Z, Örsel O, Ecevit H. Tüberküloz tedavisinde doğrudan gözetimli tedavi (DGT). Solunum Hastalıkları 2003;14:150-7.
5. Organization WH. Global tuberculosis report 2016 World Health Organization; 2016.
6. Morales-García, Rodrigo T, Clemente MM, Munoz A, Bermudez P, Casas F, et al. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. BMC Infec Dis 2015;15:295.
7. Tao Li, Shewade HD, Thu Soe K, Rainey JJ, Zhang H, Du X, et al. Under-reporting of diagnosed tuberculosis to the national surveillance system in China: an inventory study in nine counties in 2015. BMJ open 2019;9:e021529.
8. Huseynova S, Hashim DS, Tbeni MR, Harris R, Bassili A, Abubakar I, et al. " Estimating tuberculosis burden and reporting in resource-limited countries: a capture-recapture study in Iraq. Int J Tuber Lung Dis 2013;17: 462-7.
9. Şimşek AÇ, Özkan S. Ankara İlinde Yapılan Aktif Süreyans Uygulamasının Tüberküloz Hastalarının Kayıt ve Takibine Katkısının Değerlendirilmesi. Ankara Med J 2019;19:71-82.

Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları

Neurodevelopmental Outcomes of Infants Who Underwent Therapeutic Hypothermia Due to Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Pelin ÇELİK

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) dünyada olduğu gibi ülkemizde de gelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biridir. Çalışmamızda terapötik hipotermi uygulanan bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2017-Ağustos 2019 tarihleri arasında Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde HİE nedeniyle izlenen ve yenidoğan döneminde terapötik hipotermi uygulanan 47 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Gelişimsel değerlendirmede Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II (Bayley-II) kullanıldı.

Bulgular: Otuz dokuz (%83) hastada orta HİE; 8 (%17) hastada ağır HİE saptandı. Orta HİE'li hastaların, Bilişsel Gelişim İndeksi (MDI) ve Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) skorları ağır HİE'li hastalardan daha yüksekti (ortanca MDI sırasıyla 95 ve 49, $p=0.007$; PDI sırasıyla 89 ve 49, $p=0.013$). Bilişsel gelişimde gecikme, hareket gelişiminde gecikme, serebral palsy ve ciddi nörogelişimsel sorun sırasıyla hastaların %42.6, %42.5, %19.1 ve %17'sinde saptandı. Bayley-II skorları hastaların sadece %44.6'sında normaldi. Ağır HİE'li hastalarda bilişsel gelişimde belirgin gecikme ($MDI \leq 69$), hareket gelişiminde belirgin gecikme ($PDI \leq 69$), serebral palsy ve ciddi nörogelişimsel sorun daha sıkı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.020$, $p=0.004$ ve $p=0.002$). Epilepsi, mikrosefali, işitme kaybı, görme kaybı ve yutma sorunu ağır HİE'li hastalarda daha sık görülmeye rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Özel eğitim, fizyoterapi ve dil terapisi gereksinimi ağır HİE'li hastalarda daha sıkı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.028$ ve $p=0.033$). Yenidoğan döneminde nöbet geçiren hastaların ortalama MDI skorları, geçirmeyenlerden düştü (sırasıyla 79.6 ve 93.8, $p=0.020$).

Sonuç: Terapötik hipotermi, HİE'li bebeklerde ölüm ya da ağır engel gelişme riskini azaltsa da hayatta kalanların yaklaşık yarısında nörogelişimsel sorunlar görülmektedir. Bu bebeklerde gelişimin izlenmesi, desteklenmesi, zamanında ve uygun sağaltımı uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi bakımından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Hipoksik iskemik ensefalopati, Nörogelişimsel sonuçlar, Terapötik hipotermi

ABSTRACT

Objective: Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), is one of the most important causes of neurodevelopmental problems in our country as well as in the world. We aimed to evaluate the neurodevelopmental outcomes of children who underwent therapeutic hypothermia.

Material and Methods: Medical records of 47 children who were followed up in the Developmental Pediatrics Outpatient Clinic for HIE between January 2017-August 2019 and underwent therapeutic hypothermia were retrospectively reviewed. Neurodevelopmental assessment was performed with the Bayley Scales of Infant and Toddler Development 2nd Edition (BSID-II).

Results: Moderate and severe HIE were in 39 (83%) and 8 (17%) patients. Patients with moderate HIE had higher median mental developmental index (MDI) and psychomotor developmental index (PDI) scores than patients with severe



ÇELİK P : 0000-0002-3561-4542

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Araştırmanın etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no:E1/855/2020, Tarih:02.07.2020).

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

Atıf yazım şekli / How to cite : Çelik P. Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:359-364.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Pelin ÇELİK

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Gelişimsel Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: drpelincelik06@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 31.08.2020

Kabul tarihi / Accepted : 12.10.2020

Elektronik yayın tarihi : 27.01.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.788065

HIE (median MDI 95 vs 49, $p=0.007$; PDI 89 vs 49, $p=0.013$, respectively). Cognitive delay, motor delay, cerebral palsy and severe neurodevelopmental disability were found in 42.6%, 42.5%, 19.1% and 17% of patients, respectively. Bayley-II scores were normal in only 44.6% of patients. Severe cognitive delay ($MDI \leq 69$), severe motor delay ($PDI \leq 69$), cerebral palsy and severe neurodevelopmental disability were more common in patients with severe HIE ($p=0.001$, $p=0.020$, $p=0.004$ and $p=0.002$, respectively). Epilepsy, microcephaly, hearing impairment, blindness and swallowing problems were more frequent in patients with severe HIE but not statistically significant ($p>0.05$). Special education, physiotherapy and language therapy were found statistically higher in patients with severe HIE ($p=0.001$, $p=0.028$ and $p=0.033$, respectively). Patients with seizures in the neonatal period had lower median MDI scores than patients without seizures (79.6 vs 93.8, $p=0.020$).

Conclusion: Although therapeutic hypothermia reduces the mortality or major disability in children with HIE, about half of the survivors have neurodevelopmental problems. Neurodevelopmental monitoring, support, timely and appropriate intervention are important to improve long-term outcomes of these patients.

Key Words: Hypoxic ischemic encephalopathy, Neurodevelopmental outcomes, Therapeutic hypothermia

GİRİŞ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), intrapartum hipoksi veya geç antepartum serebral hipoksi ve iskeminin neden olduğu akut ilerleyici ensefalopati tablosudur (1). Beş yaş altındaki çocuklarda beşinci en sık ölüm nedenidir (2). Sıklığı 1000 yenidoğan çocukta 2-3 olarak bildirilmiştir (3). Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğanlarda ölüm, erken dönemde akut nörolojik hasar ve uzun dönem kalıcı nörogelişimsel sorunların önemli bir nedenidir.

Terapötik hipotermi, HİE'li bebeklerde nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmış tek nöroprotektif tedavidir. Randomize kontrollü çalışmalarda, terapötik hipoterminin ölüm ya da ciddi nörogelişimsel sorun riskini azalttığı bildirilmiştir (4-8). Terapötik hipotermiye rağmen HİE, hayatta kalan çocuklarda serebral palsy, zihinsel yetersizlik gibi ciddi gelişimsel sorunların önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (5-7). Ayrıca bu çocuklarda okuma ve aritmetik beceriler, hafıza/yürütücü işlevler ve sensorimotor becerilerde zorluklar, davranışsal ve sosyal uyumda güçlükler ve dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu gibi minör nörogelişimsel sorunların sıklığında artış bildirilmiştir (9-12).

Hipoksik iskemik ensefalopati dünyada olduğu gibi ülkemizde de gelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biridir. Ülkemizde terapötik hipotermi uygulanan bebeklerin gelişimsel sonuçlarını değerlendiren çalışmalar kısıtlı sayıdadır (13). Çalışmamızda HİE nedeniyle izlenen bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarının ve özel gereksinimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2017-Ağustos 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde HİE nedeniyle izlenen ve yenidoğan döneminde terapötik hipotermi uygulanan, 6-42 ay yaş aralığındaki bebek ve küçük çocuklar dahil edilmiştir. Doğum ağırlığı <1800 gr, gestasyon haftası <35 hafta olan bebeklerle,

konjenital malformasyonu, genetik hastalığı, konjenital metabolik hastalığı olan bebekler çalışmaya alınmamıştır. Terapötik hipotermi endikasyonları şunlardır: 1. Gebelik yaşı ≥ 36 hafta ve ≤ 6 saatten küçük bebekler, 2. Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan $pH \leq 7.00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olması, 3. Onuncu dakika Apgar skoru <5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı, 4. Klinik değerlendirmede Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması, 5. Amplitüd elektroensefalografi (aEEG) kullanılıyor ise orta veya ileri derecede anormal trase bulguları olması, 6. pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklerde ek iki bulgunun (Apgar skorunun düşük olması ve ensefalopati) pozitif olması, 7. Tedavi kriterlerinin tamamını karşılamayan bebeklerde konsültan hekim ve ailenin birlikte tedavi kararı vermesi (14).

Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde tüm hastalara rutin olarak uygulandığı gibi, HİE'li hastaların gelişimsel izlemi, çocuğun tıbbi ve gelişimsel durumuna göre değişmekle birlikte, ilk 1 yaşta 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir yapılmıştır. Değerlendirmede Gelişimsel Pediatri uzmanı tarafından anamnez alınmış, hastane dosya kayıtları, iştirme ve görme değerlendirmeleri ve epikriz bilgileri gözden geçirilmiş, ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Ardından hastanemiz Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde yüksek riskli bebeklerin gelişimsel izleminde rutin olarak uygulandığı şekilde, Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Bayley-II) uygulanmıştır (15). Her hastanın değerlendirmesi yaklaşık 45-60 dakika sürmektedir.

Bayley-II, günümüzde bebeklik ve erken çocukluk döneminde (1-42 ay) gelişimin değerlendirilmesi, yüksek riskli bebeklerde gelişimsel zorlukların ya da gecikmelerin erken saptanması, erken müdahale programlarına yönlendirilmesi ve bu programların yeterliliğinin değerlendirilmesinde hem klinik pratikte, hem de araştırmalarda en yaygın kullanılan standart araçlardandır. Bilişsel Gelişim İndeksi (Mental Developmental Index-MDI) ve Psikomotor Gelişim İndeksi (Psychomotor Developmental Index-PDI) olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır. MDI, bilişsel ve dil becerilerini; PDI ise ince ve kaba hareket becerilerini ölçmektedir. Bu alt ölçek skorları yaşına uygun gelişim (normal), sınır gecikme ve belirgin gecikme

olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir. Alt ölçek skorlarının herhangi birinin ≥ 85 olması o alanda yaşına uygun gelişim; 70-84 olması o alanda sınır gecikme (yani -1 ila -2 standart sapma (SD) arasında), ≤ 69 olması ise o alanda belirgin gecikme (-2 SD'nin altında) olarak tanımlanmıştır. Kaba Motor Sınıflandırma Sistemi'ne göre seviye IV ya da V serebral palsi, cihaz ya da kohlear implant tedavisi gerektiren işitme kaybı, bilateral görme kaybı ya da bilişsel gelişim alanında Bayley-II skorunun 55'in altında (-3 SD'nin altı) olması gibi bulgulardan herhangi birinin varlığı ciddi nörogelişimsel sorun olarak kabul edilmiştir. Orta ve ağır HİE'li hastalar gelişimsel sonuçlar ve özel gereksinimleri açısından karşılaştırılmıştır.

Cinsiyet, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, Apgar skorları, kord kan gazları, perinatal risk faktörleri, entübasyon süresi, nöbet öyküsü, ensefalopati derecesi, aEEG sonuçları ve diğer klinik bulgular tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir.

Fizik muayenede hipotoni, spastisite, anormal postür, tonus artışı, anormal vücut hareketleri, primitif reflekslerin devam etmesi ve artmış derin tendon refleksleri, hareket gelişiminin gecikmesi ve görüntüleme bulgularının varlığı serebral palsi olarak kabul edilmiştir. Otizm spektrum bozukluğu tanısında Ruhsal Bozukluklar için Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-5) göre konmuştur (16).

Araştırmanın etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no:E1/855/2020, Tarih: 02.07.2020).

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada tüm veriler SPSS 20.0 (MAC için) istatistik programı kullanılarak elde edilmiştir. Gruplar arasında yüzde değer karşılaştırılırken Chi-square testi kullanılmıştır. Grup sayısı 2 olduğunda ortalama değer karşılaştırıldığında dağılım normalse t testi; dağılım normal değilse Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içi zaman karşılaştırılmasında dağılım normalse paired t test, dağılım normal değilse Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli veriler grup içinde normal dağılım gösteriyorsa ortalama $\pm$ standart sapma, göstermiyorsa ortanca (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 47 hasta (kız: $n=18$, %38.3 ve erkek: $n=29$, %61.7) dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo I'de belirtilmiştir. Hastaların ortanca gestasyon haftası 39 (35-41) hafta, ortalama doğum ağırlığı 3165 $\pm$ 508 gramdı. Prenatal öyküde plasenta dekolmanı ($n=2$, %4.2), preeklampsisi ($n=1$, %2.1), gestasyonel diyabet ($n=6$, %12.7), oligohidroamniyoz ($n=1$, %2.1) ve uzamış membran rüptürü ($n=1$, %2.1) vardı.

Tablo I: Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

	Hastalar n=47
Cinsiyet (erkek)*	29 (61.7)
Gestasyon yaşı (hafta)†	39 (35-41)
Doğum ağırlığı (gram)†	3165 $\pm$ 508
Doğum şekli (sezaryen)*	23 (48.9)
Mekonyumlu amniyon sıvısı*	12 (25.5)
Kordon dolanması*	2 (4.2)
1.dk Apgar†	4 (0-7)
5.dk Apgar†	6 (1-9)
pH†	6.95 (6.59-7.23)
Baz açığı*	-21.01 $\pm$ 5.02
Ensefalopati derecesi*	
Orta HİE	39 (%83)
Ağır HİE	8 (%17)

*:sayı (%), †:ortanca (en düşük-en yüksek), *:ortalama $\pm$ SD, **HİE:** Hipoksik iskemik ensefalopati.

Hastaların %48.9'u sezaryen ile doğmuştu, %25.5'inde amniyon sıvısı mekonyum boyalıydı, %4.2'sinde kordon dolanması vardı. Birinci ve 5. dk Apgar skorları ortancaları sırasıyla 4 (0-7) ve 6 (1-9) bulundu. Kord kan gazında ortanca pH 6.95 (6.59-7.23), ortalama baz açığı -21.01 $\pm$ 5.02 saptandı. Ortalama yatış süresi 18.5 $\pm$ 11.7 gündü. Hastalarda gözlenen en sık klinik bulgular 43 (%91.4) hastada solunum sıkıntısı, 23 (%48.9) hastada nöbet, 21 (%44.6) hastada sepsis ve 16 (%34) hastada hipotansiyondu. Mekanik ventilatörde izlem süresi ortalama 2.6 $\pm$ 3.8 gündü. Otuz bir hastanın aEEG sonuçlarına ulaşılabilirdi. aEEG, 9 (%29) hastada normal, 1 (%3.3) hastada hafif, 16 (%51.6) hastada orta ve 5 (%16.1) hastada ağır anormal saptandı. Sarnat ve Sarnat evresine göre, 39 (%83) hastada orta HİE, 8 (%17) hastada ağır HİE saptandı. İki (%4.2) hastada brakial pleksus yaralanması eşlik ediyordu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca değerlendirme sayısı 3 (1-9) saptandı. Son değerlendirmede ortalama yaş 20.5 $\pm$ 10.1 aydı. Çalışmaya alınan hastaların nörogelişimsel sonuçları tablo II'de verilmiştir. Hastaların ortanca MDI ve PDI skorları sırasıyla 90 (49-113) ve 87.5 (49-115) saptandı. Orta HİE'li hastaların, ağır HİE'li hastalara göre ortanca MDI ve PDI skorları daha yüksekti (MDI sırasıyla 95 (49-113) ve 49 (49-108), $p=0.007$; PDI sırasıyla 89 (49-115) ve 49 (49-100), $p=0.013$). Hastaların %42.6'sında bilişsel gelişimde gecikme, %42.5'inde hareket gelişiminde gecikme, %19.1'inde serebral palsi, %17'sinde ciddi nörogelişimsel sorun saptandı. Bilişsel gelişimde sınır (MDI 70-84) ve belirgin gecikme (MDI ≤ 69) sıklığı orta HİE'li hastalarda sırasıyla %28.2 ve %5.1 iken; ağır HİE'li hastalarda sırasıyla %25 ve %62.5 saptandı. Hareket gelişiminde sınır (PDI 70-84) ve belirgin gecikme (PDI ≤ 69) sıklığı, orta HİE'li hastalarda sırasıyla %18.4 ve %18.4 iken; ağır HİE'li hastalarda sırasıyla %12.5 ve %62.5 saptandı. Ağır HİE'li hastalarda bilişsel gelişimde belirgin

Tablo II: Hastaların nörogelişimsel sonuçları.

	Orta HİE n=39	Ağır HİE n=8	Toplam n=47	p
Bilişsel Gelişim İndeksi (MDI) skoru*	95 (49-113)	49 (49-108)	90 (49-113)	0.007
Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) skoru*	89 (49-115)	49 (49-100)	87.5 (49-115)	0.013
Bilişsel Gelişim İndeksi (MDI) skoru*				
Normal (MDI $\geq$ 85)	26 (66.7)	1 (12.5)	27 (57.4)	0.007
Bilişsel gelişimde sınır gecikme (MDI 70-84)	11 (28.2)	2 (25)	13 (27.7)	0.850
Bilişsel gelişimde belirgin gecikme (MDI $\leq$ 69)	2 (5.1)	5 (62.5)	7 (14.9)	0.001
Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) skoru*				
Normal (PDI $\geq$ 85)	25 (63.2)	2 (25)	27 (57.5)	0.060
Hareket gelişiminde sınır gecikme (PDI 70-84)	7 (18.4)	1 (12.5)	8 (17)	1.000
Hareket gelişiminde belirgin gecikme (PDI $\leq$ 69)	7 (18.4)	5 (62.5)	12 (25.5)	0.020
Serebral palsi†	4 (10.3)	5 (62.5)	9 (19.1)	0.004
Ciddi nörogelişimsel sorun†	3 (7.7)	5 (62.5)	8 (17)	0.002
Otizm spektrum bozukluğu†	0	0	0	-
Epilepsi†	5 (12.8)	2 (25)	7 (14.9)	0.585
Mikrosefali†	4 (10.3)	3 (37.5)	7 (14.9)	0.084
İşitme kaybı†	2 (5.1)	1 (12.5)	3 (6.4)	0.436
Görme kaybı†	0	1 (12.5)	1 (2.1)	0.170
Yutma sorunu†	3 (7.7)	3 (37.5)	6 (12.8)	0.053

*:ortanca (en düşük-en yüksek), †:sayı (%), **HİE:** Hipoksik iskemik ensefalopati.

Tablo III: Hastaların özel gereksinimleri.

	Orta HİE n=39	Ağır HİE n=8	Toplam n=47	p
Özel eğitim*	2 (5.1)	5 (62.5)	7 (14.9)	0.001
Fizyoterapi*	8 (20.5)	5 (62.5)	13 (27.7)	0.028
Dil ve konuşma terapisi*	5 (12.8)	4 (50)	9 (19.1)	0.033
İşitme eğitimi*	2 (5.1)	1 (12.5)	3 (6.4)	0.436
Görme eğitimi*	0	1 (12.5)	1 (2.1)	0.170
Ergoterapi*	5 (12.8)	3 (37.5)	8 (17)	0.123

*:sayı (%), **HİE:**Hipoksik iskemik ensefalopati.

gecikme (MDI $\leq$ 69), hareket gelişiminde belirgin gecikme (PDI $\leq$ 69), serebral palsi ve ciddi nörogelişimsel sorun daha sıkı (sırasıyla p=0.001, p=0.020, p=0.004 ve p=0.002). Hastaların %44.6'sının (n=21) hem MDI, hem de PDI skorları $\geq$ 85 bulundu. Epilepsi, mikrosefali, işitme kaybı, görme kaybı ve yutma sorunu ağır HİE'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Otizm spektrum bozukluğu saptanan hasta yoktu.

Hastaların özel gereksinimleri tablo III'te verilmiştir. Hastaların %14.9'unda özel eğitim, %27.7'sinde fizyoterapi, %19.1'inde dil ve konuşma terapisi, %6.4'inde işitme eğitimi, %2.1'inde görme eğitimi ve %17'sinde ise ergoterapi gereksinimi saptandı. Özel eğitim, fizyoterapi ve dil terapisi gereksinimi ağır HİE'li hastalarda daha sıkı (sırasıyla p=0.001, p=0.028 ve p=0.033).

Yenidoğan döneminde nöbet geçiren hastaların ortalama MDI skorları, geçirmeyenlerden daha düşük (sırasıyla 79.6 (49-113) ve 93.8 (49-112), p=0.020) iken; PDI skorları benzerdi (sırasıyla

76.7 (49-113) ve 87.1 (49-115), p=0.080). Hem 6-12. ayda, hem de 19-24. ayda Bayley-II sonuçlarına ulaşılabilen hastaların (n=23) 6-12. aydaki ortalama MDI ve PDI skorlarının, 19-24. ay MDI ve PDI skorları ile benzer olduğu (MDI için sırasıyla 98 (49-120) ve 90 (49-113), p=0.280 ve PDI için sırasıyla 82 (49-116) ve 87.5 (49-115), p=0.670) bulundu.

Yirmi beş hastaya yenidoğan döneminde ya da izlemde kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştı. Altı hastanın kraniyal MRG bulguları normaldi, 11 hastada bazal ganglionlarda sinyal artışı, kistik ensefalomalazi, serebral atrofi, subkortikal doku kaybı, periventriküler beyaz cevherde sinyal artışı, beyaz cevherde volüm kaybı bulgularını içeren anormal görüntüler saptandı. Sekiz hastada ise benign eksternal hidrosefali, lateral ventrikülde hafif genişleme, benign subaraknoid mesafede belirginleşme, kavum septum et verge gibi non spesifik bulgular saptandı. Beş hastanın Difüzyon MRG'sinde bazal ganglionlarda difüzyon kısıtlanması saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda yenidoğan döneminde HİE nedeniyle terapötik hipotermi uygulanan bebek ve küçük çocukların, yaklaşık yarısında sınır ya da belirgin düzeyde gelişimsel gecikme olduğu saptanmıştır.

Günümüzde terapötik hipotermi, HİE tedavisinde bilinen tek etkin tedavi yöntemidir. Bin beş yüz çocuğu içeren, 11 randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesinde, orta/ağır ensefalopati ve intrapartum asfiksi bulguları olan term ve geç preterm bebeklerde, terapötik hipotermi mortaliteyi azalttığı, ve hayatta kalan bebeklerde 18. ayda nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir (8). Terapötik hipotermi uzun dönem sonuçlarının araştırıldığı, National Institute of Child Health and Human Development Çalışması'na katılan 190 çocuğun 6-7 yaşlarında değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada, ölüm/IQ skorunun <70 olma oranı, ölüm oranı ve ölüm/ciddi engel oranı terapötik hipotermi uygulananlarda sırasıyla %47, %28 ve %41 iken kontrol grubunda %62, %44 ve %60 olarak bildirilmiştir (17). Terapötik hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopatili 1214 yenidoğanın sistematik incelemesinde, bu çocukların yaklaşık yarısında ölüm ya da ciddi nörogelişimsel sorun saptanırken, yalnızca %40'ında nörogelişimsel sonuçların normal olduğu belirtilmiştir (18). Benzer şekilde Jacobs ve ark. (7) herhangi bir nörogelişimsel engel olmaksızın hayatta kalma oranını %39.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda örneklemimizi terapötik hipotermi sonrasında hayatta kalan çocuklar oluşturmaktaydı. Bu çocuklarda literatürle benzer şekilde %44.6'sında hem MDI, hem de PDI skorları normal (≥ 85) saptandı.

Hipoksik iskemik ensefalopati serebral palsinin önemli bir nedenidir. Literatürde farklı çalışmalar, terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda 18. ayda serebral palsy oranını %13-28 arasında bildirmiştir (5-7,19). Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde, terapötik hipotermi uygulanan çocukların %19'unda serebral palsy saptandı. Terapötik hipotermi uygulanan çocukların 18. ayda Bayley-II ile hareket işlevlerinin değerlendirildiği çalışmalarda hareket işlevlerinde sınır gecikme (PDI 70-84) oranı %8-11, belirgin gecikme (PDI ≤ 69) oranı ise %24-27 arasında saptanmıştır (5-7). Çalışmamızda hareket gelişiminde sınır gecikme terapötik hipotermi uygulanan hastaların %17.4'ünde, belirgin gecikme ise %26.1'inde saptanmış olup, sonuçlarımız literatürle benzerdi.

Terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda bilişsel gecikme, önemli bir gelişimsel sorundur. Randomize kontrollü çalışmalarda terapötik hipotermi sonrası hayatta kalan çocukların 18 ila 24. ayda %5-23'ünde bilişsel gelişimde sınır gecikme (MDI 70-84), %23.3-25'inde ise bilişsel gelişimde belirgin gecikme (MDI ≤ 69) bildirilmiştir (5-7). Çalışmamızdaki hastaların %27.7'sinde bilişsel gelişimde sınır gecikme, %14.9'unda ise bilişsel gelişimde belirgin gecikme saptandı. Çalışmamızda bilişsel gelişimde sınır gecikmesi olan çocukların oranı literatürde bildirilenden

yüksek, bilişsel gelişimde belirgin gecikmesi olan çocukların oranı ise daha azdı. Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün, ağır ensefalopati ve ciddi nörogelişimsel sorun oranının önceki çalışmalara göre daha az olması bu farkları açıklayabilir (5-7).

Çalışmamız terapötik hipotermi uygulanan hastaların kısa dönem bilişsel sonuçlarını yansıtmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati sonrası hayatta kalan çocukların uzun dönem bilişsel sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda, terapötik hipotermi uygulanan çocukların %25'inden fazlasında zeka düzeyinin normalin altında olduğu, üçte birinin okul çağında özel eğitim aldığı bildirilmiştir (20-22). Terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda serebral palsy varlığı okul çağında daha düşük IQ puanları ile ilişkilendirilmiştir (20). Çalışmalarda terapötik hipotermi uygulanan, serebral palsisi olmayan okul çağındaki çocukların ise %9'unun IQ skorunun <70 olduğu, bu çocukların IQ puanlarının sağlıklı akranlarından 14 puan daha düşük olduğu bildirilmiştir (20, 21). Pappas ve ark. (20) terapötik hipotermi uygulanan çocukların 18. aydaki MDI skorlarının, 6-7 yaşındaki IQ puanlarının yordayıcısı olduğunu; 18. ayda MDI skoru <70 olan çocukların, MDI skoru >84 olan çocuklara göre, okul çağında IQ puanlarının 42 puan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda gelişimsel izlemi sürdürülen hastalarda, 6-12. ay ile 18-24. aydaki gelişimsel değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında; 6-12. aydaki skorların 18-24. aydaki skorlarla benzer olduğu saptandı. Bu bulgu, terapötik hipotermi uygulanan çocukların yaşamın erken aylarından itibaren gelişimsel izlemlerinin okul çağındaki sonuçlarını yordayabileceğini işaret edebilir, ancak hastalarımızın uzun dönem izlemleri önem taşımaktadır.

Terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda bilişsel ve hareket alanındaki sorunların yanı sıra duyuşsal sorunlar da daha sıktır. Literatürdeki diğer çalışmalarda terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda görme kaybı oranı %1.3-7; işitme kaybı oranı ise %2.5-4 olarak bildirilmiştir (5-7). Çalışmamızda terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda görme ve işitme kaybı oranları literatürle benzerdi.

Yenidoğan nöbetlerinin kötü gelişimsel sonuçların bir yordayıcısı olduğu bildirilmiştir (23, 24). Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde nöbetlere atfedilen artmış morbidite, altta yatan ensefalopatinin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (24). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan çocukların bilişsel skorları daha düşük saptandı.

Terapötik hipotermi sonuçlarının HİE'nin şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ağır HİE'li hastalarda MDI ve PDI skorları orta HİE'li hastalardan daha düşük, bilişsel gelişimde belirgin gecikme, hareket gelişiminde belirgin gecikme, serebral palsy, ciddi nörogelişimsel sorun sıklığı ise daha fazla saptandı.

Çalışmamız, ülkemizde HİE nedeniyle terapötik hipotermi uygulanan çocukların nörogelişimsel sonuçları hakkındaki verilere katkı sağlamaktadır. Örneklem sayısının az olması, tek merkeze başvuran çocukları içermesi, retrospektif desende

olması araştırmamızın genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ancak sonuçlarımız ülkemizde, terapötik hipoterminin, yaşayan bebeklerde morbiditeye etkisinin ortaya koyması bakımından önemlidir.

Sonuç olarak terapötik hipotermi, hipoksik iskemik ensefalopatisi olan çocuklarda ölüm ya da ağır engel gelişme riskini azaltsa da hayatta kalan çocukların yaklaşık yarısında nörogelişimsel sorunlar görülmektedir. Erken dönemde beyin gelişiminin kritik önemi ve erken müdahalenin nöral yolları etkilemedeki yararları göz önüne alındığında bu bebeklerde yaşamın ilk aylarından itibaren gelişimin izlenmesi, desteklenmesi, gelişimsel sorunların zamanında ve uygun sağaltımı uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
2. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths--what is progressing and what is not? *Semin Perinatol* 2010; 34: 371-86.
3. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr* 2019; 174: 48-55.
4. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007; 119: 912-21.
5. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574-84.
6. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1349-58.
7. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 692-700.
8. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003311.
9. Moster D, Lie RT, Markestad T. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F16-21.
10. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F380-7.
11. van Handel M, de Sonnevile L, de Vries LS, Jongmans MJ, Swaab H. Specific memory impairment following neonatal encephalopathy in term-born children. *Dev Neuropsychol* 2012; 37: 30-50.
12. Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F454-9.
13. Akar M, Aydemir Ö, Oğuz ŞS, Erdevi Ö, Aydemir C, Gökmen T, et al. Tüm vücut soğutma yöntemi ile hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2011; 46: 286-91.
14. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatr Ars* 2018; 53: S32-S44.
15. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. Second ed. San Antonio: Tx: The Psychological Corporation; 1993.
16. Swedo SE. Neurodevelopmental Disorders. In: Kupfer DJ, Regier DAR, editors. *American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
17. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yoltan K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2085-92.
18. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 558-66.
19. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F346-F58.
20. Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2015; 135: e624-34.
21. Lee-Kelland R, Jary S, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 8-13.
22. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371: 140-9.
23. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2011; 70: 535-40.
24. Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, et al. Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol* 2011; 26: 322-8.

Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri

Diagnostic Approach of Malformations of Cortical Development in Children: Data of Clinical, Laboratory, and Imaging of 36 Patients

Cengiz HAVALI¹, Derya BAKO²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye



ÖZ

Amaç: Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM) nöronal hücrelerin gelişimi, göçü ve yerleşim evrelerinde görülen bozukluklar nedeniyle ortaya çıkan ve nadir görülen santral sinir istemi anomalileridir. Etiyoloji, eşlik edebilen diğer nörolojik ve sistemik durumlar nedeniyle oldukça heterojen fenotip çeşitliliğe sahip olan KGM, en sık olarak nöbet, motor ve bilişsel gerilik bulgularından bir veya birkaçının bir arada bulunduğu tablo ile ortaya çıkar.

Gereç ve Yöntemler: Son beş yıl içinde KGM tanısı alan 36 hastanın klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları sunulmuştur. Genetik testlerle kesin mutasyon gösterilebilen hastaların fenotipi, epilepsisi olan hastalarda ilaç yanıtları gözden geçirilmiştir.

Bulgular: Hastaların en sık başvuru nedeninin motor ve bilişsel gerilik olduğu ve %72 hastada nöbetlerin eşlik ettiği saptandı. Hastaların üçte birinde tüm beyin loblarını tutan yaygın KGM, üçte ikisinde bir ya da birden çok lobu içeren malformasyon olduğu görüldü. Genetik mutasyonu gösterilen sekiz hastanın yarısında saptanmış olan konjenital müküler distrofi en sık saptanan genetik tanı durumdu. Hastaların tümünde KGM görüntüleme yöntemleriyle saptandı.

Sonuç: Oldukça geniş bir etyolojiye sahip olan nöbetler, motor ve bilişsel geriliğin bir arada olduğu klinik ile başvuran hastalarda görüntüleme yöntemleriyle saptanmış olan KGM'nin tipi, yaygınlığı, eşlik eden diğer santral sinir sistemi anormallikleri ve muayene bulguları tanı aşamasında yol göstericidir. Tüm bulgular bir arada değerlendirilerek bir sonraki aşamada yapılacak testler belirlenmelidir. Genetik bilimindeki gelişmeler, yeni teknikler ve yaygınlaşan test imkânları bu hastalıkların tanısı, tedavi seçenekleri ve prognozlarının öngörülmesinde ve genetik danışma ve planlamalar açısından önemli katkılar sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, Kortikal gelişim malformasyonlar, Motor ve bilişsel gerilik

ABSTRACT

Objective: Malformations of cortical development (MCD) are rare central nervous system abnormalities that are caused by disruption of normal cortical development stages, including neural cell proliferation, cell type differentiation, neuronal migration, and final neuronal positioning. It has different phenotypic presentations which largely depend on the underlying cause of the disorder and is associated with other neurologic and systemic disorders. MCD frequently present with seizures, various degrees of developmental delay, and intellectual disability.

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 2011-KAEK-25 2021/03-09 sayılı numarası ile onay alındı.

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

Atf yazım şekli / How to cite : Havalı C ve Bako D. Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:365-372.



HAVALI C : 0000-0001-6275-0884
BAKO D : 0000-0003-0642-6793

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Cengiz HAVALI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
E-posta: cengizhaval@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 05.04.2021

Kabul tarihi / Accepted : 28.05.2021

Elektronik yayın tarihi : 10.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.899026

Material and Methods: The findings of clinical, laboratory, electrophysiological, and magnetic resonance imaging of thirty-six patients diagnosed with MCD in the last five years have been reported. Responses to drug therapies in epileptic patients and phenotypic expressions in patients with the genetically proved mutation were also reviewed.

Results: Developmental delay, intellectual disability, and seizures (%72) were the main clinical findings. MCD has been recognized with magnetic resonance imaging in all patients. Diffuse cortical malformations have been detected in a third of our patients. Single and/or multiple brain lobe involvements have been determined in other patients. Congenital muscular dystrophy was the most diagnosed disease in the patients who had elucidated with genetic tests.

Conclusion: Seizures, developmental delay, and intellectual disability could be caused by many disorders including MCD. The type and diffusiveness of the MCD, associated neurologic and systemic findings should be accurately evaluated. Recent developments in genetic methods have improved the accurate diagnosis, prognosis prediction, and treatment planning strategies in patients with MCD.

Key Words: Epilepsy, Malformations of cortical development, Motor and cognitive retardation

GİRİŞ

Serebral korteksin oluşumu intrauterin 8. haftada başlayarak 24. haftada altı katmanlı yapısına ulaşır. Giral yapıların matür insan beynindeki yapısına ulaşması postnatal birkaç aya kadar devam ederken, aksonların miyelinize olması, sinaptik bağların olgunlaşması bu aşamadan sonra sürmektedir. Serebral korteksin gelişimi, karmaşık ve sıkı bir şekilde düzenlenen ve yer yer iç içe geçen üç ana aşamadan oluşur. Nöral kök hücre proliferasyonu ve farklılaşması, nöronal migrasyon ve yerleşme, nöronların ileri kortikal organizasyonu ve nöronlar arası bağlantı oluşumları temel basamaklardır. Bu süreçlerin bir ya da birkaçında oluşan aksaklıklar, geniş bir yelpazesi bulunan kortikal gelişimsel malformasyonlara (KGM) neden olur (1). KGM genetik, enfeksiyöz, vasküler ve metabolik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (2). Anormal kortikal yapı şeklinde görülebileceği gibi heterotopik gri cevher yapılarının anormal lokalizasyonu ile kendini gösterebilir. Her yaşta bulgu verebilen KGM, epilepsi, gelişimsel gerilikler, bilişsel gerilik ve motor gelişim basamaklarında geriliklerin bir ya da birkaçının bir arada olduğu oldukça heterojen bir klinik çeşitlilik gösterir (3).

KGM radyolojik görüntüleme yöntemleriyle gösterilebilir ve tanımlanabilir. Bu aşamadan sonra klinik fenotip, eşlik eden diğer organ tutulumları ve kortikal malformasyonun tipine göre etyoloji araştırılır (4). Pakigri, lizensefali, kaldırım taşı (cobblestone) lizensefali, polimikrogri, şizensefali, subkortikal band heterotopi, periventriküler heterotopi, fokal kortikal displazi temel nöropatolojik KGM tipleridir (5). Birçok spesifik genetik neden tanımlanmış olmakla birlikte, bazı mitokondrial ve peroksizomal hastalıklar, bazı konjenital müsküler distrofler, intrauterin enfeksiyonlar KGM ile bulgu verebilir.

Bu çalışmada, KGM saptanan 36 hastanın klinik, radyolojik ve genetik verileri sunulmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Son beş yıl içinde motor ve/veya bilişsel gelişme geriliği, epilepsi nedeniyle araştırılan veya başka nedenlerle yapılan görüntüleme esnasında KGM tanısı alan çocuk hastaların; demografik verileri, klinik bulguları, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

bulguları, elektroensefalografi (EEG) bulguları (18 kanallı, en az 20 dakikalık uyanık ve/veya uyku durumunda) ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi. Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 2011-KAEK-25 2021/03-09 sayı numarası ile onay alındı.

BULGULAR

KGM tanısı ile izlenen 16'sı erkek, 20'si kız 36 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 6.9 yıl (en küçük: iki ay, en büyük 17 yıl) olarak bulundu. Hastaların ortalama takip süreleri 22.8 ay (0-62)'di. Dört hasta ilk muayeneleri sonrası takip edilemedi.

Otuz hasta (%83) motor ve/veya bilişsel gerilik ile dört hasta (%11) sadece nöbet ve iki hasta (%6) baş ağrısı ve baş dönmesi şikâyetiyle başvurdu. Yirmi bir hastada (%58) motor ve bilişsel gerilik bir arada bulunmaktaydı. Yirmi yedi hastada (%75) klinik bulgular içinde nöbetler mevcutken kalan dokuz hastada (%25) başvuru esnasına kadar olan dönemde ve takip süresince nöbet görülmedi. En sık rastlanan ana başvuru nedenleri olan motor gerilik, bilişsel gerilik ve nöbetlere sadece iki hastada (%6) rastlanmadı. Bu iki hasta baş ağrısı ve baş dönmesi nedeniyle başvuran ve sadece nodüler heterotopi saptanan hastalardı.

Yirmi sekiz hastada (%78) bilişsel becerilerde yaşına göre gerilik mevcuttu. Altı hastanın (%17) bilişsel becerileri yaşına göre normalken iki hastada (%6) yaşına uygun bilişsel testlere ulaşamadı. Yirmi altı (%72) hastada ise motor becerilerde yaşına göre gerilik saptandı. On hastada motor becerilerde gerilik saptanamadı.

Yirmi altı hastada (%72) KGM'ye epilepsi eşlik etmekteydi. Nöbeti olmayan 10 (%28) hastanın 2'sinde izole periventriküler nodüler heterotopi, üçünde fokal KGM, beşinde ise tüm lobları içeren yaygın KGM mevcuttu. Takipte oldukları süre içinde nöbeti olan 26 hastanın, 13'ünde bir ilaçla, beşinde iki ilaçla, ikisinde üç ve birinde dört ilaçla nöbetler kontrol altına alınabildi. Bir hastanın dört ilaca rağmen yılda birkaç kez nöbetleri olmaya devam etti. Üç hastanın takip süreleri yetersiz olduğundan nöbet kontrolü konusunda bilgiye ulaşamazken bir hasta erken dönemde kaybedildi.

Tablo I: Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları.

	Yaş/C	MG	BG	EEG epileptik deşarj sıklığı	MRG	KGM sınıflama	Nöbet	Genetik/ tanı	Takip süresi (ay)	Ek tutulum
1	10 y/e	-	+	N	Sol f, t, p, polimikrogri, pakigri, heterotopi	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	2	-
2	4 y/k	+	+	Bilateral f 2-3 sn aralarla, 0.2-3 sn süreli	Bilateral şizensefali dev giriform heterotopi (beyin içinde beyin)	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	24	Görme kaybı, lökokori, mikrokornea, hidrocefali, v-p şant
3	13 y/k	+	+	N	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	48	-
4	3 y/k	+	+	N	Sağ perisilvian pakigri, kk disgenezisi.	2	-	-	2	Hidrocefali, v-p şant
5	4 y/e	+	+	Sağ oks 10-15 sn aralarla, 3-8 sn süreli	Sağ p,o pakigri, polimikrogri, heterotopi kk agenezisi	2, 3	+ 2-3 ayda bir nöbet, 4 ilaç	-	55	-
6	10 y/k	-	-	Sağ t 5-10 sn aralarla 0.5-3 sn süreli	Sol t, p, polimikrogri, pakigri	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	17	-
7	4 y/k	+	+	-	Sağ Şizensefali, f, p pakigri, polimikrogri	2, 3	-	-	12	-
8	7 y/e	+	+	-	Yaygın basit giral yapı	2	+ 4 ilaç, yılda birkaç kez	SRPX2 Omim: 300643 NM(014467) c.1237C>T p.(Arg413Cys)Homozigot: yeni mutasyon Missense	1	Mikrocefali, korneal bulanıklık
9	13 y/e	-	+	Sağ st 2-3 sn aralarla, 1-3 sn süreli	Bilateral perisilvian, polimikrogri	3	+ 1 ilaçla kontrol	-	62	-
10	5 y/e	+	+	Jen. 2-4 sn aralarla 1 sn süreli diken-çoklu diken	Bilateral st f, t, p, oks pakigri, polimikrogri	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	POMT1 (NM_007171) V1: Bildirilmiş p.Ala200Pro (c.598G>C) V2: yeni c.765+2T>C Tip1: Missense Tip2: Splicing	39	-
11	5 y/k	+	+	Jen.5-15 sn aralarla 1-2 Hz, 1-2 sn süreli	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2	+ 2 ilaçla kontrol	PAFAH1B1 omim: 607432 (NM_000430)Varyant: p.Arg371* (c.1111C>T) Heterozigot bildirilmiş variant Nonsense	48	Mikrocefali, nistagmus+
12	15 y/k	-	+	N	Bilateral pv nodüler heterotopi	2	+ 1 ilaçla kontrol	-	3 ay	-
13	5 y/k	+	-	Sağ sp 1-3 sn aralarla, 0,5-2 sn süreli	Sağ f, t, p, pakigri, polimikrogri	2, 3	+ 2 ilaçla kontrol	-	51	Sol hemiparezi
14	15 y/e	-	-	N	Sol pv nodüler heterotopi	2	+ 1 ilaçla kontrol	-	9	-
15	7 y/k	+	+	-	Bilateral t, p, oks, loblar ve f vertekste lizensefali, Subkortikal heterotopi	2, 3	-	-	0	-

	Yaş/C	MG	BG	EEG epileptik deşarj sıklığı	MRG	KGM sınıflama	Nöbet	Genetik/ tanı	Takip süresi (ay)	Ek tutulum
16	6 y/k	+	+	Serebral disfonksiyon	Global pakigri, polimikrogri, pv boşluklar	2, 3	-	GPR56 omim: 606854 (NM_001145770) p.Gln300* (c.898C>T) Homozigot yeni mutasyon Nonsense	61	-
17	2 y/e	+	+	Hipsaritmi	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2	İnfanıl spazm 1 ilaç nöbet kontrolü ?	-	20	
18	3 y/e	+	-	N	Bilateral st pakigri	2	-	POMGNT1 WWS/MEB (NM_001243766) p.Gly505Ser (c.1513G>A) Homozigot bildirilmiş Missense	24	
19	2 y/e	+	+	-	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2	-		14	
20	3 y/e	+	+	-	Yaygın girasyon kaybı, polimikrogri. dismiyelinizasyon, beyin sapı hipoplazisi	2, 3	-		0	Görme kaybı
21	6 y/k	+	+	Sağ f 2-4 sn aralarla, 2-3 sn süreli	Sağ f, p kortikal displazi	1	+ 3 ilaçla kontrol	-	12	
22	14 y/k	-	-	N	Sağ anterior pv heterotopi	2	-	-	36	-
23	5 y/e	+	+	-	Yaygın girasyon kaybı ,pakigri dismiyelinizasyon, beyin sapı hipoplazisi	2	-	POMGNT1 WWS/MEB (NM_001243766) c.1111-1G>A Homozigot Yeni mutasyon Splicing	9	
24	5 y/k	+	+	Bilateral oks 2-6 sn aralarla, 0,2-2 sn süreli,	Yaygın polimikrogri	3	+ 2 ilaçla kontrol	POMGNT2 WWS/MEB (NM_032806) Ile264Ser(c.791T>C) homozigot p.Ile264Ser Yeni mutasyon	8	Görme kaybı CK: 3615
25	2 ay/e	+	+	-	Bilateral f, t polimikrogri	3	+ exitus	PEX1 ZS (NM-000466)geninde p.Leu597Pro(c.1790T>C) homozigot Yeni mutasyon	1	renal kistler
26	14 y/k	-	-	-	Sağ ft pakigri, pv heterotopi + Sol hemisfer korteks düzensiz, emimegalensefali+ kk dismorfik	2, 3	-	-	0	-
27	4 y/k	+	?	Sol f 2-5 sn aralarla 1-2 sn süreli		1	+ ?	-	1	Sağ hemiparezi
28	4 y/k	-	-	Bilateral ft 5-20 sn aralarla 1-3 sn süreli	Sağ t fkd	1	+ 1 ilaçla kontrol	-	61	-
29	8 y/k	+	+	Sağ st 2-3 sn aralarla, 1-2 sn süreli	Sağ f şizensefali, heterotopi, d-w formasyonu	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	48	Hidrosefali, v-p şant

	Yaş/C	MG	BG	EEG epileptik deşarj sıklığı	MRG	KGM sınıflama	Nöbet	Genetik/ tanı	Takip süresi (ay)	Ek tutulum
30	3 y/k	+	+	Bilateral st 2-4 sn aralarla, 1-3 sn süreli	Sağ f pakigri, polimikrogri ve pv nodüler heterotopi	2, 3	+ 2 ilaçla kontrol	-	36	
31	5 y/e	-	-	Sol po 1 kez iktal aktivite+	Sol fp fkd	1	3 ilaçla kontrol	-	25	-
32	2 y/e	+	+	Bilateral oks 2-5 sn aralarla	Basit giral patern, beyin sapi hipoplazisi	2	+ ?	-	0	-
33	5 y/e	+	+	Cz pozisyonunda seyrek aralarla	f, p, t tuber	1	+ 1 ilaçla kontrol	TBS	3 ay	Yüzde anjiofibromlar ciltte hipopigmente küçük maküller
34	13 y/k	+	+	Bilateral f 10-20 sn aralarla, 1-3 Hz, 1-2 sn süreli	f, p, t tuber	1	+ 1 ilaçla kontrol	TBS	24	Kalpte rabdomyom
35	4 y/e	+	+	Bilateral st 10-15 sn aralarla 1-3 Hz, 1-2 sn süreli	f, p, t tuber	1	+ 1 ilaçla kontrol	TBS	51	Bilateral polikistik böbrek
36	17 y/k	-	+	Bilateral o, 5-20 sn aralarla, 1-2 sn süreli	Bilateral p, oks pakigri	2	+ 2 ilaçla kontrol	-	14	-

BG: bilişsel gerilik, **C:** cinsiyet, **e:** erkek, **f:** frontal, **fkd:** fokal kortikal displazi, **fp:** frontoparietal, **ft:** frontotemporal, **jen:** jeneralize, **k:** kız, **kk:** korpus kallozum, **MG:** motor gerilik, **oks:** oksipital, **p:** parietal, **po:** paryetookspital, **pv:** periventriküler, **sn:** saniye, **sp:** santroparietal, **st:** sanrotemporal, **t:** temporal, **TBS:** tuberoskleroz, **v-p:** ventriküloperitoneal, **y:** yıl, **ZS:** Zellweger sendromu, **WWS/MEB:** walker Warburg sendromu/muscle-eye-brain, **KGM sınıflama:** **Grup 1:** megalensefali, hemimegalensefali ve tip 2 fokal kortikal displazi, **Grup 2:** Periventriküler heterotopi, lizensefaliler, subkortikal heterotopiler, cobblesstone malformasyonlar, **Grup 3:** Polimikrogri ve şizensefali

Sekiz hastada (%25) EEG klinik veya sosyal nedenlerle çekilemedi veya sonuçlara ulaşamadı. EEG verilerine ulaşılabilen 28 hastanın 7'sinde (%25) EEG'de patolojik bulgu saptanmadı. Bu yedi hastanın üçünde sadece periventriküler nodüler heterotopi mevcuttu ve herhangi bir antiepileptik ilaç kullanımı yoktu. Diğer dört hasta antiepileptik ilaç ile izlenmekteydi. EEG verisine ulaşılabilen ve anormallik saptanan 21 hastanın ikisinde jeneralize deşarjlar, birinde hipsaritmi paterni ve birinde serebral disfonksiyon bulguları saptanırken 17 hastada fokal epileptik deşarjlar saptandı.

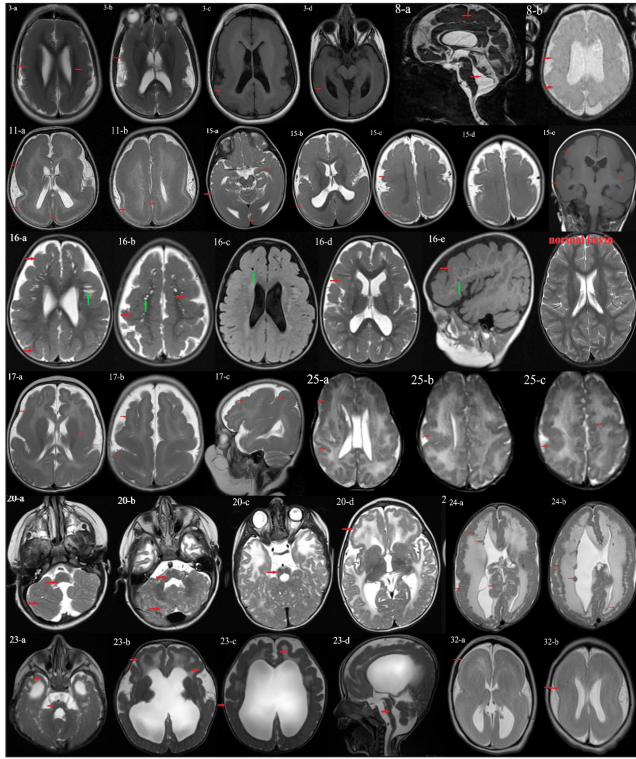
On iki hastada (%33) tüm loblarda yaygın KGM mevcuttu (Şekil 1). 24 (%67) hastada tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda pakigri, polimikrogri, fokal displazi ve heterotopi saptandı (Şekil 2,3,4). Fokal bulgular saptanan 24 hasta içinde; iki hastada izole periventriküler nodüler heterotopi, iki hastada izole fokal kortikal displazi saptandı. Üç hastada şizensefali mevcuttu. Tuberoskleroz tanısıyla izlenen 3 hastada birçok lobda kortikal tuber mevcuttu.

Sekiz hastada (%25) genetik testlerle tanıya ulaşılabilirdi (Tablo I). KGM dışında tespit edilen bulgular; üç hastada hidrosefali ve ventriküloperitoneal şant, iki hastada renal kistler, bir hastada kardiyak rabdomyom, üç hastada eşlik eden göz bulgularıydı.

TARTIŞMA

KGM ile ilişkili 20 civarı biyolojik yolak olduğu ve her bir yolağın bir ya da daha fazla gen ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. DNA replikasyonu (ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6 genleri), tubulinler (TUBA1A, TUBA8, TUBB2B, TUBB, TUBB3 genleri), glikolizasyon işlemleri (POMT1, POMT2, POMGNT1, POMGNT2 genleri), ekstrasellüler laminin ve aktin aktivitesi, (LAMA2, LAMB1, LAMC3, DCX, ACTB, ACTG1 genleri), MTOR işlemleri (TSC1, TSC2 genleri) bu yolaklar ve ilişkili genlere örnek verilebilir (6).

KGM sınıflaması bu hasta gruplarında yeni tanımlanan genetik mutasyonlar göz önüne alınarak farklı tarihlerde yenilenmiştir. KGM, temelinde bulunan bozukluğun intrauterin dönemdeki beyin gelişiminin hangi aşamasından kaynaklandığına ve bozukluğun patogeneze göre 3 grup altında toplanabilir. Birinci grupta anormal glial ve nöronal proliferasyon veya apoptozise sekonder gelişen malformasyonlar bulunur. Mikrocefali, megalensefali, hemimegalensefali ve tip 2 fokal kortikal displazi bu grupta incelenir. İkinci grupta nöronal migrasyon anomallerine bağlı malformasyonlar bulunur. Periventriküler heterotopi, lizensefaliler, subkortikal heterotopiler, cobblesstone malformasyonlar ikinci grupta yer alır. Üçüncü grupta ise postmigrasyonel defektlere bağlı gelişen

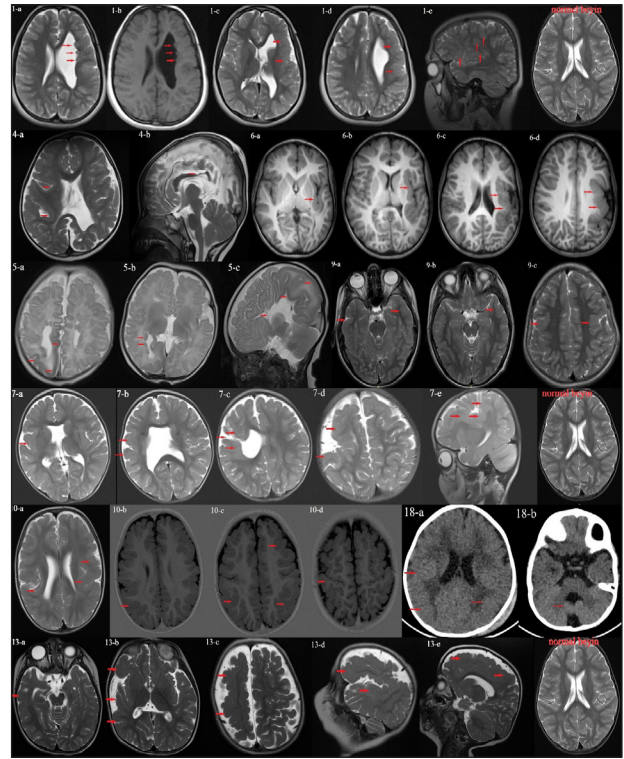


Şekil 1: Yaygın KGM saptanan hastaların MRG görüntüleri.

