Özgün Araştırmalar / *Original Articles*

- Fenilketonürili Çocukların Beslenme Durum ve Davranışları Üzerine Annelerin Besleme Davranışlarının Etkisi
  The Effect of Maternal Feeding Behaviours on Eating Attitudes and Behaviours of Children with Phenylketonuria
- Nörofibromatozis Tip 1: Çocuk Hastalarda Klinik ve Beyin MRG Bulguları
  NeurofibromatosisType 1: Clinical and Brain MRI Findings in Pediatric Patients
- Sydenham's Chorea with a Pediatric Neurologist's Point of View
  Çocuk Nörolojisi Bakışı ile Syndenham Koresi
- Çarpıntı, Göğüs Ağrısı ve Senkop Yakınması Olan Çocukların Holter Kayıtları: Tek Merkez Deneyimi
  Holter Records in Children with Palpitation, Chest Pain and Syncope: Single Center Experience
- İdiyopatik Epilepsi Tanılı Çocuk Hastalarda Antiepileptik Tedavi Kesimi Sonrası Nöbet Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri
  Risk Factors For Seizure Recurrence After Antiepileptic Drug Withdrawal in Children with Idiopathic Epilepy
- Our Newborn Hearing Screening Results of Infants with Congenital Hypothyroidism
  Konjenital Hipotiroidili Bebeklerde Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımız
- The Incidence of Retinopathy in Preterm Infants with Birthweight Above 1500 Grams
  Doğum Ağırlığı 1500 Gramın Üstündeki Preterm Yenidoğanlarda Retinopati Sıklığı
- Assessment of Heart Rate Variability in Children with Cancer after Elevated Cumulative Anthracycline Dose: A Prospective Study
  Kanserli Çocuklarda Artan Kümülatif Antrasiklin Dozunda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi: Prospektif Bir Çalışma
- The Course of Congenital Hydronephrosis in Infancy
  Süt Çocukluğu Döneminde Konjenital Hidronefrozun Seyri
- Can Uric Acid Be A Marker For Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents?
  Ürik Asit Metabolik Sağlıksız Çocuk ve Adolesanlarda Ayırt Edici Bir Marker Olabilir mi?
- Can Testicular Fibrosis Due to Testicular Torsion Be Prevented with Ketotifen As a Mast Cell Stabilizer?
  Testis Torsiyonuna Bağlı Gelişen Testiste Fibrozis Mast Hücre Stabilizatörü Olan Ketotifen ile Önlenebilir mi?
- Solunum Sıkıntısı ile Beraber Anemi ve Retikülosit Yüksekliği: İdiopatik Pulmoner Hemosideroz İçin Uyarıcı
  Anemia and Reticulocyte Elevation with Respiratory Distress: Warning For İdiopathic Pulmonary Hemosiderosis

Olgu Sunumları / *Case Reports*

- Demir Eksikliğine Bağlı Reaktif Trombositoz Olgusu
  A Case of Reactive Thrombocytosis Caused By Iron Defiency
- On Altı Yaşında Bir Kız Hastada Görülen Nadir Bir Ürogenital Miyazis Olgusu
  A Rare Case of Urogenital Miasis in a Sixteen-Year-Old Girl

Derlemeler / *Reviews*

- Astımlı Çocuklarda COVID-19 Etkisi
  Impact of COVID-19 on Children with Asthma

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

Cilt/*Volume* 15 Sayı/*Number* 3 Mayıs/*May* 2021

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* 3 • Mayıs/*May* 2021

- **Fenilketonürili Çocukların Beslenme Durum ve Davranışları Üzerine Annelerin Besleme Davranışlarının Etkisi**
  Şule AKTAÇ, Gül AKDUMAN, Simay KUNDAKÇI, Dicle KARĞIN, Hayrunisa İÇEN
- **Nörofibromatozis Tip 1: Çocuk Hastalarda Klinik ve Beyin MRG Bulguları**
  Şükriye YILMAZ, Nefise ARIBAŞ ÖZ, Havva AKMAZ ÜNLÜ, Ayşe Gül ALIMLI, Mesut SİVRİ
- **Sydenham's Chorea with a Pediatric Neurologist's Point of View**
  Arzu YILMAZ, Özlem YAYICI KÖKEN
- **Çarpıntı, Göğüs Ağrısı ve Senkop Yakınması Olan Çocukların Holter Kayıtları: Tek Merkez Deneyimi**
  Hüseyin YILMAZ, Fatih ŞAP, Muhammed GÜNEŞ, Emin ÜNAL, Mehmet Burhan OFLAZ, Tamer BAYSAL
- **İdiyopatik Epilepsi Tanılı Çocuk Hastalarda Antiepileptik Tedavi Kesimi Sonrası Nöbet Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri**
  Aysel TAKTAK, Mehpare ÖZKAN, Pelin ZORLU
- **Our Newborn Hearing Screening Results of Infants with Congenital Hypothyroidism**
  Abitter YUCEL, Cuneyt UGUR
- **The Incidence of Retinopathy in Preterm Infants with Birthweight Above 1500 Grams**
  Hakan ONGUN, Secil OZDEMIR SAHIN, Mehmet Tahir SAM, Onursal GOZKAYA, Sariye Elif OZYAZICI OZKAN
- **Assessment of Heart Rate Variability in Children with Cancer after Elevated Cumulative Anthracycline Dose: A Prospective Study**
  Sultan AYDIN KOKER, Bengü DEMIRAG, Timur MESE, Murat Muhtar YILMAZER, Yesim OYMAK, Rahmi OZDEMIR, Tuba Hilkay KARAPINAR, Dilek INCE, Raziye Canan VERGIN
- **The Course of Congenital Hydronephrosis in Infancy**
  Serkan TURSUN,Ayşegül ALPCAN, Yaşar KANDUR, Banu CELIKEL ACAR

http://dergipark.gov.tr/tchd

ISSN: 1307-4490 E-ISSN 2148-3566
Cilt/*Vol*. 15, No.3, **Mayıs**/*May*, 2021

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi
Turkish Journal of Pediatric Disease