Hasta 3 (aksiyel T2 ve T1), 11 (aksiyel T2), 15 (aksiyel T2 ve koronal T1), 17 (aksiyel ve sagittal T2), 32'de (aksiyel T2) basit giral desen (lisensefali-pakigiri), kortikal kalınlaşma, subkortikal band heterotopi (double korteks bulgusu); hasta 8'de (aksiyel ve sagittal T2) pakigiri ile uyumlu basitleşmiş giral desen, kortikal kalınlaşma, 4. ventrikülde genişleme; hasta 16'da (aksiyel T2 ve flair, sagittal T1), pakigiri, kortikal kalınlaşma, belirginleşmiş perivasküler boşluklar (yeşil ok-revers tigris desen); hasta 25'te (aksiyel T2) yaygın kortikal kalınlaşma ve perisilvian alanda belirginleşen polimikrogri; hasta 20'de (aksiyel T2) beyin sapında ince görünüm, serebellar hemisferlerde periferik mikrokistler ve polimikrogri, serebral kortikal polimikrogri, beyaz cevherde anormal miyelinasyon ile uyumlu T2 sinyal artışı; hasta 23'te (aksiyel ve sagittal T2) beyin sapında ince görünüm, kortikal polimikrogri, beyaz cevherde anormal miyelinasyon ile uyumlu T2 sinyal artışı, septum pellucidum yokluğu ve ventriküller dilatasyonu; hasta 24'te (aksiyel T2), basitleşmiş giral desen ve yaygın polimikrogri (kaldırım taşı lisensefali), beyaz cevherde anormal miyelinasyon ile uyumlu sinyal artışı, subependimal gri cevher heterotopileri izlenmektedir.

malformasyonlar bulunur. Polimikrogri ve şizensefali, tip 1 fokal kortikal displaziler üçüncü grup altında incelenir (3,10). Bu çalışmada, bazı hastalarda yukarıdaki sınıflamaya göre iki farklı gruptan malformasyon bulunması ve fokal kortikal displazilerin kesin olarak tiplendirmesinin histopatolojik olarak yapılabilmesi nedeniyle hastalar bu sınıflamaya göre sadece tabloda gruplandırılmıştır. Bu nedenle hastalar esas olarak görüntüleme sonuçlarına göre tüm beyin loblarını içeren yaygın tutulumlu olanlar ve bir ya da birkaç loba sınırlı fokal ve bölgesel tutulumlu olanlar şeklinde ayrılarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %33'ünde yaygın KGM; %67'sinde fokal KGM tespit edildi.

KGM perinatal dönemde çoğunlukla bulgu vermezler. Küçük bir kısmında polihidroamnios doğumdan sonraki ilk günlerde hipotoni, emmede azalma ve nöbet olabilir. Çoğunlukla

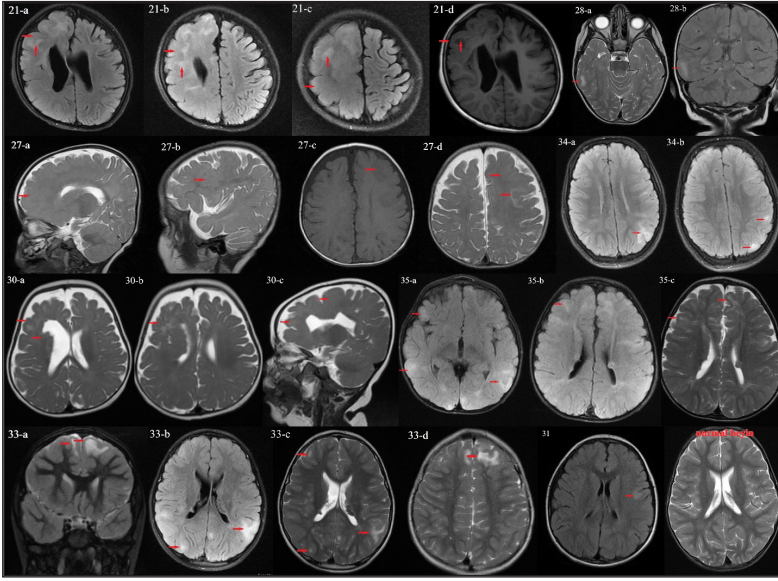


Şekil 2: Tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda KGM saptanan hastaların görüntüleme bulguları.

Hasta 1'de (aksiyel T1 ve T2 ve sagittal T2) sol periventriküler nodüler heterotopi ve sol frontal ve parietal lobları içeren polimikrogrik alanlar; hasta 4'te (aksiyel ve sagittal T2) sağ perisilvian kortikal kalınlaşma; hasta 6'da (aksiyel T1) sol insüler ve perisilvian alanda polimikrogri; hasta 5'te (aksiyel ve sagittal T2) sağ oksipital kortikal kalınlaşma, gri-beyaz cevher ayrımında silinme, eşlik eden periventriküler heterotopi ve korpus kallozum agenezisi; hasta 9'da (aksiyel T2) bilateral temporal ve perisilvian polimikrogri; hasta 7'de (aksiyel ve sagittal T2) sağ frontoparietal bileşimde şizensefali ve eşlik eden pakigiri; hasta 10'da (aksiyel T1 ve T2) bilateral frontal, parietal ve oksipital loblarda polimikrogrik korteks görünümü, hasta 18'de (aksiyel tomografi) bilateral parietookspital kortikal kalınlaşma ve vermis hipoplazisi, hasta 13'te (aksiyel ve sagittal T2) sağ hemisfer frontal, temporal ve parietal loblarda polimikrogri izlenmektedir.

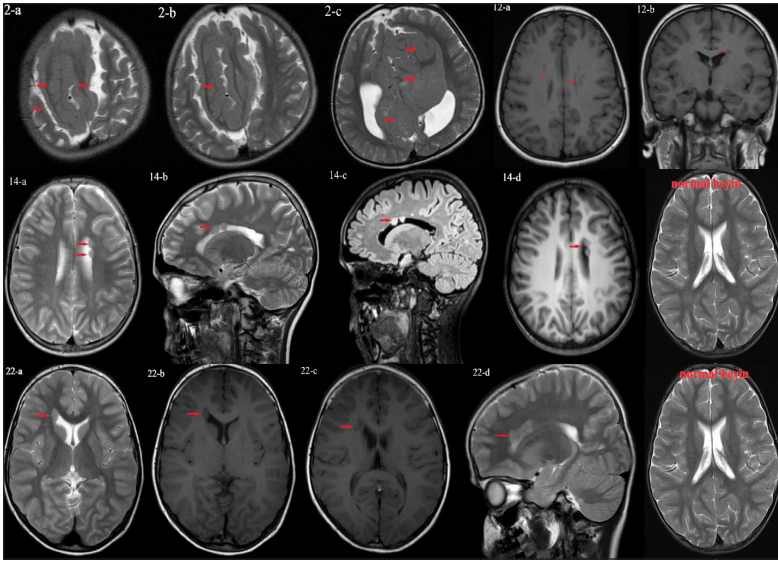
malformasyonun şiddetine, eşlik eden diğer organ tutulumlarına göre değişken olarak yaşamın ilk yılından başlayarak ileri yaşlara kadar uzanan bir dönemde hipotoni, motor ve bilişsel becerilerde gerilik, nöbetler ile bulgu verirler. Altta yatan etyolojiye göre değişkenlik gösteren diğer organ tutulumlarına bağlı bulgular görülebilir (6, 7). Mikrocefali, çeşitli göz bulguları, hidrocefali, renal kistler, kardiyak rabdomiyom, cilt lekeleri bizim hasta grubumuzda eşlik eden bulgular arasındaydı.

Motor ve bilişsel alanda çeşitli derecelerde gerilikler, KGM'ü olan hastaların en sık başvuru şikâyetlerindendir (4). En sık görülen temel nedenler arasında olan motor ve bilişsel becerilerde gerilik ve nöbet dışı nedenlerle; baş ağrısı ve baş dönmesi nedeniyle başvuran iki hastada izole periventriküler nodüler heterotopi mevcuttu. Yaygın ve tüm lobları içeren KGM'ü olan 12 hastanın



Şekil 3: Tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda KGM saptanan hastaların görüntüleme bulguları.

Hasta 21 (aksiyel T2 ve T1) ve 30'da (aksiyel ve sagittal T2) sol, hasta 27'de (sagittal T2, aksiyel T1 ve T2) sağ frontal ve parietal loblarda kortikal kalınlaşma ve düzensizliğe eşlik eden subkortikal beyaz cevher hiperintensitesi fokal kortikal displazi görünümüne uymaktadır. Hasta 28 (aksiyel T2 ve koronal flair) ve 31'de (aksiyel flair) sırasıyla sağ temporal ve sol frontoparietal bileşkede sınırlı fokal kortikal displazi alanları görülmektedir. Tuberoskleroz tanılı hasta 33 (koronal T2 ve aksiyel flair, T2), 34 (aksiyel flair), 35'te (aksiyel flair ve T2) birden çok lobda kortikal tuberler dikkati çekmektedir.



Şekil 4: Tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda KGM saptanan hastaların görüntüleme bulguları

Hasta 2'de (aksiyel T2) bilateral şizensefal v.e dev giriform heterotopi (beyin içinde beyin görünümü), hasta 12 (aksiyel koronal T1), 14 (aksiyel ve sagittal T2 ve flair, aksiyel T1), 22'de (aksiyel T2 ve T1) periventriküler nodüler heterotopi alanları izlenmektedir.

tümünde (%100) hem motor hem bilişsel becerilerde değişik şiddetlerde gerilik mevcuttu. Tüm lobları içermeyen bir ya da birkaç lobda KGM'ü olan 24 hastanın 14'ünde (%58) motor becerilerde, 16'sında (%66) bilişsel becerilerde farklı şiddetlerde gerilik saptandı.

Nöbetler, KGM'ü olan hastaların başvuru anında ya da takibinde ortaya çıkan temel bulgulardan biridir. Dirençli epilepsi olan hastaların %40'ında KGM olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (8, 9). Takip süresi içinde 36 hastamızın 26'sında (%72) nöbet olduğu görüldü. Yaygın ve tüm lobları içeren KGM'ü olan beş hastanın daha önceki öyküsünde ve takip süresi içinde nöbeti yoktu. Tüm lobları içermeyen bir ya da birkaç lobda KGM'ü olan hastaların %78'inde nöbetler mevcutken %22'sinde takip süresince nöbet görülmedi. Epilepsi olan hastalar içinde kullanılan ve hasta başına düşen ortalama ilaç sayısı 1.2'di. İki grupta istatistiksel olarak değerlendirilebilecek kadar yeterli hasta sayısına ulaşamadığı düşünüldüğünden mevcut farklı yüzdelik oranlar olarak verildi.

EEG verilerine ulaşılabilen 28 hastanın yedisinde (%25) anormallik saptanmamıştır. Normal EEG'si olan hastaların bir kısmında izole periventriküler nodüler heterotopi mevcutken bir kısmında ise yaygın KGM'ü mevcuttu. Bazı hastalarda yaygın KGM'ü olmasına rağmen EEG patolojisi bulunmamasının bir kısmında ilaç kullanımı nedeniyle ortaya çıkan baskılanmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Rutin bir uyanık ve/veya uyku EEG çekimi ile bir hastanın 24 saatlik bir günü içinde rastgele 30 dakikalık beyin dalga aktivitesinin kayıt altına alındığı dikkate alınacak olursa bu hastalarda olası aralıklı epileptik deşarjların varlığını saptayabilmek için uzun süreli EEG monitörizasyonlarına ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

KGM'de çoğunlukla nöbet, motor ve bilişsel gerilik bulgularıyla gelen hastalarda yapılan beyin görüntülemeleri ile tanıya ulaşılır. Beyin MRG tekniklerindeki gelişmeler sayesinde çözünürlüğü yüksek beyin görüntülemeleri elde edilmekte ve mevcut KGM daha yüksek oranlarda yakalanabilmektedir (10). Normal

beyinde girusların çoğu 1-1.5 cm genişlikte ve korteks 3-4 mm kalınlığındadır. Lizefali olan bir hastada ise girusların genişliği 3 cm ya da daha genişlikte olup korteks kalınlığı 8-20 mm arasında değişmektedir (6). Bu çalışmadaki tüm hastaların KGM tanısına radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ulaşılmıştır.

Nöbet, motor ve/veya bilişsel gerilik şikâyetlerinden bir veya birkaçının bir arada bulunduğu klinik tabloyla başvuran çocuklarda santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kas-sinir kavşağı ve kaslar dâhil olmak üzere birçok yapıda yapısal, konjenital, metabolik ve genetik anormallikler aranmaktadır. KGM'ü saptanan hastalarda tam bir fizik muayene ile eşlik edebilecek mikrosefali, makrosefali, göz anormallikleri (korneal bulanıklık, katarakt, mikroftalmi, kırma kusurları, retinitis pigmentosa, retinit bulguları), dismorfik bulgular, cilt lekeleri, spina bifida, anjiofibromlar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Diğer organ görüntüleme yöntemleriyle kardiyak inceleme ve batin içi solid organların incelenmesi bazı hastalarda tanı koydurucu olabilir. Renal kistleri olan bir hastada tuberoskleroz, zellweger sendromu olası tanıları arasında yer alırken, kardiyak rabdomiyom saptanan bir hastada tuberoskleroz ilk sıradaki tanı olabilir. Motor geriliğe eşlik eden nöbetler ve kreatin kinaz yüksekliği olan hastalarda konjenital müsküler distrofler; intrakranial kalsifikasyonları, beyaz cevherde dismiyelinizasyon ve retinit bulguları olan bir hastada konjenital CMV enfeksiyonları düşünülmelidir.

MRG bu hastalarda ilk başvuru tanı yöntemlerinden biridir. Beyin MRG'de saptanan KGM'nin tipi, yaygınlığı eşlik eden diğer beyin yapılarının tutulumu (beyaz cevher, bazal ganglionlar, korpus kallozum, serebellum), kalsifikasyon varlığı olası tanıları açısından birçok ipucu verebilmektedir. Yaygın lizefali, agiri, pakigri ve subkortikal band heterotopi (double korteks) saptanan hastalarda LIS1, DCX, TUBA1A, ARX ve RELN gen mutasyonları en sık nedenler arasındadır. Yaygın cobble-stone malformasyon saptanan hastalarda korteks nodüler görünümüdür ve genellikle eşlik eden kreatin kinaz yüksekliği, beyaz cevherde yaygın dismiyelinizasyon, beyin sapı ve serebellum hipoplazisi ve göz anomalileri ile fukuyama müsküler distrofi, muscle-eye-brain hastalığı ve walker-warburg sendromu (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LAMA1 gen mutasyonları) olası tanıları içinde bulunur (10). Bu çalışmada genetik mutasyonu gösterilen sekiz hastanın yarısında saptanmış olan mutasyonlar konjenital müsküler distrofi ile ilişkiliydi. GPR56 geninde ve PFAH1B1 geninde saptanan mutasyonlar ve bu genlerin KGM'ü ile bağlantısı daha önce tanımlanmıştır (10). SRPX2 geninde mutasyon saptanan hastaların rolandik epilepsi, mental retardasyon ve konuşma bozuklukları ile başvurduğu ve bu hastalar içinde beyin MRG'de perisilvan polimikrogrı saptanan hastalar olduğu bildirilmiştir (11). Bir hastamızda saptanmış olan PEX1 mutasyonu Zellweger sendromu ile ilişkiliydi ve hastada çok uzun zincirli yağ asitlerinde artış, dismorfik bulgular, renal kistler mevcuttu.

SONUÇ

Nöbet, motor ve bilişsel gerilik şikâyetlerinin bir ya da birkaçının bir arada olduğu tablo ile başvuran hastalarda oldukça geniş bir etyoloji bulunmaktadır. İnce kesitli, 1.5 Teslanın üzerinde çözünürlükte yapılan bir beyin MRG ile saptanabilecek KGM durumunda genetik, enfeksiyöz, metabolik ve nöromüsküler nedenler aranmalıdır. KGM'nin morfolojik tiplendirmesi, yaygınlığı, eşlik eden diğer beyin yapılarındaki anormallikler oldukça yol göstericidir. Tam fizik muayene ve diğer organ incelemeleri olası etyolojik yelpazeyi daraltabilir. Genetik testlerdeki gelişmeler ve kullanımındaki yaygınlık arttıkça KGM'ü olan hastalarda bilinen genetik mutasyonların saptanması ile hem kesin tanıya ulaşmak kolaylaşacaktır hem de daha önce sorumlu mutasyonu bilinmeyen hastalarda yeni mutasyonların bulunması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996;27:59-63.
2. Raybaud C, Widjaja E. Development and dysgenesis of the cerebral cortex: malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;21:483-543, vii.
3. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012;135:1348-69.
4. Severino M, Geraldo AF, Utz N, Tortora D, Pogledic I, Klonowski W, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain* 2020;143:2874-94.
5. LoTurco JJ, Booker AB. Chapter 26-Neuronal Migration Disorders. In: Rubenstein JLR, Rakic P, editors. *Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections*. Oxford: Academic Press 2013:481-94.
6. Dobyns WB, Leventer RJ, Guerrini R. Malformations of Cortical Development. In: Swaiman KF, editor. *Swaiman's Pediatric Neurology* 2018:520-49.
7. Naumburg E, Strömberg B, Kieler H. Prenatal characteristics of infants with a neuronal migration disorder: a national-based study. *Int J Pediatr* 2012;2012:541892.
8. Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 6:S44-56.
9. Pasquier B, Péoc HM, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord* 2002;4:99-119.
10. Lee J. Malformations of cortical development: genetic mechanisms and diagnostic approach. *Korean J Pediatr* 2017;60:1-9.
11. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Human Molecular Genetics* 2006;15:1195-207.

Evaluation of Etiological Factors Causing Hypereosinophilia in Children

Çocuklarda Hipereozinofiliye Neden Olan Etiyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Ilknur KULHAS CELIK¹, Betül BUYUKTIRYAKI^{1,2}, Filiz GULTEKIN ACIKGOZ³, Mehmet Orhan ERKAN³, Zeliha GUZELKUCUK⁴, N.Yasar OZBEK⁵, Muge TOYRAN⁶, Emine DIBEK MISIRLIOGLU⁶, Ersoy CIVELEK⁶

¹Division of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

²Division of Pediatric Allergy, Faculty of Medicine, Koc University, Istanbul, Turkey

³Division of Pediatrics, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

⁴Division of Pediatric Hematology and Oncology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

⁵Division of Pediatric Hematology and Oncology, University of Health Science, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

⁶Division of Pediatric Allergy and Immunology, University of Health Science, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: Patients with persistent eosinophilia may have many conditions ranging from relatively benign diseases such as parasitic serious infections to life-threatening serious diseases. We aimed to determine the etiological causes of hypereosinophilia in children.

Material and Methods: Patients under 18 years of age who had complete blood counts in Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital's pediatric clinics between January 2013-January 2016 were retrospectively analyzed. Hypereosinophilia was defined as having at least two peripheral blood absolute eosinophil counts greater than or equal to 1500/mm³. The results of the examinations and diagnoses when the patients were detected with hypereosinophilia were recorded from the hospital records.

Results: Three hundred and forty patients who underwent complete blood count were found to have hypereosinophilia. Seventy patients whose file records could not be accessed were excluded from the study. Two-hundred seventy patients (56% male) with a median age of 5 (IQR:1-12) years were included in our study. When the diagnoses of patients were examined, 48 (17.8%) had allergic diseases, 21 (7.8%) had immunodeficiency, 14 (5.2%) had parasitic disease. 15 (5.5%) had tumor, 4 (1.5%) had leukemia, 2 (0.7%) had hypereosinophilic syndrome, 2 (0.7%) had adrenal insufficiency



KULHAS CELIK I
BUYUKTIRYAKI B
GULTEKIN ACIKGOZ F
ERKAN MO
GUZELKUCUK Z
OZBEK NY
TOYRAN M
DIBEK MISIRLIOGLU E
CIVELEK E

: 0000-0003-3812-9654
: 0000-0003-1206-969X
: 0000-0003-3672-0897
: 0000-0002-1639-5196
: 0000-0003-1462-6867
: 0000-0001-6857-0681
: 0000-0002-2490-0551
: 0000-0002-3241-2005
: 0000-0002-1780-4801

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Ankara Pediatric Hematology and Oncology Research and Training Hospital (27.03.2021/2017-016).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **KULHAS CELIK I:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **BUYUKTIRYAKI B:** Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **GULTEKIN ACIKGOZ F:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **ERKAN MO:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **GUZELKUCUK Z:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **OZBEK NY:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **TOYRAN M:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **DIBEK MISIRLIOGLU E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **CIVELEK E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Kulhas Celik I, Buyuktiryaki B, Gultekin Acikgoz F, Erkan MO, Guzelkucuk Z, Ozbek NY, et al. Evaluation of Etiological Factors Causing Hypereosinophilia in Children. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:373-378.

and 2 (0.7%) had burn. Ninety-nine (36.7%) patients were found to use medication for any disease (acute or chronic). As a result of the examinations performed in 63 (23.3%) patients, it was found that there was no reason to explain hypereosinophilia.

Conclusion: The number of eosinophils may increase in many conditions. The cause of increase in eosinophil may not always be found. Further studies are needed on the long-term prognosis of these patients.

Key Words: Allergic diseases, Childhood, Hypereosinophilia, Immunologic diseases, Parasitic infections

ÖZ

Amaç: Hipereozinofili hastaları, paraziter enfeksiyonlar gibi nispeten iyi huylu hastalıklardan yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar pek çok duruma sahip olabilir. Çalışmamızda çocuklarda hipereozinofilinin etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi pediatri kliniklerinde Ocak 2013 - Ocak 2016 tarihleri arasında tam kan sayımı yapılan 18 yaş altı hastalar retrospektif olarak incelendi.

En az iki tam kan sayımı ölçümünde periferik kan mutlak eozinofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ veya daha büyük olması hipereozinofili olarak kabul edildi. Hastane kayıtlarından hipereozinofili tespit edildiğinde yapılan tetkik ve tanıların sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Tam kan sayımı yapılan çocuk hastaların 340'ında hipereozinofili olduğu tespit edildi. Dosya kayıtlarına ulaşamayan 70 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza, yaşları ortanca 5 (1-12) [ortanca (çeyrekler arası aralık (ÇAA)) yıl olan 270 (%56'sı erkek) hasta dahil edildi. Hastalara konulan tanıların incelendiğinde: 48'ine (%17.8) alerjik hastalık, 21'ine (%7.8) immün yetmezlik, 14'üne (%5.2) paraziter hastalık, 15'ine tümör (%5.6), 4'üne (%1.5) lösemi, 2'sine (%0.7) hipereozinofilik sendrom, 2'sine (%0.7) adrenal yetmezlik, 2'sine (%0.7) yanık tanısı konulduğu tespit edildi. Doksan dokuz (%36.7) hastada ise herhangi bir hastalık için (akut veya kronik) ilaç kullanımı (antibiyotik, antiepileptik, demir şelatörü gibi) olduğu tespit edildi. Altmış üç (%23.3) hastada ise yapılan tetkikler sonucunda hipereozinofiliyi açıklayacak bir neden bulunamadığı görüldü.

Sonuç: Kanda eozinofil sayısı pek çok durumda da yükselebilir. Eozinofil yüksekliğinin sebebi her zaman bulunamayabilir. Bu hastaların uzun dönem prognozları hakkında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Alerjik hastalıklar, Çocukluk çağı, Hipereozinofili, İmmünolojik hastalıklar, Paraziter enfeksiyonlar

INTRODUCTION

Eosinophils are bone marrow-derived peripheral blood and tissue granulocytes with important roles in host defense and allergic inflammatory response. Peripheral blood eosinophilia is defined as an increase in absolute eosinophil counts (AECs) above the upper reference limit (1,2).

Many clinical conditions can increase the blood eosinophil level by stimulating eosinophilopoiesis in the bone marrow. Polyclonal eosinophil proliferation can occur in response to overproduction of IL-5. The sources of IL-5 secretion in an amount that can induce eosinophilia are type-2 cytokine-producing T cells (CD4 helper T cells), malignant cells (solid tumors such as adenocarcinoma) and lymphomas, especially in response to parasitic helminthic infections and allergens (3).

The peripheral blood eosinophil count greater than 500 Eo / microL is defined as eosinophilia (4). The term hypereosinophilia is used to describe moderate and severe eosinophilia (> 1500 Eo / microL) (5).

Hypereosinophilia is defined as an eosinophil count above 1500 Eo / microL, which is measured at least 2 times with an interval of at least 4 weeks (6). Patients with persistent eosinophilia may have many conditions ranging from relatively benign diseases such as parasitic serious infections to life-threatening serious diseases (7). Persistent eosinophilia should prompt additional clinical evaluation. Studies evaluating the etiology of hypereosinophilia in children are fewer compared to adults, and

the underlying causes of hypereosinophilia are not well known in pediatric patients as in adults (8).

To treat hypereosinophilia, it is important to find the condition that causes hypereosinophilia. In our study, it was aimed to determine the clinical features and etiological factors of hypereosinophilia in pediatric patients

MATERIALS and METHODS

Patients under 18 years of age who had complete blood counts in Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital's pediatric clinics between January 2013 and January 2016 were retrospectively analyzed. Patients with hypereosinophilia were included in the study. Hypereosinophilia was defined as an eosinophil count above 1500 Eo / microL, which is measured at least 2 times with an interval of at least 4 weeks.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Ankara Pediatric Hematology and Oncology Research and Training Hospital (27.03.2021/2017-016).

To obtain complete blood count (CBC), peripheral blood was collected in an EDTA vacutainer tube and analyzed by an autoanalyzer (LH780 (Beckman Coulter, USA)).

Demographic characteristics of patients such as gender, age at diagnosis, personal and family history of allergic and chronic disease, symptoms and physical examination results

Table I: The characteristics of the study patients.

Age at onset of hypereosinophilia (year) Median (IQR)	5 (1-12)
Sex, n (%)	
Male	152 (56.2)
Female	118 (43.8)
History of chronic illness, n (%)	154 (57)
Consanguinity, n (%)	59 (21.8)
Total IgE (kU/L) Median (IQR)	426 (166-922)
Eosinophil count at diagnosis (/mm³) Median (IQR)	1800 (1600-2300)
Eosinophil percentage at diagnosis (%) Median (IQR)	14.9 (10.9-19.6)

were recorded (Table I). Laboratory data were also recorded, when available. Parameters previously shown or suspected to have prognostic significance in HES were recorded, when available, including peak eosinophil count, serum tryptase, serum IgE level, vitamin B12 level, Parameters included in the initial diagnostic workup for hypereosinophilia were recorded, when available, such as liver and kidney function tests allergy test results such as skin prick test and serum specific IgE level and stool/serology for parasites. Also tests to evaluate for end-organ involvement and/or tissue eosinophilia (such as computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis; electrocardiogram; echocardiogram; pulmonary function test; and pathology from bone marrow, gastrointestinal tract, lung, and/or liver) were reviewed, when available.

Statistical Methods:

Statistical analyses were performed using the SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, NY. Numbers and percentages are reported for discrete variables and means and standard deviations for continuous variables. Values are presented as means and standard deviations for data demonstrating a normal distribution and as medians and interquartile ranges (IQR) for data not demonstrating a normal distribution.

RESULTS

During the study period, 340 patients who underwent CBC were found to have hypereosinophilia.

File records of 270 of these patients were reached. Seventy patients whose file records could not be accessed were excluded from the study.

Two-hundred seventy patients (56% male) with a median age of 5 (IQR: 1-12) years were included in our study. When the diagnoses of patients at the time of hypereosinophilia were examined, 48 (17.8%) had allergic diseases, 21 (7.8%) had immunodeficiency, 14 (5.2%) had parasitic disease.

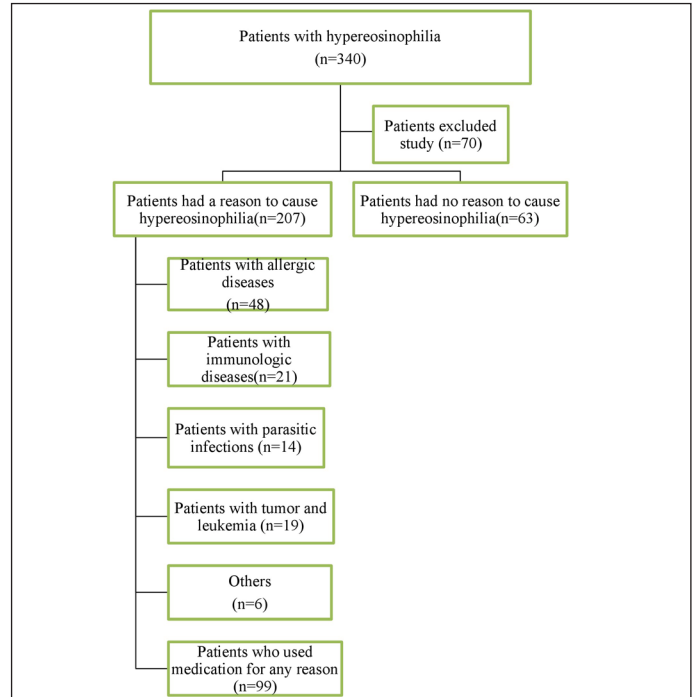


Figure 1: Diagnosis of patients with hypereosinophilia.

15 (5.6%) had tumor, 4 (1.5%) had leukemia, 2 (0.7%) had hypereosinophilic syndrome, 2 (0.7%) had adrenal insufficiency and 2 (0.7%) had burn. Ninety-nine (36.7%) patients were found to use medication for any disease (acute or chronic).

As a result of the examinations performed in 63 (23.3%) patients, it was found that there was no reason to explain hypereosinophilia (Figure1).

Patients with allergic disease:

Underlying allergic diseases were detected in 48 (17.8%) patients with a mean age of 4 years (IQR: 1-9). Of the patients, 36 (80%) were male and the median serum total IgE value was 604 kU/L (IQR: 165-852). Of these patients, 13 had asthma, 10 had atopic dermatitis, 16 had food allergy, one had eosinophilic esophagitis, one had house dust mite sensitivity, two had pollen sensitivity, one had contact dermatitis, two had DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), one had lichenoid drug eruption and one has Steven Johnson Syndrome.

Patients with immunodeficiency:

Immunodeficiency was detected in 21 (7.8%) patients. Four of these patients were followed up for deficiency of cytokines 8 (DOCK-8) deficiency, three for chronic granulomatous disease, one for Wiscott-Aldrich syndrome, two for cyclic neutropenia, one for Omenn Syndrome, one for NEMO defect, two for agammaglobulinemia, four for Common Variable Immune Deficiency, one for Partial IgA deficiency, one for transient hypogammaglobulinemia of infancy, and one for Kostman Syndrome.

Patients with parasitic disease: Parasitic infection was detected in 14 patients (5.2%). In nine of these patients, there was *Echinococcus granulosus*, two had *Entamoeba histolytica*, one had *Toxocara*, one had *Fasciola hepatica*, one had *Enterobius vermicularis* infection.

Patients with malignant or benign tumor: Fifteen patients had a malignant or benign tumor. Three of these patients had langerhans cell histiocytosis, two had rhabdomyosarcoma, one had rhabdomyoma, one had teratoma, one had hemangioma, one had pilocytic astrocytoma, one had cystic hygroma, one had neuroblastoma, one had mixed germ cell tumor, one had hepatoblastoma, one had non-hodgkin lymphoma, one had congenital cystic hygroma.

Ninety-nine (36.6%) patients were found to use medication for any disease (acute or chronic). Forty-four (16.2%) patients were using antiepileptic (single or multiple combinations of valproic acid, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, clobazam, levetiracetam, topiramate), seven (2.6%) iron chelator (deferasirox), five (1.85%) iron replacement therapy, 35 (13%) antibiotics (single or multiple combinations of meropenem, teicoplanin, ampicillin sulbactam, benzathine penicillin, piperacillin tazobactam, amikacin, amoxicillin clavulanate), one fluoxetine, two patients levothyroxine sodium, one ursodeoxycholic acid, one palivizumab, two granulocyte colony-stimulating factor (GSCF) (donors for hematopoietic stem cell transplantation).

DISCUSSION

In our study, in which we investigated the causes of hypereosinophilia in pediatric patients, while a cause was shown in 40% of the patients, no cause was found in 23.3%, and the remaining 36.7% were found to have no cause other than drug use.

Publications on hypereosinophilia in children are limited in number, mostly in the form of studies and case reports involving a low number of patients (8-14). Burris et al.(9) evaluated pediatric patients with hypereosinophilia and reported that the most common causes of hypereosinophilia were atopic dermatitis, graft-versus-host disease, sickle cell disease and parasitic infections. In addition, they found that there was no reason to explain hypereosinophilia in 34.1% of their patients (9). The most common causes identified in our study were allergic disease (17.8%), immunodeficiency (7.7%), parasitic disease (5.1%), tumor (5.5%), leukemia (1.5%), hypereosinophilic syndrome (0.7%), adrenal insufficiency (0.7%), and burn (0.7%). Approximately one third of our patients were using medication for any reason, and there was no additional disease to explain hypereosinophilia except for drug use, whereas 23.3% drug. This supports that in some cases of pediatric hypereosinophilia,

an underlying cause may not be found, as reported by Burris et al. (9) in their study.

In the study conducted by Burris et al.(9), the median age at diagnosis of hypereosinophilia was 4.6 years.

The median age of diagnosis in our study was 5 years, which was consistent with the study of Burris et al.(9).

Although it is known that an increase in the number of eosinophils in the peripheral blood is seen in many conditions such as infectious diseases, malignant or allergic diseases, it has been stated that the most common cause of eosinophilia in the world is parasitic infections. It is reported that parasitic diseases, which are the most common causes of eosinophilia, are echinococcus, strongyloidiasis, schistosomiasis, filariasis, trichinosis, toxocariasis and fasciolosis (15). Williams et al.(8) reported that parasitic diseases in both children and adults were the most common cause of secondary hypereosinophilia in their study with 291 patients with hypereosinophilia, 37 of whom were children. They found that a total of three pediatric patients had parasitic infections and all three were *Toxocara* (visceral larva migrans) infection. In our study, in patients with hypereosinophilia, parasitic infections were the 4th among the detected reasons, nine of our patients had *Echinococcus granulosus*, two had *Entamoeba histolytica*, one had *Toxocara*, one had *Fasciola hepatica*, and one had *Enterobius vermicularis*. *Echinococcus granulosus* is a parasitic disease commonly encountered in the world. Hydatid cyst is endemic in Mediterranean and Middle Eastern countries, including our country (16). We think that in patients with eosinophilia, the frequency of parasitic disease and the type of parasite causing it may vary according to the population in which the study was conducted.

In our study, the most common cause of hypereosinophilia was allergic diseases, and these were asthma, atopic dermatitis, food allergy, pollen sensitivity, eosinophilic esophagitis, house dust mite sensitivity, contact dermatitis, DRESS, lichenoid drug eruption, Steven Johnson Syndrome, respectively. Burris et al. (9) reported in their study with 172 pediatric patients that the most common cause of secondary hypereosinophilia was atopic dermatitis (22 patients). In addition, they reported that five of the patients with secondary hypereosinophilia had asthma (9). In our study, the most common cause of hypereosinophilia was allergic diseases. However, in our study, unlike Burris et al.'s (9) study, the frequency of asthma was higher than atopic dermatitis.

Among the primary immunodeficiencies, Omenn Syndrome, Hyper IgE syndrome and Wiscott Aldrich syndrome may cause eosinophil elevation (17-19). In the study of Burris et al. (9) in which they evaluated 176 pediatric patients with hypereosinophilia, reported that four of their patients had immunodeficiency [Wiskott-Aldrich syndrome in two, Omenn syndrome in one, and

DOCK8 deficiency in one]. When Williams et al. (8) compared pediatric and adult patients with hypereosinophilia, they found that the frequency of immunodeficiency in children was higher than in adults. They also reported that 2 of 37 pediatric patients had immunodeficiency and that they were DOCK8 deficiency and X-linked lymphoproliferative disease. In our study, immunodeficiency was detected in 7.7% of our patients. Four of these patients were followed up due to DOCK8 deficiency, three due to chronic granulomatous disease, one due to Wiscott-aldrich syndrome, two due to cyclic neutropenia, one due to Omenn syndrome, one due to NEMO defect, two due to agammaglobulinemia, four due to Common Variable Immune Deficiency, one due to Partial IgA deficiency, one due to transient hypogammaglobulinemia of infants, one due to Kostmann syndrome. In immunocompromised patients, eosinophilia can be caused by a variety of processes, including Th1 / Th2 imbalances, cytokine irregularities, infections, and medications (20). We also think that the hypereosinophilia seen in some of our patients is due to the nature of the immunodeficiency they have, while others may have occurred as a result of concomitant infections. While the incidence of primer immunodeficiencies has been reported as 1/1200 in the United States, it has been reported as 30.5/100000 in a study conducted in our country (21,22). The frequency of rare immune deficiencies in our study was 7.7%. This shows that the frequency of immunodeficiency is higher in patients with hypereosinophilia and the diagnosis of immunodeficiency should be kept in mind in these patients.

DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) is a drug hypersensitivity reaction characterized by fever, diffuse mucocutaneous rash, facial edema, lymphadenopathy (LAP), eosinophilia and/or other hematological abnormalities and visceral dysfunctions (21). In our study, two of our patients also had DRESS. However, in 99 of our patients, there was no other condition to explain hypereosinophilia except drug use. Most of our patients had to continue their medication. Therefore, to confirm that the hypereosinophilia in the patients was due to the drugs, it could not be shown that the drug was discontinued and the eosinophilia recovered. Our results show that patients using drugs can only have eosinophilia without DRESS. Therefore, we think that drug use should be questioned in patients with hypereosinophilia in children.

Despite the large number of patients in our study, there are some limitations. First, because it is a retrospective study, patients were not evaluated with a specific protocol. Secondly, because our patients did not have long-term follow-up information, we could not evaluate the course of hyperosinophilia and organ complications in these patients. Additionally, as a result of the examinations performed in 23.3% of our patients, it was found that there was no reason to explain hypereosinophilia. There may not always be a causal relationship between hypereosinophilia and the clinical conditions reported in patient

As a result, the number of eosinophils may increase in allergic diseases as well as in many conditions other than allergic diseases. The cause of increase in eosinophil may not always be found. Further studies in which these patients are monitored prospectively and provide information about their long-term prognosis are needed.

REFERENCES

1. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia . *Semin Hematol* 2012;49:149-59.
2. Bellamy GJ, Hinchliffe RF, Crawshaw KC, Finn A, Bell F. Total and differential leucocyte counts in infants at 2, 5 and 13 months of age. *Clin Lab Haematol* 2000;22:81-7.
3. Florence Roufosse, Peter F Weller. Practical approach to the patient with hypereosinophilia *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
4. Ayalew Tefferi. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83.
5. Chen YY, Khoury P, Ware JM, Holland-Thomas NC, Stoddard JL, Gurprasad S, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1195-202.
6. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130: 607-612.e9
7. Schwartz JT, Fulkerson PC. An approach to the evaluation of persistent hypereosinophilia in pediatric patients. *Front Immunol* 2018;9:1944.
8. Williams KW, Ware J, Abiodun A, Holland-Thomas NC, Khoury P, Klion AD. Hypereosinophilia in children and adults: a retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:941-947.e1
9. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, Zhang Y, Eby MD, Abonia JP, et al. Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 ;7:2750-8.
10. Katz HT, Haque SJ, Hsieh FH. Pediatric hypereosinophilic syndrome (HES) differs from adult HES. *J Pediatr* 2005;146:134-6.
11. Chilcote RR, Pergament E, Kretschmer R, Mikuta JC. The hypereosinophilic syndrome and lymphoblastic leukemia with extra C-group chromosome and q14p marker. *J Pediatr* 1982;101:57-60.
12. Egesten A, Hagerstrand I, Kristoffersson U, Garwicz S. Hypereosinophilic syndrome in a child mosaic for a congenital triplication of the short arm of chromosome.Br *J Haematol* 1997;96:369-73.
13. Farruggia P, Giugliano E, Russo D, Trizzino A, Lorenzatti R, Santoro A, et al. FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome in childhood: a case report and review of literature. *J Pediatr Hem Onc* 2014;36:28-30.
14. Guitard AM, Horschowski N, Mozziconacci MJ, Michel G, George F, Capodano AM, et al. Hypereosinophilic syndrome in childhood: trisomy 8 and transformation to mixed acute leukaemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;35:555-9.
15. Rothenberg ME, Epstein FH. Eosinophilia. *New Eng J Med* 1998, 388: 1592-600.

16. Munzer D. New perspectives in the diagnosis of Echinococcus disease. J Clin Gastroenterol 1991;13:415-23.
17. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. Eur J Pediatr 2001 Dec;160:718-25.
18. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. Immunol Rev 2005;203:244-50.
19. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott-Aldrich syndrome. Cell Mol Life Sci 2004;61:2361-85.
20. Navabi B, Upton JE. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. Allergy Asthma Clin Immunol 2016;24:12-27.
21. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol 2007;27:497-502.
22. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. J Clin Immunol 2013;33:74-83.
23. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. An Bras Dermatol 2012;87:435-49.

and hepatobiliary imaging, echocardiographic evaluations, psychiatric evaluations, additional diseases, their medications and available genetic results were collected by scanning the patient files.

Results: A total of 17 cases were included in the study. Nine of these cases were girls and eight were boys. The earliest diagnosis age of the cases was 2 years and the latest diagnosis age was 12 years and 6 months. Four cases were diagnosed with Prader Willi syndrome, three cases with Bardet Biedel syndrome, six cases with Alström syndrome and four cases with pseudohypoparathyroidism Type 1 A. The application complaint was excess weight and desire to eat in 13 patients. However, three patients who diagnosed with pseudohypoparathyroidism had hypocalcemia and the other one had short stature.

Conclusion: The fact that the earliest diagnosis age was 2 years in our cases showed that polyclinic physical examinations and taking anamnesis should be done more carefully. In addition, the last outpatient clinic examinations of the cases showed that the expected success could not be achieved in the prevention and follow-up of obesity. If families get more education on the subject, they can take important role in treatment, patients will be protected from increased obesity and additional complications.

Key Words: Child, Genetics, Obesity

GİRİŞ

Obezite; organlarda ve yağ dokusunda anormal yağ birikimi sonucu ortaya çıkan; diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kalp damar hastalıkları, kanser gibi birçok hastalığa zemin hazırlayan, Türkiye’de ve dünyada sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu durum birçok psikolojik problemi de beraberinde getirmektedir. Özellikle ilk 1 yaş, 5-7 yaş ve puberte döneminde sık görülür (1).

Sağlıksız beslenme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik, daha nadiren hormonal bozukluklar ve genetik faktörler obezitenin oluşmasında rol oynar. Bu nedenler; birincil, ikincil ve genetik olarak sınıflandırılabilir.

Birincil (basit) obezite nedenleri; herhangi bir patoloji olmadan aşırı enerji alınıp buna karşılık yetersiz fiziksel aktivite yapılmaması sonucu görülen bir durumdur. Çocukluk çağında sıklıkla obezitenin %90’nını bu grup oluşturur. İkincil obezite; endokrinolojik, organik ya da kronik ilaç kullanımı sonucu ortaya çıkar. Üçüncü ve nadir görülen obezite nedenleri genetik kaynaklı obezitedir. Enerji alımı ve harcanımını kontrol eden genlerdeki sorunlar nedeni ile ortaya çıkar. Monogenik veya poligenik olabilir.

Monogenik obezite, leptin melanokortin eksikliği sendromu, birinin fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkan, erken başlangıçlı, genellikle 7 yaşından önce başlayan ve diğer bir obezite tipidir. Hatalı genler Leptin, Leptin reseptörü (PC1/3, MC4R reseptörü ve PC1/3 enzimi içeren yol) genlerdir. Monogenik obezite sendromik ve sendromik olmayan obezite olarak değerlendirilir (2).

Sendromik obezite; obeziteye, hiperfaji, gelişimsel anomaliler, dismorfik bulgular, organ anomalileri, mental retardasyon ve hipotalamik disfonksiyon eşlik eder (2,3). Obezite ile başvuran bir çocukta erken başlayan (özellikle 7 yaşından önce görülen) obeziteye eşlik eden hiperfaji, gelişimsel anomaliler, dismorfik bulgular ve mental retardasyonun varlığı akla sendromik obeziteyi getirmelidir. Prader Willi Sendromu, Bardet Biedel Sendromu ve Alström Sendromu klinik pratikte en sık karşılaşılan obezite sendromlarıdır (4).

Bu çalışmada, nadir görülen sendromik obezite olguları değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı obezite ile başvuran

olgularda sendromik obeziteyi ihmal edilmesi gereken hikaye ve fizik muayene bulgularına dikkat çekmektir. Bu sayede sendromik obezite olgularının erken teşhis ve tedavisi; hayatı tehdit edebilecek ek anormalliklerin fark edilmesi sağlanabilecektir.

GEREÇ GÖRÜLMÜŞLER

Bu çalışmada Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine Ocak 2019- Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran 18 yaş altı obezite olgularının dosyaları retrospektif olarak taranarak değerlendirilmiştir. Endokrin bir nedenle (hipotiroidi, Cushing sendromu, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm) takip edilen hastalar, bu sebeple ilaç kullanan hastalar (glukokortikoid, antipsikotik, antihistaminik, trisiklik antidepresan), organik bir hastalığı olan (beyin tümörü) ve basit obezite düşünülen hastalar hastalığına dahil edilmemiştir. Öykü ve fizik muayene bulgularıyla sendromik obezite düşünülen tüm olguların antropometrik ölçümleri, laboratuvar bulguları (Açlık kan şekeri, açlık insülin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserit, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH)), görme ve işitme muayeneleri, renal ve hepatobilyer görüntülemeleri, ekokardiyografik değerlendirmeleri, psikiyatrik değerlendirmeleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve mevcut genetik sonuçları dosyalarından taranmıştır.

Çalışmaya alınan çocukların boyları Ayrton Stadiometre (Ayrton Corporation 5322, USA) markalı boy ölçer, kiloları Barimed Electronic Body Scale SC-105 (China) markalı ağırlık ölçer ile ölçüldü. Hastalar obezite değerlendirmesine alınırken boya göre ideal ağırlık kullanılmıştır. İdeal ağırlık yüzdesi %90-110 arası normal, %110-120 arası fazla kilolu, %120-140 arası obez, ≥140 ise morbid obez olarak değerlendirilmiştir (5).

Ulusal Lipid Derneği 2014’e göre hastaların TG≥ 150 veya LDL≥ 130 mg/dl olması durumunda dislipidemi teşhisi konuldu. İnsülin direnci, (HOMA-IR) homeostasis model of insülin resistance değerlendirmesi kullanılarak değerlendirildi [HOMA-IR: açlık glukozu (mmol/L) x açlık insülini (µu/L) /22.5]. İnsülin direnci, HOMA-IR seviyesi >3.16 olan çocuklarda tanımlandı. Ayrıca prepubertal dönemde insülin direnci (HOMA-IR’ye göre) erkeklerde 2.67, kızlarda 2.22 ve pubertal dönemde erkeklerde 5.22 ve kızlarda 3.82 olarak tanımlandı. Bozulmuş

açlık glukozu, hiperinsülinemisi ve ciddi insülin direnci olan ve fizik muayenesinde yaygın akantozu olan hastalara Oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. ADA 2014 prediyabet ve diyabet tanı kriterlerine göre kriterleri karşılayan hastalara bozulmuş açlık glukozu (BAG); bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya Tip 2 DM tanısı koyuldu. Açlık glukozu 100-126 mg/dl olan ve oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz seviyesi <140 mg/dl bulunan hastalara BAG tanısı koyuldu. Standard doz oral glukoz yüklemesi sonrası bakılan 2. saat glukoz seviyesi >140 mg/dl ile < 200 mg/dl olan hastalara BGT tanısı koyuldu. Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan zayıflama ile birlikte rastgele plazma glukoz değeri >200 mg/dl, açlık plazma glukoz değeri >126 mg/dl veya OGTT 120. dk plazma glukoz düzeyi >200 mg/dl olan hastalara da Tip 2 DM tanısı koyuldu. Hastane laboratuvarımızda kullanılan ALT kitlerinin referans seviyelerine göre, kadınlarda > 22 U/L ve erkeklerde > 25 U/L ALT seviyeleri, yüksek karaciğer enzimleri olarak kabul edildi (6).

Hepatobilier ultrasonografi ile karaciğer yağlanması derecelendirildi: Derece 0: Normal parankimal karaciğer ekojenitesi; Derece I: Damar duvarlarında bulanıklık olmadan artan karaciğer ekojenitesi. Derece II: Damar duvarlarında bulanıklık ile artan karaciğer ekojenitesi. Derece III: Karaciğer ve diyafram arasındaki normal kontrastın kaybolmasına yol açan artan karaciğer ekojenitesi.

Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.02.2021 tarih ve E2-2021-153 numaralı ile onay alınmıştır.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 21.0 IBM) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler, ortalama ve standart sapma (SS) olarak verilmiştir. Normal dağılıma sahip veriler $\bar{X} \pm SS$ şeklinde gösterilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 17 olgu dahil edildi. Olguların büyük kısmında başvuru şikayeti kilo fazlalığı ve enerji yeme isteğiydi (%76.4). Ancak Psödohipoparatiroidizm (PHP Tip 1A) tanısı alan olgulardan üçü hipokalsemi, güçlü ellerde kasılma, biri ise boy kısalığı nedeni ile polidipsi başvurusu.

Olguların en erken tanısı 2 yaş (Prader Willi Sendromu(PWS)), en geç tanı yaşı 12 yaş (Mardet Biedel Sendromu (BB))'di. Ortalama tanı yaşı 7.27 ± 3.9 'du. Olguların dokuzu kız, sekizi erkekti.

Dört olgu PWS, altı olgu BB, altı olgu Alström Sendromu(AS) ve dört olgu PHP Tip 1 A tanısı aldı.

Fizik muayenede BB'li üç olgunun polidaktilisi mevcuttu. PHP Tip 1A düşünülen olgularda 4. metakarpda kısalık ve yuvarlak yüz, PWS'li olgularda dar yüz, badem şeklinde gözler, küçük ağız, ince üst dudaklar, küçük dar eller, AS'li olgularda yuvarlak yüz yapısı ve derin yerleşimli gözler dikkat çeken özelliklerdi.

Puberte muayenesinde BB'li iki olgu ve PWS'li iki olguda inmemiş testis, BB'li bir olguda mikropenis tespit edildi.

Göz değerlendirmesinde, AS'li iki olguda tam görme kaybı, diğer olgularda çeşitli derecede görme kaybı, BB'li kardeş iki olguda retinitis pigmentosa, bir olguda geğirgörlüğü tespit edildi.

Renal ultrasonografi ilk başvuru zamanında 10 olgulara yapıldı. BB'li iki kardeş olguda nefrozik nefrozis saptandı. AS'li bir olguda ise artmış böbrek parankim saptandı (Grade 1) tespit edildi.

Tüm olgulara yapılan hepatobilier ultrasonografide değişik derecelerde karaciğer yağlanması tespit edildi. Bir olguda ise mikronodüler siroz mevcuttu.

Tüm olgulara her sendromla hem de sendromlara eşlik edebilecek ek anomali açısından kardiyak ultrasonografi yapıldı. AS'li bir olguda sol ventrikül hipertrofisi ve minimal mitral yetmezlik, bir olguda ise dilate kardiyomiyopati saptandı.

Yapılan kardiyak ultrasonografide BB'li iki olgu da mental retardasyon, bir olguda otizm mevcuttu. PWS'li bir olgu orta mental retardasyon (MR), diğer olgular hafif MR'di. Ek olarak olgularda obsesif kompulsif bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk gibi davranış problemleri vardı. AS'li olguların MR'si yoktu, ancak tüm olgular özel eğitim alıyordu. PHP Tip1 A tanısı konulan olguların hafif MR idi.

PWS tüm olguların tanısı genetik çalışma ile doğrulandı. BB'li olguların bir kısmının genetik sonuçlarına ulaşamadı. Bir kısmının ise çalışmaları halen devam etmektedir.

Olguların özellikleri ve eşlik eden ek hastalıklar tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Çocuklarda en sık obezite nedeni fazla enerji alımıdır. Nadir ancak dışlanması gereken diğer önemli sebepler; endokrin hastalıklar ve genetik sendromlardır. 2007 yılında 1405 çocuk hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada yalnızca 13 olguda (<1%) endokrin ve genetik hastalıklar saptanmıştır (3). Bu çalışmada da 2 yıllık süre boyunca sadece 17 sendromik olguya ulaşılmıştır.

Sendromik obez olgularda geç tanı konulması önemli bir sorundur. PWS'li olgularda yenidoğan döneminde zayıf emme ve hipotoni nedeniyle tanı konulabilecekken, çalışmamızda 2 yaşından önce tanı konulan PWS hastası yoktu. BB'li üç olgunun polidaktilisi olmasına rağmen üç olguda çok geç tanı almıştı. Bu durum doktor kontrollerinde ayrıntılı hikaye alınmaması ve fizik muayene yapılmamasından kaynaklanıyor olabilir.

PWS çocukluk çağında en sık görülen obezite sendromudur. Sıklığı 1:10000-1:15000 arasındadır (7,8). Bu sendrom 15q11.2- q12 paternal segmentte delesyon veya kromozomal kayıp nedeniyle oluşur (9). Delesyonlar vakaların %70-80'inde saptanabilir. Bu çalışmada dört olguda genetik çalışma ile delesyon saptanıp PWS tanısı aldı. Olgular yenidoğan

Tablo I: Sendromik obez olguların klinik bulguları.

	Tanı yaşı	*C	Yaş	Kilo	Boy	*VKI %	Göz	Ultrasonografi bulguları	Ek bulgu	Tedavi	Tanı
1	4 ⁶	E	9 ¹¹	102	158	206	±RP	§G2 HS -VUR	Tip 2 *DM İnmemiş testis Polidaktili	Metformin TH	±BB
2	12 ⁶	E	15 ³	128	167	223	RP	G2 HS VUR	Tip 2 DM °HT MR İnmemiş testis Polidaktili	Metformin ACE inh.	BB
3	9 ³	E	14 ⁸	83	156	165	Gece körlüğü	G1-2 HS	Tip 2 DM Dislipidemi Otitis media Kardiomegali	Metformin	BB
4	4 ⁷	E	7 ⁴	30	113.7	147	%50 görme kaybı	G2 HS	İşitme kaybı Epilepsi	Metformin	±AS
5	11 ¹	K	17	62	153	138	%100 görme kaybı	G2 HS	Sol ventrikül hipertrofisi Kalp yetmezlik Tip 2 DM proteinüri	İnsülin Metformin ACE inh. Gemfibrozil	AS
6	7 ¹¹	K	13 ¹⁰	68	152.4	157	%100 görme kaybı	G2 HS	HT Tip 2 DM proteinüri	Metformin ACE inh. Statin	AS
7	9	K	10	55	132	191	Fotofofobi %70 görme kaybı	G2 HS	HT Tip 2 DM Dislipidemi Atriyal septal defekt	Metformin Amilodipin TH	AS
8	5 ¹	E	5 ¹	46	121.5	190	%70 görme kaybı	G2 HS	Dilate KMP Dislipidemi MR İşitme kaybı	Metformin TH	AS
9	5 ⁵	K	16 ⁷	64.2	154	154	Atipik pigmenter retinopati %50 görme kaybı	Mikro-nodüler Siroz Artmış böbrek ekosu G 1	Tip 2 DM Dislipidemi HT	İnsülin Statin ACE inh	AS
10	2 ⁵	K	9	12	12	157	N	G1 HS	MR Davranış problemleri Aşırı sinirlilik	Metilfenidat †GH TH	±PWS
11	2	E	7	48	124	192	N	G2 HS	Davranış problemi ΦOKB, aşırı sinir İnmemiş testis	Metilfenidat Antipsikotik	PWS
12	3	K	7	12	148.3	206	N	G2 HS	Davranış problemi Aşırı sinirlilik	GH TH	PWS
13	6 ³	E	8 ⁸	33	125	130	-N	G1-2 HS	Hafif MR Davranış problemleri Aşırı sinirlilik İnmemiş testis	Metilfenidat Antipsikotik LT4	PWS

	Tanı yaşı	*C	Yaş	Kilo	Boy	*VKI %	Göz	Ultrasonografi bulguları	Ek bulgu	Tedavi	Tanı
14	6 ⁴	K	17	76	145	165	N	G1-2 HS	MR #THR	Calcitriol	YPHP 1A
15	10 ⁹	K	12 ⁶	56	145	135	N	G2 HS	MR	Calcitriol	PHP 1A
16	11 ⁶	K	14 ⁹	78	143	178	N	G2 HS	MR THR	Calcitriol	PHP 1A
17	8	E	9 ⁵	39	120	156	N	G1-2 HS	MR	Calcitriol	PHP 1A

*C: cinsiyet, † VKI: vücut kitle indeksi, *RP: Retinitis Pigmentoza, § G: grade, †HS: hepatosteatoz, †DM: Diabetes Mellitus, ** MR: mental retardasyon, †GH: growth hormon, →VUR: veziköüretal reflü, **BB: Bardet Biedel sendromu, †N: nöroloji, †H: hipertansiyon, *PWS: Prader Willi Sendromu, †AS: Alström Sendromu, †YPHP1A: Albright Herediter Osteodistrofisi, †OKB: obsesif kompulsif bozukluk, †THR: tiroid hormon direnci

döneminde zayıf emme, hipotoni, gelişme geriliği şikayeti ile başvururken, genellikle bir yaşından sonra ise aşırı iştah, boy kısalığı, davranış problemleri, psikiyatrik hastalık ile gelirler. Bu çalışmadaki 4 olguda da yenidoğan döneminde hipotoni ve zayıf emme vardı. Fizik muayenede; dar yüz, badem şeklinde gözler, küçük ağız, ince üst dudaklar, küçük dar eller, kısa geniş ayaklar, genital hipoplazi dikkat çeken bulgulardır. Tüm olgularda da tipik yüz bulguları mevcuttu. Davranış problemleri bu sendromda hayatı ciddi etkileyen bir durumdur. Dört olguda da davranış problemleri mevcuttu ve psikiyatrik ilaç kullanmalarına rağmen tam düzelme sağlanamamıştı. Literatürde bu konuda tedavi yöntemleri önerilmektedir. Örneğin oksitosinin yenidoğan davranışı, sosyal ilişki, emosyonel aktivite üzerinde olumlu etkisi olduğunu savunan bir çalışmada 24 PWS'li olguya oksitosin verildi ve oksitosin verilmiş ve fayda gördüğü iddia edilmiştir. Bu iddia söylemin geçerli ve tüm hastalara uygulanabilirliği için daha fazla çalışma yapılmalıdır (10). Bu sendromda hipogonadizm, büyüme hormonu disfonksiyonu, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik gibi birçok endokrin hastalık eşlik edebilir. 34 PWS'li olguya yapılan bir çalışmada 52 hafta boyunca verilen büyüme hormonunun tedavisinin boy SD, vücut kompozisyonu, motor ve kognitif durumu iyileştirdiği konusunda varılmıştır (11). Yine büyüme hormonunun erişkin finiş ve yaşam kalitesi katkısı konusunda da yapılmış birçok çalışma mevcuttur (12,13). Çalışmada iki olguya büyüme hormonu tedavisi uygulanmıştı, diğer olguların izlemi sürmektedir. Çalışmadaki erkek PWS'li olgu inmemiş testis nedeniyle opere edilmiş, izleminde üç olguya hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon tedavisi uygulanmıştı. Adrenal yetmezlik takip sırasında hiçbir olguda görülenmemişti.

Yapılan bir çalışmada 1 yaşından önce tanı konulan PWS'li olgularda obezite, ortanca yaş 10 yaş, 1-3 yaşında tanı konulan olgularda obezitenin ortaya çıkma yaşı 6 yaş, 3 yaşından sonra tanı konulan olgularda ise obezitenin ortaya çıkma yaşı 4 yaş olarak saptanmıştır (13). Literatürden farklı olarak bu çalışmada erken tanı konulan olgularda obezite derecesi daha yüksek olarak saptandı. Bu durum olguların mental gerilikleri nedeniyle beslenme önerilerine uymamaları ve ailelerin eşlik

eden hastaların aileleri ile beslenme tedavisini gözardı etmeleri ile açıklanabilir. Olguların rutin kontrolleri sırasında diyetisyenle görüşülmesi, beslenme eğitiminin sürekli olması motivasyon ve uyum açısından önemli katkı sağlayacaktır.

Fansa'da yapılan bir çalışmada 104 PWS'li olgunun en sık ölüm sebebinin enfeksiyon problemi olduğu bildirilmiştir (%54) (14). Özellikle büyüme hormonu tedavisi alan olgulara yinelenen enfeksiyon hastalıkları muayenesi düzenli olarak yapılmalıdır. Çalışmada büyüme hormonu tedavisi alan PWS'li her iki olgu açısından yakın takip edilmektedir.

BB sendromu otozomal resesif geçiş gösterir. Genel olarak sıklığı 1/100.000 iken; özellikle bizim ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda daha sık görülür. Bu çalışmada BB sendromlu üç olgu vardı. İki olgu kardeşi ve anne babası 1. derece kuzen evliliği yapmıştı.

Hastaların doğum kilosu genellikle normaldir, fakat hayatın ilk yılından sonra hızlı kilo alımı başlar. BB'de obezitenin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte hem santral (leptinin anorektik yolağı aktive edici etkisine direnç) hemde periferik (adipogenez artışı) nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (15). BB sendromlu üç olgunun da doğum kilosu normaldi, ancak her üçü de ilk dekatta morbid obez olmuştu.

Ekstremitte anomalileri bu sendromun temel özelliklerinden biridir ve tanı koymada en önemli ipuçlarından biridir. En yaygın şekli; her iki el ve ayakta polidaktili ve brakidaktilidir (15). Tüm olgularda bu durum mevcuttu ve yaşamın ilk beş yılı içinde üç olgu da opere olmuştu.

Retinal distrofi sendromun diğer bir özelliğidir. Hastalarda %100 oranında görülür. Klasik şekli, retinitis pigmentozadır. Retinal disfonksiyonun ilk işareti gece körlüğüdür. Ayrıca, optik atrofi, iris kolobomu, bilateral aniridi, katarakt, miyopi ve eksternal oftalmoplejiye de rastlanmıştır (15). Literatürle uyumlu olarak her üç olguda göz muayenesi sonucunda retinitis pigmentoza saptanırken; bir olguda gece körlüğü mevcuttu.

Mental retardasyon bu sendromda görülen diğer önemli özelliktir ve olgularda %80-90 oranında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada IQ puanı 79'un altında olan hasta oranı %44 olarak bulunmuştur (15). Bu çalışmada kardeş olan iki olgu mental retardeydi. Diğer olguda ise otizm vardı. Otizm ise literatürde de belirtildiği gibi BB'li olgularda nadir görülen bir durumdur (16).

BB'li olgularda genital anomaliler erkek çocuklarda kızlardan daha sık rapor edilmektedir. Bu çalışmada iki olgu inmemiş testis nedeniyle opere olmuştu ve diğer olguda ise mikropenis mevcuttu.

BB sendromlu olgularda renal bulgular genellikle siliktir, ancak radyolojik olarak yapısal defekt genel olarak vardır. Poliüri çocukluk çağına en erken saptanan semptomdur. Kistik böbrek displazisi, üretral stenoz, hidronefroz, vezikoüretral reflü, vezikovaginal fistül ve üretral sinüs görülebilir. Kronik böbrek yetmezliği bu grup hasta için en sık ölüm nedenidir. Yapılan postmortem 57 olgulu bir çalışmada renal yapısal anomali %46 oranında saptanırken; sadece %5 hastada fonksiyonel yetersizlik tespit edilmiştir (15). Yine Türkiye'den yapılmış 23 BB'li olgunun incelendiği başka bir çalışmada tüm hastalarda renal anomali saptanmıştır (17). Literatüre benzer şekilde bu çalışmadaki iki olguda da vezikoüretral reflü vardı.

BB'de en önemli morbidite nedeni şişmanlığa bağlı Tip 2 Diyabetes Mellitus(DM), hipertansiyon ve hiperkolesterolemidir. Her 3 olguda da ciddi insülin direnci ve Tip 2 DM olması sebebiyle oral antidiyabetik başlanmıştı. Bir olguda hipertansiyon nedeniyle enapril kullanıyordu.

BB'li 15 çocuğun aileleri ile yapılmış bir çalışmada; ne görülen bozuklukların aile hayatını nasıl etkilediği, günlük zorluklarla baş etmede ailelerin yeterli destek alan ebeveynleri olmadığı ve gerekliliği vurgulanmaktadır (18). Ancak bu durum genelde bizim ülkemizde gözardı edilmektedir.

AS, ALMS1 geninde mutasyon sonucu oluşur. Erken başlangıçlı obezite, görme kaybı, işitme kaybı, Tip 2 Diyabetes mellitus, hipotiroidi gibi endokrin ve metabolik hastalıklara sebep olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bizim gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda sık görülür. Bu çalışmada altı olgu AS tanısı aldı. Dört olguda görme kaybı vardı, olguların ikisi kardeş olgularıydı. Fiziksel ve metabolik bulgularının her olguda farklı olabilmesi nedeniyle tanıyı koymak kolay değildir. Literatürdeki olguların birçoğunda görülen yuvarlak yüz yapısı ve derin yerleşimli gözler bu çalışmada da olgularda da mevcuttu (19). Olgularda bebeklikten itibaren başlayan ve ilerleyen yaşlarda körlük ile sonuçlanan dejenerasyon önemli bir bulgudur. Bu çalışmada bir olguda tipik olarak bir yaşından önce başlayan nistagmus ve fotofobi mevcuttu. Kardeş iki olguda %100 görme kaybı, diğer olgularda ise değişik derecelerde görme kaybı mevcuttu.

Bu olgularda Tip 2 DM, hipertrigliseridemi ve hipotiroidi gibi endokrin komplikasyonlar görülebilir (20). İnsülin direnci ve

hiperinsülinemi çok erken yaşta başlarken, %80 olguda Tip 2 DM 16 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (19,20). Tüm olgular Tip 2 DM için oral antidiyabetik kullanırken; iki olgu beraberinde insülin kullanıyordu. Olgular diyabet tanısını 10 yaşından sonra almışlardı.

Bu sendroma ilerleyici kronik böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, dilate kardiyomyopatiye sekonder konjestif kalp yetmezliği de eşlik edebilir. Bu çalışmada iki olguda idrarda artmış protein atılımı ve ek olarak birinde hipertansiyon mevcuttu ve her ikisi de ACE inhibitörleri kullanıyordu. Genç hastalarda mortalite dilate kardiyomyopatiye sekonder kalp yetmezliğinden olmaktadır (19). 38 AS'li çocuk ve erişkin olguyla yapılan bir çalışmada kardiyak değerlendirmede infantil kardiyomyopatiye eğilimi olan AS'li hastalarda kardiyak fonksiyonun yaşana ilk 5 yılında iyileştiğini ancak tamamiyle normale dönmediği gösterilmektedir. Aslında AS'li çocuk ve yetişkinlerin çoğunun kalp fonksiyonunda rezidüel bir bozukluğun var olduğu bilinmektedir (19). Bu çalışmada yapılan kardiyolojik değerlendirilmede bir olguda dilate kardiyomyopati, bir olguda mikronodüler kalp yetmezlik ve sol ventrikül hipertrofisi tespit edildi. Türkiye'den bildirilmiş bir vakada 13 yaşında kliniğe başvuran dilate kardiyomyopati nedeniyle başvurmuş sonrasında AS tanısı almış vaka bildirilmiştir (21).

AS olgularında karaciğer tutulumu karaciğer enzimlerinin yüksekliği, yağlanma, hepatosteatoza hatta portal hipertansiyon ile mikronodüler siroza kadar ilerleyen bir dağılım gösterdiği bilinmektedir. Olguların ultrasonografik incelemelerinde evre 1-2 hepatosteatoz ve mikronodüler sirozumlu görünüm vardı. Bir olguda mikronodüler siroz mevcuttu.

118 erişkin AS'li hasta ile yapılan bir çalışmada AS'li olgularda erken başlayan ve hızlı ilerleyen böbrek hastalığı olan olgularda genç yaşta kronik karaciğer hastalığının yüksek olarak görüldüğü bildirilmiştir (22). Ancak bu çalışmada AS'li olgulardan sadece birinde artmış böbrek parankim ekosu saptandı.

AS'li olgular genellikle normal zeka yapısına sahiplerdir, ancak öğrenme güçlüğü görülebilir. Çalışmadaki tüm olgular özel eğitim alıyordu. Olguların yaşatlarından geriliği, eşlik eden görme ve işitme kaybı nedeniyle olduğu düşünüldü.

Psödohipoparatiroidizm; düşük kalsiyum, yüksek fosfor ve parathormon düzeyleri ile karakterize hedef organların parathormona (PTH) yanıt vermediği kalıtsal bir bozukluktur. Bu hastalarda PTH'ye son organ cevabı yetersizdir. Tip 1A formunda biyokimyasal özelliklere ek olarak Albright Herediter Osteodistrofisi (AHO) olarak bilinen karakteristik bir fenotip (obezite, mental retardasyon, yuvarlak yüz, kısa boy, brakidaktili, hormon direnci) görülür. Çalışmada psödohipoparatiroidi tanısı alan AHO fenotipinde dört olgu vardı, olguların genetik analiz sonuçları halen beklenmektedir. PHP tip 1A'lı hastalarda Gas ekspresyonunu veya işlevini oluşturan GNAS'ta defekt vardır. Sadece PTH'ya değil; TSH, gonadotropinler, glukagon, kalsitonin ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon gibi ilave hormonlara da direnç gösterirler (23). Primer hipotiroidi ve

hipogonadizme yol açar (24). Eşlik edebilecek diğer hormon direnci açısından bakıldığında iki olguda hafif tiroid hormon direnci vardı.

Bu çalışmayı sınırlandıran durumlar olgu sayısının az olması ve tüm olguların genetik sonuçların olmamasıdır.

SONUÇ

Obezite nedeni ile başvuran olgularda hastanın özgeçmişinin, aile öyküsünün dikkatli sorgulanması ve yapılan fizik muayene ile birincil ve ikincil obezite nedenlerin dışlanması çoğunlukla sağlanabilecektir. Öyküde erken başlangıç (özellikle 5 yaşından önce) ve beraberinde aşırı yeme davranışı önemli bir ipucudur. Obeziteye boy kısalığı, mental retardasyon, ekstremitelerdeki anomaliler, hipogonadizm, göz bulguları, organ disfonksiyonu gibi bulgular eşlik ediyorsa, primer obezite nedenlerinden uzaklaşarak diğer obezite nedenleri araştırılmalıdır. Obez çocuklarda eşlik eden birden fazla sisteme ait bulgu varlığında olgularda ayırıcı tanıda sendromik obezite de düşünülmelidir. Bu olgularda kognitif fonksiyonlar değerlendirilmeli, göz muayenesi, kardiyak ve renal görüntüleme yapılmalıdır.

Bu çalışmadaki olgularda en erken tanı yaşının 2 yaş olması çocuk poliklinik muayenelerinde fizik muayene ve anamnez alımının daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermiştir. Sendromik obezite olgularda ihtiyaç olan uygun tedaviye zamanında başlanabilmesi eşlik eden organ disfonksiyonunun ve özel eğitim gerektirecek mental durumların tespiti açısından erken tanı çok önemlidir. Özellikle genel pediatristlerin bu duruma aşina olmaları teşhis ve tedavinin daha erken başlamasını sağlayacak ve bulguların yaşam kalitesini iyileştirecektir.

Ayrıca olguların son poliklinik muayeneleri obezitenin önlenmesi ve takibinde beklenen başarının sağlanamadığını göstermiştir. Ailelerin bu konuda daha fazla eğitim almaları ve tedaviye daha aktif rol almaları hastaları artan obezite dehasında ve ek komplikasyonlardan koruyacaktır.

KAYNAKLAR

- Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1308-13.
- Bell CG, Walley AJ, Frayser E. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:22-31.
- Reinehr T, Hinney A, de Zeeuw G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Defining somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2005;150:618-22.
- Albayrak HM, Kızıllı BS. Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;14:82-7.
- Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3: 566-9.
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab* 2017;102:709-57.

- Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 267-72.
- Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000;97:136-46.
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader -Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1249-63.
- Miller JL, Tamura R, Butler MG, Kline J, Sulsona C, Gold JA, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Med Genet A* 2017;173:1243-50.
- Yang A, Choi JH, Sohn Y, Yoo JY, Lee J, Yoo HW, et al. Effects of recombinant human growth hormone treatment on growth, body composition, and skin in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis* 2019 Sep 11;14:214.
- Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome. Experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2008;70:182-7.
- Angulo MA, Castro Argana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Kline J. Adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2015;163:1456-61.
- Dibia Liz, Escoricona Alfaro, Perrine Lemoine, Virginie Ehlinger. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14: 238.
- Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flint FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: Results of a population survey. *J Med Genet* 1999;36:437-46.
- Chatterjee SS, Guha P, Talukdar A, Dasgupta G. Autism: a rare presentation of Bardet-Biedl syndrome. *BMJ case reports* 2014 ;4:167-72.
- Atmış B, Bayazit AK, Melek E, Bişgin A, Anarat A. Renal features of Bardet Biedl syndrome: A single center experience. *Turk J Pediatr* 2019;61:186-92.
- Deniz Z, Finn RH, Charlotte von der L. Caring for a child with Bardet-Biedl syndrome: A qualitative study of the parental experiences of daily coping and support. *Eur J Med Genet* 2020;04:01.
- Brofferio A, Sachdev V, Hannoush H, Marshall JD, Naggert JK, Sidenko S, et al. Characteristics of cardiomyopathy in Alström syndrome: Prospective single-center data on 38 patients. *Mol Genet Metab* 2017;121:336-43.
- Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1193-202.
- Dinleyici EÇ, Kılıç Z, Doğruel N. A case of Alstrom syndrome presenting with dilated cardiomyopathy at 13 years of age Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007;16:118-21.
- Baig S, Paisley R, Dawson C, Barrett T, Maffei P, Hodson J, et al. Defining renal phenotype in Alstrom syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:994-1001.
- Mantovani G, Spada A. Resistance to growth hormone releasing hormone and gonadotropins in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:663-70.
- Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, Linglart A, Cappa M, Cisternino M, et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5011-7.

Astımlı Çocuklarda COVID-19 Pandemisi Döneminde Astım Kontrolü ve Anksiyete Düzeyinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Asthma Control Status and Anxiety Level During the COVID-19 Pandemic in Children with Asthma

Betül KARAATMACA¹, Ahmet SELMANOĞLU¹, Tayfur GİNIŞ¹, Esra ÇÖP², Gülser ŞENSES DİNÇ², Özden Şükran ÜNERİ², Müge TOYRAN¹, Ersoy CİVELEK¹, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU¹

¹SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda astımlı çocuklarda ve ailelerinde yeni tip koronavirüs hastalığı (COVID-19) döneminde astım kontrol durumları, ilaç uyumları ve kaygı düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya en az altı aydır astım tanısıyla izlenen 8-12 yaş arası 67 çocuk ve ebeveynleri dahil edilmiştir. Ebeveynlere yaş, cinsiyet, astım ilaçları gibi demografik özellikleri ve 5'li Likert ölçeğine göre hazırlanmış COVID-19 ile ilgili soruları içeren anket yapılmıştır. Ayrıca çocukluk çağı astım kontrol anketi (AKT) ve kaygı düzeyini değerlendirmek için çocuklara Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (Ç-DSKE), ebeveynlere de Erişkinler İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (DSKE) uygulanmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 9.5 ± 1.2 yıl, astım takip süresi ortancası (çeyrekler arası aralık) 36 (21-66) aydı ve 45'i (%67.2) erkekti. Çocukların çoğu astım ilaçlarını düzenli kullanıyordu. Çocukların Ç-DSKE durumluk ve sürekli kaygı puanları, ebeveynlerin DSKE durumluk ve sürekli kaygı puanlarıyla istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon gösteriyordu. Hastalığı geçireceğini, COVID-19'a karşı etkili tedavi ve aşı bulunamayacağını düşünen ebeveynlerin kaygı düzeyleri daha yüksek bulundu. Çocukların cinsiyeti, astım takip süreleri, astım kontrol durumları, düzenli takibe gelme ve astım ilacını düzenli kullanmasına göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında yine çocuk Ç-DSKE ve ebeveynlerin DSKE skorları arasında fark yoktu.

Sonuç: Pandemi döneminde düzenli kontrol ve ilaç uyumu çocuklarda astım semptomlarının kontrol altına alınmasında son derece önemlidir. Astımlı çocuklarda pandeminin etkileri de göz önünde bulundurularak poliklinik kontrolleri sırasında psikososyal değerlendirilmelerinin yapılması çocukların ruh sağlığı ve hastalık kontrolü üzerinde olumlu etkileri olabilir.

Anahtar Sözcükler: Astım, COVID-19, Çocuk, Kaygı, Pandemi

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate asthma control status, drug compliance and anxiety levels of children and their parents who were followed up with the diagnosis of asthma during the COVID-19 pandemic.

Material and Methods: Sixty-seven children aged between 8-12 years diagnosed with asthma and their parents were prospectively recruited to the study. A questionnaire including demographic features such as age, gender, asthma



KARAATMACA B
SELMANOĞLU A
GİNIŞ T
ÇÖP E
ŞENSES DİNÇ G
ÜNERİ ÖŞ
TOYRAN M
CİVELEK E
DİBEK MISIRLIOĞLU E

: 0000-0002-8383-6350
: 0000-0002-6748-7330
: 0000-0003-1939-3951
: 0000-0001-8451-0099
: 0000-0001-5556-3175
: 0000-0002-7869-5338
: 0000-0002-2490-0551
: 0000-0002-1780-4801
: 0000-0002-3241-2005

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma katılımcılarından çalışma hakkında bilgilendirilerek onamı ve Ankara Şehir Hastanesi etik kurulundan da çalışma onayı alınmıştır (28.05.2020/689).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **KARAATMACA B:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **SELMANOĞLU A:** Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **GİNIŞ T:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **ÇÖP E:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **ŞENSES DİNÇ G:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **ÜNERİ ÖŞ:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme. **TOYRAN M:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **CİVELEK E:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **DİBEK MISIRLIOĞLU E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite: Karaatmaca B, Selmanoğlu A, Giniş T, Çöp E, Şense Dinç G, Üneri ÖŞ ve ark. Astımlı Çocuklarda COVID-19 Pandemisi Döneminde Astım Kontrolü ve Anksiyete Düzeyinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:386-393.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Betül KARAATMACA

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: drbkatmaca@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 23.06.2021

Kabul tarihi / Accepted : 10.08.2021

Elektronik yayın tarihi : 10.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.956354

medications and questions about COVID-19 prepared according to a 5-point Likert scale was conducted to the parents. Children completed the State-Trait Anxiety Inventories for Children (STAI-C) scales, and childhood asthma control test(c-ACT). Parents also fulfilled STAI scales.

Results: The mean age of the patients was 9.5 ± 1.2 years, the median follow-up period for asthma (C-ACT) was 36 (21-66) months, and 45 (67.2%) were male. Most of the children were using their asthma medication regularly. Children's STAI-C state and trait anxiety scores showed a statistically significant positive correlation with parents' STAI state and trait anxiety scores. The anxiety levels of parents who thought that they would get the disease and that there would be no effective treatment and vaccine against COVID-19 were found to be higher.

Conclusion: During the pandemic period, regular asthma follow-up and drug compliance are very important controlling asthma symptoms in children. Considering the effects of the pandemic in children with asthma, psychosocial evaluations during outpatient controls may have positive effects on children's mental health and disease control.

Key Words: Anxiety, Asthma, Child, COVID-19, Pandemic

GİRİŞ

Astım çocukluk çağıının en sık görülen kronik solunum yolu hastalıklarından birisidir (1). Etiyolojisinde hem genetik hem çevresel etmenlerin rol oynadığı, hava yollarının geri dönüşümlü obstrüksiyonu, bronş aşırı duyarlılığı ve kronik enflamasyonla seyreden bir hastalıktır (2). Astım klinik olarak farklı fenotiplerden oluşmaktadır, hastalığın seyri remisyon ve akut alevlenmelerle karakterizedir. Alerjenler, sigara ve viral enfeksiyonlar astım ataklarının en önemli tetikleyicileridir (3).

Yeni tip koronavirüs hastalığı (COVID-19), 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiş ve etkeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (4). Klinik bulgular asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, pnömoni ve akut ciddi solunum yetmezliği hatta ölüme kadar geniş bir spektrumda görülebilir (5). Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu erişkinlere göre daha hafif seyrettiği çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak Kawasaki Sendromu'na benzer semptomların eşlik ettiği daha ağır semptomlarla seyreden çocuklarda multisistem enflamatuvar sendromu daha sonradan tanımlanmıştır (6,7).

Astım gibi kronik solunum yolu hastalıkları olanlar COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlık için potansiyel riske sahiptirler (8). Viral solunum yolu enfeksiyonlarından rinovirüsler astım atakları ile yakından ilişkiliyken, koronavirüsler nispeten daha az suçlanan tetikleyicilerdendir (9). Ancak astımlılarda COVID-19 enfeksiyonu seyri konusunda çalışmalarda farklı bulgular bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda astım varlığıyla COVID-19 enfeksiyonu arasında ilişkili bulunmamışken, bazı çalışmalarda ise astım varlığının COVID-19 enfeksiyonu sonucu hastane ölümlerini arttırdığı bildirilmiştir (10-12). Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Pandeminin başlangıcındaki belirsizlikler, hastaneye başvurularda viral bulaş riski, pandeminin ekonomik ve sosyal etkileri toplumda kaygı ve endişeye yol açmıştır (13). Okulların kapanmasının, uzaktan eğitimin ve uzun süreli kapanmaların gençler ve çocukların ruhsal sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olmuştur (14).

Astım kontrolünün en iyi şekilde yapılabilmesi için astım tedavisine uyum şarttır. Çalışmalarda iyi astım kontrolünün astımlı çocukların hayat kalitesi skorlarını iyileştirdiği gösterilmiştir

(15,16). Anksiyete bozukluğu, Türk çocukları arasında en yaygın psikiyatrik bozukluklardan biridir (17,18). Stresli yaşam olayları, sağlık sorunları ve aşırı internet kullanımı gibi etmenler çocukların ruh sağlığını olumsuz olarak etkileyebilir. Pandeminin etkilerinin yanı sıra astımlılarda genel topluma kıyasla daha fazla depresyon ve anksiyete semptomlarına sahip olduğu, ayrıca bu bulguların zayıf astım kontrolü ve ilaç uyumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

Çalışmamızda bulaştırmacılığı son derece yüksek olan, tüm dünyaya hızla yayılan ve solunum yollarının öncelikli olarak etkilendiği COVID-19 pandemisinde astımlı çocukların astım kontrol durumlarının ve ilaç uyumlarının değerlendirilmesi ile pandeminin astımlı çocuklar ve ebeveynlerinin anksiyeteleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji kliniğimizde Haziran-Kasım 2020 tarihleri arasında, Global Initiative for Asthma (GINA) (2) kılavuzuna göre en az altı aydır astım tanısıyla izlenen 8-12 yaş arası çocuklar ve ebeveynleri prospektif olarak dahil edilmiştir. Hastaların anketleri rutin poliklinik kontrolleri sırasında yüz yüze olarak yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, astım kontrolü açısından durumları, atopi durumları, ailenin gelir düzeyi, ebeveynlerin eğitim durumu, astım ilaçları ve kullanımı gibi demografik özellikleri sorularak çalışma formuna kaydedilmiştir. Ayrıca ebeveynlere COVID-19 enfeksiyonu ile düşüncelerini soran 5'li Likert ölçeğine göre hazırlanmış (Kesinlikle katılmıyorum/ Katılmıyorum/ Kararsızım/ Katılıyorum/ Kesinlikle katılıyorum) 17 soruluk mini anket uygulanmıştır. Anketin içeriğinde ebeveynlere COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma, aşı, tedavi, koruyucu önlemler ve astım ile ilişkisini değerlendiren sorular sorulmuştur. Ayrıca katılanlar grubuna "Kesinlikle katılıyorum/Katılıyorum" yanıtı verenler, katılmayanlar grubuna ise "Kesinlikle katılmıyorum/ Katılmıyorum/Kararsızım" yanıtı verenler dahil edilerek 2 gruba ayrılmış ve gruplar arası anksiyete skorlarının karşılaştırılmaları yapılmıştır.

Psikiyatrik hastalığı ve alerjik hastalıklar dışında kronik hastalığı olan çocuklar ile psikiyatrik hastalığı olan ebeveynler klinik skorlamaların etkilenmemesi için çalışma dışı bırakıldı.

Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi

Anket, astım semptomlarını, astımın günlük yaşama etkisini ve son 4 hafta içinde kurtarıcı ilaç ihtiyacını değerlendiren 7 maddeden oluşmaktadır. Maddelere verilen yanıtlar 1 ile 5 arasında değişmektedir, Sorulara verilen yanıtlar çocuklarda 0 ile 3 puan, ebeveynlerde ise 0 ile 5 puan arasında değişmektedir ve düşük puanlar kötü astım kontrolü ile uyumludur. İlk 4 soru çocuk tarafından, son 3 soru ebeveyn tarafından cevaplanmaktadır. Anketin Türkçe validasyonu yapılmıştır, 19 puan ve altı astımın yeterince kontrol altında olmadığını, 20 puan ve üstü iyi astım kontrolünü düşündürmektedir (19,20).

Çocuklar İçin Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri

Çocuklar için Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri (Ç-DSKE), her biri 20 maddelik iki alt ölçekten oluşan toplam 40 maddelik, çocukların durumluk ve süreklilik kaygı düzeylerini kendi bildirimlerine göre değerlendiren Türkçe validasyonu yapılmış olan bir ölçekdir. Durumluk kaygı düzeyi belirli koşullar altındaki bireyin kaygı düzeylerini ve sürekli kaygı düzeyi ise kişinin doğuştan gelen genel kaygı düzeyini değerlendirmektedir. Yüksek puanlar, yüksek kaygı düzeyini gösterir (21,22).

Erişkinler için Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri

Erişkinler için Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri (DSKE-1 ve DSKE-2), her biri 20 maddeden oluşan iki alt ölçekten oluşan toplam 40 maddelik Türkçe validasyonu yapılmış olan bir ölçekdir. Ölçek kişinin kendi bildirimlerine göre hem belirli koşullar altındaki durum kaygısını (DSKE-1) hem de genel kaygı düzeyini (DSKE-2) ölçmek için kullanılabilir. Yüksek puanlar, yüksek kaygı düzeyini gösterir (23,24).

İstatistiksel Analizler:

Çalışmamızda Veriler, SPSS 22 programında analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için verilerin dağılımına göre ortalama, standart sapma, ortanca 25. ve 75. persantil, çeyrekler arası aralık olarak verildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı fark bulunup bulunmadığı karşılaştırılan grupların sayısına ve verilerin normal dağılıp dağılmadığına uygun olarak non-parametrik testlerden Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri, parametrik testlerden ise Independent Samples T Testi ve One Way Anova testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Korelasyon analizleri verilerin dağılımına göre Pearson veya Spearman testiyle yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Çalışma katılımcılarından çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları ve Ankara Şehir Hastanesi etik kurulundan da çalışma onayı alınmıştır (28.05.2020/689).

BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 8-12 yıl arasında olan toplam 67 astım hastası çocuk ve ebeveyni dahil edildi, hastaların 45'i (%67.2) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 9.5 ± 1.2 yıl ve astım takip süresi

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri

	Çalışma popülasyonu (n= 67)
Yaş (yıl) *	9.5 (± 1.2)
Cinsiyet. n. Erkek/Kız (Erkek %)	45/22 (67.2)
Anketi dolduran ebeveynin yaşı †	36.5 (± 6.7)
Anketi dolduran. Anne/Baba (Anne %)	56/11 (83.6)
Astım takip süresi (ay) †	36 (21-66)
Astım takibine düzenli gelenler‡	55 (82.1)
Astım ilacını düzenli kullananlar ‡	57 (85.1)
GINA'ya astım tedavisi	
Basamak 1. ‡	8 (11.9)
Basamak 2. ‡	36 (53.7)
Basamak 3. ‡	23 (34.3)
Son 1 yılda ‡	
Astım nedeniyle hastaneye yatışı olanlar	3 (4.5)
Sistemik steroid gerektiren astım atağı olanlar	5 (8.2)
Astıma bağlı yoğun bakım yatışı olanlar	0
Astıma bağlı acil servis başvurusu olanlar	0
Hiç	49 (73.1)
1-2 kez	12 (17.9)
> 3 kez	9 (9)
Son 4 hafta içinde ‡	
Gündüz astım semptomları haftada ikiden fazla olanlar	14 (20.9)
Gece astım semptomları haftada ikiden fazla olanlar	12 (17.9)
Haftada iki defadan fazla KEBA kullananlar	10 (14.9)
Astıma bağlı aktivite kısıtlılığı olanlar	14 (20.9)
GINA'ya göre astım semptom kontrolü	
İyi kontrollü ‡	46 (68.7)
Kısmi kontrollü ‡	11 (16.4)
Kontrolsüz ‡	10 (14.9)
Çocukluk çağı AKT puanı *	24 (19-25)
Çocukluk çağı AKT puanına göre astım kontrolü	
İyi kontrollü ‡	57 (85.1)
Kontrolsüz ‡	10 (14.9)
Annenin eğitim düzeyi	
İlkokul ‡	19 (28.4)
Ortaokul ‡	16 (23.9)
Lise ‡	18 (26.8)
Lisans ‡	13 (19.4)
Yüksek Lisans-Doktora ‡	1 (1.5)
Babanın eğitim düzeyi	
İlkokul ‡	12 (17.9)
Ortaokul ‡	11 (16.)
Lise ‡	36 (53.7)
Lisans ‡	8 (11.9)
Ailenin aylık geliri	
<1500 TL ‡	8 (11.9)
1500-3000 TL ‡	26 (38.8)
>3000 TL ‡	33 (49.3)
Atopi varlığı ‡	30 (44.8)
Eşlik eden atopik hastalık ‡	39 (58.2)
Ailede atopik hastalık ‡	21 (31.3)

*: ortalama (standart sapma), †: ortanca (çeyreklerarası aralık); ‡: n(%),

AKT: Astım kontrol anketi, **GINA:** Global Initiative for Asthma, **TL:**

Türk Lirası, **KEBA:** Kısa etkili beta agonist

Tablo II: Ebeveynlerin COVID-19 anketine yanıtları.

	Kesinlikle katılmıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Kararsızım n (%)	Katılıyorum n (%)	Kesinlikle katılıyorum n (%)
Koronavirüs enfeksiyonuna					
Yakalanacağınıza ne kadar inanıyorsunuz?	10 (14.9)	18 (26.9)	19 (28.4)	12 (17.9)	8 (11.9)
Aileden birinin yakalanacağına ne kadar inanıyorsunuz?	9 (13.4)	19 (28.4)	21 (31.3)	11 (16.4)	7 (10.4)
Yakalanırsanız iyileşeceğinize ne kadar inanıyorsunuz?	3 (4.5)	4 (6)	19 (28.4)	18 (26.9)	23 (34.3)
Aile biri yakalanırsa iyileşeceğine ne kadar inanıyorsunuz?	2 (3)	4 (6)	18 (26.9)	23 (34.3)	20 (29.9)
Koronavirüs enfeksiyonunu					
Tedavi eden ilaç bulunacağına ne kadar inanıyorsunuz?	10 (14.9)	8 (11.9)	13 (19.4)	12 (17.9)	24 (35.8)
Önleyecek aşı bulunacağına ne kadar inanıyorsunuz?	8 (11.9)	9 (13.4)	12 (17.9)	12 (17.9)	26 (38.8)
Önleyecek aşı bulunursa kendinize yaptırmayı düşünüyor musunuz?	6 (9)	1 (1.5)	15 (22.4)	11 (16.4)	34 (50.7)
Önleyecek aşı bulunursa çocuğunuza aşı yaptırmayı düşünüyor musunuz?	6 (9)	2 (3)	18 (26.9)	8 (11.9)	33 (49.3)
Koronavirüs enfeksiyonundan korunmada					
El yıkamanın ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	2 (3)	1 (1.5)	3 (4.5)	9 (13.4)	52 (77.6)
Sosyal izolasyonun ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	2 (3)	2 (3)	6 (9)	12 (17.9)	45 (67.2)
Sosyal mesafenin korunmasının ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	2 (3)	0 (0)	6 (9)	12 (17.9)	47 (70.1)
Maske takmanın ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	1 (1.5)	2 (3)	7 (10.4)	20 (29.9)	37 (55.2)
Koronavirüs enfeksiyonu ile ilgili haberlerde					
Sosyal medyanın güvenilir olduğunu düşünüyor musunuz?	10 (14.9)	13 (19.4)	20 (29.4)	16 (23.9)	8 (11.9)
Sosyal medya takibiyle bilgi sahibi olduğunuzu düşünüyor musunuz?	6 (9)	6 (9)	15 (22.4)	30 (44.8)	10 (14.9)
Koronavirüs hastalığında astımın					
Yakalanmada daha riskli olduğunu düşünüyor musunuz?	3 (4.5)	8 (11.9)	13 (19.4)	21 (31.3)	22 (32.8)
Tedavisini zorlaştırdığını düşünüyor musunuz?	4 (6)	5 (7.5)	7 (10.4)	28 (41.8)	23 (34.8)
Hastaneye gelirken toplu taşıma kullanıyorsanız					
Koronavirüs bulaşması için ne kadar riskli buluyorsunuz?	6 (9)	6 (9)	13 (19.4)	22 (32.8)	20 (29.9)

ortancası (çeyrekler arası aralık) 36 (21-66) aydı. Anketi dolduran ebeveynlerin ortalama yaşı 36.5±6.7 yıl, anketi dolduranların 56'sı (%83.6) annelerdi.

Astımlı hastaların çoğu takiplerine düzenli geliyordu (%82.1) ve ilaçlarını düzenli kullanıyordu (%85.1). Çocukluk çağı AKT puanlarına göre hastaların %85.1'i iyi kontrollü olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızdaki astımlı çocukların hiçbirinde başvuru sırasında COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili semptomları ve şikayetleri yoktu. Ayrıca astımlı çocuklardan hiçbirinde veya ailesinde daha önce COVID-19 geçirme öyküsü yoktu. Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Cinsiyete, atopi durumuna, kardeş sayısına, ailenin aylık geliri ve eşlik eden başka atopik hastalığın olup olmamasına göre karşılaştırıldığında çocukların Ç-DSKE ya da ebeveynlerin DSKE skorları arasında fark saptanamadı ($p>0.05$). Ayrıca çocuklar astım takip süreleri, astım kontrol durumları, düzenli takibe gelme ve astım ilacını düzenli kullanmasına göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında yine çocuk Ç-DSKE ya da ebeveynlerin DSKE skorları arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Çocukların Ç-DSKE durumluk skoru ortalama 31.87±7.43, sürekli skoru ortalama 34.72±6.22 olarak bulundu. Ebeveynlerin DSKE-1 skoru ortalaması 38.66±9.69, DSKE-2 skoru ortalaması ise 42.88±8.66'dı. Çocukların Ç-DSKE durumluk ve sürekli kaygı puanları, ebeveynlerin DSKE durumluk ve sürekli kaygı puanlarıyla istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon gösteriyordu (Şekil 1A-D).

Ebeveynlere 5'li Likert ölçeğine göre hazırlanmış COVID-19 enfeksiyonuna karşı bilgi ve tutumlarını sorgulayan 17 soruluk mini anket uygulandı. Ankette ebeveynlerin çoğu aşı geliştirilmesi durumunda kendisine ve çocuğuna aşı yaptıracığını, koronavirüs enfeksiyonundan korunmada el yıkama, sosyal izolasyon, sosyal mesafe ve maske kullanımının koruyucu olduğunu düşündüğünü bildirdi. Ayrıca çoğu ebeveyn astımın hem koronavirüs enfeksiyonuna yakalanmada hem de tedavide güçlük oluşturduğunu düşünüyordu. Anket sonuçları Tablo II'de özetlenmiştir.

Ebeveynlere 5'li Likert ölçeğindeki sorulara verdikleri yanıtlara göre katılanlar ve katılmayanlar olarak iki gruba ayrılarak DSKE durum ve sürekli kaygı puanları karşılaştırıldığında

Tablo III: Ebeveynlerin COVID-19 anketine yanıtlarına göre DSKE-1 ve DSKE-2 skorlarının karşılaştırılması.

	Katılmayanlar DSKE 1- DSKE 2	p	Katılanlar DSKE 1- DSKE 2	p
Koronavirüs enfeksiyonuna				
Yakalanacağınıza ne kadar inanıyorsunuz?	36 (31-41) - 41 (36-46)	0.009	43 (36-50.5) - 45 (40.25-55)	0.026
Aileden birinin yakalanacağına ne kadar inanıyorsunuz?	36 (31-42) - 41 (36-46.5)	0.025	41.5 (35.5-49.5) - 45 (39.75-55.5)	0.05
Yakalanırsanız iyileşeceğinize ne kadar inanıyorsunuz?	39 (33.25-48.75) - 44 (38.75-49.25)	0.117	36 (32-41) - 43 (34.5-47)	0.35
Aile biri yakalanırsa iyileşeceğine ne kadar inanıyorsunuz?	40 (36-50.25) - 44.5 (39.25-50.5)	0.014	36 (31-41) - 42 (36-47)	0.113
Koronavirüs enfeksiyonunu				
Tedavi eden ilaç bulunacağına ne kadar inanıyorsunuz?	42 (36-48) - 46 (39-53)	0.013	35.5 (31.25-39) - 40.5 (36-44)	0.011
Önleyecek aşı bulunacağına ne kadar inanıyorsunuz?	44 (36-48.5) - 46 (38-53.5)	0.01	35.5 (31-39.5) - 41 (36-44.25)	0.04
Önleyecek aşı bulunursa kendinize yaptırmayı düşünüyor musunuz?	37.5 (33.75-46.25) - 40.5 (32.5-46.25)	0.49	36 (31-46) - 44 (39-50.5)	0.09
Çocuğunuza aşı yaptırmayı düşünüyor musunuz?	38.5 (34.75-48) - 42.5 (35.25-47.5)	0.11	36 (30.5-41.5) - 44 (38.5-49)	0.45
Koronavirüs enfeksiyonundan korunmada				
El yıkamanın ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	42.5 (36-50) - 40.5 (34.75-50.75)	0.21	36 (32-46.5) - 43 (37.5-48.5)	0.77
Sosyal izolasyonun ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	37.5 (34.5-42.5) - 44 (36-52.25)	0.74	36 (32-47) - 43 (37.5-48)	0.51
Sosyal mesafenin korunmasının ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	39.5 (36.25-46.75) - 48 (41.25-56.75)	0.31	36 (32-46) - 42 (37-47)	0.06
Maske takmanın ne kadar koruyucu olduğunu düşünüyorsunuz?	47.5 (30-59.75) - 49 (45.75-53.5)	0.09	36 (32-42.5) - 41 (36-46)	0.004
Koronavirüs enfeksiyonu ile ilgili haberlerde				
Sosyal medyanın güvenilir olduğunu düşünüyor musunuz?	36 (30-46) - 44 (36-50)	0.08	38 (35.25-49.75) - 41 (37.25-46.75)	0.44
Sosyal medya takibiyle bilgi sahibi olduğunuzu düşünüyor musunuz?	36 (32-46) - 44 (38-46)	0.72	37.5 (31.25-46.75) - 42.5 (36-50.5)	0.74
Koronavirüs hastalığında astımın				
Yakalanmada daha riskli olduğunu düşünüyor musunuz?	37 (31.5-45) - 42 (36.5-46)	0.75	36.5 (32-47.25) - 43 (38-53)	0.25
Tedavisini zorlaştırdığını düşünüyor musunuz?	36.5 (31-43.75) - 41.5 (36-49.5)	0.63	37 (32-47) - 44 (38-48)	0.43
Hastaneye gelirken toplu taşıma kullanıyorsanız korona virüs bulaşması için ne kadar riskli buluyorsunuz?	37 (33.25-45.5) - 41 (30.75-49.25)	0.98	37 (32-46) - 43 (38-48)	0.5

DSKE-1 ve DSKE-2: Erişkinler için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri

COVID-19 enfeksiyonuna kendisinin veya aile bireylerinden birinin yakalanacağını düşünenlerin hem DSKE-1 hem DSKE-2 puanları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Benzer şekilde COVID-19 enfeksiyonunu tedavi eden ilaç ve önleyici aşı bulunacağını düşünenlerin DSKE-1 ve DSKE-2 puanları anlamlı olarak daha düşüktü. Katılan ve katılmayanlar arasındaki ayrıntılı karşılaştırma Tablo III'de gösterilmiştir.

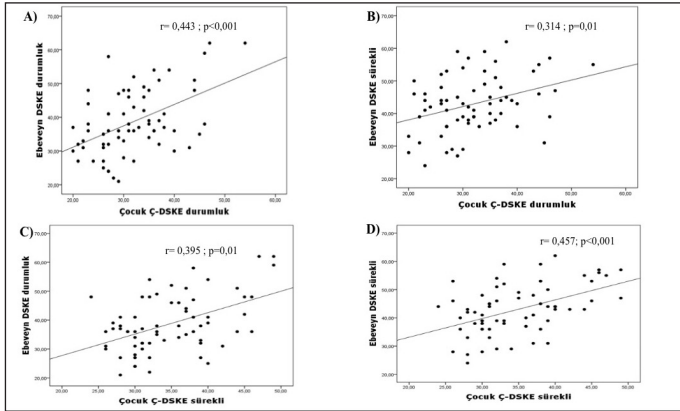
TARTIŞMA

Çocukluk çağına en sık görülen kronik solunum yolu hastalıklarından olan astımlı çocukları değerlendirdiğimiz çalışmamızda hastalarımızın çoğunun astım ilaçlarını düzenli kullandığını ve takiplerine düzenli olarak geldiğini belirledik. Bunun sonucunda da hastalarımızın %85.1'i çocukluk çağı AKT'ye göre iyi kontrollü astım olarak sınıflandırıldı. Ayrıca

çocukların Ç-DSKE skorları ile ebeveynlerinin DSKE-1 ve 2 puanları pozitif yönde korelasyon gösteriyordu. Likert ölçeğine göre hazırladığımız COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili mini ankette kendisinin veya ailesinden birisinin hastalığa yakalanacağını düşünenlerin DSKE-1 ve 2 puanları düşünmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek, COVID-19 enfeksiyonuna karşı etkili ilaç ve aşı bulunacağını düşünenlerin DSKE-1 ve 2 puanları, düşünmeyenlere göre anlamlı daha düşük bulundu.

Alerjik hastalıkların tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklığı artmaktadır. Astım, düzenli tedavi ve takip gerektiren, sadece fiziksel değil ruh sağlığını da etkileyen çocukluk çağına en sık görülen kronik hastalıklarından birisidir. Astımın kontrol altında olmaması sadece çocukların değil ailelerin de yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (2,25).

Son yıllarda astım ve anksiyete, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, somatizasyon bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar



Şekil 1A-D: Ç-DSKE durumluk ve sürekli kaygı puanlarıyla ebeveynlerin DSKE durumluk ve sürekli kaygı puanları arasındaki pozitif korelasyon. **Ç-DSKE:** Çocuklar için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri. **DSKE:** Erişkinler için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri.

arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar dikkat çekmektedir. Avusturalya'da yapılmış bir doğum kohortunda astım semptomu olan çocuklarda anksiyete, depresyon, iletişim sorunları gibi psikiyatrik bozuklukların daha fazla eşlik ettiği, ayrıca astım şiddeti ve yetersiz kontrollü olmasıyla da görülmeye sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın prospektif olması nedeniyle sonuçları, astım semptomlarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalara göre daha güçlüdür (26).

COVID-19 pandemisi çok hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılarak etkisi altına almıştır. Zorunlu ev karantinaları, sosyal mesafe, pandeminin başlangıcındaki belirsizlikler, okul ve işyeri kapanmaları, tüm dünyada insanların sadece fiziksel değil ruh sağlığını da olumsuz yönde etkilemiştir. Özellikle kronik hastalığı olanlarda daha fazla kaygı ve endişeye neden olmuştur. Hastane başvuruları sırasında virüs bulaşma riski insanları tedirgin etmiş, pek çok kronik hastalığı olan birey rutin kontrollerini ertelemiş ve pandemiyle birlikte teletıp yöntemiyle uzaktan sağlık kontrolleri gündeme gelmiştir (27,28).

Genel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu çocuk ve ergenlerde erişkinlere göre daha hafif seyretmektedir (11). COVID-19 hastalığında solunum yolları öncelikli etkilediğinden astımlı hastalar açısından bir risk oluşturup oluşturmayacağı pandeminin başlangıcında tartışma konusu olmuştur. Çalışmalarda risk açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çin'den yapılan ilk yayınlarda astımın ağır COVID-19 hastalığıyla ilişkisi gösterilememiştir (29,30). Ancak daha sonra Amerika Birleşik Devletleri verilerinde astımın özellikle 18-49 yaş arasındakilerde COVID-19 nedeniyle yatış için risk oluşturabileceği ve bu yaş grubunda COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan erişkinleri %27.3'ünde astımın eşlik ettiği bildirilmiştir (31).

Astım atakları çocukluk çağında genel olarak viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla tetiklenmektedir (9). Çocuklarda astım ve COVID-19 ilişkisi arasında kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu konfirme edilmiş olan astımlı çocukların değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, astımlı çocukların ve ergenlerin, astım iyi tedavi edildiğinde

ve semptomlar kontrol altında olduğunda COVID-19 için ek koruyucu önlemlere gereksinim olmadığı bildirilmiştir (32).

Astımlı çocukların pandemi süresince halihazırda kullanmakta oldukları inhaler tedavilerine devam etmeleri astım kontrolünün sağlanması açısından önemlidir (33,34). Biyolojik ajan kullanan ağır astımlı çocukların da tedavilerine devam etmeleri, sadece aktif koronavirus enfeksiyonu sırasında klinik düzelme sağlanana kadar biyolojik ajana ara verilmesi önerilmektedir (35,36).

Okulların kapalı olmasının viral enfeksiyon bulaşma riskinin azalmasına yol açarak astım semptomları üzerinde olumlu etkisi olabilir. Ülkemizden yapılan hafif-orta astımlı 165 çocuğun astım semptomlarının bir önceki yıl aynı dönemle karşılaştırıldığı bir çalışmada, viral solunum yolu enfeksiyonlarının ve hava kirliliğinin azalması sonucunda astım ataklarıyla birlikte toplam inhaler steroid kullanımının azaldığı ve astım kontrol testlerinin anlamlı olarak düzeldiği bildirilmiştir (37).

Çalışmamızda benzer şekilde hastaların çoğunun astım kontrolleri iyiydi, astımlı çocukların çoğu kontrollerine düzenli geliyor ve ilaçlarını düzenli alıyordu. Biyolojik ajan kullanan hastamız bulunmamaktaydı. Hastalarımızın hiçbirinde anket yapılmadan önce COVID-19 geçirme öyküsü olmadığı için COVID-19 ve astım ilişkisini karşılaştırma şansımız olmadı.

121 astımlı ergen hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yalnızca %29'unun astımı kontrol altındaydı. Bu çalışmada astım hastalarında ve ailelerinde kaygı ve depresyonun yaygın olduğu, ayrıca astım kontrolüyle de ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu yüzden astımlı hastaların klinik takibi yapılırken psikolojik değerlendirilmenin de yapılması önerilmiştir (38).

Benzer şekilde 12-18 yaş astımlı ergenlerde yapılan başka bir çalışmada astım kontrolü kötü olanların durumluk kaygı düzeyi kontrol altında olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (39). Bizim çalışmamızda farklı olarak sadece 10 hasta (%14.9) kontrolsüz astım olarak sınıflandırılmıştı. Buna bağlı olarak Ç-DSKE puanlarında yüksek puanlama görülmedi. Çoğu hastamızın astımı kontrol altında olduğu için astım kontrol durumuyla Ç-DSKE ve DSKE skorları arasında da bir ilişki saptanamadı.

Çalışmamıza benzer şekilde pandemi öncesinde astımlı çocuklarda yapılmış bir çalışmada iyi kontrolü astımı olanların sağlıklı akranlarıyla karşılaştırıldığında anksiyete ve depresyon semptomları açısından artmış bir risk belirlenememiş, kötü kontrollü astımı olanların yüksek anksiyete ve depresyon semptomlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (40).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastaların ve ebeveynlerin anketlere doğru yanıt vermeme olasılıklarının olmasıdır. Özellikle maddi durum ve ilaç kullanımının düzenli olup olmaması konusunda verdikleri yanıtlar hata payımızı artırmış olabilir. Pandemi öncesi astımlı çocukların anksiyete ve kontrol durumuna göre değerlendirilmemiş olması da diğer bir kısıtlılıktır. Çalışmanın en güçlü yanı ise prospektif olarak yapılmış olmasıdır.

Astım ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi belirlemek için özellikle çocuk yaş grubunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Mevcut veriler düzenli ilaç kullanıp astımı kontrol altında olan çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ek bir risk olmadığı görüşünü desteklemektedir. Astımlı çocuklar rutin kontrolleri sırasında özellikle pandemi döneminde psikososyal açıdan değerlendirilmeleri çocukların ruh sağlığı ve hastalık kontrolü üzerinde olumlu etkileri olabilir.

Sonuç olarak ebeveyn ve çocuk kaygı düzeylerinin birbirleri ile uyumlu olması ailelerin kaygılarını çocuklarına yansıttıklarının önemli bir bulgusudur. Ebeveynlerin hastalık hakkında olumsuz görüşlerinin olması da kaygı düzeylerini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr* 2019;7:246.
2. GINA. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020: Available at: <http://www.ginasthma.com>.
3. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant Stephens T, DiMango E, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1217-70.
4. World Health Organization Current novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. 2020 <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
6. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24-9.
7. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:2565-75.
8. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020;180:1345-55.
9. Satia I, Cusack R, Greene JM, O'Byrne PM, Killian KJ, Johnston N. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PLoS one* 2020;15:e0228544.
10. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187-90.
11. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.
13. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho C, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1729.
14. Guessoum SB, Lachal J, Radjack R, Carretier E, Minassian S, Benoit L, et al. Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Res* 2020;113264.
15. Kaplan A, Price D. Treatment adherence in adolescents with asthma. *J Asthma Allergy* 2020;13:39-49.
16. Matsunaga NY, Ribeiro MAGdO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. *J Bras Pneumol* 2015;41:502-8.
17. Ercan ES, Bilaç Ö, Özasan TU, Ardic UA. Prevalence of psychiatric disorders among Turkish children: the effects of impairment and sociodemographic correlates. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47:35-42.
18. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry* 2019;73:132-40.
19. Sekerel B, Soyer O, Keskin O, Uzuner N, Yazicioglu M, Kilic M, et al. The reliability and validity of Turkish version of Childhood Asthma Control Test. *Quality Life Res* 2012;21:685-90.
20. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
21. Ozusta H. Turkish standardization, reliability and validity of State-Trait Anxiety Inventory for Children. *Turk Psikoloji Dergisi* 1995;10:32-43.
22. Spielberger CD, Reheiser EC. Measuring anxiety, anger, depression, and curiosity as emotional states and personality traits with the STAI, STAXI and STPI. In MJ Hilsenroth, DL Segal (Eds.), *Comprehensive handbook of psychological assessment*, Vol. 2. Personality assessment 2004;pp. 70-86.
23. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. State-trait anxiety inventory STAI (Form Y). Redwood City: Mind Garden 1983.
24. Öner N, LeCompte WA. Durumluk-sürekli kaygı envanteri el kitabı: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları; 1985.
25. Costa DD, Pitrez PM, Barroso NF, Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Pediatr* 2019;95:401-9.
26. Goodwin R, Robinson M, Sly P, McKeague IW, Susser ES, Zubrick SR, et al. Severity and persistence of asthma and mental health: a birth cohort study. *Psychol Med* 2013;43.
27. Li S, Wang Y, Xue J, Zhao N, Zhu T. The impact of COVID-19 epidemic declaration on psychological consequences: a study on active Weibo users. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2032.
28. Crane SJ, Ganesh R, Post JA, Jacobson NA. Telemedicine Consultations and Follow-up of Patients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier. p. S33-S4.
29. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75:1730-41.
30. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
31. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children—United States, february 12–april 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422-6.

32. Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A, Mathioudakis AG, Phipatanakul W, Wong G, et al. Impact of COVID-19 on pediatric asthma: practice adjustments and disease burden. *J Allergy a Clin Immunol Pract* 2020;8:2592-9.e3.
33. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, Nadeau KC, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy* 2021;76:689-97.
34. Gülşah Ş, Mısırlıoğlu ED. Astımlı Çocuklarda COVID-19 Etkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2021;15:251-5.
35. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al. COVID-19, asthma, and biologic therapies: what we need to know. *World Allergy Organ J* 2020:100126.
36. Ertuğrul A, Bostancı İ. Çocuklarda Ağır Astım, Biyolojik Tedaviler ve Covid-19 Pandemisinde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2021;15:168-3.
37. Yucel E, Suleyman A, Hizli Demirkale Z, Guler N, Tamay ZU, Ozdemir C. 'Stay At Home': Is It Good Or Not For House Dust Mite Sensitized Children With Respiratory Allergies? *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:963-70.
38. Licari A, Ciprandi R, Marsegli G, Ciprandi G. Anxiety and depression in adolescents with asthma and in their parents: a study in clinical practice. *Monaldi Arch Chest Dis* 2019;89. doi: 10.4081/monaldi.2019.1063.
39. Günaydin Nc, Baykal S. Covid-19 Pandemi Döneminde Astım Tanılı Ergenlerde Anksiyete Düzeyinin Değerlendirilmesi. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2020;8:288-294.
40. Letitre SL, de Groot EP, Draaisma E, Brand PL. Anxiety, depression and self-esteem in children with well-controlled asthma: case-control study. *Arch Dis Child* 2014;99:744-8.

Evaluation of Pediatric Trauma Patients Requiring Pediatric Intensive Care Follow-up and Identifying the Differences in Refugee Children

Çocuk Yoğun Bakım Takibi Gerektiren Pediatrik Travma Hastalarının Değerlendirilmesi ve Mülteci Çocuklara ait Farklılıkların Belirlenmesi

Serhat EMEKSİZ¹, Esra KOCKUZU², Leman AKCAN YILDIZ³, Ali Kansu TEHÇİ⁴, Basak ALAN⁴,
Recep KAR⁵, Medine Ezgi OÇAL⁵

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Ankara, Turkey

³University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Emergency, Ankara, Turkey

⁴University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

⁵University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: This study aimed to examine the causes and clinical course of trauma in trauma patients requiring pediatric intensive care unit (PICU) follow-up and evaluate possible differences related to demographic characteristics, trauma mechanism, trauma severity, and prognosis in refugee children.

Material and Methods: The records of 175 patients admitted to our PICU between May 1, 2020 and April 30, 2021 with a preliminary diagnosis of trauma were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups as Turkish citizens and Syrian citizens (refugee children). The obtained data were compared between these two groups.

Results: 119 (68%) were Turkish citizens and 56 (32%) were refugees. The median age of the Turkish citizens was 6 (3–12; IQR) years and the median age of the refugee patients was 4 (2–10; IQR) years ($p = 0.092$). Further, 70 (58.8%) of the Turkish citizens and 43 (76.8%) of the refugee patients were males ($p = 0.027$). In-vehicle traffic accidents were observed in 27 (22.7%) of the Turkish citizens and 4 (7.2%) of the refugee patients, with the difference being statistically significant ($p = 0.011$). The rate of non-vehicle traffic accident in the refugee patients was higher than that in the Turkish citizens (23.2% and 10%, respectively) ($p = 0.035$). Ten patients died due to trauma, of which 7 (5.8%) patients were Turkish citizens and 3 (5.3%) were refugee patients.

Conclusion: In our study, we found that non-vehicle traffic accidents were more common in refugee patients, but there was no clinical difference between Turkish citizens and refugee patients. We think that more careful evaluation of immigrant problems, projects, and studies focused on the child population, improvement of socioeconomic conditions, and regular participation in the education system can reduce injury rates.

Key Words: Pediatric intensive care, Refugee children, Trauma

IMEKSİZ S
KOCKUZU E
AKCAN YILDIZ L
TEHÇİ AK
ALAN B
KAR R
OÇAL ME

: 0000-0002-8951-4774
: 0000-0002-5760-349X
: 0000-0003-2584-6144
: 0000-0002-9914-3321
: 0000-0003-2463-289X
: 0000-0002-7099-8991
: 0000-0002-3436-3497

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. The study was approved by Ankara City Hospital Clinical Research Ethics Committee (with approval number E2-21-633).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **EMEKSİZ S:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KOCKUZU E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **TEHÇİ AK:** Taking responsibility in necessary literature review for the study. **ALAN B:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **KAR R:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **OÇAL ME:** Taking responsibility in necessary literature review for the study.

How to cite / Atıf yazım şekli : Emekşiz S, Kockuzu E, Akcan Yıldız L, Tehci AK, Alan B, Kar R, et al. Evaluation of Pediatric Trauma Patients Requiring Pediatric Intensive Care Follow-up and Identifying the Differences in Refugee Children. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:394-399.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Serhat EMEKSİZ

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara City Hospital,
Department of Pediatric Intensive Care Unit, Ankara, Turkey
E-posta: serhatemeksiz@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 02.07.2021

Accepted / Kabul tarihi : 05.08.2021

Online published : 09.09.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.955627

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, pediatrik yoğun bakım takibi gereken travma hastalarında, travma nedenlerini ve klinik seyrini incelemek ve mülteci çocuklar özelinde demografik özellikler, travma oluşum mekanizması, travma şiddeti ve prognoz açısından olası farklılıkları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: 1 Mayıs 2020-30 Nisan 2021 tarihleri arasında çocuk yoğun bakım ünitemize travma ön tanısı ile başvuran 175 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar Türk vatandaşları ve Suriye vatandaşları (mülteci hastalar) olarak iki gruba ayrıldı. Elde edilen veriler bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 119'u (%68) T.C. vatandaşı ve 56'sı (%32) mülteci hastaydı. T.C. vatandaşı hastaların ortalama yaşı 6 (3-12; IQR) ve mülteci hastaların ortalama yaşı 4 (2-10; IQR) olarak saptandı ($p=0.092$). T.C. vatandaşlarının 70'i (%58.8), mülteci hastaların 43'ü (%76.8) erkekti ($p=0.027$). Araç içi trafik kazası T.C. vatandaşların 27'sinde (%22.7), mülteci hastaların 4'ünde (%7.2) görüldü ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.011$). Mülteci hastalardaki araç dışı trafik kazası oranı T.C. vatandaşlarına göre daha fazlaydı (%23.2 ve %10; sırasıyla) ($p=0.035$). Travma nedeni ile 10 hasta hayatını kaybetmişti. Ölen hastaların yedisi (%5.8) T.C. vatandaşı, üçü (%5.3) göçmendi.

Sonuç: Çalışmamızda mülteci çocuklarda araç dışı trafik kazasının daha fazla görüldüğünü ancak her iki grupta klinik olarak bir fark olmadığını saptadık. Göçmen sorunlarının daha dikkatli değerlendirilmesi, çocuk nüfusuna odaklı projeler ve çalışmalar, sosyo-ekonomik koşullarının iyileştirilmesi, eğitim sistemine düzenli katılımın sağlanması yaralanma oranlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Çocuk yoğun bakım, Mülteci çocuklar, Travma

INTRODUCTION

Traumas include traffic accidents, falls from a height, drowning, batter, gunshot injuries, sharp object injuries, and injuries from having something fall on. Some of these can cause severe and multiple traumas, require follow-up in pediatric and adult intensive care units, progress with complications involving multiple organ systems, and carry a risk of serious morbidity and mortality (1). The follow-up of pediatric trauma patients is more difficult than the follow-up of adult trauma patients owing to their different anatomical and physiological characteristics and requires more attention. If possible, the follow-up of this patient group should be performed in pediatric intensive care units (PICUs) with a multidisciplinary approach.

Since the unrest in Syria, which began in March 2011, more than 10 million Syrians have been forced to flee their homes and country and have sought refuge in neighboring countries, primarily in Turkey. Undoubtedly, Syrian refugee children are the most vulnerable group affected by the civil war in Syria (2,3). Refugees face many health problems owing to inappropriate living conditions, nutritional problems, living in crowded environments, and inaccessibility to preventive health services. It is noteworthy that the number of foreign national patients, especially Syrian patients, is increasing gradually in Turkey. Turkey has made significant efforts to ensure free and direct access to tertiary health care for Syrian refugee children, many of whom undergo pediatric consultation only when acute symptoms occur. Although health services are free, these children are more likely to be exposed to trauma or accidents caused by being forced to work at a young age due to economic concerns and parental negligence (4,5).

This study aimed to examine the causes and clinical course of trauma in trauma patients requiring PICU follow-up and evaluate possible differences related to demographic characteristics, trauma mechanism, trauma severity, and prognosis in refugee children.

MATERIAL and METHODS

The study was conducted in Ankara City Hospital Pediatric Intensive Care Unit, which is a tertiary intensive care center with ample experience in the follow-up and treatment of trauma patients. The records of patients admitted to our PICU between May 1, 2020 and April 30, 2021 with a preliminary diagnosis of trauma were retrospectively reviewed. The study was approved by Ankara City Hospital Clinical Research Ethics Committee (with approval number E2-21-633). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Data collection tools

The patients followed up with a preliminary diagnosis of trauma were evaluated with a study form comprising two parts: the sociodemographic and clinical evaluation section and the mortality and morbidity evaluation section consisting of standard scales prepared by the investigators. The patients were divided into two groups as Turkish citizens and Syrian citizens (refugee children). The obtained data were compared between these two groups.

1) Sociodemographic clinical evaluation form:

Sociodemographic characteristics such as age, sex, and history were recorded retrospectively from the medical file records of the patients.

The mechanism of the trauma (in-vehicle traffic accident [IVTA], non-vehicle traffic accident [NVTA], fall, bicycle accident, abuse, and hanging), the affected systems and organs (brain, skeleton, thorax, and abdomen), and, if any, the type of cerebral hemorrhage (subarachnoid, subdural, and epidural hemorrhages) were recorded. Examination findings, laboratory results, and radiological data were examined. Data including the clinical course, medications, treatment duration, clinical responses, and, if any, treatment complications were obtained from patient follow-up charts used during the intensive care follow-up of the patients. Whether the patients had undergone surgery, the need for respiratory support therapy such as

mechanical ventilation, and special supportive treatments including renal replacement therapy and plasma exchange requirements were evaluated. The length to stay in PICU and hospital and the clinical picture at discharge were also recorded.

2) Mortality and Morbidity Evaluation Form: Objective scoring systems such as Pediatric Risk of Mortality III (PRISM III) and Injury Severity Score (ISS), which are evaluated at patient admissions, were used to determine the disease severity, predict recovery from the disease, examine the mortality rate, and evaluate the performance of our intensive care unit.

Statistical analysis

Descriptive analysis of the results was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 for Windows (IBM Company, New York, NY). According to the type of distribution, numerical data were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range; IQR), and categorical data were expressed as ratios (%). In cases where categorical variables were present, the differences were evaluated using the chi-squared test. A nonparametric test (Mann-Whitney U test) was used for continuous variables. P-values of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 1667 patients were followed up in the PICU during the study period. The number of patients followed up due to trauma was 175 (10.4%). Of these, 119 (68%) were Turkish citizens and 56 (32%) were refugees. The median age of the Turkish citizens was 6 (3–12; IQR) years and the median age of the refugee patients was 4 (2–10; IQR) years ($p = 0.092$). Further, 70 (58.8%) of the Turkish citizens and 43 (76.8%) of the refugee patients were males ($p = 0.027$). The demographic and

clinical characteristics of the patients are presented in Table I.

The assessment of trauma mechanisms revealed that fall-related traumas were more common than other traumas in both groups. Fall-related traumas were observed in 69 (57.9%) of the Turkish citizens and 37 (66%) of the refugee patients ($p = 0.325$). IVTAs were observed in 27 (22.7%) of the Turkish citizens and 4 (7.2%) of the refugee patients, with the difference being statistically significant ($p = 0.011$). The rate of NVTAs in the refugee patients was higher than that in the Turkish citizens (23.2% and 10%, respectively) ($p = 0.035$). No significant difference was noted in terms of other trauma mechanisms. The characteristics of the trauma mechanisms of the patients are summarized in Table II.

According to the patients' cranial imaging results and clinical conditions, hyperosmolar therapy (using hypertonic saline) was initiated to increase intracranial pressure, if necessary. In total, 116 (66.2%) patients received hyperosmolar therapy. The need for anticonvulsive therapy (levetiracetam or phenytoin) was determined according to the clinical picture. As the agents selected for treatment were similar in terms of efficacy, medical management was left to the discretion of the attending intensive care physicians. A total of 101 (60%) trauma patients received anticonvulsive therapy. No significant differences were observed in terms of hyperosmolar therapy and anticonvulsive therapy between the groups. Further, both groups were compared in terms of intubation rates and the total number of intubated days, and no significant differences were noted between the groups (Table I).

As patients without head trauma were followed up in the pediatric surgery intensive care unit, all the patients evaluated in our study had head trauma (hemorrhage and/or fracture). The most common type of hemorrhage in both groups was subdural hemorrhage (35.2% (Turkish citizens) and 41% (refugee

Table I: The demographic and clinical characteristics of the patients (n=175).

Parameter	Total (n=175)	Turkish citizens (n= 119)	Refugee patients (n=56)	p
Age (years), median (IQR)	5 (3-11)	6 (3-12)	4 (2-10)	0.092
Gender				
Male, n (%)	113 (64.4)	70 (58.8)	43 (76.8)	0.027*
Female, n (%)	62 (35.6)	49 (41.2)	13 (23.2)	
Intubation, n (%)	37 (21.1)	24 (20.2)	13 (23.2)	0.694
Intubation day, median (IQR)	3 (1-9)	3.5 (1-11)	2 (1-9)	0.578
Surgical, n (%)	63 (36)	42 (35.3)	21 (37.5)	0.866
%3 NaCl therapy, n (%)	116 (66.2)	82 (68.9)	34 (60.7)	0.745
Anticonvulsive therapy, n (%)	105 (60)	74 (62.1)	31 (55.3)	0.238
PICU stay of length, day, median (IQR)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4.75)	0.475
Hospital stay of length, day, median (IQR)	7 (4-12)	6 (3-11)	7 (5-12.75)	0.095
ISS, median (IQR)	9 (5-20)	9 (2-20)	9 (5-14)	0.987
PRISM III, median (IQR)	6 (2-15)	6 (2-20)	6 (2-14)	0.332
Mortality, n (%)	10 (5.7)	7 (5.8)	3 (5.3)	0.999

* $p < 0.05$, **IQR:** Interquarter Range, **PICU:** Pediatric Intensive care Unit, **ISS:** Injury severity score, **PRISM III:** Pediatric Risk of Mortality Score

Table II: The characteristics of the trauma mechanisms of the patients.

Mechanisms	Total (n=175)	Turkish citizens (n= 119)	Refugee patients (n=56)	p
IVTA, †	31 (17.8)	27 (22.7)	4 (7.2)	<0.011*
NVTA, †	25 (14.3)	12 (10)	13 (23.2)	<0.035*
Fall, †	106 (60.6)	69 (57.9)	37 (66)	0.325
Abuse, †	7 (4)	5 (4.3)	2 (3.6)	0.879
Bicycle accident, †	4 (2.2)	4 (3.4)	0	0.307
Hanging, †	2 (1.1)	2 (1.7)	0	0.749

* $p < 0.05$; †: n (%), **IVTA:** In-vehicle traffic accident, **NVTA:** non-vehicle traffic accident

Table III: Head trauma and additional organ damage data of the patients.

Parameter	Total (n=175)	Turkish citizens (n= 119)	Refugee patients (n=56)	p
SAH	36 (20.5)	27 (22.6)	9 (16)	0.423
SDH	65 (37.2)	42 (35.2)	23 (41)	0.504
EPH	39 (22.3)	25 (21)	14 (25)	0.564
Isolated fracture	35 (20)	25 (21)	10 (17.8)	0.690
Additional organ damage				
Thorax	34 (19.4)	22 (18.4)	12 (21.4)	0.684
Abdominal organ	25 (14.2)	18 (15.1)	7 (12.5)	0.818

SAH: Subarachnoid hemorrhage, **SDH:** Subdural hemorrhage, **EPH:** Epidural hemorrhage.

patients)) ($p = 0.504$). When concomitant organ damage was evaluated, there were 22 (18.4%) patients with thoracic damage and 12 patients (21.4%) with abdominal organ damage among Turkish citizens and 18 patients (15.1%) with thoracic damage, and 7 patients (12.5%) with abdominal organ damage among refugee patients, and there were statistical differences between the two groups. Head trauma and additional organ damage data of the patients are presented in Table III.

In our study, 36% of the patients followed up for trauma underwent surgical intervention; 42 (35.3%) of the Turkish citizens and 21 (37.5%) of the refugee patients underwent surgery and there was no statistical difference between the two ($p = 0.866$). The median ISS of the Turkish citizens was 9 and that of the refugee patients was 9, and no significant difference was found between the two (2-20) ($p = 0.987$). The total length of stay in the intensive care unit and hospital stay in both groups were found to be similar. Further, 10 patients died due to trauma, of which 7 (5.8%) patients were Turkish citizens and 3 (5.3%) were refugee patients. There was no significant difference in the mortality rate between the two groups ($p > 0.999$) (Table I). When the trauma mechanisms of the deceased patients were evaluated, it was observed that 6 patients died due to IVTA, 2 patients died due to falls, 1 patient died due to NVTA, and 1 patient died due to hanging.

DISCUSSION

Although there are many studies in the literature evaluating the psychological status and social adaptation problems of refugee

children, there is limited data on exposure to trauma, trauma treatment, and follow-up of these children (6-8). In our study, we examined the characteristics of trauma patients followed up in our reference tertiary hospital PICU. Oztan et al. (9) reported the median age as 6 years in a study on pediatric trauma patients (2-11). In another study evaluating Turkish citizens and refugee patients followed up for trauma, the median age was found to be 8 and 9 years, respectively (8). In our study, the age at exposure to trauma was found to be similar to that reported in the literature. Previous studies have shown that boys are more prone to trauma and accidents (10,11). Accordingly, we found that the patients hospitalized in the PICU due to trauma were predominantly males (64.5%). This can be explained by the tendency of boys to spend more time outside the home, as well as their tendency toward engaging in high-risk behaviors compared to girls, both indoors and outdoors. According to official data, almost half (45.1%) of Syrian refugees in Turkey are aged <18 years and 53.8% are males (12). A comparison between Turkish and refugee trauma patients revealed that the number of males exposed to trauma was significantly higher in the refugee patients ($p = 0.027$). In addition to the abovementioned possible reasons, we conclude that this outcome is due to the fact that refugee boys have to start working at an earlier age to support their families and because the male sex ratio is higher among refugee children living in Turkey.

As is well known, poor living and housing conditions can increase the risk of serious traumatic injuries, including those from accidental falls and severe injuries (13). Injuries caused by simple falls in childhood are more common than high-energy injuries such as traffic accidents (14). One of the important

findings of our study was that the trauma mechanisms to which refugee children were exposed were different from those of Turkish citizens. IVTAs were significantly more common in Turkish citizens, whereas NVTAs were significantly more common in refugee patients. This can be explained by the high probability of families or relatives of Turkish citizen children owning a private vehicle, as well as the increased risk of exposure to the trauma of refugee children owing to housing problems and outdoor work on the streets. Across Turkey, there are an estimated 663.000 refugee children aged 6–17 years who are uneducated and have to live in poor housing conditions (15). The tendency of living together, language limitations, and cultural differences are among the factors that make it challenging for refugee children to adapt to the education system and social life. Many Syrian refugees hesitate to send their children to school due to the perception that their stay in Turkey is temporary (15). Accordingly, we suggest that the longer time spent on the street may be the reason for the higher frequency of NVTAs in refugee children.

Intubation rates vary according to the pediatric trauma score, Glasgow Coma Scale score, the severity of the trauma, general condition of the patient, and the patient profile accepted by the center. In the literature, the need for mechanical ventilation in trauma patients has been reported to range from 1.7% to 69.3% (8,16). In our study, 20% of the trauma patients required mechanical ventilation, and there was no significant difference between the two groups in terms of mechanical ventilation need. In a trauma study conducted in Turkey, it was reported that hospitalization was longer in refugee children (17). However, there was no significant difference in the length of stay in PICU and hospital between the two groups included in our study. It has been shown that mechanical ventilation therapy and high ISS increase the length of stay in the intensive care unit (10,18). Similar ISS scores and duration of mechanical ventilation in our study groups may have caused the duration of stay in the intensive care unit to be similar as well. It has been reported that 20%–43.3% of trauma patients admitted to the PICU underwent surgery (8,18,19). In our study, 36% of the patients followed up underwent surgery, which corroborates the findings stated in the literature. Further, there was no significant difference between the two groups in terms of undergoing surgery.

In the literature, it has been reported that men have a higher propensity for traumatic injury than women and a higher incidence of death due to traumatic injury (10,11,20). Mortality rates of pediatric trauma patients vary between 0.5% and 30% in European countries (9,10,14,21). It has been determined that the most common cause of fatal injuries in children is motor vehicle accidents (22,23). Tucker et al. (24) found that the presence of subarachnoid hemorrhage was associated with increased mortality. Of the 10 patients who died in our study, 6 (60%) had a subarachnoid hemorrhage, 2 (20%) had a subdural hemorrhage, 1 had thoracic and abdominal damage,

and 1 had hypoxia after hanging. Seven (70%) of the patients who died were males. The highest mortality rate occurred in male children who developed subarachnoid hemorrhage after IVTAs. It is known that many factors, including socioeconomic status, educational status, and access to health services, affect outcomes such as pediatric trauma-related mortality (25). To reduce childhood accidents and injuries, enlightening warnings should be given to raise full compliance with traffic rules, both in schools and via media, such as social media and television.

Limitations of the Study

The limitation of our study is that it is a retrospective single-center study. As sharp object injuries, other trauma patients without head trauma, and burn patients were followed up by the pediatric surgery department of our hospital, the data of these patients were not included in our study, thereby limiting the number of cases. Further prospective multicenter studies in a large population may help address trauma-related refugee issues.

CONCLUSION

In our study, we found that NVTAs were more common in refugee patients, but there was no clinical difference between Turkish citizens and refugee patients. We think that more careful evaluation of immigrant problems, projects, and studies focused on the child population, improvement of socioeconomic conditions, and regular participation in the education system can reduce injury rates. Prospective and multicenter studies may aid in gaining more insight into the problems of refugee patients.

REFERENCES

1. Coulthard MG, Varghese V, Harvey LP, Gillen TC, Kimble RM, Ware RS. A review of children with severe trauma admitted to pediatric intensive care in Queensland, Australia. *PLoS One* 2019;14:e0211530.
2. Doocy S, Lyles E, Akhu-Zaheya L, Burton A, Weiss W. Health service utilization and access to medicines among Syrian refugee children in Jordan. *Int J Health Plann Manage* 2016;31:97–112.
3. Guha-Sapir D, Panhuis WG. Conflict-related mortality: An analysis of 37 datasets. *Disasters* 2004;28:418–28.
4. Aydın D, Şahin N, Akay B. Göç Olayının Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg* 2017;7:8–14.
5. Korkmaz AÇ. Sığınmacıların Sağlık ve Hemşirelik Hizmetlerine Yaratıldığı Sorunlar. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi* 2014;1:37–42.
6. Friedl NK, Muensterer OJ. Special aspects in pediatric surgical inpatient care of refugee children: a comparative cohort study. *Children (Basel)* 2019; 6:62.
7. Pohl C, Mack I, Schmitz T, Ritz N. The spectrum of care for pediatric refugees and asylum seekers at a tertiary health care facility in Switzerland in 2015. *Eur J Pediatr* 2017;176:1681–7.

8. Öztan MO, Bolova G, Sayan A, Özdemir T, Anıl AB, Elmalı F, et al. Çocuk cerrahisi servisinde Travma nedeniyle izlenen Suriyeli hastaların türk hastalarla karşılaştırılması, *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2019;6:30-4.
9. Öztan MO, Anıl M, Anıl AB, Yıldız D, Uz İ, Turgut A, et al. First step toward a better trauma management: Initial results of the Northern İzmir Trauma Registry System for children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019; 25:20-8.
10. Hon KL, Huang S, Poon WS, Cheung HM, Ip P, Zee B. Mortality And Morbidity of Severe Traumatic Brain Injuries; A Pediatric Intensive Care Unit Experience Over 15 Years. *Bull Emerg Trauma* 2019;7:256-62.
11. Zwingmann J, Schmal H, Mehlhorn A, Südkamp NP, Strohm PC. Injury patterns in polytraumatized children and consequences for the emergency room management. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2010;77:365–70.
12. Syria Regional Refugee Response. Inter-Agency Information Sharing Portal. [Last cited on 2021 Jun 02]. Available from: <https://data2.unhcr.org/en/situations/syria/location/113>.
13. Hutchings HA, Evans A, Barnes P, Demmler JC, Heaven M, Healy MA, et al. Residential Moving and Preventable Hospitalizations. *Pediatrics* 2016;138: e20152836.
14. Svantner J, Dolci M, Heim C, Schoettker P. Pediatric trauma: six years of experience in a Swiss trauma center. *Pediatr Emerg Care* 2019 Dec 13. doi: 10.1097/PEC.0000000000001925. Online ahead of print.
15. Syria's Mental Health Crisis. Brookings Institute. 2016. Available online: <https://www.brookings.edu/blog/future-development/2016/04/25/syrias-mental-health-crisis/> (accessed on 15 August 2019).
16. Ongun EA, Dursun O. Prediction of mortality in pediatric traumatic brain injury: Implementations from a tertiary pediatric intensive care facility *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018;24:199-206.
17. Bayrak A, Öztürk V, Koluman A, Ziroğlu N, Duramaz A. Injury characteristics and management of orthopaedic trauma in refugee children. *Int Orthop* 2021;45:649-56.
18. Huang YT, Huang YH, Hsieh CH, Li CJ, Chiu IM. Comparison of Injury Severity Score, Glasgow Coma Scale, and Revised Trauma Score in Predicting the Mortality and Prolonged ICU Stay of Traumatic Young Children: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Emerg Med Int* 2019;5453624.
19. Tambay G, Satar S, Kozacı N, Açıkalın A. Retrospective analysis of pediatric trauma cases admitted to the emergency medicine department. *JAEM* 2013; 12:812.
20. Ellison P, Cifarelli D, Pearce A, Moore L, Parrish D, Ellison M, Fazi A, et al. Incidence, Prevalence, and Outcomes of Pediatric Trauma in Rural Appalachia (West Virginia) From 2017 to 2019. *Cureus* 2021;13:e14245.
21. Schoeneberg C, Schilling M, Keitel J, Burggraf M, Hussmann B, Lendemann S. Mortality in severely injured children: experiences of a German level 1 trauma center (2002–2011). *BMC Pediatr* 2014;14:194.
22. Nance ML, Kallan MJ, Arbogast KB. Factors associated with clinically significant head injury in children involved in motor vehicle crashes. *Traffic Inj Prev* 2010;11:600-5.
23. Ludvigsson JF, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Hadjipanayis A. European Academy of Paediatrics Statement: Vision zero for child deaths in traffic accidents. *Eur J Pediatr* 2017;176:291-2.
24. Tucker B, Aston J, Dines M, Caraman E, Yacyshyn M, McCarthy M, et al. Early Brain Edema is a Predictor of In-Hospital Mortality in Traumatic Brain Injury. *J Emerg Med* 2017;53:18-29.
25. Haagsma JA, Graetz N, Bolliger I, Naghavi M, Higashi H, Mullany EC, et al. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013. *Inj Prev* 2016;22:3–18.

Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Cardiac Manifestations in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Received Therapeutic Hypothermia

Emine AZAK¹, Burak CERAN², Denizhan BAĞRUL¹, Betül SİYAH BİLGİN²,
Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN², Fuat Emre CANPOLAT^{2,3}, İbrahim İlker ÇETİN^{1,4}

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Terapötik hipotermi tedavisi alan hipoksik iskemik ensefalopatili (HİE) yenidoğanların kardiyak bulgularının; biyobelirteçler, EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ve bu belirteçlerin hipoksik miyokard hasarı şiddetinin belirlenmesindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Evre II ve III HİE tanısı alan ve terapötik hipotermi uygulanmış 50 yenidoğan bebeğin verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, sistemik ve kardiyak muayene bulguları, serum CK-MB, troponin-I, EKG ve ekokardiyografi raporları kaydedildi. Evre II ve Evre III HİE'li hastaların bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Elli olgunun 11'inde (%22) miyokardiyal disfonksiyon saptandı. EKG kayıtlarında tüm olgular normal sinüs ritmine sahipti. EKG'de patolojik bulgu evre II'de 2 (%8.3) olguda, evre III'de ise 5 (%19.8) olguda mevcuttu. Serum CK-MB ve troponin-I olguların 30'unda (%60) yüksek izlendi. Tüm olguların 5'inde (%10) orta derecede triküspit yetersizliği, 1'inde (%2) şiddetli triküspit yetersizliği, 4'ünde (%8) sağ ventrikül hipokinezi, 6'sında (%12) sol ventrikül hipokinezi ve 1'inde (%2) biventrikül hipokinezi mevcuttu. Evre III HİE'li olgularda enzim düzeylerinin daha yüksek, EKG ve EKO anormalliklerinin daha yaygın olduğu görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda kardiyak etkilenme prognoz açısından son derece önemlidir. Olgularda tedavinin daha iyi yönetilmesi için kardiyak değerlendirme ve yakın takip çok önemlidir. Kardiyak biyobelirteçler, EKG ve EKO perinatal asfiksida miyokardiyal hasarın ciddiyetinin erken tanı ve değerlendirilmesinde faydalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kardiyovasküler insitabilite, Miyokardiyal hasar, Perinatal asfiksi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the severity of cardiac complications of hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) according to the degree of hypoxia and to evaluate the efficacy of cardiac biomarkers, electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) for myocardial injury.



AZAK E
CERAN B
BAĞRUL D
SİYAH BİLGİN B
KANMAZ KUTMAN HG
CANPOLAT FE
ÇETİN İ

: 0000-0002-7841-1331
: 0000-0001-5914-5325
: 0000-0003-0375-1726
: 0000-0003-3807-4809
: 0000-0002-3177-9411
: 0000-0001-9307-3003
: 0000-0001-9480-8278

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi (07.04.2021 - E2-21-375).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **AZAK E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **CERAN B:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **BAĞRUL D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **SİYAH BİLGİN B:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **KANMAZ KUTMAN HG:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **CANPOLAT FE:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ÇETİN İ:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Azak E, Ceran B, Bağrul D, Siyah Bilgin B, Kanmaz Kutman HG, Canpolat FE ve ark. Terapötik Hipotermi Uygulanan Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Kardiyak Bulgularının Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:400-407.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Emine AZAK
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: azakemi@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 01.07.2021
Kabul tarihi / Accepted : 17.08.2021
Elektronik yayın tarihi : 10.09.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.958211

Material and Methods: Fifty term babies with HIE without any additional disease were selected. Myocardial dysfunction was evaluated using clinical examination, serum CK-MB, troponin-I and ECG and ECHO.

Results: According to Sarnat and Sarnat classification, 24 neonates were diagnosed stage II and 26 neonates were diagnosed stage III HIE. Among these 50 cases, 11 (22%) had evidence of myocardial dysfunction. All the cases had normal sinus rhythm. ECG changes (ST depression, T wave inversion, pathological Q wave as signs of ischemia) were present in 2 (8.3%) cases in the stage II, and 5 (19.8%) cases in the stage III HIE group. ECG showed. Serum levels of troponin-I and CK-MB were increased in 30 (60%) patients. Moderate tricuspid regurgitation was present in 5 (10%), severe tricuspid regurgitation in 1 (2%), right ventricular hypokinesia in 4 (8%), left ventricular hypokinesia in 6 (12%) and biventricular hypokinesia in 1 (2%) neonate among all the cases. Enzyme levels were higher, ECG and ECHO abnormalities were more common in the neonates with stage III HIE ($p<0.05$).

Conclusion: Cardiac involvement is extremely important in terms of prognosis in the neonates with HIE. Cardiac evaluation and close follow-up should be performed for the better management of HIE. Cardiac biomarkers, ECG and ECHO are useful in the early recognition and evaluating the severity of myocardial damage in perinatal asphyxia.

Key Words: Cardiovascular instability, Myocardial damage, Perinatal asphyxia

GİRİŞ

Perinatal asfiksi yenidoğanda nörolojik, renal, kardiyak, hepatik ve hematolojik sistem dahil olmak üzere geçici ya da uzun süreli etkilere neden olabilir. En sık santral sinir sisteminin tutulumu olsa da, kardiyak fonksiyonlarla birlikte diğer birçok sistem de etkilenebilmektedir. Perinatal asfikside klinik olarak kardiyak disfonksiyon insidansı %62-78 olarak bildirilmiştir. Bozulmuş miyokardiyal kontraktilete, düşük kalp hızı ve hipotansiyon mortalitenin artmasına ve uzun dönem nörolojik sekellerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Hem hastalık süreci hem de tedavide etkinliği kanıtlanmış tek yöntem olan terapötik hipotermi hemodinamik dengesizliğe neden olabilir (1-5).

Bu çalışmanın temel amacı terapötik hipotermi tedavisi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanılı yenidoğanların kardiyak bulgularının incelenmesi, kardiyak etkilenme ve miyokardiyal zedelenme sürecinin saptanması için serum belirteçlerinden kreatinin kinaz-miyokard bandı (CK-MB) ve kardiyak troponin-I (cTnI) ile elektrokardiyografi (EKG) ve konvansiyonel ekokardiyografi (EKO) parametrelerinin değerlendirmesidir. İkincil amaç ise Sarnat&Sarnat evrelemesine göre Evre II ve Evre III HİE'lerin kardiyak bulgularının karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Haziran 2019 - Şubat 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenen Evre II ve EVRE III HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanmış 50 yenidoğanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi (07.04.2021-E2-21-375). Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı için Türk Neonatoloji Derneği'nin Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi kullanıldı (6): Akut peripartum/intrapartum olaya eşlik eden 1) Apgar skoru 5. ve 10. Dakikada <5 olması, 2) Fetal umbilikal kan gazında pH<7 ve BE -12 mmol/L, MRI veya MRS'da HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi, 3) Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması tanı kriterleri olarak belirlendi. Evreleme modifiye Sarnat&Sarnat kriterlerine göre yapıldı. Sarnat&Sarnat'ın evrelemesine göre orta (Evre II) ve

ağır (Evre III) (7) HİE olan ve hipotermi tedavisi uygulanan olgular çalışmaya alındı. Hipotermi tedavi kriterleri Türk Neonatoloji Derneği'nin Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberinde önerilen 1) Gebelik yaşı ≥ 36 ve ≤ 6 saatten küçük bebekler 2) Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan pH ≤ 7.00 veya BE ≤ -16 mmol/L olması 3) 10. dakika Apgar skoru <5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı 4) Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması olarak belirlendi (6).

Olguların birinci ve 5. dakika Apgar skorları, ilk 24 saat içindeki fizik muayene bulguları, EKG ve EKO bulguları ile birlikte doğum sonrası ikinci saatte bakılan serum CK-MB ve cTnI düzeyleri kaydedildi. CK-MB düzeyi İnterlab Microtech 648ISO Electrophoresis 2002 (Roma Italy) cihazında uygun elektroforez kitleri, cTnI düzeyi ise İmmulite (2000 Los Angeles USA Listed Laboratory Equipment) hormon otoanalizatörü ve İmmulite-2000 kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Gebelik yaşı 35 haftadan küçük, major konjenital malformasyon, kromozom anomalisi, metabolik hastalık, ciddi hiperbilirubinemi, intrakraniyal kanama, menenjit, hipoglisemi, sepsis şok ve konjenital kalp hastalığı tanısı konulan bebekler araştırmaya dahil edilmedi.

İstatistik Değerlendirme

İstatistiksel analizi için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Sürekli nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca olarak, nitel veriler ise sayı (n) ve yüzdelik (%) değerler olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik veriler için ki-kare testi ve normal dağılıma uymayan sayısal verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Klinik Özellikleri

Toplam 50 olgunun verileri analiz edildi. Sarnat&Sarnat'ın evrelemesine göre olguların 24'ü (%48) evre II, 26'sı (%52) evre III HİE bulgularına sahipti. Doğum şekli 19'unda (%38)

Tablo I: Sarnat & Sarnat'e göre Evre II ve Evre III'deki olguların demografik özellikleri.

	Evre II (n=24)	Evre III (n=26)	p
Doğum haftası	38.28±2.17 (38.5)	38.33±1.61 (39.1)	0.55
Prematür/Matür (n%)	9 /15 (37.5/62.5)	8 /18 (30.8/69.2)	0.382
Doğum ağırlığı (gr)	3110±501 (3200)	3225±363 (3330)	0.35
*Cinsiyet (K/E)	13/11 (54.2/45.8)	10/16 (38.5/61.5)	0.270
*Doğum şekli (NSVY/CS)	10/14 (41.7/58.3)	9/17 (34.6/65.4)	0.611
†Apgar skoru 1.dk	5 (min-maks:3-6) (5)	4 (min-maks:0-6) (4)	0.019
†Apgar skoru 5.dk	7 (min-maks:5-8) (7)	6 (min-maks:2-7) (6)	0.004
Kord PH	7.04±0.79 (7.01)	6.88±0.12 (6.91)	0.001
Kord BE (mmol/L)	-16.23±2.17 (-15.8)	-21.46±5.74 (-20.2)	0.001
HCO₃ (mEq/L)	14.65±2.96(15.2)	13.72±2.94 (13.1)	0.382
PCO₂ (mmHg)	56.96±17.63 (59)	67.11±22.56 (72)	0.027
Laktat (mmol/dL)	6.95±2.84 (6.12)	9.54±3.71 (9.9)	0.016
KTA (atım/dk)	113±15.3 (108)	104.65 ±12.85 (103)	0.629
SKB (mmHg)	71.6±9.26 (70.1)	67.61±10.2 (67.5)	0.139
DKB (mmHg)	45.58 ±5.81 (45)	48.84 ±7.1 (44)	0.585
Yatış süresi (gün)	12.42±6.9 (9.5)	16.81±14.37 (10)	0.584

Değerler Ort±SD (ortanca) olarak verilmiştir, *Değerler sayı (n) ve (%) olarak verilmiştir, †Değerler ortalama, (min-maks) (ortanca) olarak verilmiştir.

spontan vajinal yol (NSVY), 31'inde (%62) sezaryen (C/S)'di. Perinatal olarak evre II HİE'de olguların 17'sinde (%78.8) fetal distres, 5'inde (%20.8) mekonyum aspirasyonu, 2'sinde (%8) kordon dolanması ve prolapsusu; evre III HİE'de 12'sinde (%46.2) fetal distres, 8'inde (%30.8) mekonyum aspirasyonu, 4'ünde (%15.4) kordon dolanması ve prolapsusu, 2'sinde (7.7) plasenta dekolmanı olduğu saptandı. Ortalama gebelik yaşı evre II ve III HİE için sırasıyla 38.3±2.2 hafta, 38.3±1.6 hafta, ortalama doğum ağırlığı sırasıyla 3110±501 g ve 3225±363 g idi. Evre II HİE'de 13 kız ve 11 erkek, evre III HİE'de 10 kız ve 16 erkek bebek vardı. Doğum haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre II'de olgulardan 10'u (%41.7), evre III'de 12'si (46.2) nöbet geçirmişti. Tüm olgulardan 48'i (%98) taburcu edildi, sadece evre III HİE'de 1 hasta (%2) exitus oldu. Yoğun bakımda yatış süresi evre II'de 12.4±7 gün, evre III'de ise 16.8±14 gündü.

Evre II HİE'deki olguların 1. dakika Apgar skoru 5 (min-maks: 3-6), 5. dakika Apgar skoru 7 (min-maks: 5-8), evre III HİE'deki olguların 1. dakika Apgar skoru 4 (min-maks: 0-6), 5. dakika Apgar skoru 6 (min-maks: 2-7)'di (Tablo I). Kord kan gazı pH değeri evre II HİE'de 7.04±0.79, evre III HİE'de 6.88±0.12; laktat düzeyleri evre II'de 6.95±2.84, evre III'de 9.54±3.71 olarak bulundu. Perinatal asfiksisinin şiddeti arttıkça kord kan gazı pH değerinde azalma, laktat düzeyinde ise artış istatistiksel olarak anlamlı izlendi (Tablo I).

Evre II'de 1 olguya, evre III'de 2 olguya kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapılmıştı. Evre II'de 13 (%54.2), evre III'de 17 (%65.4) olguya pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) yapılmıştı. Evre II'de 2 (%8.3) olgu, evre III'de 4 (%15.4) olgu entübeydi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı 5.25 ± 1.64 gündü.

Klinik özelliklerine baktığımızda evre II'de 13'ü (%54.2), evre III'de 12'si (%46.2) asemptomatikti. Respiratuvar distres evre II'de olguların 9'unda (%37.5), evre III'de 9'unda (%34.6) izlendi. Kalp yetersizliği evre II'de olguların 2'sinde (%8.3), evre III'de 4'ünde (%15.4), kardiyojenik şok tablosu evre III'de olguların 1'inde (%3.8) vardı (Tablo II).

Laboratuvar Bulguları

İnterlökin-6 (IL-6) düzeyi evre II'de 45.09±31.21 pg/ml, evre III'de 60.38±48.71'di. IL-6 düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı iken, CRP düzeyleri açısından fark saptanmadı.

CK-MB düzeyi evre II'de 67.61±41.55 U/L, evre III'de 120.18±81.17 olarak bulundu. Evre II ve III HİE CK-MB düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Troponin-I düzeyi evre II'de 126.31±136.77 ng/ml, evre III'de 742.13±2352.1 ng/ml'di (Tablo III). Hipoksik iskemik ensefalopati evresi ağırlaştıkça troponin-I düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği gözlemlendi (Tablo III, p<0.05).

Troponin-I, IL-6 düzeyleri ile laktat düzeyleri arasındaki korelasyonun anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla r=0.350, p=0.013; r=0.226, p=0.332, p=0.018). Ayrıca troponin-I düzeyi ile entübasyon süresi arasındaki korelasyon anlamlı idi (r=0.562, p=0.03). Troponin-I ve 1 ile 5. dakika Apgar skorları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla r=-0.410, p=0.003; r=-0.466, p=0.001). İnotrop destek ihtiyacı ile entübasyon süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu izlendi (r=0.656, p=0.021).

EKG ve EKO Bulguları

Tüm olgular normal sinüs ritmine sahipti ve 43'ünde (%86) EKG bulguları normal olmakla birlikte, 7'sinde (%14) miyokardiyal

Tablo II: Sarnat &Sarnat'e göre Evre II ve Evre III'deki olguların klinik özellikleri ve kardiyak bulguları.

	Evre II (n%)	Evre III (n%)	p
Klinik Özellikler			
Asemptomatik	14 (%58.3)	13 (%50)	0.568
Respiratuvar distres	8 (%33.3)	8 (%30.8)	
Kalp yetersizliği	2 (%8.3)	4 (%15.4)	
Kardiyojenik şok	–	1 (%3.8)	
EKG Bulguları			
Normal	22(%91.7)	21 (%80.2)	0.040
ST çökmesi	2 (%8.3)	3 (11.5)	
T dalga düzleşmesi-inversiyonu	–	1 (%3.8)	
Q dalgası	–	1 (%3.8)	
Ekokardiyografi			
Ventrikül fonksiyonu normal	21 (%87.5)	18 (%69.2)	0.010
RV hipokinezi	1 (%4.2)	3 (%11.5)	
LV hipokinezi	2 (%8.3)	4 (%15.4)	
Biventriküler hipokinezi	–	1 (%3.8)	
Triküspit yetersizliği			
Hafif	4 (%16.7)	3 (%11.5)	0.624
Orta	1 (%4.2)	4 (%15.4)	
Ağır	–	1 (%3.8)	
Pulmoner hipertansiyon			
Yok	19 (%79.2)	18 (%69.2)	0.649
Hafif	4 (%16.7)	3 (%11.5)	
Orta	1 (%4.2)	4 (%15.4)	
Ağır	–	1 (%3.8)	

Tablo III: Sarnat &Sarnat'e göre Evre II ve Evre III'deki olguların kardiyak enzim ve diğer laboratuvar değerleri.

	Evre II (n=24)	Evre III (n=26)	p
EF (%)	68.37±5.96 (69.5)	64.38±4.75 (68)	0.009
FS (%)	34.41±2.91 (3.7)	32.19±2.37 (33)	0.009
CK-MB (U/L)	67.61±41.54 (66.85)	120.18±81.17 (89.9)	0.027
Troponin-I (pg/ml)	126.31±136.77 (95.1)	742.13±2352.1 (156.5)	0.038
Üre (mg/dl)	29.25±8.14 (28)	30.32±8.25 (30)	0.627
Kreatinin (mg/dl)	0.72±0.18 (0.73)	0.71±0.27 (0.7)	0.655
AST (U/L)	135.4±79.21 (113)	260.3±427.62 (115)	0.985
ALT (U/L)	30.71±23.94 (25)	83.8±143.14 (34.5)	0.066
WBC (x10³/mm³)	17.21±51.49 (16.86)	18.32±73.31 (12.200)	0.627
Hemoglobin (gr/dl)	17.4±2.14 (18.1)	17.35±2.27 (17.2)	0.854
Hematokrit (%)	52.2±6.42 (54.3)	52.07±6.81 (51.6)	0.851
PLT (x10³/mm³)	278.623±78.83 (253.5)	261.653±58.54 (266.1)	0.614
CRP (mg/dl)	2.54±1.86 (3.11)	3.22±2.39 (3.11)	0.783
IL-6 (ng/mL)	45.09±31.21 (34)	60.38±48.71 (44.5)	0.201

Değerler ort ±SD (ortanca) olarak verilmiştir.

iskemi bulguları vardı. Gruplara göre incelendiğinde Evre II'de 22 (%91.7), evre III'de 21 bebeğin (%80.2) EKG bulguları normaldi. Evre II'de 2 (%8.3), evre III'de 3 (%11.5) olguda ST segment çökmesi, evre III'de 1 olguda (%3.8) T dalga düzleşmesi-inversiyonu ve 1 olguda da (% 3.8) miyokardiyal hasarı işaret eden anlamlı Q dalgası mevcuttu. İki grup arasındaki EKG bulguları açısından fark anlamlıydı (Tablo II). EKG bulguları ile serum troponin-I düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.591, p=0.001).

Çalışmamızda EKO'da kardiyak disfonksiyon bulgusu 50 olgunun 11'inde (%22) mevcutken, 39'unda (%78) herhangi bir kardiyak fonksiyon bozukluğu saptanmadı. Ekokardiyografik M-mode ölçümlerden hesaplanan kardiyak kısalma fraksiyonu (KF) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlerinin Evre III'deki olgularda Evre II'ye göre daha düşük olduğu ve her iki grup arasında farkın anlamlı olduğu saptandı (Tablo III). Evre II'de 3 olguda (%12.5), evre III'de 8 olguda (%30.8) ventrikül disfonksiyonu izlendi. En yaygın değişiklik 11 olgunun 6'sında (%12) bulunan

sol ventrikül (LV) hipokineziydi. HİE evrelerine göre EKO'da kardiyak fonksiyonlar incelendiğinde; evre II'de 2 olguda (%8.3) LV hipokinezi, 1 olguda (%4.2) sağ ventrikül (RV) hipokinezi, evre III'deki 4 olguda (%15.4) LV hipokinezi, 3 olguda (%11.5) RV hipokinezi ve 1 olguda (%3.8) biventriküler hipokinezi görüldü. Sol ve sağ ventrikül hipokinezi açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu ve asfiksi evresi yükseldikçe kardiyak disfonksiyonun daha fazla olduğu saptandı (Tablo II).

Triküspit kapak yetersizliği evre II'de olguların 4'ünde (% 16.7) hafif, 1'inde (%4.2) orta düzeyde, evre III'de ise 3'ünde (% 11.5) hafif, 4'ünde (%15.4) orta, 1'inde (%3.8) ağır düzeydeydi. Ekokardiyografide triküspit kapak yetersizliğinden hesaplanan pulmoner arter basıncına göre tüm olguların 7'sinde (%14) hafif, 5'inde (%10) orta, 1'inde (%2) ağır pulmoner hipertansiyon bulguları izlendi. Ensefelopatinin evrelerine göre pulmoner hipertansiyon; evre II'de olguların 4'ünde (%16.7) hafif, 1'inde (%4.2) orta, evre III'de ise 1'inde (%3.8) ağır, 4'ünde (%15.4) orta, 3'ünde (%11.5) hafif düzeyde saptandı (Tablo II).

Ekokardiyografide ölçülen sol ventrikül KF ve EF değerleri ile serum troponin-I arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r = -0.432$, $p=0.002$ ve $r = -0.442$, $p=0.001$)

Konjenital kalp anomali olarak tüm olguların 7'sinde (%14) duktus arteriosus açıklığı (DA), 10'nunda (%20) atriyal septal defekt (ASD), 6'sında (%12) ventriküler septal defekt (VSD), 7'sinde (%14) mitral ya da triküspit kapak yetersizliği saptanırken, 20'sinde (%40) yapısal anomali saptanmadı.

TARTIŞMA

Hipoksik yenidoğanda klinik tabloya genellikle nörolojik değişiklikler hâkimdir. Ancak, multiorgan yetersizliği neonatal postasfiksiyal sendromun önemli bir özelliğidir. Perinatal asfiksili yenidoğanlarda kardiyak disfonksiyonu değerlendiren klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmaların çoğunda kardiyak disfonksiyon oranı yaklaşık %50-73 olarak bildirilmiştir (8,9). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, ciddi perinatal asfiksisi olan yenidoğanların %90'ında, orta derecede asfiksisi olan yenidoğanların %40'ında miyokardiyal disfonksiyon bildirilmiştir (10).

Perinatal asfiksi yenidoğan döneminde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Sarnat evre III'teki bebeklerde mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (3,8,9). Ülkemizden Ökten ve ark.'nın (11) çalışmasında evresine bakılmaksızın HİE'li bebeklerde mortalite %18, Acunaş ve ark.'nın (12) çalışmasında ise asfiktik term bebeklerde mortalite oranı %25 olarak bildirilmiştir. Türk Neonatoloji Derneği HİE çalışma grubunun geniş serili çalışmasında mortalite %22.6 olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda Sarnat evre III'deki olgulardan sadece biri kaybedilmiştir. Araştırmalarda, kardiyak disfonksiyonun mortaliteye katkısı net olarak bildirilememiştir (14-16). Olguların %62-78'inde diğer organlarda geri dönüşü olmayan hasara

neden olabilecek kardiyak disfonksiyon olabileceği bildirilmiştir (3,17-19). Klinik bulgular, EKG değişiklikleri, konvansiyonel EKO bulguları, serum CK-MB ve cTnI düzeyine göre neonatal miyokardiyal hasar saptanmaya çalışılır (14,18-22).

Şu an ki bilgilerimize göre Türkiye'de HİE'li olgularda de kalp yetersizliği sıklığının belirlendiği bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamızda tüm olgularımız içerisinde kalp yetersizliği kliniği %12 oranında olup özellikle Sarnat klinik evre ağırlaştıkça kardiyak tutulumun arttığını saptadık. Sarnat evre III'deki 4 olguda kalp yetersizliği ve bir olguda kardiyojenik şok tablosu kliniği vardı. Mandal Ravi ve ark.'nın (23) perinatal asfiksili yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında kalp yetersizliği oranı %36 olarak bildirilmiştir. Herdy ve ark. (24) ise kalp yetersizliği oranını %9 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda Herdy ve ark.'na göre HİE'li yenidoğanlarda kalp yetersizliği oranının daha yüksek olmasının, hem neonatoloji hem de perinatoloji bölümlerini içeren referans merkezi olmamıza bağlı olduğu düşünülmüştür.

Cochrane derlemelerinin sonuçlarına göre terapötik hipotermi yapılan olguların %5'inde sinüs bradikardisi görülebildiği, ancak majör kardiyak aritmi, ağır hipotansiyon ve inotrop kullanılması gerektirecek hipotansiyonda artışa neden olmadığı bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda da inotrop tedavi gerektirecek bradikardi ve hipotansiyonu saptanan olgumuz olmamıştır.

Miyokardın oksijen gereksinimi yüksek olduğundan, kardiyak etkiler sıklıkla perinatal asfiksidede görülebilmektedir. Bu olgularda kardiyak etkilenmenin erken tespiti tedavinin yönetimi için çok önemlidir (18). Ancak, yenidoğanlarda miyokardiyal disfonksiyonun değerlendirilmesi zordur. Çünkü klinik belirtilerin, kardiyak enzimlerin, EKG ve EKO bulgularının klinikde kullanımı farklılık gösterebilmektedir (15,16). Ek olarak, neonatal miyokardiyal iskemi klinik olarak gizli olabilmektedir (14). Erişkinlerin aksine, yenidoğanda iskemik miyokardiyumu gösteren EKG değişiklikleri görülemeyebilir (3,12). Miyokardiyal hasarı düşündüren EKO bulguları sadece miyokardiyal hasar şiddetli olduğunda izlenebilir (3,4,15).

Pediyatrik popülasyonda troponinlerin, kalp cerrahisi ve kardiyotoksik ilaç tedavisini takiben miyokardiyal hasarın derecesi ile iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kardiyak biyobelirteçler solunum sıkıntısı ve asfiksidede miyokardiyal hasar şiddetinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca, kardiyak biyobelirteçlerin EKO ile saptanan miyokardiyal fonksiyon bulguları ile iyi korelasyon gösterdikleri ve EKO olmayan merkezlerde fayda sağlayabileceği bildirilmiştir. Ancak troponinlerin yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kullanımı hala tartışmalıdır (26,27).

EKG ve EKO kardiyak etkilenme ile ilgili sınırlı bilgi sağlamasına rağmen, hipoksidede kord kanı cTnI ve cTnT seviyeleri artmıştır. Kord kanındaki cTnI düzeyinin gestasyonel yaş ve doğum ağırlığından etkilenmediği bildirilmiştir (28-30). Çalışmamızda asfiksi evresi ile korele olarak cTnI düzeyinde belirgin yükseklik olduğu saptandı. Ayrıca Apgar skoru ve kord laktat düzeyi ile cTnI düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü. Bazı

çalışmalarda cTnT'deki artışın prognostik bir belirteç olmasının yanı sıra, müdahale ihtiyacını da öngörebileceğini bildirilmiştir (8,10,15). Biz de çalışmamızda inotrop tedavi ihtiyacının cTnI düzeyi yüksek olgularda daha fazla olduğunu saptadık. Bununla birlikte bradikardi, kapiller dolum süresi, kardiyak üfürüm, periferik soğukluk ve hipotansiyon gibi bazı klinik belirtilerin de, inotrop destek için gösterge olarak kabul edilerek uygulanacak tedavinin cTnT düzeylerine göre değil, klinik duruma göre belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü, troponin seviyeleri hipoksiye ikincil olmayan doğum sonrası kardiyorespiratuvar adaptasyonun varlığına bağlı olarak daha yüksek değerler gösterebilmektedir (29-31).

Perinatal asfiksidede uzun dönemde kalıcı sekellerin engellenmesi için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Ekokardiyografi bulunmayan hastanelerde alternatif olarak cTnI kullanımına dikkat edilmelidir. Çünkü konjenital kalp hastalığı, solunum sıkıntısı ve diğer klinik durumlar da cTnI düzeylerini yükseltebilir (26-29). Asfiksi sırasında koroner tutulum olmadığı ve koroner malformasyona bağlı iskemiden ayırım mutlaka yapılmalıdır. Wei ve ark. (19) serum cTnI düzeylerinin kontrol grubuna göre ağır asfiktik term yenidoğanlarda daha yüksek olduğu, hafif asfiktik olanlarda ise anlamlı fark olmadığı, asfiktik yenidoğanlarda kardiyak disfonksiyonu saptamada cTnI değerlerinin sensitivitesinin az olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız retrospektif olduğundan cTnI düzeyini karşılaştıracığımız kontrol grubumuz yoktu. Ancak evre III HİE'deki olgularımızda cTnI düzeyi daha yüksekti.

Szymankiewicz ve ark.(30) ortalama cTnT düzeyini asfiktik bebeklerde normal çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuş ve Apgar skoru hızla düzelen hastalarda cTnT düzeyini tedaviye iyi cevap vermeyen kliniği ağır gruba göre daha düşük saptamışlardır. Ayrıca inotropik destek ihtiyacı olanlarda ortalama cTnT düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve en yüksek cTnT düzeylerinin ise exitus olan asfiktik bebeklerde saptandığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar kendi sonuçlarına dayanarak >0.1 ng/ml'lik cTnT düzeyinin, yenidoğanlarda hipoksiye sekonder kardiyak tutulum için referans bir değer olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir (30).

Çalışmalarda perinatal asfiksili yenidoğanlarda cTnT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve cTnT düzeylerinin HİE evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18-27). Yıldırım ve ark. (31) çalışmasında perinatal asfiksili grupta cTnT ve CK-MB düzeyleri kontrol grubundakilere göre kardiyak hasar varlığını destekleyecek şekilde daha yüksekti. Bu çalışmada cTnT için özgüllük ve duyarlılığın birlikte en yüksek olduğu dönemlerin 12. ve 24. saatte olduğu saptanmıştı. Troponin-T için özgüllük 24. saatte en yüksek değere ulaşmıştı ve duyarlılık kordon kanında en yüksek değere sahipti (25). Biz olgularımızda sadece kord kanındaki troponin-I değerlerine baktığımızdan, izlemde troponin seyri için bir karşılaştırma yapamadık.

Çalışmamızda evre III'de EKG bulgularının miyokardiyal iske mi ile değiştiği saptanmıştır. Barberi ve ark. (32) ciddi asfiksili

hastalarda EKG'de değişiklikler gördüklerini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada asfiksili 30 yenidoğanın 4'ünde EKG'de değişiklikler saptanmıştır (29). Kanık ve ark.(3) ise EKG değişikliklerinin HİE evresi ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (3). Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamız da perinatal asfiksili yenidoğanlarda EKG değişikliklerinin, azımsanmayacak sıklıkta görülebileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle asfiktik yenidoğanlarda EKG bulgularının kardiyak etkilenmeyi tanımlamak için değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Perinatal asfiksidede, özellikle orta ve şiddetli vakalarda ve ayırıcı tanıda ekokardiyografik değerlendirme gereklidir. EKO'da miyokardiyal hasarı temsil eden parametrelerden birincisi hem KF, hem de peak aort hızının azalmasıyla ifade edilen deprese bir sol ventrikül fonksiyonudur. İkinci olarak ise pulmoner hipertansiyon ile ilişkili triküspit yetersizliği değerlendirilir (18). Biz evre III'deki olgularımızda sol ventrikül KF değerlerini daha düşük saptadık.

Çalışmamızda EKO'da saptadığımız en sık değişiklik LV hipokinezisiydi. Şiddetli asfiksi olan bebeklerde kardiyak disfonksiyon ve dolayısıyla kalp yetmezliği olanların sayısı azımsanmayacak düzeydeydi. Tüm olgular içerisinde 7 olguda (%14) hipotansiyonlu kalp yetmezliği veya inotrop destek gerektiren dolaşım bozukluğu olduğunu saptadık. Çalışmamızda LV hipokinezisi, 6 olguda (%12), RV hipokinezisi 4 olguda (%8), biventriküler hipokinezi 1 olguda (%2) görüldü. Sonuçlarımız, vakalarının %10'unda LV disfonksiyonu ve %30'unda RV disfonksiyonu bildiren Perlman'ın gözlemleriyle tutarlıdır (33). Rajakumar ve ark. (10) çalışmasında 30 olgunun 6'sında (%20 .0) RV hipokinezisi, 4'ünde (%13.3) SV hipokinezisi saptanmıştır. Bu durumu sağ ventrikül kas kütesinin daha fazla olması ve erken neonatal dönemde pulmoner basıncın yükselmesine bağlı yüksek after loadun, sağ ventrikülü miyokard iskemisine daha duyarlı hale getirdiği için sol ventrikül hipokinezisinden daha sık buldukları şeklinde açıklamışlardır.

Normal yenidoğan bebeklerde hafif triküspit yetersizliği nispeten yaygın olmasına rağmen, orta ve şiddetli triküspit yetersizliği, sıklıkla pulmoner hipertansiyon (PH) ile ilişkilidir. Triküspit yetersizliği, papiller kas iskemisine veya kalıcı pulmoner hipertansiyona bağlı olabilir. Triküspit yetersizliği Martein ve ark. nın (34) çalışmasında %7, Flores ve ark. (35) tarafından ise %21 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm olguların 5'inde (%10) orta derecede, 1'inde (%2) ağır derecede triküspit yetersizliği görüldü. Sadece biventriküler disfonksiyon saptanan ve exitus olan bir olguda ağır PH vardı. Triküspit yetersizliğinin insidansındaki geniş çeşitlilik EKO'nun zamanlamasına bağlı olabilir.

Perinatal asfiksidede hipoksi çoklu organ lezyonlarından sorumludur. Yenidoğanda miyokard iskemisi genellikle perinatal asfiksi ile ilişkilidir. Perinatal asfiksidede çeşitli mekanizmalarla miyokardiyal perfüzyon korunmasına rağmen, ağır olgularda

miyokardiyal hasar görülebilir. Geçici neonatal miyokard iskemisi matür yenidoğanda tanımlanmış olsa da prematürelerde de görülebilir. Bu çalışmada LV KF değerleri evre III'deki olgularda daha düşük idi. Prospektif bir çalışmada depresif sol ventrikül fonksiyonu olan asfiktik yenidoğanların, yaygın miyokardiyal hasar ve eşlik eden çoklu organ tutulumu nedeniyle prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir (32).

Vaka sayısının görece olarak az olması, kritik yenidoğanların EKO laboratuvarına transferi riskli olduğundan yatak başında yapılan incelemeyle sadece sistolik foksionların değerlendirilmesi ve çalışmanın retrospektif olması araştırmanın temel kısıtlılıklarıdır. Diyastolik fonksiyonları gösteren doku Doppler görüntüleme ve miyokardın aktif hareketini gösteren Strain EKO'nun yapılamaması çalışmanın diğer kısıtlılıkları arasında kabul edilebilir.

Sonuç olarak perinatal asfiksiye sekonder miyokardiyal disfonksiyonun beklenenden yaygın olduğu, asfiktik yenidoğanlarda, hipoksinin şiddeti ile miyokardiyal tutulumun arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Asfiktik yenidoğanların kardiyak enzimler, EKG ve bozulmuş kardiyak fonksiyonu saptamak için EKO ile değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Nestaas E, Walsh BH. Hypothermia and Cardiovascular Instability. *Clin Perinatol* 2020;47:575-92.
- Habib S, Saini J, Amendoeira S, McNair C. Hemodynamic Instability in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: More Than Just Brain Injury-Understanding Physiology, Assessment, and Management. *Neonatal Netw* 2020; ;39:129-36.
- Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dorak C, Dogrusoz B, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxicischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:239-42.
- Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front Pediatr* 2020;8:68.
- Sobeih AA, El-Baz MS, El-Shemy DM, Abu El-Hamed WA. Tissue Doppler imaging versus conventional echocardiography in assessment of cardiac diastolic function in full term neonates with perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;6:1-6.
- Akis M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Ars* 2018;53:S32-S44.
- 7Sarnat HB. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
8. Sadoh WE, Eregie CO, Nwaneri DU, Sadoh AE. The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants. *PLoS One* 2014; 9:e91338.
- Singh V, Vohra R, Bansal M. Cardiovascular involvement in birth asphyxia. *J Clin Neonatol* 2018;7:20-24.
- Rajakumar PS, Vishnu Bhat B, Sridhar MG, Balachander J, Konar BC, Narayanan P, et al. Electrocardiographic and echocardiographic changes in perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr* 2009;76:261-4.
- Ökten A, Kamacı R, Mocan H. Hipoksik iskemik ensefalopatili 37 yenidoğanın bir yıllık izlemi ve nörolojik sekel oranları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997;40:61-71.
- Acunas B, Çeltik C, Garipardıç M, Karasalihoğlu S. Perinatal asfiksili yenidoğanların etyoloji, klinik ve prognoz açısından değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J. Pediatr* 1999; 8: 21-6.
- Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-9.
- Simovic AM, Pijic SM, Knezevic JB, Igrutinovic ZR, Vujic AJ, Kosutic JL. Predictive value of biochemical, echocardiographic and electrocardiographic markers in nonsurviving and surviving asphyxiated full-term newborns. *Turk J Pediatr* 2014;56:243-9.
- Dattilo G, Tulino V, Tulino D, Lamari A, Falanga G, Marte F, et al. Perinatal asphyxia and cardiac abnormalities. *Int J Cardiol* 2011;147:e39-e40.
- Merchant S, Meshram RM, Khairnar D. Myocardial ischemia in neonate with perinatal asphyxia: electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlation. *Indian J Child Health* 2017;4:2-6.
- Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxicischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:152-5.
- Papneja K, Chan AK, Mondal TK, Paes B. Myocardial infarction in neonates: a review of an entity with significant morbidity and mortality. *Pediatr Cardiol* 2017;38:427-41.
- Wei Y, Xu J, Xu T, Fan J, Tao S. Left ventriküler systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue dopler imaging. *Pediatr Cardiol* 2009;30:741-6.
- Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Seliem W, Al-Arman M. Myocardial performance in asphyxiated full-term infants assessed by Doppler tissue imaging. *Pediatr Cardiol* 2010;31:634-42.
- Teixeira RP, Neves AL, Guimarães H. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin—a systematic review. *JPNIM* 2017;6:e06021.
- Bhasin H, Kohli C. Myocardial dysfunction as a predictor of the severity and mortality of hypoxic ischaemic encephalopathy in severe perinatal asphyxia: a case-control study. *Paediatr Int Child Health* 2019;39:259-64.
- Mandal Ravi RN, Ruchi Gupta, Kapoor AK. Evaluation of activity of creatine Phosphokinase (CPK) and its Isoenzyme CPK-MB in perinatal asphyxia and its implications for myocardial involvement. *Bull NNF* 1999;13:2-7.
- Herdy GV, Lopes VG, Aragão ML, Pinto CA, Tavares Júnior PA, Azeredo FB, et al. Perinatal asphyxia and heart problems. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:121-6.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow Mordt WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD003311.
- Gunes T, Ozturk MA, Koklu SM, Narin N, Koklu E. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr* 2005;94:1638-43.
- Montaldo P, Cuccaro P, Caredda E, Pugliese U, De Vivo M, Orbinato F, et al. Electrocardiographic and echocardiographic changes during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with long-term adverse outcome. *Resuscitation* 2018;130:99-104.
- Turker G, Babaoglu K, Gokalp AS, Sarpen N, Zengin E, Arisoy AE. Cord Blood Cardiac Troponin I as an Early Predictor of Short-Term Outcome in Perinatal Hypoxia. *Biol Neonate* 2004; 86:131-7.

29. Joseph S, Kumar S, Ahamed MZ, Lakshmi S. Cardiac troponin-T as a marker of myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr* 2018;85:877–84.
30. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman JE, Gadzinowski J. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates. *Biol Neonate* 2005;88:19–23.
31. Yildirim A, Ozgen F, Ucar B, Alatas O, Tekin N, Kilic Z. The Diagnostic Value of Troponin T Level in the Determination of Cardiac Damage in Perinatal Asphyxia Newborns. *Fetal Pediatr Pathol* 2016;35:29–36.
32. Barberi I, Calabro MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia: electrographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *Eur J Pediatr* 1999;158:742–7.
33. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics* 1997;99:851–9.
34. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, GayaÁ F, Cabanas F, Burgu-eros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995;127:786–93.
35. Flores-Nava G, Echevarría-Ybargüengoitia JL, Navarro- Barrón JL, García-Alonso A. Transient myocardial ischemia in newborn babies with perinatal asphyxia (hypoxic cardiomyopathy). *Biol Med Hosp Infant Mex* 1990;47:809–14.

Pediatric Liver Transplantation For Hereditary Metabolic Disorders With Structural Liver Damage

Karaciğer Parankim Hasarı ile Seyreden Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Pediatrik Karaciğer Nakli

Neslihan CELİK, Remzi EMIROGLU

Department of Organ Transplantation, Acibadem University Atakent Hospital, Istanbul, Turkey



ABSTRACT

Objective: Variety of inherited metabolic diseases with or without liver parenchymal injury can be cured by liver transplantation and this process is actually a surgical enzyme replacement therapy for the defective protein. The aim of this single center study was to analyze the liver transplantation indications, post-transplantation outcomes with benefits of the procedure, and also identification of the problems encountered during the process to improve the success rate in pediatric metabolic diseases with liver parenchymal damage.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the records of children who underwent liver transplantation because of metabolic disorders with liver parenchymal damage from January 2015 to June 2021. Data collected included patient and donor demographics, operative techniques, patient and graft survivals, post-transplant surgical and medical complications, and immunosuppressive protocols.

Results: Fourteen children with progressive familial intrahepatic cholestasis (n = 8), Alagille syndrome (n = 3), tyrosinemia type-I (n=1), familial neonatal hepatitis (FNH, n=1) and glycogen storage disease type-I (GSD-I, n = 1) received left lateral segment (n=10), right lobe (n=2), reduced size left lateral segment (n=1), and mono-segment (n=1) allografts from living donors. The median age of 5 boys and 9 girls at time of transplantation was 42.3 months (range 6.9-215.5 months). One patient with FNH was lost to follow and excluded from the study. The median follow-up time was 12.7 months (range 0.4-53.4 months) and we lost four patients because of sepsis. Most common post-transplant complications were acute cellular rejection and infections.

Conclusion: Liver transplantation is a lifesaving treatment for patients with metabolic disorders comprising liver failure, malignancies, and associated complications despite several medical and surgical treatment modalities.

Key Words: Child, Liver transplantation, Metabolic diseases

ÖZ

Amaç: Çeşitli enzim eksiklikleriyle seyreden doğumsal metabolik hastalıklar, karaciğer parankim hasarının varlığından bağımsız olarak karaciğer nakli ile tedavi edilebilirler ve bu endikasyonlarda karaciğer nakli, cerrahi bir enzim replasman tedavisidir. Tek merkezli bu çalışmanın amacı, karaciğer parankim hasarı ile seyreden metabolik hastalıklı çocuklarda karaciğer nakil endikasyonlarını ve nakil sonrası sonuçları incelemek; tedavinin yararlarını ve başarı oranlarını artırmak için bu süreçte yaşanan zorlukları ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2015 ve Haziran 2021 tarihleri arasında karaciğer parankim hasarı ile seyreden doğumsal metabolik hastalık tanısıyla karaciğer nakli yapılan 19 yaş altı hastalar, retrospektif olarak incelendi. Hasta ve greft sağ kalım oranları, transplantasyon endikasyonları, immünsupresif protokoller, nakil sonrası erken ve geç dönemdeki cerrahi ve medikal komplikasyonlar incelendi.



CELİK N : 0000-0003-3493-471X
EMIROGLU R : 0000-0002-9905-3182

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. For the study, Acibadem University 24.06.2021 protocol date and 2021/11-19 approval document.

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

How to cite / Atıf yazım şekli : Celik N and Emiroglu R. Pediatric Liver Transplantation For Hereditary Metabolic Disorders With Structural Liver Damage. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:408-414.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Neslihan CELİK
Department of Organ Transplantation,
Acibadem University Atakent Hospital, Istanbul, Turkey
E-posta: nescelik60@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 09.08.2021
Accepted / Kabul tarihi : 07.09.2021
Online published : 10.09.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.979822

Bulgular: Progresif familial intrahepatik kolestaz (n=8), Alagille sendromu (n=3), tirozinemi tip-1 (n=1), ailevi neonatal hepatit (n=1) ve glikojen depo hastalığı tip-1 (n=1) tanılarıyla, 14 hastaya sol lateral segment (n=10), sağ lob (n=2), küçültülmüş sol lateral segment (n=1) ve monosegment (n=1) greftlerle canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirildi. Ortanca yaşı 42.3 ay (6.9-215.5 ay) olan 5 erkek ve 9 kız hastadan, familial neonatal hepatit tanılı hasta takipten çıktığı için verilerine ulaşılamadı. Ortanca takip süresi 12.7 ay (0.4-53.4 ay) olarak hesaplandı. Sepsis nedeniyle 4 hasta kaybedildi ve akut selüler rejeksiyon ve enfeksiyonlar en sık postoperatif komplikasyonlar olarak belirlendi.

Sonuç: Karaciğer nakli, genetik geçişli metabolik hastalıklarda mevcut medikal ve cerrahi tedavi olanaklarına rağmen karaciğer yetmezliği, malignensi gelişimi ve ilişkili komplikasyonların oluşması durumunda hayat kurtarıcı bir prosedürdür.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Karaciğer nakli, Metabolik hastalık

INTRODUCTION

Variety of inborn errors of liver metabolism with or without liver injury can be cured by liver transplantation (LT). Distortion in the liver parenchyma may occur in forms of steatosis, fibrosis or cirrhosis, adenomas or hepatocellular carcinoma (HCC) caused by deficient enzyme related protein malformations. These liver-based metabolic disorders represent about 10-15% of the primary indications for pediatric LTs being the second most reason after biliary atresia. LT is actually a surgical enzyme replacement therapy for this group of patients and deficient enzymes may or may not be confined to the liver (1-8, Table I).

Despite the early diagnosis and advances in therapies for metabolic disorders, LT is still a lifesaving procedure. With this single center study, we aimed to analyze the liver transplantation indications, appropriate timing, post-transplantation outcomes and benefits, and identification of the problems encountered to improve the success rate in pediatric metabolic diseases with liver parenchymal damage.

MATERIAL and METHODS

Patients under the age of 19-year-old who underwent liver transplantation at Acibadem University Hospital because

of metabolic diseases with structural liver damage were analyzed retrospectively between January 2015 and June 2021. Operative techniques, patient and graft survivals, post-transplant early and late surgical and medical complications, immunosuppressive protocols were identified. Donor and recipient characteristics were recorded at time of transplantation and descriptive statistics were described as median with minimum and maximum values. Kaplan-Meier test was used for survival analysis.

This study was approved by institutional review board with 2021/11-19 protocol number.

RESULTS

Between January 2015 and June 2021, fourteen children with five different hereditary metabolic disorders causing structural liver damage underwent liver transplantation. These included progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC, n=8), Alagille syndrome (AS, n=3), tyrosinemia type-I (TT-I, n=1), familial neonatal hepatitis with delta 4-3 oxosteroid 5-beta reductase deficiency (FNH, n=1) and glycogen storage disease type-I (GSD-I, n=1). Living donor liver transplant (LDLT) was the operative choice for all cases comprising left lateral segment (LLS, n=10), right lobe (RL, n=2), reduced size LLS (n=1), monosegment (MS, n=1) allografts. The median age of 5 boys and

Table I: Classification of liver-based metabolic disorders with structural liver damage (2-8).

Metabolic disease with structural liver damage	
Deficient enzyme confined to the liver	Extra-hepatic involvement of deficient enzyme
Alpha-1 anti-trypsin deficiency	Wilson disease
Tyrosinemia type 1	Alagille syndrome
Indian childhood cirrhosis	Galactosemia
Idiopathic copper toxicosis	Erythropoietic porphyria
Hepatic porphyrias	Glycogen storage disease types Ib, III and IV
Neonatal haemochromatosis	Lysosomal storage diseases
Glycogen storage disease type Ia and 4a (GBE1 gene)	Gaucher disease
PFIC types 2 and 3	Niemann-Pick disease
Primary bile acid synthesis disorders	Cholesterol ester storage disease
Hereditary fructose intolerance	Cystic fibrosis
	Mitochondrial respiratory chain disorders
	PFIC type 1
	Non-alcoholic steatohepatitis
	Cerebrotendinous xanthomatosis
	Citrin deficiency

Table II: Patient characteristics.

Case	Primary diagnosis	AAT (mo)	Gender	Age at diagnosis (mo)	Comorbidities	Pre-transplant therapies
1	PFIC 2	43.5	M	11	Left renal hypoplasia, proteinuria, hypertension, pancytopenia	UDCA Patient was in PICU and intubated at time of transplant
2	PFIC (type N/A)	36.8	F	1	Mild PS	UDCA
3	PFIC 3	76.6	F	6	Chronic lung disease, renal failure	Patient was in PICU and intubated
4	PFIC (type N/A)	6.9	F	1	-	UDCA
5	PFIC 3	29.3	F	6	-	UDCA
6	GSD 1	40.9	F	1	-	Frequent feeds, diet
7	Alagille syndrome	64	M	1	Dysmorphic face	UDCA
8	PFIC 1	215.5	M	24	-	UDCA
9	Alagille syndrome	34.3	F	2	-	UDCA
10	PFIC (type N/A)	8.1	F	1	-	UDCA
11	Alagille Syndrome	14.2	F	1	Minimal pericardial effusion	UDCA, portoenterostomy with misdiagnosis as biliary atresia
12	PFIC 3	198.6	M	5	-	UDCA
13	TT-1	56	F	11	-	UDCA, NTBC, diet

MO: Months, **UDCA:** Ursodeoxycholic acid, **PICU:** Pediatric intensive care unit, **N/A:** Not available, **F:** Female, **M:** Male, **PS:** Pulmonary stenosis, **NTBC:** 2-(2-nitro-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexenedione

9 girls at time of transplantation was 42.3 months (range 6.9-215.5 months). The body weight distribution of the patients was 13 kg median weight with range of 6.7-72 kg. Parents were the donors including 9 mothers and 4 fathers besides one unrelated donor. One patient with familial neonatal hepatitis with delta 4-3 oxosteroid 5-beta reductase deficiency was lost to follow up and excluded from the study for further analysis. Four patients died at median follow-up time of 12.7 months (range 0.4-53.4 months) after LDLT. Three patients with PFIC died because of sepsis 0.4, 0.9 and 12.7 months after transplantation. One patient with AS died due to an unknown reason after her transfer to home country. Other 10 patients are alive with normal liver function on mono or dual immunosuppressive therapy. There was no portal vein or hepatic artery thrombosis, and no re-transplantation was performed. Biliary leak occurred in one patient and was resolved with drainage. Kaplan-Meier patient and graft survival rate at one year was 65%. Patient and donor characteristics, technique details and postoperative period are summarized in Table II -III.

DISCUSSION

Metabolic diseases are the second most common reason for liver transplantation in pediatric age group after biliary atresia. Metabolic disease livers might be structurally normal or damaged causing liver and/or other organ failure because of deficient enzymes. Therefore, liver transplantation is a lifesaving procedure for patients with metabolic diseases comprising liver parenchymal damage since transplanted healthy liver with

normal enzyme levels improves both genetic and functional failing. Commonly these disorders including PFIC and Alagille syndrome are named under cholestatic liver diseases but enzyme deficiencies resulting protein defects are the actual reason for liver distortion.

The patient and graft survival rates for PFIC patients were given as 85.2% and 76.6% respectively according to the literature up to 19 years post-transplant follow up period (8). All to the better, Englert et al successfully reported 100% patient and graft survival in their series with 23 patients who underwent biliary diversion prior to the transplantation (9). PFIC patients might benefit from other medical and surgical treatment modalities to some extent such as urso-deoxycholic acid (UDCA), cholestyramine and rifampicin, and biliary diversion. UDCA increases bile acid excretion from hepatocytes and inhibits their intestinal reabsorption limiting bile acid return to liver. Cholestyramine and rifampicin aid fecal and urinary bile salt excretion providing symptomatic relief for pruritis. Biliary diversion procedures might reduce severe pruritis and slow down the progression of fibrosis when performed early by decreasing the enterohepatic circulation of bile and its toxic effects. However, transplant becomes the only treatment when cirrhosis occurred and there will be no real benefit from alternative managements (10-16). In our series 9 PFIC patients underwent LDLT with decompensated cirrhosis, refractory ascites, severe malnutrition and history of multiple cholangitis episodes. Pruritis was very prominent but end stage liver disease was the main indication for LDLT. Very poor pre-transplant condition with chronic lung disease, decompensation with multiple arterial clots early after

Table III: Patient, donor and allograft characteristics and outcomes.

Case	Allograft type and weight (g)	BWAT (kg ^s)	Donor	Biliary anastomosis	Surgical complications	Medical complications	Follow up (mo)	Outcomes
1	LLS/340	11	Mother	Duct-to-duct	Biliary leak and pleural effusion at POM1	ACR at POD7	53.4	Alive with normal liver function on tacrolimus
2	LLS/320	14	Mother	Hepaticojejunostomy	Wound infection at POW1	HTN, febrile neutropenia with UTI at POM3	50.4	Alive with normal liver function on tacrolimus
3	LLS/330	18	Unrelated	Duct-to-duct	-	Sepsis	0.9	Exitus at 0.9 mo with sepsis
4	LLS/270	6.8	Father	Hepaticojejunostomy	Duodenum perforation at POD5, diaphragmatic hernia with obstructed colon at POM5		36.2	Alive with normal liver function on tacrolimus
5	LLS/210	7.8	Mother	Hepaticojejunostomy	-	-	29.4	Alive with normal liver function on tacrolimus
6	LLS	12	Mother	Hepaticojejunostomy	-	Sepsis at POW8, influenza-A at POM6	24.4	Alive with normal liver function on normal diet and cycA
7	LLS/305	10	Mother	Hepaticojejunostomy	GIS bleeding from jejunostomy	ACR at POW7	24.3	Alive with normal liver function on tacrolimus and MMF
8	RL/740	43	Mother	Duct-to-duct	Incarcerated umbilical hernia at POD2	Untreated ACR for 5 months, chronic rejection, pneumonia	12.7	Exitus at 12.7 mo with COVID-19 related pneumonia before re-transplant
9	LLS/240	14.2	Mother	Hepaticojejunostomy	Jejunal perforation at POM1	Mild macrosteatosis	7.9	Alive with normal liver function on cycA
10	MS/150	7	Father	Hepaticojejunostomy	Iliac artery thrombosis	Sepsis, DIC	0.4	Exitus at 0.4 mo with sepsis
11	Reduced LLS/190	6.5	Mother	Hepaticojejunostomy	-	Initial poor function, sepsis, encephalopathy, tracheostomy-ventilator need	4.4	Exitus at 4.4 mo with an unknown reason
12	RL/680	72	Mother	Duct-to-duct	-	ACR at POD7, refractory ascites	3	Alive with normal liver function on tacrolimus and MMF
13	LLS/335	20	Father	Duct-to-duct	-	ACR at POW6	2.2	Alive with normal liver function on normal diet and tacrolimus and MMF

G: Grams, **Kg:** Kilograms, **POM:** Postoperative month, **POW:** Postoperative week, **POD:** Postoperative day, **DIC:** Disseminated intravascular coagulation, **ACR:** Acute cellular rejection, **GIS:** Gastrointestinal system, **MMF=** Mycophenolate mofetil, **cycA=** Cyclosporin A.

transplantation and untreated rejection due to social problems followed by severe COVID-19 related pneumonia caused loss of 3 patients with 62.5% survival in PFIC group.

There is a certain advantage of early liver transplantation especially LDLT for PFIC-2 patients because of very early presentation and rapid progression. However, unlike in PFIC2, early transplantation in PFIC1 is controversial. There are different outcomes in the literature although liver transplantation

supposedly reverses the disease symptoms since it corrects the FIC1 gene in the liver. Post-transplant unfavorable outcomes for PFIC-1 were reported as worsening of extra-hepatic manifestations of the disease like diarrhea and short stature. Therefore, medical and surgical treatment preferences such as cholestyramine and biliary diversion should be considered for osmotic diarrhea caused by increased bile acids in the stool at pre- and post-transplant period for these patients. Hori et

al. (10) reported significant post-transplant hepato-steatosis in 8 out of 11 (72%) PFIC-1 patients with liver transplantation and 4 patients developed cirrhosis. Digestive symptoms were described in 90.9% of the patients. The 5-, 10- and 15-years patient survival rates were 90.9%, 72.7% and 54.5% respectively. Several studies reported specific gene mutations in some PFIC-1 patients which were associated with unremitting diarrhea, steatohepatitis and progressive fibrosis (8-16). These serious post-transplant complications need to be addressed well to decide best timing of the liver transplantation and genetic work-up in PFIC-1 patients for better management and outcomes. We had one child with PFIC-2 who was diagnosed at age of 11 months. He was 43 months-old and his body weight was 11 kg at time of consultation with decompensated cirrhosis in severe sepsis and intubated in PICU. Patient underwent LDLT after resolution of sepsis when he was still in PICU. He was discharged 51 days after transplant with good allograft function. In our series we had one patient with PFIC-1 and 3 patients with no subtype identification and none of these patients presented extrahepatic manifestations.

Liver transplantation is indicated for 20%-30% of Alagille syndrome patients because of intractable pruritis, cholestatic cirrhosis and associated complications including pruritis related poor quality of life over their lifespan (1). AS patients may have history of portoenterostomy mistakenly with the presence of early infancy prolonged conjugated hyperbilirubinemia and referred as biliary atresia for LT when liver biopsy shows just bile duct proliferation and if there are no obvious dysmorphic features (17-22). In our series one patient presented as biliary atresia with history of Kasai portoenterostomy and pathology of explanted liver made the accurate diagnosis as AS. Decompensated cirrhosis was the main indication for liver transplant with severe pruritis.

Alagille syndrome is a multisystem disorder with high incidence of cardiac and vascular anomalies, renal involvement with low glomerular filtration rate, ocular problems, skeletal fractures, and presence of facial dysmorphic features. These comorbidities might also complicate the post-transplant period and most of the patient deaths occur within 1st month due to multisystem participation. Kamath et al. (20) reported the median survival rate as 79% from all published literature ranging between 71% and 100%. The most important determinant for survival was described as associated cardiac anomalies varying from asymptomatic peripheral pulmonary stenosis to more complex midline defects and tetralogy of Fallot. Therefore, pre-transplant cardiac evaluation and attention to possible aggravation of extra-hepatic disease are very important concerns for the management of this patient group. Nephrotoxicity with calcineurin inhibitors, increased bone damage by steroid use and dyslipidemia and atherosclerosis caused by sirolimus should be considered during post-transplant follow up (17-22). In our series cardiac examination, echocardiographic and CT

scan findings of all three patients revealed no cardiac or vascular abnormality. One patient presented dysmorphic facial figures with no other deformity. One patient had poor initial allograft function, encephalopathy and severe respiratory problems. This patient was followed by intermittent plasmapheresis sessions and transferred to her home country tracheostomy and ventilator dependent with request of the family. Death of the patient was reported within a month after departure. Living related donors should be well evaluated prior to the operation since they might be affected by JAG1 disease with no clinical features. Kasahara et al. (22) reported results from 20 AS patients stating comparable 80% 1-year survival rate with non-living donor LT outcomes. Authors addressed the importance of donor liver biopsy for possible duct hypoplasia and need for complete radiological vascular assessment for vascular anomalies including mid-aortic syndrome (22-23). We perform triphasic CT scan complete cardiac evaluation for living donors and there was no vascular abnormality in parent donors.

Tyrosinemia type-1 is an autosomal recessive metabolic disorder present in 2 forms as acute form in neonatal period or chronic form with development of HCC risk beside toxic effects of tyrosine and phenylalanine metabolites (1, 3-5,24-27). Hepatocellular carcinoma risk is very high in chronic form. The combination of diet with phenyl alanine and tyrosine-restriction and NTBC [2-(2-nitro-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexenedione] use which blocks the toxic metabolite formation is currently the first line treatment. Acute liver failure not responding to one-week treatment with NTBC, severe dysplasia or localized HCC, appearance of a new nodule and/or rebound in AFP levels under NTBC are considered as main indications for liver transplantation. The monitorization of nodules and AFP levels might be an option but it may increase the risk of recurrent HCC after transplantation. The starting time of NTBC is often used to distinguish the malignancy risk. Two years of age is referred as threshold, but HCC has been reported under 2 years. Dietary restriction related poor quality of life under NTBC is also a rare indication for LT. Heterozygous living donor parents can be used safely since they are not affected by the disease. LT does not completely correct the metabolic abnormalities because of the excretion of succinyl acetone by affected kidneys prior to NTBC use. Currently, renal impairment and indication of combined liver-kidney transplantation are not that much significant compared to the era before introduction of NTBC. Patients show normal liver function and normal growth on unrestricted diet with no metabolic crises after LT with patient survival rate higher than 85% (24-27). In our experience, one chronic form TT-1 patient was transplanted because of dysplastic nodules and high AFP levels from a parental donor. Patient was diagnosed at 11 months old and was on diet and NTBC treatment with no renal impairment.

Glycogen storage disease (GSD) types I, III, IV, VI, and IX are inherited glycogen metabolism disorders associated with

distortion of liver parenchyma including nodular formations and cirrhosis. Liver transplantation indication because of long-term complications despite good metabolic control with dietary adjustments including continuous nocturnal drip feeding to avoid fasting hypoglycemia and medical treatments such as allopurinol for hyperuricemia, ACE-I for proteinuria, and GCSF for neutropenia in GSD type-Ib. HCC has been reported in early adulthood within pre-existing hepatic adenomas in GSD type I, IV and VI (1,3,28-37). Life threatening cardiac complications in type-IIIa and renal impairment in type-Ia are also well-established problems. It is very important to achieve good plasma glucose control before and during the transplantation. LT corrects the primary enzyme defect in the liver with great success of patient and graft survivals, but extra-hepatic manifestations may still complicate the post-transplant period including renal disease progression in type-Ia and cardiomyopathy and skeletal myopathy in type-IIIa. Transplanted patients also state overall improvement in quality of life which is another very important consideration for need of LT in this group of disease (28-37).

In our series one patient with GSD-I was transplanted with no subtype identification. Patient was diagnosed with liver biopsy in her country at 9 months of age with dysmorphic facial figures and no extra-hepatic manifestation. Explanted liver showed cholestatic cirrhosis.

CONCLUSIONS

Liver transplantation is a lifesaving treatment for patients with PFIC, Alagille syndrome, tyrosinemia and GSD in the progression of these disorders due to liver failure, malignancies, and associated complications despite several medical and surgical treatment modalities. Especially LDLT is the ultimate choice for populations with very low organ donation rates and for early onset and rapidly progressing inherited disorders. Early diagnosis and liver transplantation before severe decompensation of end-stage liver disease is very crucial for successful outcomes.

REFERENCES

1. Darwish AA, McKiernan P, Chardot C. Paediatric liver transplantation for metabolic disorders. Part 2: Metabolic disorders with liver lesions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 271- 80.
2. Darwish AA, McKiernan P, Chardot C. Paediatric liver transplantation for metabolic disorders. Part 1: Liver-based metabolic disorders without liver lesions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 194- 203.
3. Mazariegos G, Shneider B, Burton B, Fox IJ, Hadzic N, Kishnani P, et al. Liver transplantation for pediatric metabolic disease. *Mol Genet Metab* 2014; 111: 418- 27.
4. Hansen K, Horslen S. Metabolic liver disease in children. *Liver Transpl* 2008; 14: 713– 33.
5. Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM, et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 295– 300.
6. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC, et al. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 334– 9.
7. Stevenson T, Millan MT, Wayman K, Berquist WE, Sarwal M, Johnston EE, et al. Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 268– 75.
8. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant* 2016;24: 6: 278-90.
9. Englert C, Grabhorn E, Richter A, Rogiers X, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007; 84: 1361- 3.
10. Hori T, Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Yorifuji T, Yonekawa Y, Nguyen JH, et al. Living-donor liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Surg* 2011; 35: 393- 402.
11. Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant* 2011;25: 776- 85.
12. Lykavieris P, van Mil S, Cresteil D, Fabre M, Hadchouel M, Klomp L, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catchup of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 447- 52.
13. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K. Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. *Liver Transpl* 2002; 8: 714- 6.
14. Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, et al. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 610- 8.
15. Nicastro E, Stephenne X, Smets F, Fusaro F, de Magnée C, Reding R, et al. Recovery of graft steatosis and protein-losing enteropathy after biliary diversion in a PFIC 1 liver transplanted child. *Pediatr Transplant* 2012; 16: E177- E182.
16. Usui M, Isaji S, Das BC, Kobayashi M, Osawa I, Iida T, et al. Liver Retransplantation with external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1: a case report. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 611- 4.
17. Deutsch GH, Sokol RJ, Stathos TH, Knisely AS. Proliferation to paucity: evolution of bile duct abnormalities in a case of Alagille syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 559- 63.
18. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822- 9.
19. Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, Smith DJ, Silverman A, Sokol RJ. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995;1 27: 220- 4.
20. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 11-5.
21. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 154- 8.

22. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, Uryuhara K, Seakamoto S, Ito T, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation* 2003; 75: 2147– 50.
23. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet* 2003; 40: 891-5.
24. Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4641- 5.
25. McKiernan P. Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinaemia Type 1 in the United Kingdom *Adv Exp Med Biol* 2017; 959:85-91.
26. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu BJ, Zhou T, Feng MX, et al. Living-donor liver transplantation for children with tyrosinemia type I. *J Dig Dis* 2020; 21:189-94.
27. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017; 19:12.
28. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med* 2010; 12: 446- 63.
29. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 159- 64.
30. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol* 2011; 35: 183- 96.
31. Baertling F, Mayatepek E, Gerner P, Baba HA, Franzel J, Schlune A, et al. Liver cirrhosis in glycogen storage disease Ib. *Mol Genet Metab* 2013;108: 198- 200.
32. Manzia TM, Angelico R, Toti L, Cillis A, Ciano P, Orlando G, et al. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case report. *Transplant Proc* 2011; 43: 1181- 3.
33. Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi S, Ohura T, Shigematsu Y, et al. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J Hum Genet* 2013; 58: 285- 92.
34. Maheshwari A, Rankin R, Segev DL, Thuluvath PJ. Outcomes of liver transplantation for glycogen storage disease: a matched-control study and a review of literature, *Clin Transplant* 2012; 26: 432- 6.
35. McKiernan PJ, Ganoza A, Squires JE, Squires RH, Vockley J, Mazariegos G, et al. Evolving Trends in Liver Transplant for Metabolic Liver Disease in the United States. *Liver Transpl* 2019; 25: 911- 21.
36. Mater D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 43- 8.
37. Iyer SG, Chen CL, Wang CC, Wang SH, Concejero AM, Liu YW, et al. Long-Term Results of Living Donor Liver Transplantation for Glycogen Storage Disorders in Children. *Liver Transplantation* 2007; 13: 848- 52.

Asemptomatik Olgularda COVID-19 Prevalansı, Acil ve Ertelenemeyen Cerrahi Planlanan Çocuklarda Komplikasyon Gelişimine Etkisi

The Prevalence of COVID-19 in Asymptomatic Cases and Its Effect on Complication Development in Children Scheduled for Emergency and Urgent Surgery

Müjdem Nur AZILI^{1,2}, Can İhsan ÖZTORUN^{1,2}, Emel Elif ERTEN², Doğuş GÜNEY^{1,2}, Ahmet ERTÜRK², Gülsen KESKİN³, Ayşe ERTÖY², Abdurrahman Urve UZUN², Süleyman Arif BOSTANCI², Aslinur ÖZKAYA PARLAKAY^{4,5}, Emrah ŞENEL^{1,2}

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çocukluklarda COVID-19 sıklıkla asemptomatik ya da daha selim bir seyre sahip olsa da temas riskinden dolayı sağlık çalışanlarının güvenliği asıl hedef olmalıdır. Çalışmamızda hem hasta hem ameliyathane hem de sağlık çalışanlarının iş güvenliğine ışık tutacak acil ve ertelenemeyen cerrahi olgularında asemptomatik COVID-19 PCR pozitifliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız pandemi hastanesine dahil çocuk hastanesinin çocuk cerrahisi kliniğine acil ve ertelenemeyen cerrahi nedenler ile başvuran 18 yaş altı olgular için tasarlanmış olup ileriye dönük yapılmış tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya Mayıs 2020 -Ekim 2020 tarihleri arası altı aylık izlemde acil ve ertelenemeyen cerrahi yapılan olgular dahil edildi. Belirtilen tarihler arasında başvuran 458 hasta değerlendirildi ve kriterleri karşılayan 433 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. olgulardan preoperatif muayene ve tetkik esnasında COVID-19 için nazofaringeal sürüntü (PCR) örneği alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 433 olgunun 155'i kız (%33.5), 278'i (%66.5) erkekti. Yaş ortalaması 9.5 yıl olarak hesaplandı. Acil vakaların tüm olguların 389'unu (%89.8) oluşturduğu saptandı. Yaş gruplarına göre en sık acil patolojilerin; yenidoğan döneminde intestinal obstrüksiyon veya atreziler, okul öncesi dönemde solunum yoluna yabancı cisim aspirasyonlar, okul çağına akut apandisit olduğu görüldü. Nazal sürüntü PCR sonuçları sadece dört hastada pozitif bulundu, bu oranın tüm çalışma grubunda %0.9 olduğu görüldü, bu olguların hiçbirinde postoperatif komplikasyon ve sağlık çalışanına bulaş saptanmadı.



AZILI MN
ÖZTORUN CI
ERTEN EE
GÜNEY D
ERTÜRK A
KESKİN G
ERTÖY A
UZUN AU
BOSTANCI SA
ÖZKAYA PARLAKAY A
ŞENEL E

: 0000-0002-5137-7209
: 0000-0002-5408-2772
: 0000-0002-3666-295X
: 0000-0001-7168-2123
: 0000-0002-8156-5665
: 0000-0002-9990-5533
: 0000-0002-3129-0130
: 0000-0002-4649-8700
: 0000-0002-7512-3895
: 0000-0001-5691-2461
: 0000-0002-0383-4559

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, 1. Nolu Klinik Araştırmalar, Etik Kurulu'ndan 02.09.2020 /2020-E1-20-955 numaralı onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **AZILI MN:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ÖZTORUN CI:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ERTEN EE:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **GÜNEY D:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek. **ERTÜRK A:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **KESKİN G:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek. **ERTÖY A:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **BOSTANCI SA:** Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması. **ÖZKAYA PARLAKAY A:** Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ŞENEL E:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Azılı MN, Öztörün CI, Erten E, Güney D, Ertürk A, Keskin G ve ark. Asemptomatik Olgularda COVID-19 Prevalansı ve Acil ve Ertelenemeyen Cerrahi Planlanan Çocuklarda Komplikasyon Gelişimine Etkisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:415-419.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Müjdem Nur AZILI
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: drmujdemazili@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received : 16.08.2021
Kabul tarihi / Accepted : 07.09.2021
Elektronik yayın tarihi : 10.09.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.983312

Sonuç: Bu prospektif çalışma ile acil veya ertelenemeyen cerrahi planlanan asemptomatik çocuklarda düşük COVID-19 PCR pozitifliği (%0.9 prevalans) tespit edilmiş olup güvenli prosedür uygulamalarının planlanmasına ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Asemptomatik, Cerrahi, Covid 19, Komplikasyon, PCR

ABSTRACT

Objective: Although COVID-19 in childhood is often asymptomatic or has a more benign course, the safety of healthcare workers should be the primary goal because of the risk of contamination. In our study, we aimed to investigate the asymptomatic COVID-19 PCR positivity and its effect on the development of complications in emergency and non-deferred surgery cases that will help both the patient, the operating room and the health care workers.

Material and Methods: This is a prospective study that was performed in patients under 18 years of age who were operated on due to emergency and urgent cases in the Ankara City Children's Hospital, which was serving as an anti-pandemic hospital. The patients were evaluated from May 1 to October 1, 2020. Of the 458 patients, 433 patients who met the criteria were included in the study. COVID-19 Nasopharyngeal swab (PCR) samples were taken from all patients along with preoperative examinations.

Results: Of the 433 cases included in the study, 155 (33.5%) were girls and 278 (66.5%) were boys. It was determined that emergency cases constituted 389 (89.8%) of all cases. The most common emergency pathologies according to age groups were intestinal obstruction or atresia in the neonatal period, foreign body aspirations of the respiratory tract in the preschool period, and acute appendicitis in the school age. Nasal swab PCR results were positive in only four patients, this rate was found to be 0.9% in the entire study group, and postoperative complications and transmission to healthcare workers were detected at none.

Conclusion: In this prospective study, low COVID-19 PCR positivity (0.9% prevalence) was detected in asymptomatic children scheduled for emergency or non-deferred surgery, and we believe that it will shed light on the planning of safe procedure practices.

Key Words: Asymptomatic, Surgery, Covid 19, Complication, PCR

GİRİŞ

Mart 2020 tarihinden itibaren Coronavirüs-2019 Hastalığının (COVID-19) pandemi olarak kabulü günlük hayatımızda birçok rutinimizi değiştirmiştir (1). Çocukluklarda COVID-19 sıklıkla asemptomatik ya da daha selim bir seyre sahip olsa da temas riskinden dolayı sağlık çalışanlarının güvenliği asıl hedef olmalıdır. Pandemi sürecinde çocuk cerrahları da alışlagelmiş cerrahi girişim planlanmasında yeni düzenlemelere ihtiyaç duymuştur. Pediatrik olguların triyajına yönelik yayınlanan COVID-19 kılavuzları; hastane kaynaklarının uygun kullanımı ve sağlık çalışanlarının korunması amacı ile en yaygın cerrahi patolojileri; acil, ertelenmeyen ve elektif girişimler olmak üzere üç kategoriye ayırmıştır (2). Çalıştığımız hastanenin büyük bir pandemi hastanesi olmasının yanı sıra acil cerrahi patolojilerin tedavisine devam edilme zorunluluğu, güvenlik şartlarının sağlanması koşuluyla acil ve ertelenemeyen işlemlere devam edilmesine neden olmuştur. Çalışmamızda hem hasta hem ameliyathane hem de sağlık çalışanlarının iş güvenliğine ışık tutacak acil ve ertelenemeyen cerrahi olgularında asemptomatik COVID-19 PCR pozitifliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız pandemi hastanesine dahil çocuk hastanesinin çocuk cerrahisi kliniğine acil ve ertelenemeyen cerrahi nedenler ile başvuran 18 yaş altı olgular için tasarlanmış olup ileriye dönük yapılmış tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya Mayıs 2020 -Ekim 2020 tarihleri arası altı aylık izlemde belirtilen kriterleri karşılayan olgular dahil edildi. Belirtilen tarihler arasında

başvuran 458 hasta değerlendirildi ve kriterleri karşılayan 433 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri;

- a 0-18 yaş grubu çocuklarda tüm acil ve ertelenmesi sakınca yaratacak tümör ve benzeri olgular,
- b Belirlenen kılavuzlara uygun COVID-19 belirtilerinin sorgulanmış ve kayda alınmış olması,
- c COVID-19 ilişkili yakınmalar açısından asemptomatik olması,
- d COVID-19 öyküsünün olmaması,
- e Yakın zaman içinde aile içinde COVID-19 öyküsünün olması,

Araştırmaya almama veya araştırmadan çekilme kriterleri

- a Önceden bilinen COVID-19 pozitifliği,
- b COVID-19 belirtilerini taşıyan olgular,
- c Elektif cerrahi planı olan olgular,
- d Süreçte diğer nedenler ile ameliyat planından vazgeçilen olgular,

Tanımlamalar ve klinik değerlendirme

Pediatrik olguların triyajına yönelik yayınlanan COVID-19 kılavuzlarında; hastane kaynaklarının optimize edilmesi ve sağlık çalışanlarının sağlığının korunması amacı ile en yaygın cerrahi patolojiler üç kategoriye ayrılmıştır (2):

- a Acil durumlar (gecikmesi halinde yaşamı tehdit eden),
- b Ertelenemeyen durumlar (günler veya haftalarca ertelenirse zararlı),
- c Elektif vakalar (gecikme durumunda hastalar için minimum risk).

Çalışma kapsamında acil ve ertelenemeyen cerrahi nedeniyle çocuk cerrahi servisine yatırılan olgulardan preoperatif muayene ve tetkik esnasında COVID-19 için nazofaringeal sürüntü (PCR) örneği alındı. Tüm olgular kılavuzların önerdiği şekilde ateş, öksürük, burun akıntısı ve halsizlik yönünden sorgulandı. Ayrıca ailenin son iki hafta içinde COVID-19 tanısı alıp almadığı, yurt dışı ziyaret veya temas öyküsü araştırıldı. Takip formları ile mevcut sorulara cevaplar kayıt altına alındı, şüphe durumunda olgular çalışma dışında bırakıldı. Aktif COVID-19 enfeksiyonu geçiren olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için yerel etik ve Sağlık Bakanlığı izni alındı, çalışmaya dahil edilen tüm vakalardan bilgilendirme sonrası ebeveynlerinden çalışma için aydınlatılmış onam formu alındı (karar numarası 2020-E1-20-955). Acil ve ertelenemeyen cerrahi patolojiler nedeniyle çalışmaya dahil edilen olgular yaş gruplarına göre sınıflandı. Yenidoğan grubu; 0-28 gün, okul öncesi; 1 ay- 6 yaş, okul çağı 7 yaş ve üzeri çocukları içerecek şekilde planlandı. PCR pozitifliği cerrahi sebep ve yaş gruplarına göre değerlendirildi. Süreçte pozitif saptanan olgular çocuk enfeksiyon değerlendirmesi sonrasında izleyen branşların önerileri ve tedavileriyle takip edildi. Mevcut cerrahi prosedürlere ek olarak COVID-19 ilişkili istenmeyen sonuç ya da komplikasyon varlığı araştırıldı. Pozitif olgulara, cerrahi prosedür ve yatış süresince uygun koruma tedbirleri altında temas eden sağlık çalışanları COVID-19 ilişkili hastalık belirtilerinin gelişimi için takibe alındı. PCR tetkikinin kısıtlı olması nedeniyle temas eden sağlık çalışanlarında rutin PCR taraması yapılmadı. Operasyona ve servis izlemine dahil olan sağlık personelinin bir ay içinde semptomatik olma durumunda PCR tetkiki yapılması, pozitif olması durumunda olası kontaminasyon yönünden değerlendirmeye alınması planlandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 433 olgunun 155'i kız (%33.5), 278'i (%66.5) erkekti. Yaş ortalaması 9.5 yıl olarak hesaplandı. Yaş gruplarına göre bakıldığında; 30 olgunun yenidoğan döneminde (%6.9), 84 olgunun okul öncesi yaş grubunda (%19.2), 319 olgunun ise okul çağına olduğu görüldü. Yedi yaş üstü olguların okul çağı olarak kabul edildiği ve %73.9 oranı ile bu grubun en

yoğun grup olduğu saptandı. Olguların cerrahi sebepleri, yaş, sayı ve en sık nedenleri acil ve ertelenemeyen ana başlıklarına göre tablo 1'de verilmiştir. Acil vakaların tüm olguların 389'unu (%89.8) oluşturduğu ve ertelenemeyen vakaların daha nadir izlendiği saptandı. Yaş gruplarına göre en sık acil patolojilerin; yenidoğan döneminde intestinal obstrüksiyon veya atreziler, okul öncesi dönemde solunum yoluna yabancı cisim aspirasyonları ve okul çağına akut apandisit olduğu görüldü. Ertelenemeyen sebepler olarak bakıldığında yenidoğan dönemine ait en sık patolojilerin özefagus atrezisi ve diyafram hernisi, okul öncesi grupta özefagus darlığı/ dilatasyon, gastrointestinal yabancı cisimlerin ve okul çağı grupta malignite ve özefagus darlığı/ dilatasyonun neden olduğu saptandı.

Nazal sürüntü COVID-19 PCR sonuçları dört hastada pozitif bulundu, bu oran tüm çalışma grubunda %0.9 olarak tespit edildi. PCR pozitif saptanan hastaların tümü okul çağı yaş grubunda idi ve yaş ortalaması 10.7 olarak saptandı (7-14 yıl). Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun şekilde pozitif olguların hepsi yakınma ve öykü değerlendirmesinde asemptomatikti. Pozitif olguların tümü akut apandisit nedeni ile başvurdu. Diğer yaş grupları olan yenidoğan ve okul öncesi olgularda PCR pozitifliğine rastlanmadı. Acil cerrahi grubunda olan dört hastanın ameliyatları erteleme yapılmadan PCR sonuçları bilinen COVID-19 için ayrılmış ameliyat odasında gerçekleştirildi. Kişisel koruyucu ekipman ve tıbbi maskeler hem hasta hem de sağlık ekibi tarafından takılarak gerekli müdahaleler yapıldı. COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde yayınlanmış kılavuzların uyarınca laparaskopi ile bulaş riskinin olabileceği öngörüldüğü için apendektomiler laparotomi ile gerçekleştirildi (3). Tüm appendektomi materyalleri patolojik değerlendirmede akut apandisit ile uyumlu saptandı. Olguların postoperatif izlemde vital bulgularında herhangi bir patoloji izlenmedi. Ortalama yatış süreleri 3.6 gündü (2-3 gün). Takipte COVID-19 ilişkili veya primer cerrahi sebep ile ilgili komplikasyon saptanmadı. İzlem süresinde pozitif vakalar ile uygun koruma tedbirleri ile temas eden sağlık çalışanlarının hiçbirinde bir aylık izlemde COVID-19 enfeksiyonu ilişkili klinik saptanmadı.

Tablo 1: Yaş ve cerrahi tipine göre PCR örneklerinin değerlendirilmesi.

	n (%)	Girişim çeşidi	Sayı	Nedenler (en sık)	Sayı	PCR (+)
Yenidoğan 0-28 gün	30 (7)	Acil	18	İntestinal obstrüksiyon/ atrezi	9	0
				İntestinal perforasyon	3	0
		Ertelenemeyen	12	Özofagus atrezisi	7	0
Okul öncesi 1 ay-6 yaş	84 (19.3)			Diyafram hernisi	3	0
		Acil	65	Yabancı cisim aspirasyonu/ Bronkoskopi	18	0
				Appendisit	16	0
		Ertelenemeyen	19	Özofagus darlığı/ dilatasyon	5	0
Okul çağı 7 yaş ve üstü	319 (73.7)			Gastrointestinal yabancı cisim	4	0
		Acil	306	Appendisit	260	4
				Akut skrotum	17	0.9
		Ertelenemeyen	13	Malignite	5	0
				Özofagus darlığı/ dilatasyon	3	0

TARTIŞMA

Çalışmamız, acil ve ertelenemeyen cerrahi nedenlerle bir COVID-19 pandemi hastanesi çocuk cerrahi kliniğine başvuran olguların PCR sonuçlarını, COVID-19 pozitifliğinin komplikasyonlara etkisini sunmaktadır. Pandeminin erken dönemlerinde çocuk hastalarda bu tip operasyonların yapılma gerekliliği ve beraberinde sağlık çalışanlarının korunma zorunluluğu asemptomatik hastalık prevalansını daha önemli kılmıştır. Bu prospektif çalışma ile acil veya ertelenemeyen cerrahi planlanan asemptomatik çocuklarda düşük COVID-19 PCR pozitifliği (%0,9 prevalans) tespit edilmiştir. Ameliyat öncesi incelemeler esnasında saptanan mevcut prevalans değeri kısıtlı sayıda çocuk verisiyle benzer olup erişkinlere ait düşük süveyans oranları ile beraber güvenli prosedür uygulamalarının planlanmasına ışık tutacağı kanaatindeyiz(4, 5). Ancak saptanan düşük prevalans değerine rağmen pozitif vakaların tümünün asemptomatik oluşu, her bireye pozitif olabilir ihtimali ile yaklaşarak gerekli korunma tedbirlerinin alınması gereğini ortaya koymaktadır.

Güncel bilgiler COVID-19'un %5 ila %75 oranında asemptomatik olabileceğini ve bu esnada bulaştırmacılık riskinin devam ettiğini göstermektedir(4). Mart 2020 itibarıyla COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi, sadece semptomatik hastalar, sağlık çalışanları veya ortak bakım merkezlerinde yapılabildiği için topluma ait asemptomatik viral hastalık taşıyıcılığı verileri sınırlıydı. Ayrıca COVID-19'un cerrahi nedenden bağımsız solunum yolu komplikasyonlarına ve %19'a varan perioperatif mortalite ihtimaline dikkat çekilmekteydi(6). Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) etkilediği ilk olgulardan bu güne asemptomatik vakaların tüm dünyaya hızla yayılımı konusunda önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Çocuklarda yapılan incelemede COVID-19 enfeksiyonunun %94 oranında asemptomatik veya hafif seyirli olduğu saptanmıştır(7). COVID-19 için belirtiler tarafımızdan sorgulansa da kısıtlı sayıda COVID-19 PCR pozitif olgunun hiçbirini bu şekilde saptayamamış oluşumuz genelde çocuklarda enfeksiyonun asemptomatik oluşuyla ilişkili olabilir. Semptom sorgulaması da yapılan bir preoperatif incelemeye ait veriler PCR pozitifliği saptanan olguların en az yarısında belirtilerin olmadığını göstermektedir (5).

Erişkinlerde cerrahi sebebe ek olarak COVID-19 varlığı akciğer problemlerini yarı yarıya arttırırken ve acil cerrahi nedenlerin mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (6). Oysaki çocuklarda perioperatif COVID-19 enfeksiyonu, erişkinlere nazaran oldukça düşük oranda morbiditeye ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu durumdan da yaşla artan ek patolojiler sorumlu tutulmuştur (8). Serimizde PCR pozitifliği saptanan hiçbir olguda COVID-19 ilişkili komplikasyon ya da sağlık çalışanlarına ispat edilen bulaş olmaması, koruma önlemlerinin etkinliğini, acil cerrahi organizasyonuna izin verirken

sağlık çalışanlarına bulaşın oluşturduğu riskin beklenenden düşük olduğunu göstermektedir. Ancak literatürde de cerrahi ekiplerin hastane kaynaklı COVID-19 bulaşı açısından ikinci sıklıkta yer aldığı bildirilmiştir (9). Zira, pozitif olguların tümünün asemptomatik oluşu korunma tedbirlerine uyulsa da sağlık çalışanlarına bulaş riskini gündeme getirmektedir. Ayrıca asemptomatik olguda PCR bakılması, COVID-19 pozitifliğini saptayarak olası preoperatif ve postoperatif komplikasyon açısından klinisyeni daha dikkatli olmaya yönlendirebilir.

COVID-19 tüm yaş gruplarını etkileyebilse de erişkin ve çocuğun beraber değerlendirildiği serilerde çocuk oranı anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (10). Geniş bir seriye ait veride ancak %1'lik popülasyonu 14 yaş altı çocukların oluşturduğu saptanmıştır (11). Ancak COVID-19 yaş gözetmeden yenidoğandan on sekiz yaşına tüm çocukları etkileyebilmektedir (12). Serimizde tüm PCR pozitif olguların akut apandisit nedeniyle opere edilen okul çağı çocuklar oluşu patolojinin sıklığı ve en sık etkilediği yaş grubuyla ilişkili olduğu düşünüldü. Çok merkezli yapılmış bir çocuk çalışmasında pozitif vakaların yaşlarının daha büyük oluşu istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Serimizde ise pozitif vakaların yaş ortalamasının nispeten büyük oluşu dikkati çekici bulunmuştur. Ancak komplikasyon gelişimi yönünden değerlendirildiğinde etken ve yaştan peroperatif komplikasyonlara katkısı saptanmamıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli ve altı aylık süreci kapsayan kesitsel bir incelemedir. Gelecekteki çalışmalar daha uzun vadeli ve hasta merkezli sonuçları değerlendirmelidir. Fakat birçok merkezde PCR tetkiki yapılamaz iken kliniğimizde yapılan PCR incelemeleri pandeminin erken verilerini yansıtmaktadır. Tek PCR değerlendirmesinin yalancı negatiflik oranları da göz önünde bulundurulmalıdır. Gelecekteki yapılacak çalışmaların, ameliyat için hasta değerlendirmesinde tek ya da çoklu test gerekliliği, yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları ile ilgili önerilerde bulunması faydalı olacaktır kanaatindeyiz.

Çalışmamız, prospektif olarak asemptomatik çocuk olguların acil ve ertelenemeyen ameliyatlardan öncesi düşük COVID-19 PCR pozitifliğini ve düşük komplikasyon oranını ortaya koyan bir araştırma olup kontaminasyon riskinin en aza indirilmesine ve sağlık çalışanlarını korunmasında gerekli önlemlerin alınmasına ışık tutacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Dedellia A, Esagian SM, Ziogas IA, Giannis D, Katsaros I, Tsoulfas G. Pediatric surgery during the COVID-19 pandemic. World J Clin Pediatr 2020;9:7-16.
2. Saxena AK. SARS-CoV-2 pandemic and pediatric endoscopic surgery. Springer 2020;2:51-3.
3. Azılı MN, Şenel E. Management of Trauma And Surgical Procedures in Children During The COVID-19 Pandemic. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14(COVID-19):72-5.

4. Singer JS, Cheng EM, Murad DA, Maurice AdS, Hines OJ, Uslan DZ, et al. Low prevalence (0.13%) of COVID-19 infection in asymptomatic pre-operative/pre-procedure patients at a large, academic medical center informs approaches to perioperative care. *Surgery* 2020;168:980-6.
5. Lin EE, Blumberg TJ, Adler AC, Fazal FZ, Talwar D, Ellingsen K, et al. Incidence of COVID-19 in pediatric surgical patients among 3 US children's hospitals. *JAMA surgery* 2020;155:775-7.
6. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, Li E, Omar OM, Simoes JF, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet* 2020;396:27-38.
7. Robbins E, Ilahi Z, Roth P. Febrile infant: COVID-19 in addition to the usual suspects. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e81-e2.
8. Nepogodiev D. Favourable perioperative outcomes for children with SARS-CoV-2. *Journal of British Surgery* 2020;107:e644-e5.
9. Gomez Ochoa SA, Franco OH, ROJAS LZ, Raguindin PF, Roa Diaz ZM, Wyssamnn BM et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol* 2021;190:161-75.
10. Yang Y, Lu Q, Liu M, Wang Y, Zhang A, Jalali N, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *medrxiv*. 2020. doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020;323:1239-42.
12. Jiatong S, Wenjun L. Epidemiological characteristics and prevention and control measures of Corona Virus Disease 2019 in children. *J Trop Med* 2020;20:153-6.

Çocukluk Çağı Baş Ağrılarında Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanısal Değeri

Value of Cranial Magnetic Resonance Imaging in Childhood Headaches

Ayşe Seçil EKŞİOĞLU¹, Berna UÇAN², Nesrin CEYLAN³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Baş ağrısı çocukluk çağında sık karşılaşılan bir yakınmadır. Değerlendirmede görüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulmaktadır. Bu çalışmada, baş ağrısı ile başvuran çocuklarda görüntüleme yöntemleri ile saptanan bulguların sıklığını saptamak ve baş ağrısında SWI (Susceptibility Weighted Imaging) ve DWI (Difusion Weighted Imaging) sekansların olası gerekliliğine vurgu yaparak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin tanıdaki yerinin tartışılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya baş ağrısı yakınması ile başvuran ve MRG yapılan 119 hasta (51 E / 68 K; ortalama 11.63 ± 3.69 yıl) dahil edildi. Baş ağrısının başlangıç yaşı, süresi, tipi, atak sıklığı ile hastanın fizik ve nörolojik muayene bulguları kaydedildi. Kranial MRG'de izlenen patolojiler değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 89'unda (%74.8) primer, 19'unda (%16) sekonder, 11'inde ise (%9.2) spesifiye edilemeyen baş ağrısı mevcuttu. MRG yapılan hastaların, %63.9'unda pozitif görüntüleme bulguları olmakla birlikte bunların çok azı başağrısı semptomunu açıklayıcı intrakraniyel bir patolojydi (5/76; %6.5). En sık rastlanan pozitif bulgu sinüzitti (46/76; %61). SWI görüntülerde 2 hastada gelişimsel venöz anomali, 1 hastada kavernom tespit edildi. DWI görüntülerde ise hiçbir hastada patolojik bulgu saptanmadı. Baş ağrısının tipinin, atak süresinin, cinsiyetin, yaştan MRG'de patoloji tespit edilme oranını anlamlı şekilde değiştirmedeği görüldü. Buna karşın atak süresi, ek patoloji varlığı anlamlı bulundu. Klinisyenin gerekli görmesi sonucu veya muayene bulgusu olduğu için tetkik edilenlerde MRG'de patoloji tespit edilme oranı, aile anksiyetesi sebebiyle tetkik edilenlerden anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Sonuç: Çocukluk çağında başağrısı varlığında MRG anormal nörolojik muayene bulguları olan hastalara önerilmeli diğer hastalarda görüntüleme öncesi ayrıntılı klinik değerlendirme gerekirse Kulak Burun Boğaz'ı de içeren konsültasyonlarla birlikte yapılmalıdır. MRG'ye SWI ve DWI sekansların eklenmesinde potansiyel yarar vardır. Son olarak ailelerin endişesi MRG istemi yapmak için bir endikasyon olmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Baş ağrısı, Çocuk, Manyetik Rezonans Görüntüleme, MRG

ABSTRACT

Objective: Headache is a common complaint in childhood. Imaging methods are frequently used in evaluation. This study aimed to determine the frequency of findings detected by imaging methods in children presenting with



EKŞİOĞLU AS : 0000-0002-7044-5270
UÇAN B : 0000-0002-2109-139X
CEYLAN N : 0000-0001-5844-1261

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamız Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 3 Haziran 2021 tarihinde E-21/06-176 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

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

Atıf yazım şekli / How to cite : Seçilöğlu A, Uçan B ve Ceylan N. Çocukluk Çağı Baş Ağrılarında Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanısal Değeri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:420-426.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe Seçil EKŞİOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi,
Çocuk Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: yucelsecil@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received : 23.08.2021

Kabul tarihi / Accepted : 14.09.2021

Elektronik yayın tarihi : 15.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.986112

headache and to discuss the importance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in diagnosis by emphasizing the possible necessity of SWI (Susceptibility Weighted Imaging) and DWI (Diffusion Weighted Imaging) sequences in headache.

Material and Methods: 119 patients (51 M/68 F; mean 11.63±3.69 years) who presented with headache and underwent MRI were included in the study. The age of onset, duration, type, frequency of attacks, physical and neurological examination findings of the patient were recorded. Pathologies observed in cranial MRI were evaluated.

Results: Headache was primary in 89 (74.8%) patients, secondary in 19 (16%), and unspecified headache in 11 (9.2%) patients. Although 63.9% of patients who underwent MRI had positive imaging findings, very few of them were intracranial pathology explaining the headache symptom (5/76; 6.5%). The most common positive finding was sinusitis (46/76; 61%). Developmental venous anomaly was detected in 2 patients and cavernoma was detected in 1 patient on SWI images. No pathological finding was detected in any of the patients on DWI images. It was observed that the type of headache, duration of attack, gender and age did not significantly change the rate of pathology detected in MRI. On the other hand, the duration of the attack and the presence of additional pathology were found to be significant. The rate of pathology in MRI was found to be significantly higher in patients who were examined due to clinical findings or due to examination findings, compared to those who were examined due to family anxiety.

Conclusion: In the presence of headache in childhood, MRI should be recommended to patients with abnormal neurological examination findings, and in other patients, a detailed clinical evaluation before imaging should be performed together with consultations including otorhinolaryngology. There is potential benefit in adding SWI and DWI sequences to MRI. Finally, parents concern should not be an indication for an MRI request.

Key Words: Headache, Child, Magnetic Resonance Imaging, MRI

GİRİŞ

Baş ağrısı çocukluk çağında sık karşılaşılan bir yakınma olup sıklığı %25 ila %93 arasında değişmektedir (1). Çocukluk çağında görülen baş ağrılarının büyük çoğunluğu organik nedenlere bağlı olmayan primer baş ağrıları olarak sınıflandırılan grupta olup migren ve gerilim tipi baş ağrılarıdır. Sekonder tip baş ağrısı ise sinir sistemini veya diğer sistemleri ilgilendiren hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkar. Bu grup içinde intrakranial kitle, kanama, enfeksiyon veya kafa içi basınç artışı gibi ciddi organik durumlar yer alır. Sekonder baş ağrıları hastanın hayatını tehdit eden hastalıklar için önemli bir ipucu olabileceğinden tanınmaları önemlidir. Üçüncü bir tipi de sınıflandıramayan baş ağrıları oluşturmaktadır (2).

Her ne kadar 2002'de yayınlanan Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nöroloji Derneği Alt Komitesi Kalite Standardları (Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society) tavsiyesine göre tekrarlayan baş ağrıları olan ancak normal nörolojik muayenesi bulunan çocuklara nörogörüntüleme yapılması önerilmese de klinikte rutin uygulama bu yönde değildir (3-5). Ebeveynlerin alta yatan ciddi bir hastalık korkusuyla ileri tetkik taleplerinin artması nedeniyle, klinisyenler baş ağrısı olan çocukların ilk değerlendirilmesi sırasında görüntülemeyi yaygın olarak kullanmaktadır. Bununla birlikte, baş ağrısı nedeni ile kesitsel inceleme istenen hastaların sadece %1.2'sinde etyolojiyi açıklayacak ve tedavi gerektirecek anormallikler gözlenebilirken %25'inde kranial MRG'de insidental bulgular saptanmaktadır (6). Bu durum hastalar ve ebeveynleri rahatlatmak yerine daha endişeli hale getirebilir.

Bu çalışmada, baş ağrısı şikayeti ile nedeniyle nöroloji polikliniğine başvuran çocuklardaki baş ağrılarının klinik özelliklerini değerlendirmeyi ve görüntüleme ile saptanan intrakranial bulguların sıklığını ve baş ağrısı tanısında SWI ve

DWI sekansların olası gerekliliğine vurgu yaparak kranial MR görüntülemenin yerini tartışmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 3 Haziran 2021 tarihinde E-21/06-176 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya Ocak 2019- Mart 2020 tarihleri arasında, hastanemizin çocuk nöroloji polikliniğine baş ağrısı yakınması ile başvuran ve kranial MR inceleme yapılan yaşları 3 ile 18 arasında değişen 119 hasta (51 erkek; 68 kız) dahil edildi. Hastaların hastane bilgi sistemindeki anamnez, muayene verileri taranarak toplandı. Daha önce kesitsel kranial inceleme yapılarak baş ağrısına neden olan intrakraniyal patolojisi bilinen hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma retrospektif, deskriptif özellikte planlandı ve çocuk nöroloji uzmanı tarafından alınan anamnez bilgileri (baş ağrısının başlangıç yaşı, süresi, atak sıklığı) ile yapılan fizik ve nörolojik muayene bulguları hastane bilgi sisteminden taranarak kaydedildi. Ayrıca, hastaların ek nörolojik veya sistemik hastalık öyküsü ve kullandığı ilaçlar not edildi. Oftalmoloji bölümünce değerlendirilen hastaların göz bulguları ile lomber ponksiyon (LP) yapılan hastaların BOS bulguları değerlendirildi.

Baş ağrısı "International Headache Society" (IHS) kriterleri gözönünde bulundurularak primer, sekonder ve spesifiye edilemeyen baş ağrısı olarak tiplendirildi (7-8). Primer baş ağrısı tanısı sekonder baş ağrısı nedenleri dışlanarak konuldu. Primer baş ağrıları daha sonra migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme tipi baş ağrısı ve diğer trigeminal otonom sefaljiler olarak tiplendirildi. Sekonder baş ağrısı olarak başka hastalığa bağlı baş ağrısı nedenleri kabul edildi. Hem primer hem sekonder

baş ağrısı tanımına uymayan baş ağrısı spesifiye edilemeyen baş ağrısı olarak kabul edildi.

Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nöroloji Derneği Alt Komitesi ani başlangıçlı baş ağrısı, ağrısı paterninde değişiklik, fokal nörolojik muayene bulguları, artmış kafa içi basıncı bulguları, bilinç değişikliği ve baş ağrısına nöbetlerin eşlik etmesi durumunda kranial görüntüleme yapılmasını önermektedir (2). Hastaların bir kısmına bu endikasyonlara sadık kalınarak kranial MRG yapıldı.

Bulguları olan bu gruptaki hastalardan 5'ine hızlı sonuç alabilmek adına MRG öncesinde Bilgisayarlı Tomografi (BT) inceleme de yapıldı. Ayrıca, bu endikasyonların olmadığı bazı hastalara hasta yakınlarının altta yatabilecek hastalıklar ve özellikle de beyin tümörü açısından yoğun endişesi nedeniyle, yine bazı hastalara da klinisyen isteği ile kranial görüntüleme gerçekleştirildi.

Kranial BT incelemeleri Brilliance CT 64 Chanel ;Philips,France, kranial MRG incelemeleri Magnetom Essenza 1.5T; Siemens AG, Germany cihazları ile yapıldı. Kranial MR görüntülemeye aynı standart protokol uygulandı. T1 ağırlıklı spin eko aksiyal planda, turbo spin eko T2 ağırlıklı aksiyal ve koronal planda ve fast fluid -attenuated inversion recovery (FLAIR) ağırlıklı imajlar alındı. Ayrıca bu sekanslara SWI ve DWI sekansları eklendi.

PACS sisteminde kayıtlı olan kranial BT ve MR görüntüleri pediatrik nöroradyolojide 10 yıldan uzun süreli deneyimi olan bir çocuk radyoloğu tarafından yeniden değerlendirildi.

Beyin BT ve MRG'de görülen patolojiler 5 gruba ayrıldı:

1. Baş ağrısına neden olan kranial patolojiler (intrakranial tümör, hidrocefali vs.)
2. Klinik önemi olan ancak insidental olarak saptanan kranial patolojiler (Chiari malformasyonları, araknoid kistler vs.)
3. Klinik önemi olmayan ve insidental olarak saptanan kranial patolojiler (nonspesifik beyaz cevher intensiteleri, milimetrik gliosis odakları, periventriküler lökomalazi (PVL) vs.)
4. Baş ağrısına neden olan ekstrakranial patolojiler (sinüzit, mastoidit vs)

İnsidental olarak görülen ekstrakranial patolojiler sınıflamaya dahil edilmedi.

Asemptomatik olup ileri tetkike gerek olmayan, kavum septum pellucidum, sisterna magna ve ventriküler asimetri gibi anatomik varyasyonlar anormal bulgu olarak kabul edilmedi.

Kranial MR'daki anormal bulgularının sıklığı ve baş ağrısı tipi ile ilişkisi değerlendirildi. SWI ve DWI sekansların tanıya katkısı değerlendirildi. Doğru endikasyonla MR çektiren hastalar ile hasta yakınlarının endişelerinden dolayı çekilen MRG'lerdeki anormallikler karşılaştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde Package for Social Sciences (SPSS), Windows 20 için (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler yüzdelere

ifade edilmiştir. Değişkenlerin büyük çoğunluğu normal dağılım göstermediğinden analizlerde nonparametrik testler kullanılmıştır. MRG'de patoloji olup olmaması durumu ile değişkenlerin farklılığı Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 3 ile 18 yıl arasında (ortalama 11.63 ± 3.69 yıl, ortanca yaş 12) 119 hasta alındı. Hastaların 68'i (%57.1) kız, 51'i (%42.9) erkek olup kız/erkek oranı 1.65'tir.

Hastaların 11 tanesinin sistemik muayene bulgusu bilgisine ulaşamamıştır. Sistemik muayene bulgusu olan 108 hastanın 107'sinin (%99) sistemik muayene bulguları normal iken, 1 (%1) hastada hipertansiyon tespit edildi.

Hastaların 108'inde (%90.8) nörolojik ve göz muayenesi yapılmış, 11'inde (%9.2) ise yapılmamıştır.

Verilerine ulaşılan 108 hastanın 106'sının (%98.1) nörolojik ve göz muayene bulguları normal, 2'sinin (%1.9) anormal olup papil ödem tespit edilmiştir.

11 hastanın LP geçmişine dair veri elde edilememiştir. Verisi bulunan 108 hastanın 2'sine (%1.9) LP yapılmış, 106'ına (%98.1) yapılmamıştır. LP yapılan hastaların bulguları normal olarak saptanmıştır.

Tablo 1: Baş ağrısı ile Başvuran Çocuklarda MRG patolojilerinin Dağılımı.

Pataoloji	Hasta Sayısı	Patoloji %	Patoloji Tipi*
Sinüzit	46	%61	4
Parsiyel emty sella	6	%7.9	2
Atrofi	3	%3.9	2
Gelişimsel venöz anomali/kavernom	3	%3.9	2
Araknoid Kist	3	%3.9	2
PVL	2	%2.6	3
Psödötümör serebri	2	%2.6	1
Otomastoidit	2	%2.6	4
Non spesifik glial sinyaller	2	%2.6	3
Inferior vermis hipoplazi	2	%2.6	2
Intrakranial kitle	1	%1.3	1
Vaskülit	1	%1.3	1
Hidrocefali	1	%1.3	1
Chiari Tip 1	1	%1.3	2
Sessiz lakün, iskemik değişiklik	1	%1.3	3
Toplam	76	%100	En sık: 4

***Materyal Metodda belirtilen BT-MRG patoloji klasifikasyonuna göre:** 1. Baş ağrısına neden olan kranial patolojiler, 2.Klinik önemi olan ancak insidental kranial patolojiler, 3. Klinik önemi olmayan, insidental kranial patolojiler, 4. Baş ağrısına neden olan ekstrakranial patolojiler.

Tablo II: MR'da Patoloji Görülme Sıklığının Çeşitli Faktörlerle Değişimi.

Parametre	Sayı (%)	MR'da Patoloji Varlığı Sayı (%)	p
Cinsiyet			
Kız	68 (%57.1)	42 (%61.7)	p>0.05
Erkek	51 (%42.9)	34 (%66.6)	
Yaş			
<10yaş	44 (%37)	32 (%72)	p>0.05
>10 yaş	75 (%63)	44 (%59)	
Ağrı Süresi	10.59±10.27 (ort)	70 (%92)	p>0.05
>24 saat		6 (%8)	
Atak Sayısı	5.61±8.4 (ort)	65 (%61.1)	p<0.05
30 /ay hergün		11 (%100)	
Baş ağrısı Çeşidi			
Primer	89 (%74.8)	56 (%62.9)	p>0.05
Sekonder	19 (%16)	14 (%73.6)	
Nonspesifiye	11 (%9.2)	6 (%54.5)	
Ek Hastalık			
Var	28 (%23.5)	22 (%78.5)	p<0.05
Yok	91 (%76.5)	54 (%59.3)	
İstem Endikasyonu			
Gerçek End	52 (%43.6)	33 (%63.4)	p<0.05
Klinisyen Tercihi	43 (%36.1)	31 (%72)	
Aile endişesi	24 (%20.1)	3 (% 12.5)	

Hastaların 89'unda (%74.8) primer, 19'unda (%16) sekonder, 11'inde ise (%9.2) spesifiye edilemeyen baş ağrısı mevcuttur. Primer ağrı tipi verisine ulaşılabilen 25 hasta mevcuttur. Bu hastaların 18'inde migren (18/25, %72), 7'sinde (7/25, %28) ise gerilim tipi baş ağrısı tanısı mevcuttur.

Ağrı süresine bakıldığında hastaların ortalama ağrı süresi 10.59±10.27 saat olarak bulunmuştur. Ortanca ağrı süresi 3 saattir (min-max. 1-24 saat). Aylık atak sayısı ortalama 5.61±8.4 tespit edilmiştir. Ortanca atak sayısı ayda 15 (min-max, 1-31)'dir.

Hastaların 28'inde (%23.5) ek hastalık mevcudiyetine rastlanmaktadır. 91'inde (%76.5) ise ek hastalık mevcut değildir. İnceleme öncesinde anamnezde belirtildiği üzere; hastaların 7'sinde (%5.9) epilepsi, 1'inde (%0.8) lösemi, 1'inde (%0.8) konjenital kalp hastalığı, 1'inde (%0.8) IGG4 aracılıklı vaskülit, 1'inde (%0.8) psödotümör serebri, 4'ünde (%3.4) kaygı bozukluğu, 1'inde (%0.8) obezite, 4'ünde (%3.4) sinüzit, 1'inde (%0.8) aplastic anemi, 1'inde (%0.8) ensefalit, 1'inde (%0.8) turner sendromu, 1'inde (%0.8) arteriovenöz malformasyon, 1'inde (%0.8) konjenital hidrosefali, 1'inde (%0.8) hipertansiyon mevcuttur. 93 hastanın (%78.1) ise hastalık verisi mevcut değildir.

Kullanılan ilaçlara bakıldığında 99 hastanın ilaç verisi yoktur (%83.2). 6 hasta (%5) antidepresan, 1 hasta (%0.8) diazomid, 5 hasta (%4.2) antiepileptik, 5 hasta (%4.2) antibiyotik, 1i hasta (%0.8) brufen, 1 hasta (%0.8) sibelium, 1 hasta (%0.8) enapril kullanılmaktadır.

Hastaların 5'ine (%4.2) MR incelemenin yanısıra kranial BT tetkiki yapılmış, 114'üne (%95.8) yapılmamıştır. BT tetkiki yapılan tüm hastalarda patoloji bulunmuştur. Bu hastaların 4'ünde (4/5, %80) sinüzit, 1'inde (1/5) intrakranial kitle saptanmıştır.

Hastaların tümüne MR tetkiki yapılmıştır. Hastaların 76'sında (%63.9) MRG'de patoloji tespit edilmiş, 43'ünde ise (%36.1) edilmemiştir. MRG'de izlenen patolojilerin dağılımı Tablo I'de özetlenmiştir.

BT incelemesi de bulunan sadece 1 hastada malign özellikte intrakranial kitle saptanırken, çoğu bulgu insidental ekstrakranial özelliktedir ve bunların çoğunluğunu da sinüzit oluşturmaktadır (Resim 1,2).

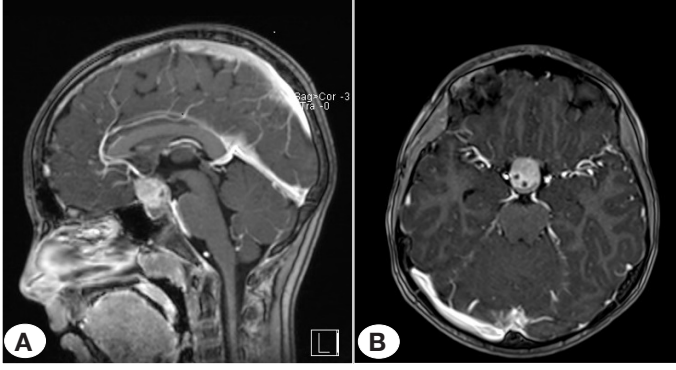
SWI görüntülerde 3 hastada (%2.5) ek patoloji izlenmiş olup bu hastaların 2'sinde gelişimsel venöz anomali 1'sinde kavernom izlenmiştir (Resim 3). 115 hastada ise (%97.5) SWI görüntülerde patoloji saptanmamıştır. DWI görüntülerde ise hiçbir hastada patolojik bulgu saptanmamıştır.

Hastalara MRG tetkiki yapılma sebeplerine bakıldığında, nedenlerin 52'si (%43.6) hastada anormal muayene bulgusu olması, 43'ü (%36.1) klinisyenin gerekli görmesi, 24 hastada (%20.1) ise aile anksiyetesi/aile ısrarı tespit edilmiştir.

Cinsiyetler arasında MRG'de patoloji tespit edilme oranları arasında fark yoktur. Kızlarda patoloji tespit edilme oranı, 42/68 (%61.7); erkeklerde ise 34/51 (%66.6)'dır (p>0.05).

Hastalar her iki yaş grubunun da anlamlı sayıda katılımcı içermesi gözetilerek, 10 yaş altı ve 10 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında MRG'de patoloji tespit edilme oranları benzer bulunmuştur. 10 yaşından küçükler ve 10 yaşındakilerde patoloji tespit oranı, 32/44 (%72.7), diğer grupta ise 45/75 (%60) bulunmuştur (p>0.05).

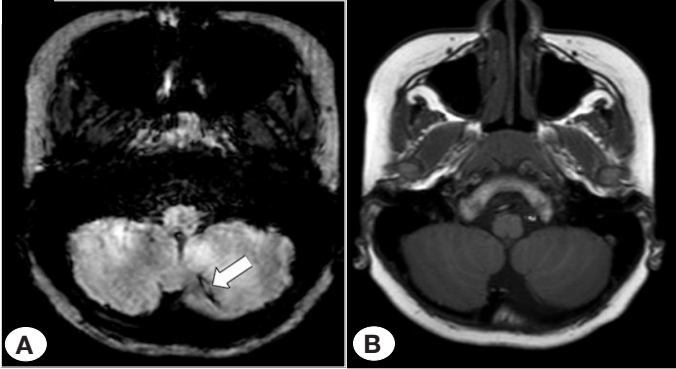
Ağrı süresi ile MRG'de patoloji tespit edilme oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0.05).



Resim 1: A) Başağrısı ile başvuran ve anormal göz ve nörolojik muayene bulguları olan hasta. **B)** Sagittal ve B. aksiyel kontrastlı T1 ağırlıklı kranial MR görüntülerinde suprasellar yerleşim gösteren ve iyi kontrastlanan kraniofaringioma izleniyor.



Resim 2: Koronal T2A görüntüde bilateral maksiller sinüs ve etmoid hücrelerin duvarlarında mukozal kalınlaşma ve sıvı intensiteleri izlenmektedir. Bulgular sinüzit ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.



Resim 3: A) Aksiyel SWI görüntüde sol serebellar hemisferdeki gelişimsel venöz malformasyon görülmektedir (beyaz ok). **B)** B. SWI incelemede izlenen gelişimsel venöz anomali T1A aksiyel görüntüde görülmemektedir.

Aylık atak sayısı, hergün/ayda 30 gün olanlarda, MRG'de patoloji tespit edilme oranı %100 (11/11) olarak bulunmuştur. Bu oran diğer atak sayısına sahip olanlardan %61.1 (66/108) anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.05$).

Baş ağrısının çeşidi de MRG'de patoloji tespit edilme oranını anlamlı şekilde değiştirmemektedir ($p>0.05$). Primer baş ağrısı olanlarda MRG'de patoloji tespit oranı, 56/89 (%62.9); sekonder olanlarda, 14/19 (%73.6), spesifiye edilemeyen grubunda ise 6/11 (%54.5) bulunmuştur.

Ek hastalık varlığı, MRG'de patoloji tespit edilme oranını anlamlı şekilde arttırmaktadır ($p<0.05$). Ek hastalığı olanlarda MRG'de patoloji tespit edilme oranı, 22/28 (%78.5) iken ek hastalığı olmayanlarda 54/91 (%59.3)' tür.

MRG tetkik edilme sebebi ile MRG'de patoloji tespit edilme oranı kıyaslandığında, klinisyenin gerekli görmesi sonucu tetkik edilenler ve muayene bulgusu olduğu için tetkik edilenlerde patoloji tespit edilme oranı, aile anksiyetesi sebebiyle tetkik edilenlerden anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.05$). Bu oran klinisyenin gerekli görmesi sonucu tetkik edilenlerde, 31/43 (%72), muayene bulgusu olduğu için tetkik edilenlerde 33/52

(%63.4) aile anksiyetesi sebebiyle tetkik edilenlerde ise 3/24 (%12.5) bulunmuştur.

MR'da patoloji görülme sıklığının çeşitli faktörlerle değişimi Tablo II'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Hem yetişkin yaş grubunda hem de çocuklarda başağrısı sık rastlanan bir semptom olup etyolojiyi araştırmak için görüntülemeye sıklıkla başvurulmaktadır. Başağrısı nedeni ile nörogörüntüleme yapılan çocuklardaki kranial ve ekstrakranial bulgular erişkin popülasyonundaki kadar iyi dokümente edilmiş değildir

Çocuklarda baş ağrısının en sık nedeni migren ve gerilim tipi baş ağrısıdır (9-10). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık görülen baş ağrısı nedeni migren ardından da gerilim tipi baş ağrısı olarak saptanmış olup olguların yaklaşık %75'ine primer tip başağrısı, bunların da %72'sinde migren tanısı konmuştur. Hastaların %16'sında sekonder başağrısı mevcut olup bunların da çoğunluğu sinüzite bağlıdır. Literatürde de baş ağrısı nedeniyle görüntülenen hastaların %1 ile 13'ünde sinüs hastalıkları raporlanmıştır (11,12). Çalışmamızda primer baş ağrısı olan hastaların 27'inde (%30) sinüzitin ağrının karakterinin ve yoğunluğunu değişmesinden sorumludur. Literatürde çocuklarda "tanımlanmamış" baş ağrısı oranı tüm baş ağrılarının %5.6 ila %23.4 ünü oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda bu oran %11'di.

Çalışmamızda MR incelemenin yanısıra hastaların az bir kısmına hızlı sonuç elde etme amacıyla beyin BT de yapılmıştır (5/119; / %4.2). BT tetkiki yapılan hastaların %80'inde, MRG yapılan hastaların, %63.9'unda pozitif görüntüleme bulguları olmakla birlikte bunların çok az bir kısmı başağrısı semptomunu açıklayıcı intrakranial bir patolojidir (5/76:%6.5). Başağrısını açıklayabilecek en yaygın patolojiler ekstrakranial insidental özellikte olup 46/76: %61'ini sinüzit, ardından da 2/76: %2.6 ile mastoidit takip etmektedir.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi sinüzit başta olmak üzere Kulak Burun Boğaz (KBB) hastalıkları baş ağrısı nedenlerinin büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu hastalıklar kolaylıkla tanınan, tedavi edilebilen ve medikal tedaviye yanıtın hızlı olduğu hastalıklardır. Bu nedenle baş ağrısı değerlendirilmesinde bizce MRG öncesi mutlaka KBB değerlendirilmesi yapılmalı, gereksiz istemlerin önüne geçilmelidir.

Mevcut kılavuzlara göre, tekrarlayan veya normal bir nörolojik muayenesi olan baş ağrılı çocuklarda nörogörüntüleme rutin olarak endike değildir. Ancak günlük klinik uygulamada, nörogörüntüleme sadece anormal nörolojik bulguları olan hastalarda intrakranial bir patolojiyi dışlamak için değil, aynı zamanda ebeveyn anksiyetesi ya da normal nörolojik muayenesi olan intrakranial tümör vakaları gibi altta yatan bir durumu kaçırma endişesiyle defansif olarak da fazlaca talep edilmektedir. Çocukluk çağında beyin tümörleri nadirdir. (3-5 / 100 000) ve beyin tümörü olan 10 çocukta sadece birinde nörolojik ve fiziksel muayene normal iken baş ağrısı mevcuttur (13). 16 çalışmadan oluşan bir meta analizde nörolojik muayenesi normal olan ve opsiyonel ve araştırma amaçlı MRG yapılan 19.559 hastanın 135'inde (0.70%) insidental neoplastik lezyon saptanmıştır (14). Bizim serimizde baş ağrısı nedeniyle görüntülene 119 hastanın yalnız birinde malign tümör bulundu. Dahası normal nörolojik muayenesi olan hiçbir hastada beyin tümörü saptanmadı.

Çalışmamızda kılavuzlardaki koşulları karşılaması ya da klinisyenin gerekli görmesi sonucu tetkik edilenlerde patoloji tespit edilme oranı, aile anksiyetesi sebebiyle tetkik edilenlerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.03$). Bu bize hasta yakını anksiyetesinin MR çekilme endikasyonu olmaması gerektiğini bir kez daha göstermektedir.

Bu çalışmada hastaların aylık atak sayısı ve ek hastalığa sahip olmaları MRG'de patoloji sıklığını artıran anlamlı parametreler olarak karşımıza çıkmakta olup atak sayısı bir ay boyunca 30 (her gün) olan hastaların hepsinde görüntülemelerde patoloji tespit edilmiştir. Diğer yandan ek hastalık varlığı da patolojik görüntüleme bulgusu olasılığını artırmakta olup bu hastalarda da nörogörüntülemeye gidilebilir. Bu çalışma cinsiyet, yaş, atak süresi ya da başağrısı tipinin pozitif bulgu sıklığına etkisi olmadığını göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda baş ağrılı çocuklarda MRG'de modern sekansların kullanılması ile anormal bulguların daha yüksek (%52.8) insidans ile bulunduğu gösterilmiştir (15,16).

SWI MRG; temeli GRE (gradient echo) MRG'ye dayanan, kan ürünleri, deoksihemoglobin, kalsiyum, demir gibi diamanyetik ve hemosiderin gibi paramanyetik maddeleri saptamada son derece yüksek hassasiyete sahip olan bir sekanstır. Bu nedenle pediatrik nöro- görüntülemelerde son yıllarda sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda tüm hastalarda rutin MR sekanslarına SWI sekansı eklenmiştir. Bu sekansta 2 hastamızda konvansiyonel

görüntülemelerde net izlenemeyen gelişimsel venöz malformasyon, 1 hastamızda ise kavernom varlığı gösterilmiş olup diğer hastalarda normal bulgular saptanmıştır.

SWI sekansı ön tanıda baş ağrısı etyolojisinde yer alan intrakranial kanama, travmatik beyin hasarı, serebral vasküler malformasyonlar, inme, sinüs ven trombozu var ise mutlaka rutin sekanslara eklenmelidir. Bunun dışında çalışmamızda olduğu gibi baş ağrısında MRG'de rutin sekanslar yanında tanıya katkısı azdır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), kontrast madde gerektirmeyen oldukça hızlı bir görüntüleme yöntemi olup başta akut serebral iskemi tanısında olmak üzere intrakranial enfeksiyonlar, neoplazm, travmatik beyin zedelenmesi, demiyelinizan hastalıklar dahil birçok serebral hastalık hakkında önemli bilgiler vermektedir. Çalışmamızda DWI görüntülerde hastalarda herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Ancak baş ağrısı sebebi olabilecek yukarıda sayılan birçok hastalık nedeniyle mutlaka konvansiyonel MR incelemesinin tamamlayıcısı olarak kullanılmalıdır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı, geriye dönük olarak hasta dosyası incelemesi olup bazı hastaların kayıtlarına tam olarak ulaşılamamasına neden olmuştur. Bununla birlikte kranial MRG istenen tüm başağrısı semptomlu hastalara genel bir ışık tutmasından dolayı kıymetlidir.

SONUÇ

Beyin lezyonlarının tanısında kesitsel nöro-görüntülemenin yüksek etkinliği olsa da, yüksek maliyetleri ve BT'deki radyasyonun potansiyel tehlikeleri nedeniyle ilk tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır. Görüntülemelerde acil durumlar haricinde SWI ve DWI sekanslarını da içeren MRG tercih edilmeli ve öncelikle anormal nörolojik muayene bulguları olan hastalara önerilmeli; diğer hastalarda görüntüleme öncesi ayrıntılı klinik değerlendirme gerekirse KBB'yi de içeren konsültan hekimlerle yapılmalıdır. Ailelerin endişesi MRG için bir endikasyon teşkil etmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz Ü, Çeleğen M, Yılmaz TS, Gürçınar M, Ünalp A. Childhood Headaches and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:163-70.
2. Dao JM, Qubty W. Headache Diagnosis in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:17.
3. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice Parameter: Evaluation of Children and Adolescents with Recurrent Headaches: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002 27;59:490-8.

4. Pektezel MY, Konuskan B, Sonmez FM, Oguz KK, Anlar B. Pediatric Headache and Neuroimaging: Experience of Two Tertiary Centers. *Childs Nerv Syst* 2020;36:173-7.
5. Sarma A, Poussaint TY. Neuroimaging. Indications and Imaging Modality of Choice in Pediatric Headache. *Clin N Am* 2019;29:271-89.
6. Gupta SN, Belay B.J. Intracranial Incidental Findings On Brain MR Images in A Pediatric Neurology Practice: A Retrospective Study. *Neurol Sci* 2008;264:34-7.
7. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalgia* 2004;24:1-151.
8. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition: Application To Practice. *Funct Neurol* 2005;20:61-8.
9. Bayram E, Topcu Y, Karaoglu P, Yis U, Cakmakci Guleryuz H, Hiz Kurul S. Incidental White Matter Lesions in Children Presenting with Headache. *Headache* 2013;53:970-6.
10. Deda G, Caksen H, Öcal A. Headache Etiology in Children: A Retro-Spective Study of 125 Cases. *Pediatr Int* 2000;42:668-73.
11. Lewis DW, Dorbad D. The Utility of Neuroimaging in the Evaluation of Children with Migraine Or Chronic Daily Headache Who Have Normal Neurological Examinations. *Headache* 2000;40:629-32.
12. Alehan FK. Value of Neuroimaging in the Evaluation of Neurologically Normal Children with Recurrent Headache. *J Child Neurol* 2002;17:807-9.
13. Vazquez-Barquero A, Ibanez FJ, Herrera S, Izquierdo JM, Berciano J, Pascual J. Isolated Headache As The Presenting Clinical Manifestation of Intracranial Tumors: A Prospective Study. *Cephalgia* 1994;14:270-2.
14. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee YC, Tsusuhima Y, et al. Incidental Findings On Brain Magnetic Resonance Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ* 2009;339:b3016.
15. Karaarslan E, Ulus S, Kürtüncü M. Susceptibility-weighted imaging in migraine with aura. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:E5-7.
16. Erin M Fedak, Nicholas A Zumberge, Geoffrey L Heyer. The Diagnostic Role For Susceptibility-Weighted MRI During Sporadic Hemiplegic Migraine. *Cephalgia* 2013;33:1258-63.

An Adolescent Boy Presented with Polyuria: A Diagnostic Challenge

Adolesan bir Erkek Çocukta Poliüri: Tanısal Güçlük

Gokcen ERFIDAN¹, Demet ALAYGUT¹, Eren SOYALTIN¹, Cemaliye BASARAN¹, Yaşar KUTBAY²,
Secil ARSLANSOYU CAMLAR¹, Fatma MUTLUBAS¹, Belde KASAP DEMİR^{1,3}

¹University of Health Sciences, İzmir Training and Research Hospital, Department of Pediatric Nephrology, İzmir, Turkey

²University of Health Sciences, İzmir Training and Research Hospital, Department of Medical Genetic Diseases Center, İzmir, Turkey

³Katip Celebi University Faculty of Medicine Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, İzmir, Turkey



ABSTRACT

Polyuria in children may become a diagnostic challenge since it may be seen as presenting symptom of an underlying renal or systemic disease.

An adolescent boy, who did not have any known illness, was presented with polyuria. The detailed history revealed the findings of learning difficulty, speech impairment, unsteady gait and an operation of polydactyly. He had consanguineous parents and a brother who had abruptly diagnosed with the end-stage renal disease at the age of 21. These clues pointed to genetic background. On physical examination, he had pectus excavatum, atypical facial appearance, dysarthria, hypotonia, rotatory nystagmus, impaired tandem walk, hyperpigmented retinal irregularities. Laboratory examinations showed Stage-4 chronic kidney disease accompanied by tubulopathy. Ultrasonography detected cystic lesions on the corticomedullary junction. Thus, the patient had diagnosed Juvenile-Nephronophthisis. During further examinations, Molar Tooth Sign was detected in cranial MRI imaging. All these clinical and radiological findings indicate the spectrum of Joubert-Syndrome-Related-Disorders (JSRD). Genetic analysis of the patient and his brother revealed homozygous NPHP1 deletion. Distinctly from literature, they both had hematological involvement in the form of persistent thrombocytopenia.

Genetic heterogeneity and phenotypic variability of nephronophthisis are major challenges. Although NPHP1 deletions are mostly identified in isolated nephronophthisis, they have also been described in complex ciliopathy syndromes such as JSRD. This case is also specific due to haematological involvement additional to kidney, retina, skeleton, neurological. We think, this case may shed light on future genotype-phenotype studies.

Key Words: Cerebellar diseases, Cystic kidney diseases, Polyuria

ÖZ

Çocuklarda poliüri, altta yatan renal veya sistemik bir hastalığın ilk bulgusu olarak görülebildiği için ayırıcı tanısı güç bir bulgu olabilir.

Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan adolesan bir erkek çocuk poliüri ile başvurdu. Detaylı öyküsünde öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, dengesiz yürüyüş bulguları ile polidaktili operasyonu öyküsü saptandı. Akraba evliliği olması ve 21 yaşındayken aniden son dönem böbrek hastalığı teşhisi konan bir erkek kardeşinin olması gibi ipuçları altta yatan genetik bir etiyolojiye işaret ediyordu. Fizik muayenede pektus ekskavatum, atipik yüz görünümü, dizartri, hipotoni, rotatuar nistagmus, bozulmuş tandem yürüyüş, retinada hiperpigmente düzensizlikler görüldü. Labotatuvar tetkikleri sonucunda tübülöpatinin eşlik ettiği Evre-4 kronik böbrek hastalığı olduğu gösterildi. Ultrasonografide ise



ERFIDAN G : 0000-0001-5217-5847
ALAYGUT D : 0000-0002-2164-4652
SOYALTIN E : 0000-0001-9744-7439
BASARAN C : 0000-0002-6422-7998
KUTBAY Y : 0000-0002-9006-5072
ARSLANSOYU CAMLAR S : 0000-0002-2402-0722
MUTLUBAS F : 0000-0001-9392-4832
KASAP DEMİR B : 0000-0002-5456-3509

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

Financial Disclosure / Finansal Destek: The authors declared that this case has received no financial support.

Confirmation / Onay: The written consent was received from the patient who was presented in this study.

How to cite / Atıf Yazım Şekli : Eridan G, Alaygut D, Soyaltin E, Basaran C, Kutbay Y, Arslansoyu Camlar S, et al. An Adolescent Boy Presented with Polyuria: A Diagnostic Challenge. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:427-430.

Correspondence Address / Yazışma Adresi :

Gokcen ERFIDAN

University of Health Sciences İzmir Training and Research Hospital,
Department of Pediatric Nephrology, İzmir, Turkey
E-posta: dr.gokcenerfidan@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 09.09.2020

Accepted / Kabul Tarihi : 24.11.2020

Online published : 17.03.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.791013

kortikomedüller bileşkede kistik lezyonlar saptandı. Böylece hastaya Juvenil nefronofitizis tanısı koyuldu. Ayrıca ileri incelemeler sırasında, kranial MRI görüntülemesinde “Molar Diş Bulgusu” belirlendi. Tüm bu klinik ve radyolojik bulgular, Joubert Sendromu ilişkili Hastalıklar spektrumuna işaret etmekteydi. Olgunun kendisi ve kardeşinde genetik analizinde homozigot NPHP1 delesyonlarını saptandı. Literatürden farklı olarak, vakamızda ve abisinde persistan trombositopeni şeklinde

Nefronofitizisin genetik heterojenliği ve fenotipik değişkenliği tanısız güçlüğe neden olmaktadır. NPHP1 delesyonları çoğunlukla izole nefronofitizisde olmakla birlikte, JSRD gibi siliyopati sendromlarında da tanımlanmıştır. Bu vaka böbrek, retina, iskelet ve nörolojik tutulumlara ek olarak hematolojik tutulumu da olması nedeniyle özgündür. Bu vakanın, gelecekteki genotip-fenotip çalışmalarına ışık tutabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Serebellar hastalıklar, Kistik böbrek hastalıkları, Poliüri

INTRODUCTION

Urine output is mainly dependent on two factors; daily solute excretion, and concentration capacity of the nephrons. Disturbances of these factors can lead to excess diuresis, polyuria. It becomes a diagnostic challenge for the physicians as it could be seen as presenting symptom of the underlying renal disease or systemic disease.

We report an adolescent boy presented with polyuria and detected Stage-4 chronic kidney disease (CKD) accompanied with other systemic involvements.

CASE REPORT

A 15-years-old boy presented with frequent urination and excess water intake noticed for the past two weeks. He had no known chronic disease, regular medication, history of head trauma, urinary tract infection. He had consanguineous parents. He had a brother who had been diagnosed with End-Stage (ESKD) kidney disease during a routine control at the age of 21. That family history was indicating genetic background.

On physical examination, his height (1.56 m, SDS -2.1) and weight (43 kg, SDS -2.3) were below 3rd percentile. Blood pressure was normal. He had normal skin turgor, moist oral mucosa, and no oedema. He had an atypical facial appearance with hypertelorism, thick eyebrow and wide mouth. Pectus

excavatum deformity was noted. His family told that his brother with ESKD also had a similar atypical facial appearance and short stature.

On blood analysis, mild metabolic acidosis, normocytic anaemia, hypocalcemia, hyperphosphatemia, high parathyroid levels, high serum creatinine and urea levels were noticed (Table I). 24 hours urine collection revealed that his urine output was 4.2 mL/kg/hour, tubular functional tests were impaired, non-nephrotic range proteinuria was detected. Creatinine clearance was calculated as 24 mL/min (Table II). The patient was considered as Stage-4 CKD.

Further evaluation of chronic kidney disease was continued. Viral serology was unremarkable. Serum complement levels were normal and antinuclear antibody (ANA) was negative. Imaging of urinary tract with ultrasonography showed bilateral small kidneys with Grade-1 hyperechogenicity and small cystic lesions on the corticomedullary junction. According to these clinical, laboratory and imaging findings, we easily diagnosed him as Juvenile Nephronophthisis (NPHP). However, it seems that the diagnosis did not fully cover his clinical situation. So, we decided to deepen the examination.

First of all, his past medical history was further elaborated, and it was found that he was operated at the age of 1 due to postaxial polydactyly of feet. He was always behind his peers in speech and learning abilities. His neurological examination also revealed hypotonia, rotatory nystagmus, impaired tandem walk test. An ophthalmoscopic examination found out hyperpigmented

Table I: Blood results of the case

Blood analysis	Results	Normal Range	Blood analysis	Results	Normal Range
Glucose (mg/dL)	98	70-120	Hemoglobin (g/dL)	10.7 (↓)	13- 16.2
Urea (mg/dL)	106 (↑)	17-43	Hematocrit (%)	30.9 (↓)	37- 47.9
Creatinine (mg/dL)	2.4 (↑)	0.8-1.3	MCV (fL)	87.9	80-97
Uric acid (mg/dL)	7.4 (↑)	3.5-7.2	Leukocyte (x10 ³ /mL)	9.5 /mL	4.2-10.6
Albumin (g/dL)	4.6	3.5-5.2	Platelet (x10 ³ /mL)	155	150-450
Sodium (mmol/L)	144	135-145	C-reactive protein (mg/L)	8.6 (↑)	0-5
Potassium (mmol/L)	4.5	3.5-5.5	Eryth.Sedim. Rate (mm/h)	66 (↑)	0-20
Calcium (mg/dL)	5.0 (↓)	8.5-10.5	25-OH-vitamin D (mg/L)	9.7 (↓)	<12: deficiency
Phosphorus (mg/dL)	8.9 (↑)	2.5-4.5	pH	7.30 (↓)	7.35-7.45
Magnesium (mg/dL)	1.9	1.8-2.6	pCO ₂ (mmHg)	30 (↓)	35-45
Parathormone (ng/L)	470 (↑)	18.5-88	HCO ₃ (mmol/L)	19.8 (↓)	22-26

Table II: Urine results of the case.

Dipstick Urinalysis	Results	Normal Range
pH	5	4.5-6.5
Specific gravity	1005 (↓)	1010-1030
Glucose / Protein	Neg	Neg
Erythrocyte/ Leukocyte	Neg	Neg
Spot Urine Sample *	Results	Calculations
U Creatinine (mg/dL)	38	
U Sodium (mmol/L)	42	FE Na: 2.1 % (†)†
U Potassium (mmol/L)	12	FE K: 19.6 % (†) †
U Phosphorus (mg/dL)	39	TRP: 0.68 ‡
24 hours Urine Sample	Results	Calculations
Volume (mL)	4350 (↓)	Urine output: 4.2 mL/kg/h (†)
U Protein (mg/day)	528	Proteinuria: 16.4 mg/m ² /h (†)
U Creatinine (mg/dL)	23	Creatinine Clearance: 24 mL/min §
U Sodium (mmol/L)	44	
U Potassium (mmol/L)	7	
U Urea Nitrogen(mg/dL)	325	U Osmolarity: 218 mOsm/kg
U Glucose (mg/dL)	Neg	

*The spot urine and blood serum samples were obtained for analysis simultaneously. **Formulas used for the calculations;** †Fractional Excretion of Solute X (FE X) = [Urine X / Urine Cre] / [Serum X / Serum Cre] x 100, ‡Tubular Reabsorption of Phosphate = 1-[(Urine P / Urine Cre) / (Serum P / Serum Cre)], §Creatinine clearance (mL/min) = [Urine Volume in 24 hours (mL) x Urine Cre (mg/dL)] / Serum Cre (mg/dL) x 1440 (min), ||Urine Osmolality (mOsm/kg) = 2 x [Urine Na (mmol/L) + Urine K (mmol/L)] + [Urine Urea Nitrogen (mg/dL) / 2.8] + [Urine Glucose (mg/dL) / 18].

retinal irregularities. Echocardiography was normal. In brief, he had retinal, skeletal and neurological involvement addition to renal involvement.

His cranial MR imaging showed Molar Tooth Sign (MTS) (Figure 1). All these findings direct us to Joubert Syndrome-Related Disorders (JSRD). Genetic analysis revealed homozygous whole gene deletion in NPHP1 gene. Genetic testing results of him and his family shown as a pedigree in Figure 2.

On follow-up, he had persistent pancytopenia without a sign of an infection. Bone marrow aspiration showed normocellularity without atypical cell infiltration. Cytogenetic analysis in terms of the myelodysplastic syndrome was normal. After one month, leukopenia and neutropenia were improved, but thrombocytopenia showed a fluctuating course. Also, from medical reports, we learnt that his brother with JSRD had thrombocytopenia with hypoplastic bone marrow.

He progressed to ESKD after four months. Hemodialysis was chosen by his parents as the renal replacement therapy during waiting for cadaveric renal transplantation.

DISCUSSION

Polyuria in children is defined as urine output exceeding 2 L / m²/day or 4 mL/kg/hour. It can be driven either by solute or water diuresis, or a combination of both. Determining which mechanism causing diuresis could lead the physician to

underlying pathology. Here, we report an adolescent boy presented with polyuria. In our case, polyuria was caused by concentration defect of urine due to CKD. Presentation at adolescence age with CKD, history of consanguineous parents, detection of tubular dysfunction and small kidneys with cystic lesions on corticomedullary junction primarily refer to nephronophthisis (NPHP).

Nephronophthisis is an autosomal recessively inherited chronic interstitial nephritis which is a distinct genetic cause of ESKD in children. The incidence ranges from 1/50.000 to 1/900.000 worldwide (2). Common findings of NPHP are polyuria, polydipsia, nocturia and enuresis due to salt wasting and concentration defect. It is classified as infantile, juvenile and adolescent forms, according to the age of progression to ESKD. The juvenile form is the most common form of the disease with the development of ESKD at a mean age of 13 years. Renal ultrasound may be normal, but parenchymal hyperechogenicity and loss of corticomedullary differentiation are often observed. At later stages, small cysts are present in the medulla and corticomedullary junction (3). Clinical and ultrasonographic findings of our case were suitable for Juvenile NPHP.

Studies have shown that the mutations that cause dysfunction of primary cilia are responsible for the development of NPHP. This leads to the recognition of the disease as a ciliopathy (4). Genetic heterogeneity and phenotypic variability cause the main difficulty in defining ciliopathy disorders. More than twenty genes are defined in NPHP so far. The most common mutation

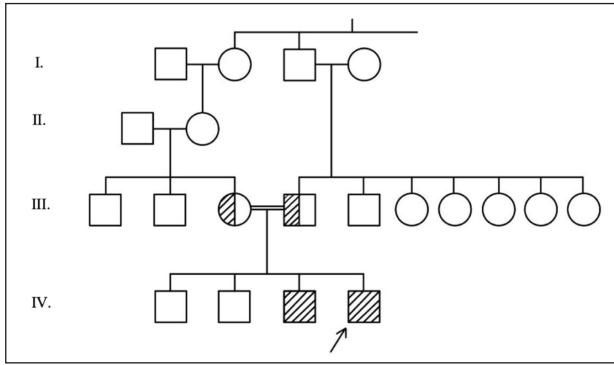


Figure 2: The pedigree of the patient.

detected in approximately 20% of the cases is the NPHP1 gene deletion, as in our case (5).

Nephronophthisis may present as a component of some syndromes and in association with other ciliopathy disorders. Most patients with NPHP1 deletions have no extrarenal findings. However, the mutation is also identified with congenital oculomotor apraxia type Cogan and Senior Loken syndrome and JSRD phenotypes (6,7). Our case had neurological, retinal, renal and skeletal involvements as indicating another ciliopathy component. His cranial MRI showed hypoplasia of cerebellar vermis, elongated, thick superior cerebellar peduncles and abnormally deep interpeduncular fossa. These described features contribute to the radiological view known as the molar tooth sign. Molar tooth sign is seen in Joubert Syndrome and Related Disorders (JSRD) (8). In a case series of 125 nephronophthisis patients, 5 patients (8.9%) with NPHP1 deletion had signs of neurological involvement and just two of them received a diagnosis of JSRD based on molar tooth sign (9).

According to our research, we could not find similar to our case in the literature where NPHP1 deletion and kidney, retina, skeleton, neurological system involvements are all seen together. Besides, the presence of thrombocytopenia, which was not fully explained in the case and his brother, made us think whether the genetic disorder, in this case, is related to a different type of NPHP.

Currently, there is no effective treatment available for NPHP. Supportive treatment for chronic renal failure, renal replacement therapies like dialysis and transplantation are considered according to the stage of kidney disease. Treatments targeted towards the collecting duct may be available for future use. These include vasopressin-2 receptor antagonists, OPC31260, Rapamycin (mTOR inhibitor), triptolide and roscovitine (cyclin-dependent kinase inhibitors) (10-13).

CONCLUSION

A patient presented with polyuria may become a diagnostic challenge. For the correct diagnosis, not just the renal findings,

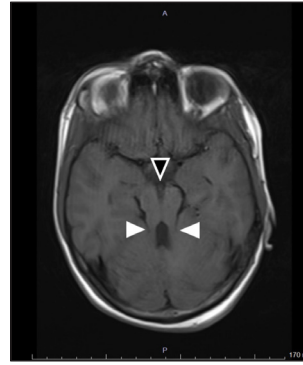


Figure 1: Cranial MRI of the case. Axial T1-weighted image of cranial MR shows the deepened interpeduncular fossa (open arrowhead) and elongated thick superior cerebellar peduncles (thick arrowheads).

but also other systemic manifestations should be defined and evaluated together as in nephronophthisis and related ciliopathies.

REFERENCES

1. Bhasin B, Velez JC. Evaluation of Polyuria: The Roles of Solute Loading and Water Diuresis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:507-11.
2. Simms RJ, Hynes AM, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis: a genetically diverse ciliopathy. *Int J Nephrol* 2011;2011:527137.
3. Blowey DL, Querfeld U, Geary D, Warady BA, Alon U. Ultrasound findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 1996;10:22-4.
4. Watnick T, Germino G. From cilia to cyst. *Nat Genet* 2003;34:355-6.
5. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:23-35.
6. Betz R, Rensing C, Otto E, Mincheva A, Zehnder D, Lichter P, et al. Children with ocular motor apraxia type Cogan carry deletions in the gene (NPHP1) for juvenile nephronophthisis. *J Pediatr* 2000; 136: 828-31.
7. Castori M, Valente EM, Donati MA, Salvi S, Fazzi E, Procopio E, et al. NPHP1 gene deletion is a rare cause of Joubert syndrome related disorders. *J Med Genet* 2005; 42: e9.
8. Gleeson JG, Keeler LC, Parisi MA, Marsh SE, Chance PF, Glass A, et al. Molar tooth sign of the midbrain- hindbrain junction occurrence in multiple distinct syndromes. *Am J Med Genet A* 2004;125:125-34.
9. Caridi G, Dagnino M, Rossi A, Valente EM, Bertini E, Fazzi E, et al. Nephronophthisis type 1 deletion syndrome with neurological symptoms: Prevalence and significance of the association. *Kidney Int* 2006;70:1342-7.
10. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-6.
11. Tobin JL, Beales PL. Restoration of renal function in zebrafish models of ciliopathies. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2095-9.
12. Leuenroth SJ, Bencivenga N, Igarashi P, Somlo S, Crews CM. Triptolide reduces cystogenesis in a model of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1659-62.
13. Bukanov NO, Smith LA, Klinger KW, Ledbetter SR, Ibragimov-Beskrovnya O. Longlasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006;444:949-52.

Kaza ile Siğil İlacı Verilen Bebeğe Koroziv Özofagus Yanığı

Corrosive Esophageal Injuries in A Baby Who Was Accidentally Given Wart Medication

Ayşegül BÜKÜLMEZ¹, Elif Bilge KELEBEK², Sinan SARI³

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

² Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar, Türkiye

³ Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



Öz

Bir aylık kız hasta, ailesi tarafından yanlışlıkla D vitamini yerine siğil ilacından (5-fluorasil ve salisilik asit) üç damla verilmesinin farkına varılması üzerine çocuk acil servisine başvurdu. Genel durumu orta, huzursuz, dudaklarda ve orofarinkste hiperemik alanlar mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. İlk 24 saat içinde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde ikinci derece özofagus yanığı tespit edildi. Orali kesilerek intravenöz sıvı tedavisi ve proton pompa inhibitörü verildi. Tedavisi tamamlanan hasta oral sükralfat ve proton pompa inhibitörü tedavisi ile taburcu edildi. Hasta halen komplikasyonsuz şekilde ayaktan takip edilmektedir.

Koroziv madde içimlerinde ilk 24 saat içerisinde endoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Endoskopik bulgulara mide mukozasında hemoraji, erozyon ve nekroz varsa hasta perforasyon yönünden yakın takip edilmelidir. Bu sayede komplikasyonların önüne geçilerek soluk, atrofik mukoza morbidite ve mortalite oranları azaltılabilir. Ailelere çocuklarına verdikleri ilaçların isim ve içeriklerine dikkat edilmesi konusunda eğitimler verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Koroziv, Özofagus, Yanık

ABSTRACT

A one-month-old girl was admitted to the pediatric emergency room by her family after accidentally given three drops of wart medication (5-fluorasil and salicylic acid) instead of vitamin D. The general condition was moderate, restless, and hyperemic areas were present on the lips and oropharynx. Other system examinations were natural. A second degree esophageal burn was detected in the endoscopy performed within the first 24 hours. Proton pump inhibitor and intravenous fluid was given. The patient whose treatment was completed, was discharged with oral sucralfate and proton pump inhibitor treatments. She is still on follow-up without any complications.

Endoscopic evaluation should be done within the first 24 hours following accidentally given corrosive substance to children. If there is hemorrhage, erosion, pale-atrophic mucosa and necrosis in the gastric mucosa in the endoscopic findings, the patient should be followed closely for perforation. In this way, complications can be prevented and mortality rates can be reduced. Families should also be trained on paying attention to the names and contents of the drugs given to children.

Key Words: Corrosive, Esophageal, Burn



BÜKÜLMEZ A : 0000-0002-6013-5172
KELEBEK EB : 0000-0003-4445-2669
SARI S : 0000-0002-6316-4593

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

Finansal Destek / Financial Disclosure: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / Confirmation: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atıf yazım şekli / How to cite : Bükülmez A, Kelebek EB, Sarı S. Kaza ile Siğil İlacı Verilen Bebeğe Koroziv Özofagus Yanığı. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:431-433.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşegül BÜKÜLMEZ
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
E-posta: aysegulbukulmez@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 08.11.2020
Kabul tarihi / Accepted : 11.01.2021
Elektronik yayın tarihi : 15.04.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.823163

GİRİŞ

Çocuklarda sık karşılaşılan koroziv madde alımı, ülkemizde halen önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1). Akut ve kronik dönemde birçok ciddi soruna neden olarak çocukluk çağında morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Genellikle evlerde temizlik amacıyla kullanılan veya yanlış muhafaza edilen deterjanların oral yolla alınması sonrası meydana gelmektedir (2).

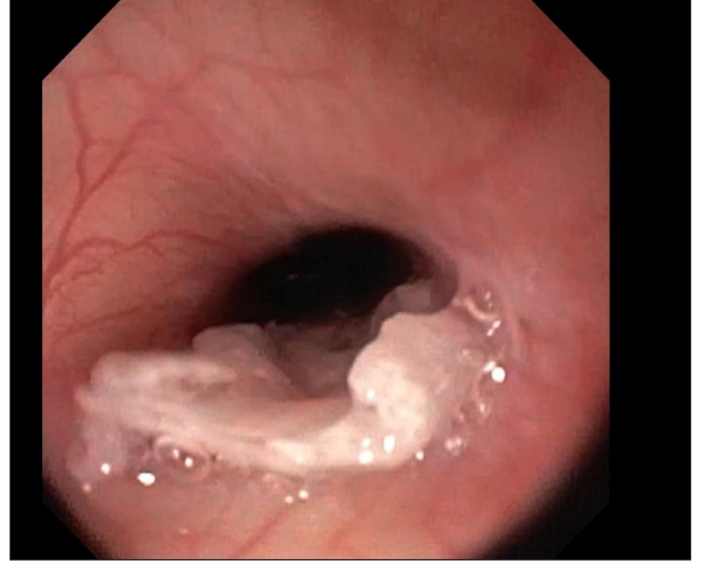
İlaç uygulaması, birçok disiplini içine alan bir durumdur. Bu süreç, hasta bireyin muayene edildikten sonra hekim tarafından önerilmesi ile başlayıp; hemşire, hekim, hasta bireyin kendisi ya da yakınları tarafından ilacın uygulanması, kayıt edilmesi ve doğru tepkinin gözlenmesi ile sonlanmaktadır (3,4). Koroziv maddeler akut dönemde sıklıkla özefagus yanıklarına ve kronik dönemde özefagusta striktür, stenoz ve hatta kansere yol açabilmektedir (5). Bu yazıda çocukların maruz kaldığı ev kazalarından biri olan koroziv madde alımı ve yanlış ilaç kullanımı sonrası kısa dönemde özofagus yanığı tespit edilen olgu tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Bir aylık kız ailesi tarafından yanlışlıkla D vitamini yerine siğil ilacından (5-fluorasil ve salisilik asit) 3 damla verilmesinin fark edilmesi üzerine çocuk acil servisine getirildi. Soy geçmişinde anne babası arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde takipli sorunsuz bir gebelik sonucu miadında 3200 gr olarak, normal spontan vajinal yol ile doğduğu, postnatal dönemde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 4200 gr (25-50 p), boyu 52 cm (25-50 p) ve baş çevresi 37 cm (50-75 p)'di. Genel durumu orta, huzursuz, dudaklarda ve orofarinkste hiperemik alanlar mevcuttu. Kalp tepe atımı 140/dakika, ritmik olup ek ses ve üfürüm saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Acil serviste ilk müdahalesi yapıldı. Gastrik lavaj yapılmadı. IV sıvı tedavisi verilerek oral alımı kapatıldı. Hastaya intravenöz (IV) esemaprozol ve oral sükralfat tedavisi verildi. İlk 24 saat içinde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde ikinci derece özofagus yanığı tespit edildi (Resim 1). Mide ve duodenumda patoloji görülmedi. Yutma güçlüğü olmayan bebeğin anne sütü ile beslenmesine devam edildi. Hasta oral sükralfat ve esemoprazol tedavileri ile haftalık kontrole gelmek üzere komplikasyonsuz olarak taburcu edildi. Ayaktan kontrolleri yapılan disfaji problemi gelişmeyen hastanın esemaprazol tedavisi otuz ve sükralfat tedavisi on beş güne tamamlandı.

TARTIŞMA

Kaza ile koroziv madde alımı gelişmiş ülkelerde azalmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, özellikle sosyoekonomik



Resim 1: İlk 24 saat içinde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi

durumu düşük olan ve okuma yazma bilmeyenler arasında göreceli olarak daha yaygındır (7). Koroziv maddelerin kaza ile alınmasında 5 yaşından daha küçük çocukların yüksek risk grubunu oluşturduğu ve en fazla 2 yaşında görüldüğü bildirilmektedir (8). Koroziv madde alımına bağlı gelişen özofagus ve mide yanıkları halen ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalar uzun dönem yatağa bağımlı kalmakta ve yineleyen cerrahi operasyonlar geçirmektedir. Toplum sağlığı açısından önlenabilir bir sorun olmasına rağmen, her gün acil servislerde yeni vakalar ile karşılaşmaktadır (11). Koroziv maddelerin birincil komplikasyonu koroziv özofajit, ikincil olarak da beraberinde striktür formasyonu gelişimidir (9). Koroziv ajanların özofagus ve midede zıt etkili oldukları belirtilmektedir. Özofagus skuamöz epiteli genellikle alkali ajanlara duyarlıdır. Fakat mideye ulaşan alkali maddeler midede bulunan asit tarafından nötralize edilebilir. Tam tersine mukozası asitlere daha dirençli olduğundan asit ajanlar midede daha fazla tahribat yaparlar (10). Erken dönemde yapılan endoskopi koroziv içimine bağlı yanıkların tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur (11). İlk başvuruda yapılan endoskopilerinde yanık saptanan hastalara perioperatif nazogastrik tüp takılması hastanın takibi sırasında hem beslenmesini kolaylaştırmakta, hem de tüp bir stent görevi görerek darlık oluşumunu engellemeye yardımcı olmaktadır (11). Yüksek konsantrasyonlu asit ve alkali içeren ürünler sanayide ve ev işlerinde sıkça kullanılmaktadır. Koroziv madde alımlarında alınan maddenin pH'ı, formu ve miktarı yaralanma derecesini belirleyen faktörlerdir.

İlaç uygulaması birçok disiplini içine alan bir süreç olmakla birlikte, bu süreç hasta bireyin muayenesi sonrası hekim tarafından istem verilmesi ile başlayıp; ilacın hemşire, hekim, hasta bireyin kendisi ya da yakınları tarafından uygulanması, kayıt edilmesi ve doğru tepkinin gözlenmesi ile sonlanmaktadır (3,4). İlaç hatalarından da uygulama hataları sıklıkla karşılaşılan

hata tipleridir. İlacın yanlış hastaya verilmesi, yanlış zamanda uygulanması, uygulamanın atlanması, yanlış dozda uygulanması, uygulama yolunun farklı verilmesi, yanlış ilaç uygulanması gibi hatalar sık görülmektedir (13,14). Hastamızda da ilacın yanlış hastaya ve yanlış yolla uygulandığı tespit edilmiştir.

Hastamızın kullandığı siğil ilacında keratolitik etkili salisilik asit ve sitostatik etkili 5-flourourasil bulunmaktadır. İçeriğinde bulunan 5-Florourasil siğillerin büyümesini engellemekte, Salisilik asit ise siğili yumuşatarak 5-Florourasil'in siğilin içine işlemesini kolaylaştırmaktadır. Keratolitik etkili olan salisilik asitin ciddi yanığa neden olabileceği öngörülmüş ve hastaya erken dönemde endoskopi yapılmıştır. Salisilik asit yanıklarında öncelikli olarak özofagus yanığı görülmektedir. Ancak, nadiren de olsa larinksde meydana gelen yanık, ödem, inflamasyon ve bunların sonucunda oluşan akut solunum yolu tıkanıklığı ani ölüm nedenleri arasında sayılabilir. Ciddi semptomlar ve gecikmiş ölümler genellikle gastrointestinal sistem nekrozu, perforasyon, hemoraji ve enfeksiyonları içeren ağır kimyasal yanıklara bağlıdır (6). Hastamızda da yüksek oranda asidik olan ilacın damlatılması sonucunda özofagusda ikinci derece yanıklar tespit edilmiştir.

Literatürde lokal salisilik asitin kaza ile alınımının değerlendirildiği 19 yaşından küçük 8200 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada sadece 2 olguda striktür geliştiği bildirilmiştir (15). Baskın ve ark. (16) 168 koroziv madde yanığı olan çocukları değerlendirdikleri çalışmalarında, sadece bir hastayı dilatasyon programına aldıklarını bildirmişlerdir.

Koroziv madde yanıklarının geç dönem etkileri olduğu unutulmamalıdır. Özellikle özofagus striktürü gibi olası komplikasyonlar açısından hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Zehirlenmelerin tedavisinde önemli gelişmeler olmakla birlikte, bu sorunun çözümünde koruyucu önlemlerin alınması daha önemlidir. Koroziv madde ambalaj kapaklarının çocukların açamayacağı şekilde üretilmesi, ambalajların üzerine uyarıcı etiketlerin konulması, bunların çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklanması, zehirlenmeler konusunda anne-babaların eğitimi gibi basit önlemler ile bu tür zehirlenme olgularının sayısında azalma olacaktır. Ayrıca reçete edilen ilaçların kullanımı ve uygulaması konusunda ebeveynlerin ayrıntılı olarak bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

SONUÇ

Yanlış ilaç kullanımı çok sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Koroziv madde içimlerinde ilk 24 saat içerisinde endoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Endoskopik bulgularda mide mukozasında hemoraji, erozyon, soluk-atrofik bir mukoza ve nekroz varsa hasta perforasyon açısından yakın takip edilmelidir. Bu sayede komplikasyonların önüne geçilebilir ve mortalite oranları azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Litovitz TL, Bailey KM, Schmitz BF, Holm KC, Schwartz WK. 1990 Annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. Am J Emerg Med 1991;9:461-509.
2. Urganci N, Usta M, Kalyoncu D, Demirel E. Corrosive substance ingestion in children. Indian J Pediatr 2014;81:675-9.
3. Çakır N. Deney tüpünden eczane rafına: Bir antimikrobiyal nasıl geliştirilir? ANKEM Derg 2010;24:174-81.
4. Akılcı A, Dağıstanlı S, Aydınkarahallıoğlu D, Şardaş S. Ulusal farmakovijilans sistemi. Türk farmakoloji derneği klinik farmakoloji çalışma grubu elektronik bülteni www.tdf.or g.tr/kfcg.html 2005;3:19-22.
5. Kasap E, Özütemiz AÖ. Pet şişedeki tehlike: korozif özofajit. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2006;10:29-35.
6. Küçükkartallar T. Koroziv madde içimine bağlı mide nekrozu ve perforasyonu. Genel Tıp Dergisi. 2008;18:165-8.
7. Contini S, Swarray-Deen A, Scarpignato C. Oesophageal corrosive injuries in children: a forgotten social and health challenge in developing countries. Bulletin of the WHO 2009;87:950-95.
8. Wasserman RL, Ginsburg CM. Caustic substance injuries. J Pediatr 1985;107:169-74.
9. Huang YC, Hsuan Ni Y, Shiee Lai H, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. Pediatr Surg Int 2004;20:207-10.
10. Goldman LP, Weigert JM. Corrosive substance ingestion: a review. Am J Gastroenterology 1984;79:85-9.
11. Mamede RC, Mello Filho FV De. Treatment of caustic ingestion an analysis of 239 cases. Dis Esophagus 2002;15:210.
12. Jong AL de, Macdonald R, Ein S. Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. Int J Pediatr Othorhinolaryng 2001;57:203.
13. Vural F, Çiftçi S, Vural B. Sık Karşılaşılan İlaç Uygulama Hataları ve İlaç Güvenliği Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;4:271-5.
14. Ali R, Shadeed A, Fitian H, Zyoud SH. The difficulties experienced during the preparation and administration of oral drugs by parents at home: a cross-sectional study from Palestine. BMC Pediatr 2020;198:1-8.
15. Waasdorp Hurtado, Christine E, Kramer Robert E. Salicylic Acid Ingestion Leading to Esophageal Stricture, Pediatric Emergency Care 2010;26:146-8.
16. Baskin D, Urganci N, Abbasoğlu L, Alkim C, Yalçın M, Karadağ C, et al. A standardised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. Pediatr Surg Int 2004;20:824-8.

Polycythemia in a Pediatric Patient with Chronic Kidney Disease: Overuse of Erythropoietin During COVID-19 Isolation

Kronik Böbrek Yetmezliği Tanılı Çocuk Hastada, COVID-19 İzolasyonu Sırasında Eritropoetin'in Aşırı Kullanımından Dolayı Ortaya Çıkan Polisitemi Olgusu

Yaşar KANDUR¹, Ayşegül ALPCAN², Mehmet YOZGAT², Serkan TURSUN²

¹ Department of Pediatric Nephrology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey

² Department of Pediatrics, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

We describe a case of a patient with Chronic Kidney Disease who developed polycythemia due to Erythropoiesis Stimulating Agents overuse during COVID-19 isolation. A 12-year-old male had not been able to attend routine controls since had been in isolation for 4 months after the COVID-19 outbreak. He had continued to take Erythropoiesis-Stimulating Agents during that period at the starting dose of 150 U/kg/week. He had been on peritoneal dialysis in the last year because of end-stage renal failure. Laboratory investigation revealed a hemoglobin (Hb) level of 20.8 g/dl, hematocrit level of 66%, creatinine level of 6.5 mgr/dl. He underwent daily phlebotomy sessions (10cc/kg/session). During this period aspirin was also started (5mg/kg). After 5 sessions his Hb level decreased to 14 gr/dl and hematocrit to 40%. Pediatric nephrologist should be aware that there is a potential risk of polycythemia with Erythropoiesis Stimulating Agents when Hb level is not appropriately followed on a routine basis.

Key Words: Chronic Kidney Disease, Erythrocyte Stimulating Agent, Polycythemia

ÖZ

COVID-19 izolasyonu sırasında Eritrosit Stimule Ajanın (ESA) aşırı kullanımına bağlı gelişen polisitemi vakası sunmayı amaçladık. On iki yaşında ki kronik böbrek yetmezliği tanılı erkek hastamız, COVID-19 pandemisinden dolayı 4 ay boyunca tecritte kaldığı için rutin kontrollerine gelememişti. Bu süre zarfında haftada 100 U/kg idame dozunda ESA almaya devam etti. Hasta periton diyaliz tedavisi altındaydı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin (Hb) seviyesi 20.8 g/dl, hematokrit % 66, kreatinin 6.5 mgr/dl bulundu. Hastaya günlük flebotomi seansları (10cc/kg/seans) uygulandı. Bu dönemde aspirin tedavisi de başlandı (5 mg/kg). Beş seans sonunda Hb seviyesi 14 gr/dl'ye, hematokriti % 40'a düştü. Kronik Böbrek yetmezliği hastalarında hemoglobin düzeyi rutin şekilde takip edilmediği takdirde ESA' ya bağlı polisitemi gelişebileceği başta aile hekimi olmak üzere tüm hekimler tarafından bilinmeli ve izolasyonda olsa dahi hastalar gerekirse ev ziyaretleri ile takip edilmeli.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Eritrosit Uyarıcı Ajan, Polisitemi

INTRODUCTION

Anemia in chronic kidney disease (CKD) is correlated to a decrease in erythropoietin (EPO) production due to kidney dysfunction (1). National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-DOQI) advised that hemoglobin (Hb) levels should be maintained between 11 and 12 g/dL in CKD

patients (2). Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) are very capable drugs, targeting a significant hemoglobin (Hb) level. Polycythemia refers to an increased hemoglobin concentration in peripheral blood. Drug-induced polycythemia can occur with excess use of ESAs (3). The following values are used to diagnose polycythemia (4): hemoglobin >16.5 g/dL (10.3 mmol/L) in men or >16.0 g/dL (10.0 mmol/L) in women. On 12 January

KANDUR Y : 0000-0002-8361-5558
ALPCAN A : 0000-0001-9447-4263
YOZGAT M : 0000-0002-3001-7589
TURSUN S : 0000-0003-3354-6360

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

Financial Disclosure / Finansal Destek: The authors declared that this case has received no financial support.

Confirmation / Onay: All human studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the parents.

How to cite / Atıf Yazım Şekli: Kandur Y, Alpcan A, Yozgat M, Tursun S. Polycythemia in a Pediatric Patient with Chronic Kidney Disease: Overuse of Erythropoietin During COVID-19 Isolation. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:434-436.

Correspondence Address / Yazışma Adresi :

Yaşar KANDUR
Department of Pediatric Nephrology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey
E-posta: yaskan30@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 30.11.2020
Accepted / Kabul Tarihi : 27.01.2021
Online published : 14.04.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.833625

2020, the World Health Organization (WHO) confirmed that a novel coronavirus was the cause of a pandemic respiratory illness. This pandemic has affected many countries including our country. Patients under risk were suggested to be isolated. In the present report, we describe a case of a CKD patient who developed polycythemia due to ESA overuse during COVID-19 isolation.

CASE REPORT

A 12-year-old male was admitted to the hospital with a high hemoglobin level that was detected at routine outpatient evaluation. He had not been able to attend routine controls since he had been in isolation for 4 months after the COVID-19 outbreak. He had continued to take ESA at the maintenance dose of 100 U/kg/week that had been started upon the diagnosis of anemia at a level of Hb 8.7 gr/dl, 6 months ago. He had a history of nephrotic syndrome (FSGS) for 10 years and had been on peritoneal dialysis in the last year because of end-stage renal failure. On physical examination, his blood pressure was 140/80 mm Hg (he had been on an ACE inhibitor and a calcium channel blocker). Additionally, he had slight facial edema. Laboratory investigation revealed a Hb level of 20.8 g/dl, hematocrit level of 66 %, white blood cell count 11.800/mm³,

Table I: Patients hemoglobin levels dependent on ESA usage, during follow-up period.

Date	Hb(gr/dl)	ESA dose (U/kg/week)
December 2019	8.7	150
February 2020	11.2	100
16.6.2020	20.8	stopped
20.6.2020	14.0	(after 5 session of phlebotomy)
August 2020	13.9	---
October.2020	7.2	150 (started)

platelet count of 240.000/mm³, creatinine level of 6.5 mgr/dl, urea level of 135 mg/dl, potassium level of 5.3 meq/L, a sodium level of 143 meq/L, and a parathormone level of 132 pg/ml. Venous blood gas analysis revealed ph:7.39 , bicarbonate 25.2 mEq/L. His urinalysis was normal except the density which was 1005. His previous Hb results were as follows: December 2019: 8.7 gr/dl, February 2020: 11.2 gr/dl (Table I). He was admitted to the hospital and underwent daily phlebotomy sessions (10cc/kg/session). During this period aspirin was also started (5 mg/kg). After 5 sessions, his Hb level decreased to 14 gr/dl and hematocrit to 40 %. He was discharged to return to the outpatient clinic for a check later. ESA was stopped until the time when anemia will re-appear.

DISCUSSION

The introduction of ESAs enabled a dose-dependent treatment of anemia of CKD (5). Erythropoiesis-Stimulating Agents promotes the survival of erythroid progenitors by binding to its receptor. However, clinicians should weigh the risk-benefit ratio of ESAs treatment, based on a reduced transfusion need against the increased risk for serious adverse events. A higher Hb target for anemia improves physiological and clinical parameters as well as the quality of life (6). The 2007 guideline update recommended a target of the range of 11 to 12 g/dL of Hb in all CKD patients, and Hb level should never exceed 13 g/dL (6). The Turkish social security system recommends and also obligates erythropoietin dosage as follows; a starting dose 50-150 U/kg/week for Hg<11 gr/dl and a maintenance dose 25-75 U/kg/week for Hg 11-12 gr/dl. Our patient received ESA in the light of these guides.

Also known as bloodletting, phlebotomy is a major therapeutic procedure that has been performed by physicians (7). Currently, therapeutic phlebotomy is approved for polycythemia. However, patients can be asymptomatic as was our patient. However, patients may also develop thrombotic events (8). The major goal of treatment is to reduce the rate of thrombotic events. To address thrombotic risk, aspirin should be added to phlebotomy (9). Moreover, a hematocrit level greater than 65% may give rise to symptoms of hyperviscosity. So, we also started aspirin for our patient. By lowering blood viscosity, phlebotomy results in an improvement of cerebral perfusion as well as sensory and mental function (10).

We are of the opinion that pediatric nephrologist should give an increased focus on anemia treatment in CKD, being aware that there is a potential risk of polycythemia with ESAs when Hb level is not appropriately followed on a routine basis. We believe that similar cases of drug under usage or over usage have occurred in patients with CKD during the COVID-19 pandemic. Therefore, these patients should be closely monitored by their family physicians at home by telephone, or by visiting them in person. In addition, as pediatric nephrologists, we should inform other pediatricians and family physicians for risks such as the one experienced by our patient.

REFERENCES

1. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 2014; 9:e84943.
2. National Kidney Foundation: NKF-DOQI. Clinical practice guidelines for the treatment of Anemia of chronic renal failure. New York, National Kidney Foundation. *AmJ Kidney Dis* 2006;47:S11-S145.
3. Robinson N, Giraud S, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P, Saugy M. Erythropoietin and blood doping. *Br J Sports Med* 2006;40 Suppl:i30-4.

4. Ibrahim HN, Ishani A, Foley RN, Guo H, Liu J, Collins AJ. Temporal trends in red blood transfusion among US dialysis patients, 1992-2005. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1115-21.
5. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
6. Lawler EV, Bradbury BD, Fonda JR, Gaziano JM, Gagnon Dr. Transfusion burden among patients with chronic kidney disease and anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:667-72.
7. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007 50: 471-530.
8. Parapia LA. History of bloodletting by phlebotomy. *Br J Haematol* 2008;143: 490-5.
9. Fallah M, Kharazmi E, Sundquist J, Hemminki K. Higher risk of primary cancers after polycythaemia vera and vice versa. *Br J Haematol* 2011;153: 283-5.
10. Research C for DE and Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in chronic kidney disease. 2017.
11. Berk PD, Wasserman LR, Fruchtmann SM, Goldberg JD. Treatment of polycythemia vera: a summary of clinical trials conducted by the Polycythemia Vera Study Group. In: *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*, Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI (eds), WB Saunders, Philadelphia;1995;166.

Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım

Current Approach to Acute Bacterial Meningitis in Children

Sevim Gonca KOCAGÖZOĞLU¹, Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY²

¹Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Erken çocukluk döneminde komplikasyonlarının ağır seyretmesi ve uzun dönem morbiditesinin yüksek olması nedeniyle akut bakteriyel menenjit bu yaş grubunda en önemli enfeksiyonlar arasında yer alır. Menenjit etkenleri yaşa, konak faktörlerine, yaşanan bölgelere göre farklılık gösterir. Menenjitin semptom ve bulguları sistemik enfeksiyonla ilişkili ateş, iştahsızlık, zayıf beslenme, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyon semptomları gibi nonspesifik bulgulardan, meningeal iritasyon bulguları, kafa içi basınç artışı sendromu ve nöbetlere kadar değişiklik gösterir. Akut bakteriyel menenjitin erken tanısı ve tedavisine hızla başlanması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. Tanıda altın standart yöntem, etkenin beyin omurilik sıvısında gösterilmesidir. Tedavi protokolü enfeksiyonun eradikasyonu için en kısa zamanda uygun antibiyotik tedavisinin başlanması, enfeksiyona bağlı sekellerin en aza indirilmesi ve eğer kardiyopulmoner bozukluk varsa destek sağlanmasıdır. Aşılar ve kemoprofilaksi bakteriyel menenjit gelişimini azaltan iki önemli antitedir. Türkiye’de pnömokok ve Hib aşılarının ulusal aşı programına dahil edilmesiyle meningokok menenjitinin görülme sıklığı artmıştır. Meningokok aşısı risk grubundakilere kuvvetle önerilirken, yaygınlığı dünyada bölgesel olarak değişiklik gösterdiğinden aşı tercihi, lokal epidemiyolojik ve ekonomik değerlendirmelere göre ülke bazında yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Menenjit, Meningokok aşısı, Tedavi

ABSTRACT

In early childhood, due to severe course of complications and long term morbidity, acute bacterial meningitis is one of the most important infection diseases. Causative agents are different according to age, host factors and living areas. Meningeal symptoms and findings vary from non-specific findings such as fever, poor feeding, head ache, upper airway infection symptoms to meningeal irritation findings, increased intracranial pressure syndrome and seizures. Early diagnosis and rapid treatment of acute bacterial meningitis is very important for the prognosis of the disease. The gold standart of the diagnosis is showing the agent in cerebrospinal fluid. The treatment protocol includes starting appropriate antibiotics rapidly, minimizing sequelae due to infection and providing supportive treatment if there is a cardiopulmonary disorder. Vaccination and chemoprophylaxis are two important entities that reduce the development of bacterial meningitis. In Turkey since the addition of Hib and pneumococcal vaccines to national vaccine programme, the incidence of meningococcus meningitis has increased. While the meningococcal vaccine is strongly recommended for risk groups, since its prevalence varies regionally in the world, the choice of vaccine should be made on country basis according to local epidemiological and economic evaluations.

Key Words: Child, Meningitis, Meningococcal vaccine, Treatment



KOCAGÖZOĞLU SG
ÖZKAYA PARLAKAY A

: 0000-0002-3983-0090
: 0000-0001-5691-2461

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

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

Atıf yazım şekli / How to cite : Kocagözoğlu SG ve Özkaya Parlakay A. Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjitlere Güncel Yaklaşım. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:437-446.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sevim Gonca KOCAGÖZOĞLU

Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye
E-posta: goncadeprem@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 28.12.2020

Kabul tarihi / Accepted : 25.05.2021

Elektronik yayın tarihi : 16.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.848175

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, çocukluk çağında nörolojik bulgulara ateşin eşlik ettiği hastalıkların başında gelir. Birçok etken ile oluşabilmekle birlikte etkenler yaşa, konağın özelliklerine ve coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna en sık virüsler neden olurken, bakteriyel etkenler ikinci sıklıkta görülür. Bunu parazitler, funguslar, mikobakteriler ve spiroketler takip eder (1).

Akut bakteriyel menenjit, meninkslerin bakteriyel enfeksiyonuna sekonder enflamasyonudur. Erken çocukluk döneminde komplikasyonların ağır olması ve uzun dönem morbiditesinin yüksek olması nedeniyle akut bakteriyel menenjit bu yaş grubunda en önemli enfeksiyonlar arasında yer alır. Ateşli infantlarda insidansı yüksek olup, bilinç değişikliği ve nörolojik fonksiyon bozukluğunun varlığında mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2).

Etiyoloji

Bir aydan büyük çocuklarda bakteriyel menenjite en sık neden olan etkenler *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*'tir (1). Geçmiş yıllarda sık karşılaşılan bir etken olan *Haemophilus influenzae* tip b gelişmiş ülkelerde etkin yürütülen aşılama programları sayesinde daha nadir olarak görülmeye başlamıştır (2). Son yıllarda *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*'e karşı geliştirilen konjuge aşıların yaygın kullanımıyla bu etkenlerin de görülme sıklığında azalma olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997-2010 yılları arasında en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri sırasıyla *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip b olarak tespit edilmiştir (3). Aşılama programları sayesinde *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b gelişmiş ülkelerde daha az görülmeye başlamıştır ama aşıları tamamlanmamış bireylerde ve gelişmekte olan ülkelerde bu etkenlerin mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir (1).

Ülkemizde 2005-2012 yılları arasında Ceyhan ve ark. (4) yaptığı çok merkezli prospektif surveyans çalışmasında menenjit nedeniyle hastanede yatan 1452 hastadan Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin kültür ve polimeraz zincir reaksiyon (PCR) sonuçları *N. meningitidis* %51.6, *S. pneumoniae* %30.2, *H. influenzae* tip b %18.1 olarak saptanmıştır. *N. meningitidis* suşlarının %38.1'inin serogrup W-135 olduğu görülmüştür. Daha önce ülkemizde saptanan akut bakteriyel menenjit insidansı 100.000'de 3.5 vaka iken bu çalışmada 100.000'de 0.9 vaka olarak bulunmuştur. İnsidansta bu düşüşün 2006 yılında *H. influenzae* tip b aşısının ulusal aşı programına dahil edilmesi sonucu olduğu düşünülmektedir (4). Yine Ceyhan ve ark. (5) yaptığı 2015 ve 2018 yılları arasında çok merkezli yapılan prospektif surveyans çalışmasında ise menenjit şüphesiyle hastaneye yatan 994 çocuğun 125'inin BOS PCR sonuçlarında Hib %2.4, *S. pneumoniae* %26, ve *Neisseria meningitidis* %71 olarak bulunmuştur. En sık görülen serogrup MenB olmuştur.

Serogrup W 2015, 2016 ve 2017'de %13.9 iken 2018'de %7.5 olarak bulunmuş ve Serogrup C'ye ise hiç rastlanmamıştır (5).

Yenidoğan döneminde görülen bakteriyel menenjit etkenleri çocukluk grubunda görülenlerden farklılık göstermektedir. Yenidoğan döneminde görülen en sık bakteriyel menenjit etkenleri Grup B *Streptokok*, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes*'tir. Grup B *Streptokok* enfeksiyonlarının %77'si ilk 4 günde görülürken, %50'si 5-28. günlerde enfeksiyona neden olmaktadır (6). *E. coli* menenjitinin ortalama başlangıç zamanı 14 gün olup preterm infantlarda term infantlardan 7 kat daha fazla görülür (7).

Konak faktörleri de etyolojide önemli rol oynar. Altta yatan immunolojik (HIV, hipogamaglobulinemi, kompleman eksiklikleri, T lenfosit bozuklukları) veya anatomik (aspleni, dalak disfonksiyonu, kohlear defekt veya implant) bozukluklarda; mukokutanöz bariyerden BOS sızıntısı olan durumlarda; diabetes mellitus veya talasemi majör hastalıklarında veya ventriküloperitoneal (V/P) şant varlığında bazı etkenler ön planda olabilir (1,2,8). Tablo 1'de hasta ile ilgili risk faktörlerine göre en sık görülen etkenler özetlenmiştir (1).

Patogenezi

Akut bakteriyel menenjit, etken mikroorganizmaların hematojen yol ile kan-beyin bariyerini aşarak meninkslere ulaşması ve burada çoğalarak enflamasyonu başlatması ile oluşur. Patojenler özgün yüzey bileşenleri ve invazyon faktörleri aracılığı ile sıklıkla nazofarinkste kolonize olur. Menenjit etkeni olan bakterilerin en önemli virulans faktörlerinden biri kapsülleridir. Polisakkarit yapıdaki bu kapsül nötrofil fagositozunu ve kompleman aracılı bakterisidal aktiviteyi inhibe eder. Splenektomi, fonksiyonel aspleni gibi durumlarda alternatif kompleman yolağındaki bozukluk sonucu kapsüllü bakterilerin dolaşımdan temizlenmesi güçleşir ve kan beyin bariyerine ulaşmaları kolaylaşır. Mannoz

Tablo 1: Hasta ile İlgili Risk Faktörlerine Göre Etkenler (1).

Risk Oluşturan Durum	Olası Etken
Kafa tabanı kırığı BOS kaçağı Orak hücreli anemi, Nefrotik sendrom DM Otit, sinüzit Kompleman eksiklikleri Aspleni Kalabalık yaşam ortamları Salgınlar	<i>S. pneumoniae</i>
Aspleni HIV enfeksiyonu Orak hücreli anemi Sinüzit, otit	<i>N. meningitidis</i>
Immun yetmezlik HIV Yenidoğan DM Kronik karaciğer hastalığı Malignensi	<i>H. influenzae</i> tip b
	<i>L. monocytogenes</i>

bağlayan lektin ve properdin gibi önemli kompleman yollarındaki fonksiyonel ve genetik bozukluklar sonucu özellikle invazif meningokokal hastalıklar gelişmektedir.

Kan beyin bariyerine ulaşan bakteriler epitel hücreleri arasından subaraknoid alana ulaşarak merkezi sinir sistemine dağılırlar. Etkin mikroorganizmalar travma veya terapötik girişimler (V/P şant, spinal anestezi) sonucu BOS'a direkt olarak da ulaşabilirler. Beyin omurilik sıvısında savunma sistemlerinin doğal olarak yetersiz olması nedeniyle buraya ulaşan bakteriler hızlıca çoğalırlar. Alandaki sitokinlerin vazojenik ödem etkisi, hücre zedelenmesine bağlı BOS geri emiliminin bozulması ve Antidiüretik hormon (ADH) salınımı artışına bağlı sitotoksik ödem ile intrakraniyal basınç artar. Hızlıca çoğalan bakteriler ve bağışıklık sistemi hücrelerinin de etkisiyle subaraknoid alanda püy oluşur ve bulunduğu lokalizasyona göre değişik belirtilerin gelişmesine yol açar. Ventriküller içinde veya santral kanalda püy olması obstruktif hidrosefaliye, kranial sinir kılıfları etrafında püy olması kranial sinir felçlerine neden olabilir (2).

Klinik Bulgular

Akut menenjitin başlangıç şekli iki türdür. Daha az görülen fakat daha dramatik olanı ani başlangıçlı, şok, purpura, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile seyreden, 24 saat içinde bilinç bozukluğunun koma ve ölümle sonuçlandığı türüdür. Daha sık görülen başlangıç şekli ise üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem bulgularına günlerce eşlik eden ateş, artmış letarji veya iritabilite gibi nonspesifik MSS bulgularıdır (1).

Menenjitin semptom ve bulguları sistemik enfeksiyonla ilişkili nonspesifik bulgulardan meningeal iritasyon bulgularına kadar değişiklik gösterir. Non spesifik bulgular içinde ateş, iştahsızlık, zayıf beslenme, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyon semptomları, peteşi, purpura, ekimoz gibi, cilt bulguları, miyalji, artralji, taşikardi, hipotansiyon olabilir (1). Ateş olmaması akut bakteriyel menenjit olasılığını dışlamaz (2). Meningokokal menenjit olgularında sıklıkla hastaneye başvuru anında septik şok eşlik eder. Ateş, bilinç değişikliği, döküntü, en sık görülen bulgulardır. Peteşi ve purpura en sık meningokok menenjitinde görülmekle birlikte asplenik hastalarda pnömokok menenjitinde de görülebilir (9).

Meningeal iritasyon bulguları; ense sertliği, sırt ağrısı, Kernig (kalçanın 90 derece fleksiyonu ve ardından bacağın uzatılması ile ağrı) ve Brudzinski (sırtüstü yatarken boynun pasif fleksiyonundan sonra dizlerin ve kalçaların istemsiz fleksiyonu) bulgularını içerir. Ense sertliği daha özgül bir bulgu olmakla birlikte 12-18 ay öncesi süt çocukluğu döneminde bulunmayabilir. Süt çocuklarında meningeal iritasyona bağlı opistotonus pozisyonu görülebilir. Fontanel bombeliği, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma gibi şikayetler ön plandadır. Yenidoğan döneminde ise solunum sıkıntısı, sarılık, ishal gibi belirtiler görülebilir. Kernig ve Brudzinski bulgusu daha çok büyük çocuklarda görülen meningeal iritasyon bulguları olup meninks inflamasyonunu göstermekle birlikte menenjite özgü bulgular değildir. Subaraknoid kanama, meningeal boşlukları ilgilendiren diğer enfeksiyonlar (subdural

ampiyem, abse), meninksleri tutan enflamatuvar hastalıklar (vaskulit) ve meninks bütünlüğünün bozulduğu durumlarda (travma, LP) da bu bulgular görülebilir (2).

Kafa içi basınç artışı (KİBA); kusma, fontanel bombeliği veya sütürlerin genişlemesi, okulomotor (anizokori, pitozis) veya abduzens sinir paralizisi, hipertansiyona eşlik eden bradikardi, apne veya hiperventilasyon, dekortike veya deseubre postur, stupor, koma veya herniasyon bulguları ile kendini gösterir. Papilödem komplike olmamış menenjitte sık görülmemekle birlikte intrakranial abse, subdural ampiyem veya dural venöz sinüs oklüzyonu gibi daha kronik durumları düşündürür. Fokal nörolojik bulgular daha çok vasküler oklüzyon sonucudur. Oküler, okulomotor, abduzens, fasial ve işitsel sinir nöropatileri fokal inflamasyon sonucudur. Bakteriyel menenjitli çocukların %10-20'sinde fokal nörolojik bulgular görülebilir (1).

Nöbetler (fokal veya jeneralize) menenjitli hastaların %20-30'unda görülür. Serebrit, infarkt veya elektrolit bozukluğuna bağlı oluşabilir. Menenjit başlangıcında veya ilk dört günde görülen nöbetlerin prognostik önemi yokken, dördüncü günden sonra görülen ve zor kontrol altına alınan nöbetler kötü prognoz göstergesidir. Bilinç değişiklikleri menenjitli hastalarda sık görülen bulgulardır. Kafa içi basınç artışı, serebrit ve hipotansiyona bağlı olabilir. Bulgular iritabiliteden letarji, stupor, komaya kadar gidebilir. Komadaki hastaların prognozu kötüdür. Menenjitin ek bulguları arasında fotofobi ve tache cerebrale (cilde künt bir objeyle vurulmasını takiben 30-60 sn'de beliren kırmızı çizgi) de bulunmaktadır (1).

Ventriküloperitoneal (V/P) veya ventrikuloatrial (V/A) şant bulunan hastalarda gelişen akut bakteriyel menenjitte şantın yeterli fonksiyon göstermemesine ya da tıkanıklığına ait bulgular ön planda bulunur. Çoğunlukla ateş görülmez. Menenjit bulguları olmadan da şant enfeksiyonu görülebilir. Ventriküloperitoneal şantlı hastalarda gelişen menenjite peritonit, V/A şant bulunan hastalarda gelişen menenjite sağ kalp endokarditi eşlik edebilir (10).

TANI

Akut bakteriyel menenjitin erken tanısı ve hızlıca tedavinin başlanması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. Akut bakteriyel menenjitten şüphelenildiği zaman hemen kan ve BOS örneklerinin alınması gerekmektedir (2). Kan örnekleri tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, biyokimya; C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçleri ve kan kültürünü içermelidir. Prokalsitonin aseptik menenjit ve bakteriyel menenjit ayırımında kullanılabilen; fakat rutin kullanımı önerilmemektedir (11). Akut bakteriyel menenjitte sıklıkla lökositoz görülmekle birlikte yenidoğanlarda lökopeni de görülebilir. Koagülasyon parametrelerinde anormallik meningokokal enfeksiyonda ve sepsiste görülebilmektedir. Biyokimyasal parametreler içinde kan glukoz düzeyi BOS glukoz düzeyi ile karşılaştırılması ve bazal elektrolit düzeyi sıvı tedavisi düzenlenmesi için gereklidir. Kan

kültürü meningokokal menenjitlerde %40, Hib menenjitlerinde %50-90, pnömokokkal menenjitlerde %75 pozitifdir (12). C-Reaktif protein, BOS bulguları menenjit ile uyumlu fakat gram incelemede etken gösterilemeyen hastalarda yol göstericidir. Normal CRP düzeyi bakteriyel menenjit için yüksek negatif prediktif değere sahiptir (13). Menenjit şüpheli vakalarda yüksek CRP düzeyi bakteriyel etyolojiyi düşündürür ama tanı koydurmaz (12). Bakteriyel menenjit tanısında prokalsitonin, CRP ve beyaz küre sayısından daha sensitif ve spesifiktir. Bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında prokalsitonin %96 sensitif, %89 spesifiktir. Prokalsitonin değeri 0.5 ng/ml'den yüksek ise aseptik menenjitten ziyade bakteriyel menenjit düşündürür (14).

Akut bakteriyel menenjit tanısında altın standart yöntem etkenin BOS'ta gösterilmesidir (2). Beyin omurilik sıvısında Gram boyama ve kültürle mikroorganizmanın gösterilmesi, nötrofilik pleositoz, artmış protein, azalmış glukoz konsantrasyonu menenjit için tanı koydurucudur (1). Normal ve menenjitli olgularda BOS bulguları Tablo II'de gösterilmiştir.

Lomber ponksiyon (LP) yapılmadan önce mutlaka eş zamanlı kan şekeri stik ile bakılmalıdır. Lomber ponksiyon sırasında oluşan stres semptomatik etki nedeniyle kan şekerinin yükselmesine ve BOS glukozunun relatif düşük olmasına neden olur. BOS glukoz düzeyi eş zamanlı kan şekerinin %75'i kadar olmalıdır. Akut bakteriyel menenjitte sıklıkla azalmıştır. BOS direkt bakısında hücre sayımı yapılmalı ve alınan örnek hızlıca Gram boyama ile incelenmelidir. Görülen mikroorganizmaların gram boyanma özelliklerine göre ampirik tedavisi düzenlenebilir (2).

Eğer LP travmatik olduysa alınan örnekten total hücre sayımı yapılır, ardından asetik asit ile muamele edilerek eritrositlerin

parçalanması sağlanır ve tekrar hücre sayımı yapılır. Böylelikle beyaz küre sayısı belirlenmiş olur. Eğer total beyaz küre sayısı eritrosit sayısından fazla ise travmatik de olsa BOS'ta pleositozdan bahsedilir. BOS'ta pleositoz varlığını gösterdikten sonra alınan örnek santrifüj edilip Wright boyası ile boyanarak lökosit formül çıkarılmalıdır (2).

Son zamanlarda teknolojinin gelişmesiyle BOS'ta bakılabilen parametreler de artmıştır. Beyin omurilik sıvısının PCR testi hem viral hem bakteriyel etkenler için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bakteriyel menenjit tanısını dışlamada ve antibiyotik başlama veya kesme kararına etkili olabilir. Daha önce tedavisi başlanmış ve BOS incelemesinde etkenin gösterilemediği durumlarda faydalı olabilir. Beyin omurilik sıvısı latex aglütinasyon testi yine daha önceden tedavi başlanmış, Gram boyama veya kültürde etkenin gösterilemediği durumlarda faydalı olabilmekte; fakat rutin kullanımı önerilmemektedir. Beyin omurilik sıvısı laktat düzeyi, bakteriyel menenjit değerlendirilmesinde rutin önerilmemekle birlikte ≥ 4 mmol/L olması durumu bakteriyel menenjit lehine değerlendirilir (13).

Menenjitten şüphelenildiğinde tanı koymak için mutlaka LP yapılmalıdır; fakat LP'nin kontrendike olduğu durumlar vardır. Bu durumlar; kafa içi basınç artışı olması (fontanel kabanklığı hariç tutulur, bilinç bozukluğu ile beraber 3. ve 6. kranial sinir felci, solunum depresyonu, hipertansiyonla birlikte bradikardinin olması), ağır kardiyopulmoner bozukluk olması (resusitasyon gerektirecek kadar ağır veya LP pozisyonuna getirildiğinde anstabil olması), lomber ponksiyon bölgesinde cilt enfeksiyonu bulunmasıdır. Trombositopeni, LP için relatif kontrendikasyon oluşturur. Eğer LP hemen yapılamayacaksa mutlaka erken ampirik tedavi başlanmalıdır. Beyin absesi veya kafa içi basınç artışı ekarte etmek için yapılacak kranial bilgisayarlı tomografi

Tablo II: Normal ve Menenjitli Olgularda BOS bulguları (1).

Durum	Basınç (mmH2O)	Lökosit (mm ³)	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)
Normal	50-80	<5 $\geq$ %75 lenfosit	20-45	>50 veya Kan şekerinin > %75
Akut bakteriyel menenjit	Genellikle yüksek 100-300	100-10.000 Genellikle 300-2000 PMNL hakim	Genellikle 100-500	Azalmış <40 veya Kan şekerinin < %50
Kısmi tedavi edilmiş bakteriyel menenjit	Normal veya yüksek	5-10.000 PMNL hakim ama uzun süreli tedavi gördüyse mononukleer hakimiyet	Genellikle 100-500	Normal veya düşük
Viral menenjit veya meningoensefalit	Normal veya hafif yüksek 80-150	Nadiren >1000 hücre Mononukleer hücre hakim	Genellikle 50-200	Genellikle normal bazı vakalarda <40 (özellikle kabakulak)
Tüberküloz menenjit	Genellikle yüksek	10-500 Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde lenfosit hakim	100-3000 Blok varlığında daha fazla olabilir	<50 Tedavi başlamazsa zaman içinde düşmeye devam eder
Fungal menenjit	Genellikle yüksek	5-500 Erken dönemde PMNL, ilerleyen dönemde mononukleer hücre hakim	25-500	<50 Tedavi başlamazsa zaman içinde düşmeye devam eder

(BT) tedaviyi geciktirmemelidir. Lomber ponksiyon, beyin absesi dışlandığında veya KİBA tedavi edildikten sonra yapılmalıdır (1).

Akut bakteriyel menenjit tanısında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin genellikle yeri yoktur. Ancak şüphede kalınan olgularda ya da komplikasyon gelişen durumlarda oldukça faydalı noninvazif incelemelerdir. Bu amaçla en çok BT ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılır. Akut bakteriyel menenjitin erken tanısında en başarılı yöntem MRG'dir. Manyetik rezonans görüntülemenin FLAIR serilerinde subaraknoid alanda artmış sinyal yoğunluğu ile meningeal inflamasyonu göstermede oldukça duyarlıdır. Akut bakteriyel menenjitte MSS görüntülenmesi; Fokal nörolojik bulgu varlığı, KİBA bulgusu varsa, uygun antibiyotik tedavisine rağmen tekrarlayan BOS kültür pozitifliği varsa, on gün ve daha uzun süren tedaviye rağmen BOS'ta polimorfonükleer hücre sayısında persistan yükseklik olması durumunda, tekrarlayan menenjitte, şant veya hidrosefali varlığında mutlaka yapılmalıdır (2).

Ayrıncı Tanı

S. pneumoniae, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip b'ye ek olarak daha başka mikroorganizmalar da benzer klinik bulgulara neden olabilir. Bunlar *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* alt tipleri, *Treponema pallidum* (sfiliz), *Borrelia burgdorferi* (lyme hastalığı), mantarlar, parazitler ve virüslerdir. Merkezi Sinir Sisteminin fokal enfeksiyonları da menenjitte karşıabilir. Enfeksiyöz olmayan MSS inflamasyonları da nadir olmakla beraber ayrıncı tanıda düşünülmelidir (malignensi, kollojen vasküler hastalıklar, toksinler, vb)

Ayrıncı tanı BOS incelemesi, sitoloji, antijen saptanması (kriptokokus), seroloji (sifilis, Batı Nil virüsü, arbovirus), viral kültürler (enterovirus) ve PCR (HSV, enterovirus ve diğerleri) ile

yapılabilir. Diğer değerli testler; kan kültürü, beyin MRG ve çok nadiren meningeal veya beyin biyopsisidir. Akut viral menenjitler en sık karıştırılan durumdur. Genellikle bakteriyel menenjitte göre daha hafif seyirli olmakla birlikte bazı viral meningoensefalitlerde ağır bulgular görülebilir (1).

TEDAVİ

Morbidite ve mortalitesinin yüksek olmasından dolayı bakteriyel menenjit düşünülen hastaların tedavisine hemen başlamak gereklidir. Tedavinin hedefleri; enfeksiyonun eradikasyonu için en kısa zamanda uygun antibiyotik tedavisinin başlanması, enfeksiyona bağlı sekellerin en aza indirilmesi ve eğer kardiyopulmoner bozukluk varsa destek sağlanması ve şokun düzeltilmesidir.

Tüm menenjitli hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Bazı durumlarda yoğun bakım izlemi gereklidir. Eğer maskeyle aldığı fraksiyone inhale oksijen ihtiyacı %50'den fazlaysa; solunum desteğine ihtiyacı varsa hipotansiyon, taşikardi, aritmi gibi kardiyovasküler instabilite; bilinç bozukluğu veya nöbetler gibi nörolojik bozukluklar varsa yoğun bakım ünitesinde izlem uygundur (9).

Menenjitten şüphelenilen hastalarda intrakranial basınç artışı bulgusu yoksa LP yapılmasını takiben uygun antibiyotik başlanmalıdır. Eğer KİBA bulgusu varsa LP ve BT görüntülenmeden önce antibiyotik başlanmalıdır. Kafa içi basınç artışı bulgusu veya fokal nörolojik defisit varsa BT sonrası uygunsa LP yapılmalıdır (1).

Tablo III: Yaş Gruplarına veya Özel Durumlara Göre Ampirik Tedavi Seçenekleri (1).

Yaş	Sık Görülen Etkenler	Ampirik Tedavi
<1 ay	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i>	Ampisilin + Sefotaksim veya Aminoglikozid
1-3 ay	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i>	Ampisilin + Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson
3-23 ay	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson
2-50 yaş	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson
Posttravmatik	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson + Ampisilin
Beyin cerrahi girişimi sonrası	<i>Koagulaz negatif Stafilokok</i> <i>S. aureus</i> <i>Anaerobik G(-) basil</i>	Vankomisin + Seftazidim

Tablo IV: Bakteriyel Menenjitte Kullanılan Antibiyotik Dozları* (1).

İlaçlar	Yenidoğan 0-7 gün	Yenidoğan 8-28 gün	Bebek-Çocuklar
Amikasin	15-20, 2 dozda	30, 3 dozda	20-30, 3 dozda
Ampisilin	150, 3 dozda	200, 3-4 dozda	300, 4 dozda
Sefotaksim	100-150, 2-3 dozda	150-200, 3-4 dozda	225-300, 3-4 dozda
Seftriakson	-	-	100, 1-2 dozda
Seftazidim	100-150, 2-3 dozda	150, 3 dozda	150, 3 dozda
Gentamisin	5, 2 dozda	7.5, 3 dozda	7.5, 3 dozda
Meropenem	-	-	120, 3 dozda
Nafsilin	75, 2-3 dozda	100-150, 3-4 dozda	200, 4 dozda
Penisilin G	150.000, 2-3 dozda	200.000, 3-4 dozda	300.000, 4-6 dozda
Rifampin	-	10-20, 2 dozda	10-20, 1-2 dozda
Tobramisin	5, 2 dozda	7.5, 3 dozda	7.5, 3 dozda
Vankomisin	20-30, 2-3 dozda	30-45, 3-4 dozda	60, 4 dozda

*Dozlar, Penisilin G için ünite/kg/gün, diğer antibiyotikler için mg/kg/gün'dür

Antibiyotik Tedavisi

Başlangıç antibiyotik seçimi için yaş, konak faktörleri, yaşanan bölge, ilacın MSS'ye geçişi, BOS'taki etkin konsantrasyonu, farmakokinetiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Etkenin BOS incelemesi sonrası gösterilmesiyle antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir (1).

Olası etkenleri kapsamı, MSS'ye yüksek oranda geçmesi ve bakterisidal aktivite göstermesinden dolayı en sık kullanılan ajanlar beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. Beta-laktamlardan da en sık sefotaksim ve seftriakson kullanılır (2). Ampisilin de özellikle yenidoğan döneminde ve T-lenfosit bozukluğunda görülen *Listeria* türleri ve enterokoklara karşı etkinliği nedeniyle tercih edilmektedir.

Pnömonokların gittikçe artan beta-laktam dirençleri nedeniyle vankomisin de başlangıç ampirik tedaviye dahil edilmesi önerilmektedir. Vankomisin, dirençli mikroorganizmaların etken olduğu düşünülen menenjit olgularında tercih edilmesi; fakat monoterapi olarak kullanılmaması, sefalosporinlerle kombine edilmesi önerilmektedir.

Penisilin ve sefalosporinlere karşı ciddi alerjik reaksiyonu olduğu bilinen vakalarda kloramfenikol, vankomisin ile kullanılmak üzere etkin bir alternatiftir. Penisilin veya sefalosporin alerjisi olması durumunda kullanılacak diğer bir ajan ise yine vankomisin ile birlikte kullanılmak üzere rifampindir (15). Immünkompromize ve Gram negatif bakteriyel menenjitte şüpheleniliyorsa başlangıç tedavisi mutlaka seftazidim ve bir aminoglikozid veya meropenemdir. Tablo III'te yaş gruplarına veya özel durumlara göre ampirik tedavi seçenekleri özetlenmiştir (1). Tablo IV'te bakteriyel menenjitte kullanılan antibiyotik dozları gösterilmiştir (1).

Akut bakteriyel menenjitte uygun tedavi seçimi kadar tedavi süresinin de morbidite üzerine doğrudan etkisi vardır. Tam tedavi edilmemiş menenjit olgularında BOS'un sterilizasyonu gecikeceğinden tekrarlayan menenjit ataklarına ve ağır kalıcı

sekeller oluşmasına neden olabilir (2). Komplike olmamış penisilin duyarlı *S. pneumoniae* menenjit 3. kuşak sefalosporin veya iv penisilin G ile 10-14 gün tedavi edilmelidir. Eğer izole edilen etken penisilin veya sefalosporinlere dirençli ise tedavi vankomisin ile tamamlanmalıdır. Komplike olmamış *N. meningitidis* için iv penisilin 5-7 gün yeterlidir. Komplike olmamış *H. influenzae tip b* menenjitinin tedavi süresi 7-10 gün olmalıdır. Lomber ponksiyon öncesi oral veya iv antibiyotik almış, BOS incelemesi akut bakteriyel menenjitte uyumlu fakat etken gösterilememiş hastalar ise 7-10 gün seftriakson veya sefotaksim tedavisi almalıdır. Eğer fokal bulgular var veya tedaviye yetersiz yanıt varsa BT veya MRG ile parameningeal odak açısından araştırılmalıdır (1).

Antibiyotik duyarlı, komplike olmayan *S.pneumoniae*, *Hib*, *N.meningitidis* için rutin LP tekrarlama endikasyonu yoktur. Lomber ponksiyon tekrarı bazı yenidoğanlarda, G (-) basil menenjitli tüm olgularda veya beta-laktam dirençli *S.pneumoniae* için gereklidir. BOS uygun antibiyotik başlangıcından 24-48 saat sonra steril olmalıdır.

E.coli veya *P. aeruginosa* menenjitleri 3. kuşak sefalosporin tedavisi gerektirir. *E.coli* çoğunlukla seftriakson veya sefotaksime duyarlıken, *P. aeruginosa* çoğunlukla seftazidime duyarlıdır. Gram (-) basil menenjitleri 3 hafta veya BOS sterilize olduktan sonra en az 2 hafta daha tedavi almalıdır.

Antibiyotik tedavisinin yan etkileri arasında flebit, ilaç ateşi, döküntü, bulantı, oral kandidiyazis ve ishal vardır. Seftriakson geri dönüşümlü safra kesesi taşına neden olabilir. Safra taşları abdomen ultrason ile saptanır, asemptomatik olabilir veya bulantı, sağ üst kadranda ağrısı semptomu verebilir (1).

Kortikosteroid tedavisi

Bein omurilik sıvısındaki bakterilerin hızlıca öldürülmesiyle meninksler sterilize olur fakat hücre yıkımıyla ortaya çıkan toksik ürünler sitokin aracılı inflamatuvar olayları başlatır. Oluşan ödem ve nötrofilik infiltrasyon ek nörolojik hasar oluşturarak MSS

semptom ve bulgularını kötüleştirir. Bu nedenle inflamatuvar mediatörlerin üretimini kısıtlayan ajanların bakteriyel menenjit hastalarında faydalı olacağı düşünülmektedir (1).

Kortikosteroidlerin özellikle deksametazonun antienflamatuvar etkisi oldukça yüksektir. Bu amaçla deksametazon 0,15 mg/kg/doz 6 saatte bir 2-4 gün uygulanabilir (16). Özellikle 6 haftadan büyük *H.influenza tip b* menenjitli hastalarda kortikosteroid alanların ateş sürelerinin kısaldığı, daha düşük BOS protein ve laktat seviyeleri ve sensörinöral işitme kaybında azalma görülmüştür (17). Bu etki non- hemofilus türlerinde görülmemiştir. Bununla birlikte pnömokok ve *E.coli*'ye bağlı menenjitlerde steroid kullanımı ile hipokampal nöronal yıkımın arttığına dair yayınlar da vardır. İntrakranial basınç artışı sonucu gelişen beyin ödeminde de deksametazon kullanılmaktadır. Bu durumda hastada deksametazon kullanımının getireceği komplikasyonlardan çok beyin ödeminin uygun şekilde tedavi edilmemesinden kaynaklanacak komplikasyonlar göz önüne bulundurulduğunda deksametazon tedavisi verilmesinin bir sakıncası yoktur. Yetişkinlerde yapılmış pnömokok çalışmalarında bakteriyel menenjitte erken steroid tedavisinin ciddi işitme kaybı, morbidite ve mortaliteyi azalttığı, uzun dönem bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak çocuklarda yapılmış böyle bir çalışma yoktur (2).

Kortikosteroidler maksimum yararını antibiyotik tedavisi başlamadan 1-2 saat önce verilmesiyle göstermektedir. Antibiyotikle birlikte veya hemen sonrasında verilmesiyle de etkili olabilmektedir (1). Steroidlerin yan etkileri arasında gastrointestinal kanama, hipertansiyon, hiperglisemi, lökositoz ve son doz sonrası rebound ateş bulunmaktadır.

Destek Tedavisi

Bakteriyel menenjitli hastalarda tekrarlayan muayene ve değerlendirmeler kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve metabolik komplikasyonların erken saptanmasında önemlidir. İlk 72 saat nörolojik komplikasyon riskinin en yüksek olduğu zaman dilimi olduğu için bu dönemde pupil reflekslerine, bilinç durumuna, motor kuvvetine, kranial sinir bulgularına ve nöbet varlığına azami dikkat edilmesi gereklidir. Önemli laboratuvar çalışmaları içinde BUN, serum sodyum, klor, potasyum, bikarbonat düzeyi, idrar çıkışı ve dansitesi, tam kan sayımı, platelet sayısı ve peteşi varlığında veya anormal kanamada koagülasyon parametreleri bulunmaktadır.

Başlangıç tedavisinde hasta ağızdan bir şey almamalıdır. Normovolemik, normal kan basıncı varlığında ve KİBA veya uygunsuz ADH sendromu yokluğunda günlük verilecek sıvı miktarı 1000 ml/m²/gün kadar olmalıdır. Serum sodyum düzeyleri normal olduğunda 1500-1700 ml/m²/gün'e geçilebilir. Sistemik hipotansiyon varlığında, serebral iskemiyi neden olabileceği için sıvı kısıtlamasına gidilmemelidir. Beyin ve diğer organ fonksiyonlarını korumak için agresif tedavi yapılmalıdır ve bu hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Septik şok

varlığında sıvı tedavisine ek dopamin, epinefrin gibi vazoaaktif ajanlar kullanılabilir.

Kafa içi basınç artışı sendromu, herniasyon, nöbetler ve subdural efüzyon veya hidrosefaliye bağlı baş çevresi artışı gibi nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kafa içi basınç artışı sendromu bulguları olduğunda acil endotrakeal entübasyon ve hiperventilasyon yapılmalıdır. hiperventilasyonla parsiyel karbondioksit basıncının 25 mmHg'da tutulması hedeflenmelidir. İntravenöz furosemid (1 mg/kg) ve mannitol (0.5-1 g/kg) osmoterapisi KİBA'yı düşürebilir. Ayrıca serebral perfüzyonu artırmak için sıvı ve vazopresör ajan (dopamin, epinefrin) kullanılarak sistemik kan basıncı artırılabilir.

Nöbetler bakteriyel menenjitlerde sık görülür. Acil tedavisinde diazepam (0.1-0.2 mg/kg/doz) veya lorezepam (0.05-0.1 mg/kg/doz) kullanılabilir. Serum glukoz, kalsiyum ve sodyum düzeyleri izlenmelidir. Nöbetin acil tedavisi sonrası başlanan fenitoin (15-20 mg/kg yükleme dozu, 5 mg/kg/gün idame) rekurensi azaltabilmektedir. Fenitoin daha az MSS depresyonu yaptığı ve bilinç durum takibini kolaylaştırdığı için fenobarbitalden daha fazla tercih edilir (1).

KOMPLİKASYONLAR

Tüm etyolojiler göz önünde bulundurulduğunda en az bir major sekel görülme riski %15 iken bir minör sekel görülme riski %10'dur. Major sekeller; kognitif ve motor defisit, nöbetler, görme veya bilateral işitme kaybı ve hidrosefalidir. Minör sekeller ise öğrenme ve davranış bozuklukları, tek taraflı işitme kaybı ve hipotoniyi içerir. En az bir majör sekel için ortalama risk pnömokokal menenjitte %25 iken, Hib'de %10 ve meningokokal menenjitte %10'dan daha azdır. En sık görülen major sekel işitme kaybıdır. Serebral herniasyon hastaların %5'inde görülür. Nöbetler en sık görülen 2. major sekeldir (18).

S. pneumoniae menenjiti en ağır ve en yüksek komplikasyon riski olan menenjittir (19). Meningokokal menenjit; artrit, işitme kaybı, deri skarları, amputasyon, renal bozukluk ve nöbetlerle komplike olabilir. Geç başlangıçlı Grup B Streptokok menenjiti arteriyel iskemik inme ve serebral sinus ven trombozu gibi ağır kardiyovasküler hastalıklar ile komplike olabilir (20).

Subdural efüzyonlar genellikle bilateral frontoparietal bölgede görülür. Hib ile daha sık görülürken pnömokok ve meningokoklarda daha nadir görülür. Semptomlar gizli olabilir veya infantlarda fontanel bombeliği, daha büyük çocuklarda baş ağrısı ile kendini gösterebilir. Küçük yaş, hastalığın hızlı başlaması, periferik kanda düşük beyaz küre sayısı ve yüksek BOS protein ve bakteri sayısı olanlarda efüzyon daha sık görülür (21). Antibiyotik tedavisine yanıt varsa invazif tedaviye gerek yoktur. Hidrosefali ise hastaların %7'sinde gözlenir (18).

Prognoz

Dünya Sağlık Örgütü'nden alınan bilgilere göre ülkemizde 2000-2015 yılları arasında çocuk ölüm nedenleri arasında

menenjit ve ensefalit 8. sırada yer almaktadır (2). Akut bakteriyel menenjitin prognozunu etkileyen birçok faktör vardır. Hastanın yaşı ne kadar küçük ve tanı anındaki antijenik yük ne kadar fazla ise, Meningokok menenjitli olan hastalarda tanı anında trombositopeni, uzamış protrombin zamanı, iv sıvı ihtiyacı (özellikle ilk 2 saat içinde), oksijen ya da solunum desteği ihtiyacı olması durumu, başvuru anında Glaskow Koma Skalası düşük ise ve başvuru anında yüksek CRP, düşük BOS glukoz düzeyi olması kötü prognoz göstergeleridir (15).

KORUNMA

Aşılama ve kemoprofilaksi bakteriyel menenjit gelişimini azaltan iki önemli antitedir. Her ikisi de etkenlere göre değişiklik gösterir.

Kemoprofilaksi

Kemoprofilaksinin amacı invazif hastalığı olan bireyler ile yakın teması olan kişilerin invazif hastalık geliştirme olasılığını azaltmaktır. Bu amaçla önce yakın teması olan kişiler seçilmeli; daha sonra bu kişilerden yüksek riskli olanlar belirlenip kemoprofilaksi verilmesi planlanmalıdır. Özellikle Hib ve meningokok menenjitli hastalar ile teması olan kişilere profilaksi önerilmektedir. *H. influenzae tip b*'ye karşı tam aşılanmamış ya da kısmen aşılanmış 4 yaş altında bir tek bireyin olması durumunda tüm ev halkına, immun yetmezlikli bireyin olması durumunda tüm ev halkına, kreş ya da bakımevi gibi yerlerde 60 gün içinde 2'den fazla invazif Hib menenjit gelişmesi durumunda, indeks vaka seftriakson veya sefotaksim dışında bir antibiyotikle tedavi edilmeye çalışılmış ve bu vakanın ailesinde 2 yaş altında birey olması durumunda tüm ev halkına kemoprofilaksi verilmelidir (1,2).

N.meningitidis için kemoprofilaksi önerilen durumlar; hasta bireyin oral salgıları ile direkt temas eden veya hasta birey ile yakın sosyal teması olan kişiler, hastalığın ortaya çıkışından 7 gün öncesine kadar hasta ile teması olan kreş ya da bakım evinde bulunan bireyler, hastalık ortaya çıkışından 7 gün öncesine kadar hasta ile aynı odada uyuyan, aynı yemek gereçleri kullanan bireyler ile ağızdan ağza resusitasyon ve korunması

endotrakeal entubasyon yapmış sağlık personeli, indeks vaka ile yan yana oturmuş ve 8 saatten fazla süre uçak ile seyahat etmiş kişilerin olmasıdır (1,2).

Pnömonokokal menenjitli olan hasta ile temas edilmesi durumunda daha önce sağlıklı olan bireylerin antibiyotik profilaksisi almasına gerek yoktur. Yalnızca asplenik hastalara oral penisilin ile profilaksi önerilmektedir (15).

Kemoprofilaksi amacıyla kullanılacak antibiyotiklerin ucuz, yan etkileri az ve hastalık gelişimini önlemede etkili olması gerekmektedir. Bu amaçla önerilen antibiyotik ve dozları Tablo V'te özetlenmiştir (2).

Pnömonoklara Karşı Korunma

Konjuge 13-valanlı pnömonokok aşısının uygulanmaya başlanmasıyla 5 yaş altı invazif pnömonokok enfeksiyon insidansı 7-valanlı pnömonokok aşısının beklenen insidansından %64 daha azalmıştır (22). Son CDC önerilerine göre 2-59 ay çocukların 2, 4, 6, 12-15. Aylarda olmak üzere 4 doz aşılama gereklidir (23). Ülkemizde de 13-valanlı pnömonokok aşısı 2009 yılında aşı takvimine eklenmiş olup 2, 4 ve 12. aylarda yapılmaktadır. 23-valanlı polisakkarit pnömonokok aşısı 2-18 yaş arasında altta yatan medikal durumuna (kompleman eksikliği, immunglobulin eksikliği, anatomik veya fonksiyonel aspleni, HIV enfeksiyonu, kemik iliği nakli, kemoterapi veya radyoterapi alanlar) göre yapılmaktadır.

Haemophilus influenzae tip b'ye Karşı Korunma

Konjuge *Haemophilus influenzae tip b* aşısının uygulanmasıyla Hib menenjit sayısı %94 azalmıştır (24). Son CDC önerilerine göre Hib aşısının infantlarda 2-6 ay arası 2 veya 3 doz ve 12-15 ay arası hatırlatıcı dozunun yapılması gereklidir. Ülkemizde de 2006 yılından beri aşı takviminde olup 2, 4, 6 ve 18. aylarda yapılmaktadır. Kompleman eksikliği, immunglobulin eksikliği, anatomik veya fonksiyonel aspleni, HIV enfeksiyonu, kemik iliği nakli, kemoterapi veya radyoterapi alanlar invazif Hib enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıdığı için standart takvim dışında aşılama gereklidir.

Tablo V: Etkenlere Göre Kemoprofilakside Kullanılacak Antibiyotik Doz ve Süreleri (2).

Etken	Antibiyotik	Doz	Süre
Hib	Rifampin*	20 mg/kg/gün po (max. 600 mg/doz), günde 1 kez	4 gün
N. meningitidis	Rifampin*	<1 ay 5 mg/kg po, 12 saatte bir ≥1 ay 10 mg/kg max 600 mg/doz, 12 saatte bir	2 gün
	Seftriakson	<15 yaş 125 mg iv/im ≥15 yaş 250 mg iv/im	Tek doz
	Siprofloksasin	≥1 ay 20 mg/kg (max 500 mg) po	Tek doz
	Azitromisin	10 mg/kg (max 500 mg) po	Tek doz

*Gebelere önerilmemektedir. Yenidoğan döneminde yüksek dozlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur (2).

Tablo VI: Aylara Göre Meningokok Aşılama Şeması (27).

	2 ay	4 ay	6 ay	9 ay	12 ay	≥24 ay
6 .Aydan Küçük Bebek						
MenACWY-TT	1. doz	2. doz			Rapel	
MenACWY-CRM	1. doz	2. doz	3.doz		Rapel	
4CMenB	1. doz	2. doz	3.doz		Rapel	
6. Aya Kadar Aşılanmadıysa						
MenACWY-TT			1.doz	1.doz	Rapel	
MenACWY-CRM			1.doz	1.doz	Rapel	
MenACWY-DT				1.doz	Rapel	
4CMenB			1.doz	2.doz	Rapel	
12. Aya Kadar Aşılanmadıysa (<24)						
MenACWY-TT					Tek doz	
MenACWY-CRM					İki doz	
MenACWY-DT					İki doz	
4CMenB					İki doz+	
					Rapel	
≥ 24 Aya Kadar Aşılanmadıysa						
MenACWY-TT						Tek doz
MenACWY-CRM						Tek doz
MenACWY-DT						Tek doz
4CMenB						İki doz

Meningokoklara Karşı Korunma

Ülkemizde Meningokok A, C, W-135, Y serotiplerini içeren 3 tip kuadrivalan konjuge aşı bulunmaktadır. Bunlar; Menactra® (Sanofi-Pasteur), Menveo® (GSK) ve Nimenrix® (Pfizer)'dir. MenACWY-DT (Menactra®); A, C, W-135, Y kapsül polisakaritlerine difteri toksoidi (DT) konjuge edilerek elde edilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından 2005 yılında onaylanmış ve 11-18 yaş grubundaki tüm adolesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir. İlk dozu 9. aydan itibaren intramusküler yapılabilir. MenACWY-TT (Nimenrix®), A, C, W-135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoidi (TT) ile konjuge edilerek geliştirilmiştir. Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından Nisan 2012'de onaylanmış olup, aşının 2. aydan itibaren yapılabilmesi ve 12 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde tek doz intramusküler olarak uygulanması önerilmektedir. MenACWY-CRM (Menveo®) A, C, W-135 ve Y oligosakaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla elde edilmiştir. Şubat 2010 yılında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır. Yine bebeklerde 2. Aydan itibaren uygulanabilmektedir (25).

Serogrup B meningokok aşısı (Bexsero®) 2013 Ocak'ta EMA tarafından onaylanmış olup bazı ülkelerde ulusal aşı programları dahilinde uygulanmaktadır. Ülkemizde 2. Aylıktan itibaren uygulanabilmektedir. Özellikle serogrup B Meningokok enfeksiyon riski artmış kompleman eksikliği, anatomik veya fonksiyonel aspleni olanlara, *N. meningitidis* izolatlarına maruz kalan mikrobiyologlara, HIV pozitiflere ve endemik bölgelere seyahat edecekler mutlaka önerilmektedir. Hastalığın yaygınlığı dünyada bölgesel olarak oldukça değişiklik gösterdiği için aşı tercihi, lokal epidemiyolojik ve ekonomik değerlendirmelere göre ülke bazında yapılmalıdır. Maliyet, kullanılabilirlik, lisans,

aşı politikası elverdiği sürece konjuge aşılarda polisakarit aşılar tercih edilmesi önerilir (26). Türkiye'de başlangıç ayına ve yaşına göre önerilen meningokok aşılama şeması Tablo VI'da gösterilmiştir (27).

Grup B Streptokoklara Karşı Korunma

Intrapartum antibiyotik profilaksisi erken başlangıçlı neonatal Grup B *streptokokal* enfeksiyon riskini 30 kat azaltır (28). Prenatal izlemde idrar kültüründe veya doğumda nükleik asit amplifikasyon testinde Grup B *Streptokok* saptanması durumunda, önceki infantta invazif Grup B *Streptokok* enfeksiyonu varlığında, Grup B *Streptokok* durumu bilinmeyen kadınlarda erken doğum, erken membran rüptürü veya doğum sırasında ateş varlığında intrapartum antibiyotik profilaksisi yapılır (29).

KAYNAKLAR

1. Prober CG, Srinivas NS, Mathew R. Central Nervous System Infections. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (eds), Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc 2016:2936-48.
2. Sartaş Nakip Ö, Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları. In: Yurdakök M (ed) Yurdakök Pediatri, Ankara, Güneş Tıp 2016: 2533-50.
3. Castelblanco RL, Lee MJ, Hasburn R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. Lancet Infect Dis 2014;14: 813-9.
4. Ceyhan M, Gürlü N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, et al. Meningitis caused by *Nisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* during 2005-2012 in Turkey. Hum Vaccin Immunother 2014;10: 2706-12.
5. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, Güler N, Sali E, Keser Emiroğlu M, et al. Multicenter Hospital-Based Prospective Surveillance Study of Bacterial Agents Causing Meningitis and

- Seroprevalence of Different Serogroups of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* Type b, and *Streptococcus pneumoniae* during 2015 to 2018 in Turkey. *mSphere* 2020;5: e00060-20.
6. Gaschigard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bigen E, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J* 2011;3013: 212-7.
 7. Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, Biran V, Aujard Y, Birgen E, et al. *Escherichia coli* meningitis features in 325 children from 2001 to 2013 in France. *Clin Infect Dis* 2015 1;61: 779-86.
 8. Mook-Kanamori BB, Celdhoff M, Van der Poll T, Van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24: 557-91.
 9. Clinical Overview Bacterial Meningitis in Children. Clinical Key. Erişim tarihi 12. Mart.2018. Available from: https://www.clinicalkey.com/#/content/clinical_overview/67-s2.0-fc8fff12-52f7-4261-8054-c4c944a7386f
 10. Heckenberg SGB, Brouwer MC, Van de Beek D. Bacterial meningitis. In: Biller J, Ferro JM. (eds) *Handbook of Clinical Neurology*, vol 121 (3rd series) *Neurologic aspect of systemic disease part III*. Elsevier Inc 2014:1361-75.
 11. Tacon CL, Flover O, Diagnosis and management of bacterial meningitis in the pediatric population: a review. *Emerg Med Int* 2012; 2012:320309.
 12. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23: 467-92.
 13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004 1:39:1267-84.
 14. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55:749-64.
 15. Feigin RD, Cutrer WB. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez (eds). *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (6th Edition). Philadelphia: Saunders Elsevier 2009: 439-72.
 16. Roos KL. Encephalitis. In: Biller J, Ferro JM (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Disease*. Elsevier 2014:121.
 17. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD004405.
 18. Edmond K, Clark A, Korzack VS, Sanderson C, Graffiths UK, Rudan I, Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:317-328.
 19. Ciofi delgi Atti M, Esposito S, Paola L, Rava L, Gargantini G, Langi R. In-hospital management of children with bacterial meningitis in Italy. *Italy J Pediatr* 2014, 40:87
 20. Tibussek D, Sinclair A, Teatero S, Fitipaldi N, Richardson SE, Mayatepek E, et al. Late onset group B *Streptococcal* meningitis has cerebrovascular complications. *J Pediatr* 2015;166:1187-92.
 21. Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, Holmes SJ, Feigin RD. Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study. *Pediatrics* 1990;86:163-70.
 22. Moore MR1, Link-Gelles R2, Schaffner W3, Lynfield R4, Lexau C4, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015;15:301-9.
 23. CDC: Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2017. CDC website. Published 2017. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
 24. Schuchat A1, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997 337:970-6.
 25. Kara M, Somer A, Meningokok Aşıları, *Çocuk Dergisi* 2019;19:51-9.
 26. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations, *Expert Rev Vaccines* 2018;18:15-30.
 27. Meningokok Aşılama Uygulama Önerileri, Mehmet Ceyhan 2019, https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/11/meningokok-klimik_compressed.pdf
 28. Logan SA, McMahon E, Viral meningitis *BMJ* 2008;336:36-40.
 29. Irani D, Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin* 2008;26: 635-55.

How to Teach Medical Students and Clinicians to Handle Zebras? A Holistic Algorithm to Manage Rare Diseases

Tıp Öğrencilerini ve Klinisyenleri Nadir Hastalıklarla Baş Edebilecek Şekilde Nasıl Eğitebiliriz? Nadir Hastalıkların Yönetiminde Bütüncül Bir Yaklaşım

Cigdem KANBUROGLU¹, Mehmet Kenan KANBUROGLU²

¹Recep Tayyip Erdogan University Medical School, Department of Medical Education, Rize, Turkey

²Recep Tayyip Erdogan University Medical School, Department of Pediatrics, Rize, Turkey



ABSTRACT

Rare diseases are common altogether estimated to be 263-446 million people worldwide. Most of the time, they are not included in the curriculum, but medical students, general practitioners, and pediatricians should be educated on how to manage these patients.

We aimed to remark when to suspect rare diseases and define a holistic method to depict how to approach patients suspected of rare diseases and follow them up. We suggested using different methods together and developed an algorithm to provide a rapid and stepwise approach to a possible diagnosis, together with long-term management principles.

Raising awareness of rare diseases among clinicians has paramount importance. However, there is no consensus on how to cover these diverse diseases. We hope the holistic approach will help develop strategies to equip clinicians.

Key Words: Congenital Diseases, Genetic Diseases, Primary Immunodeficiencies, Rare Diseases

ÖZ

Nadir hastalıklar hep birlikte dünyada 263-336 milyon insanı etkilemektedir. Çoğu zaman müfredatta yer almamasına karşın tıp fakültesi öğrencilerinin, pratisyenlerin ve çocuk uzmanlarının bu hastalık grubuna nasıl yaklaşmaları gerektiği konusunda eğitilmeleri gerekmektedir.

Biz yazımızda nadir hastalıklardan ne zaman şüphelenmek gerektiği ve şüphelenilen hastalarda ayırıcı tanı ve yaklaşım basamakları ve takipte dikkat edilmesi gereken noktalar konularında bütüncül bir metot tanımladık. Algoritma yardımıyla birçok farklı yöntemi birbiriyle iç içe geçmiş, hızlı ve basamaklı bir şekilde kullanarak olası tanıya gidilmesini ve uzun dönem takip prensiplerini önerdik.

Nadir hastalıklar konusunda klinisyenlerin farkındalığının artması hayati önem taşımaktadır. Buna karşın nadir hastalıkların eğitimde nasıl işlenmesi gerektiğiyle ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Geliştirdiğimiz bütüncül yaklaşımın daha yetkin klinisyenlerin yetiştirilmesinde faydalı olacağını umuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Nadir hastalıklar, Konjenital hastalıklar, Genetik hastalıklar, Primer immünyetmezlikler

INTRODUCTION

During medical training, we used to teach students to think initially of the common diseases in a hierarchical manner while making a differential diagnosis. The phrase “When you hear hoofbeats look for horses, not zebras” is often echoed during

the rounds. However, zebras are common in life. Although there is no consensus of the definition, diseases that are less frequent than one in two thousand people are called rare diseases (1). Approximately fifteen to one, amount to 263–446 million people in the world, suffer from one of the rare diseases. Infectious causes, rare cancers, and poisoning are not included in that data; therefore, the real number is expected to be higher (2).

KANBUROGLU C
KANBUROGLU MK

: 0000-0002-2525-7676
: 0000-0001-6859-6689

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

How to cite / Atıf yazım şekli : Kanburuglu C ve Kanburoglu MK. How to Teach Medical Students and Clinicians to Handle Zebras? A Holistic Algorithm to Manage Rare Diseases. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:447-450.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Mehmet Kenan KANBUROGLU
Recep Tayyip Erdogan University Medical School,
Department of Pediatrics, Rize, Turkey
E-posta: kanburoglumk@outlook.com

Received / Geliş tarihi : 16.04.2021
Accepted / Kabul tarihi : 25.05.2021
Online published : 13.09.2021
Elektronik Yayın Tarihi
DOI: 10.12956/tchd.917279

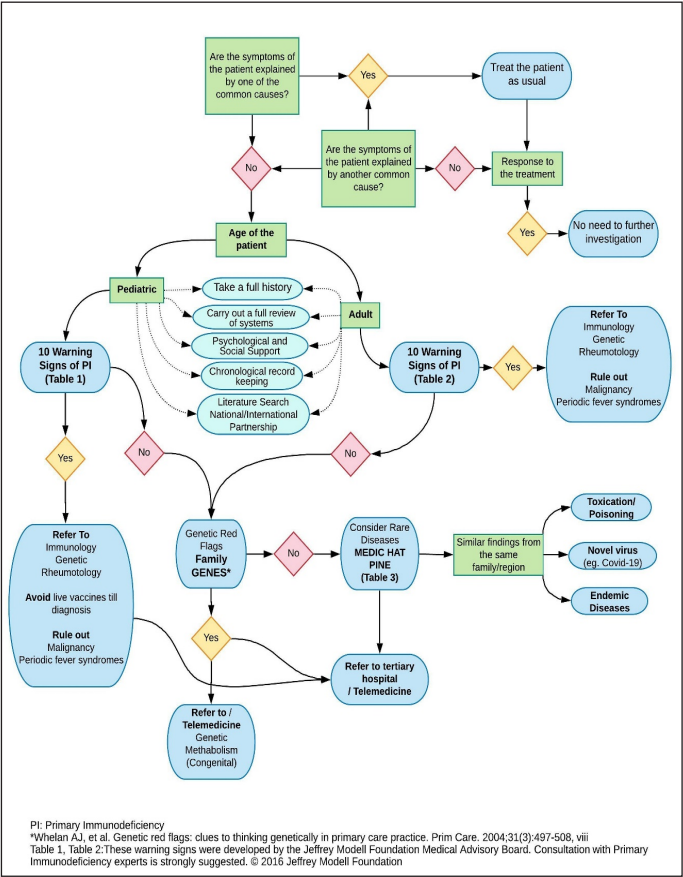


Figure 1: Holistic Algorithm to Manage Rare Diseases

It is impossible to include all rare diseases in medical schools' educational programs, except briefly mentioning a few conditions (3,4). Trying to give a comprehensive approach for each rare disease would be a massive burden as there are approximately ten thousand of them; instead, we should raise awareness and teach how to think and when to think of rare diseases in our daily practice. Edifying a holistic approach is as crucial as making a differential diagnosis, if not more. Considering psychological and social afflictions, addressing to support groups can make a drastic impact on the quality of life of a patient who would probably face diagnostic delays and spend more than five years between 3 to 10 different doctors till the definite diagnosis (5,6).

It is uncertain that who will care for the patient till the diagnosis is made. Besides, patients may be left unattended during the transition from adolescence to adulthood (7). We suggest that the pediatrician, together with the general practitioner (GP) or the family doctor, be responsible for providing support, coordinating between different medical specialties, and keeping solid medical records until and after the diagnosis (8). Almost 80% of children with a rare disease visit their GP once a year, and most of the families consider their GP as the primary source of information regarding their child's condition (5). Professionalism may come with inattentional blindness; specialists may take

Table I: Ten warning signs of primary immunodeficiencies for children.

1	Four or more ear infections within a year
2	Two or more serious sinus infections within 1 year
3	Two or more months of antibiotics with little effect
4	Two or more pneumonia within a year
5	Failure of an infant to gain weight or grow normally
6	Recurrent, deep skin or organ abscesses
7	Persistent thrush in the mouth or fungal infections on the skin
8	Need for intravenous antibiotics to clear infections
9	Two or more deep-seated infections including septicemia
10	A family history of primary immunodeficiency

These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation <http://info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> (Access date: 16 April 2020)

Table II: Ten warning signs of primary immunodeficiencies for adults.

1	Two or more ear infections within a year
2	Two or more serious sinus infections within a year; in the absence of allergy
3	One pneumonia per year for more than 1 year
4	Chronic diarrhea with weight loss
5	Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma)
6	Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections
7	Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs
8	Persistent thrush or fungal infections on the skin or elsewhere
9	Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria
10	A family history of primary immunodeficiency

These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation <http://info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> (Access date: 16 April 2020)

care of the patients exquisitely in their perspective but may not visualize the whole picture.

It is not easy to transfer medical information between different specialists and hospitals; therefore, we need to teach medical students how to keep medical records methodically and coordinate follow-up visits. The doctor should chronologically document each symptom presented by the patient, make a chart, and document each symptom in a timeline with presentations, tests, treatments, and responses to treatments. Giving a copy of these files to the patient would be beneficial in case the patient wants to seek help elsewhere.

Most of the clinicians do not feel competent at rare diseases. Furthermore, patients with rare diseases also think that their physicians have little knowledge about their diseases (5,6,9).

Table III: “MEDIC HAT PINE” Differential Diagnosis Mnemonic.

M	Metabolic, micronutrients
E	Endocrinological
D	Degenerative, Drug-related
I	Inflammatory, Infective, post-infective, novel diseases (e.g. SARS, MERS)
C	Cancer, Congenital
H	Haematological
A	Autoimmune, Allergy
T	Traumatic
P	Psychological
I	Idiopathic, iatrogenic
N	Neurological
E	Environmental, Endemic diseases

In a recent survey on pediatricians, who are the most common group of physicians encountering rare diseases, 93% of them had at least one patient with a rare disease recently; moreover, only 40% of them stated that they received comprehensive training on this subject (4). Almost all pediatricians (98%) faced at least one difficulty while looking after children with rare diseases, namely lack of diagnostic tests, current treatments, clinical guidelines, and incapable of providing support for patients and their parents (10).

Establish a curriculum on rare diseases is incredibly challenging. We should set standard learning goals and prepare a blueprint for a vast majority of diseases with different complaints and symptoms. Therefore, we suggest that it would be more beneficial to use diverse methods together while approaching a patient with the initial diagnosis of a rare disease. The algorithm we propose provides a rapid and stepwise approach to a possible diagnosis together with long term management principles; nevertheless, there is rarely a single acceptable recipe for any patient, and not all diagnoses can fit precisely into an algorithm (Figure 1).

Physicians should consider alternative diagnoses whenever common illnesses cannot explain symptoms or adequately respond to the standard treatment regimes. Since rare diseases are 80% genetic, and 50% are seen in children, investigating genetic causes and immunodeficiencies should be the initial steps of the algorithm (11,12). According to the patients' age, we can screen immunodeficiencies with ten questions (Table I-II) (11). The second step is looking for alert signs related to genetic diseases by asking six questions. These are called genetic red flags and easy to remember by using “Family GENES” mnemonic (12). Although most of the primary immunodeficiencies are inheritable, screening by genetic red flags is usually not enough to catch them. Physicians should prepare a multi-generation pedigree by taking a detailed family history (Family); also look for groups of congenital anomalies

(G) and extreme presentations of common diseases (E). Neurodevelopmental or neurologic symptoms (N), exceptional pathologic findings (E), and surprising laboratory values (S) are the other alert signs of genetic diseases.

If the patient does not fit any common diseases or show any signs of immunodeficiency and genetic disorders, thinking in a broader perspective and using the facility of another mnemonic (MEDIC HAT PINE) may be helpful (Table III). As far as we know, this reminder is anonymous and has minor variations between students. On the other hand, thinking of a doctor with a hat made of pine is a very sticky image and covers most other possible diagnoses of rare diseases like rare psychological disorders or cancers.

We want to pay particular attention to patients with similar symptoms from the same region. It is critical to prevent infectious diseases such as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle East Respiratory Syndrome (MERS), Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and toxications or endemic diseases. If a novel virus, like COVID-19, can be diagnosed early enough and confined in its origin, it may be named a rare disease; on the other hand, if it fails to be duly recognized, it may lead to a pandemic.

The literature search, finding national/international partnerships, and addressing families to psychosocial and peer support are the main components of holistic care. Online resources like Orphanet, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), The European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS), and the National Institute of Health (NIH) are usually more useful than textbooks in case of rare diseases. Organizations providing information and support to families may differ according to country; therefore, clinicians should be familiar with the local services.

We suggest that handling rare diseases should be introduced in the latter part of the medical school curriculum, once enough patient-doctor relationship is experienced, rather than at the beginning of medical training when it is not easy to see the clinical relevance. Post-graduate educations in pediatrics and family medicine by using case-based scenarios in small groups may prepare clinicians when to suspect prospective patients, how to evaluate and search for possible diagnoses, record keeping, referring to relevant specialists, giving support to patients and families, and at the end establishing a healthy patient-doctor relationship. For both pre-graduate and post-graduate education, our algorithm may help the clinician to manage the patient thoroughly.

The algorithm we proposed has not been validated yet by testing with the students or compared to alternative approaches, including current practices. Further studies are needed in this direction.

In conclusion, by acquiring a holistic approach and using a comprehensive algorithm, clinicians may feel more confident

and prevent additional problems and improve patients' quality of life with rare diseases.

REFERENCES

1. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health* 2015;18:906-14.
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 2020;28:165-73.
3. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Dis* 2015;1:1-15.
4. Wolyniak MJ, Bemis LT, Prunuske AJ. Improving medical students' knowledge of genetic disease: a review of current and emerging pedagogical practices. *Adv Med Educ Pract* 2015;6:597-607.
5. Anderson M, Elliott EJ, Zurynski YA. Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:22.
6. Zurynski Y, Deverell M, Dalkeith T, Johnson S, Christodoulou J, Leonard H, et al. Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:68.
7. Zurynski YA, Elliott EJ. Challenges of transition to adult health services for patients with rare diseases. *Med J Aust* 2013;198:575-6.
8. Elliott E, Zurynski Y. Rare diseases are a 'common' problem for clinicians. *Aust Fam Physician* 2015;44:630-3.
9. Baynam G, Pachter N, McKenzie F, Townshend S, Slee J, Kiraly-Borri C, et al. The rare and undiagnosed diseases diagnostic service - application of massively parallel sequencing in a state-wide clinical service. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:77.
10. Zurynski Y, Gonzalez A, Deverell M, Phu A, Leonard H, Christodoulou J, et al. Rare disease: a national survey of paediatricians' experiences and needs. *BMJ Paediatr Open* 2017;1:e000172.
11. Foundation JM. 10 warning signs of primary immunodeficiency [Available from: <http://info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>]
12. Whelan AJ, Ball S, Best L, Best RG, Echiverri SC, Ganschow P, et al. Genetic red flags: clues to thinking genetically in primary care practice. *Prim Care* 2004;31:497-508.