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

Editör/*Editor*
Ersoy CİVELEK

Yardımcı Editör/*Associate Editor*
İstemi Han ÇELİK

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

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

Biyoistatistik Danışmanları
Consultant in Biostatistics
Ersoy CİVELEK
Yavuz SANİSOĞLU

İngilizce Danışmanı
English Consultant
Zeynep GÖKER
Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY

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

Cilt/*Vol*. 15, No.3, **Mayıs**/*May*, 2021

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*: 25.05.2021
Kapak Resmi/*Cover Picture*	Ömer Eymen FINDIK (6 yaş / years)

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

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

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

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

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

ÇEVRE BİLGİSİ / *ENVIRONMENTAL INFORMATION*

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

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

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

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

AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE

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

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

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

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

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

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

Abonelik İşlemleri

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

Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

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

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

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

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

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

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

Journal is published on acid free paper.

Subscription

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

Scientific and ethical responsibility

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

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

YAZILARIN HAZIRLANMASI

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

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

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

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

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

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

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

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

Kapak SayfasınınHazırlanması:

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

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

Önemli Uyarı: Kapak sayfası ayrı bir belge olarak yüklenmelidir.

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

Anahtar kelimeler:

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

YAZI TÜRLERİ

Orijinal Araştırma Makalesi

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

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

Başlık: En çok 20 kelime

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

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

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

Kaynaklar: En çok 40.

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

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

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

Derleme:

Kelime sayısı: En fazla 5000

Özet: En fazla 500 kelime

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

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

Kaynaklar: 80'e kadar

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

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

Olgu Sunumu:

Kelime Sayısı: En fazla 2000 kelime

Özet: En fazla 200 kelime

Anahtar Kelime: En az üç en fazla altı kelime

Tablo ve Şekil: Toplamda en fazla beş ile sınırlandırılmıştır.

Kaynaklar: En fazla 15

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

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

Editöre mektup:

Kelime sayısı: En fazla 1500 kelime

Şekil ve tablolar: En fazla 3

Kaynaklar: En fazla 15

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

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

Çalışma Metodları:

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

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

Tablolar

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

Şekiller ve şekil alt yazıları

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

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

Kaynak dergi ise;

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

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

numarası.

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

Kaynak dergi eki ise;

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

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

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

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

Kaynak kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bölüm ise;

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

Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak toplantıda sunulan bildiri ise;

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

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

Kaynak elektronik dergi ise;

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

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

Kaynak web sitesi ise:

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

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

Kaynak tez ise:

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

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

Düzeltme istenmesi aşaması:

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

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

Yazar Listesi/Sırası Değişimi

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

Yazının Geri Çekilmesi Talebi

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

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

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

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

Authors are required to submit the following:

Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form and

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

Preparation of the Manuscript Title page:

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

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

Important Notice: The title page should be submitted separately.

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

MANUSCRIPT TYPES

Original Articles:

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

Title: maximum of 20 words

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

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

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

References: up to 40

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

and Discussion), Turkish and English keywords are required.

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

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

Review Articles:

Word count: up to 5000

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

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

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

References: up to 80

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

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

Case Reports:

Word count: up to 2000

Abstract: up to 200

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

Figures and tables: total 5

References: up to 15

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

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

Letters to the Editor:

Word count: up to 1500

Figures and tables: total 3

References: up to 15

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

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

Study Protocols:

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

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

Tables

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

Figures and Figure Legends

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

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

If the reference is a journal;

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

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

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

If the reference is a journal supplement;

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

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

If the reference is a book;

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

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

If the reference is a book chapter;

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

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

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

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

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

If the reference is an online journal:

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

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

If the reference is a website:

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

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

If the reference is a thesis:

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

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

REVISIONS

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

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

CHANGE OF AUTHORSHIP AND WITHDRAWAL REQUEST

Change of Authoship

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

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

Withdrawal Policy

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

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

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

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Araştırmalar / *Original Articles*

174 **Fenilketonürili Çocukların Beslenme Durum ve Davranışları Üzerine Annelerin Besleme Davranışlarının Etkisi**
The Effect of Maternal Feeding Behaviours on Eating Attitudes and Behaviours of Children with Phenylketonuria
Şule AKTAÇ, Gül AKDUMAN, Simay KUNDAKÇI, Dicle KARĞIN, Hayrunisa İÇEN

181 **Nörofibromatozis Tip 1: Çocuk Hastalarda Klinik ve Beyin MRG Bulguları**
Neurofibromatosis Type 1: Clinical and Brain MRI Findings in Pediatric Patients
Şükriye YILMAZ, Nefise ARIBAŞ ÖZ, Havva AKMAZ ÜNLÜ, Ayşe Gül ALIMLI, Mesut SİVRİ

187 **Sydenham's Chorea with a Pediatric Neurologist's Point of View**
Çocuk Nörolojisi Bakışı ile Syndenham Koresi
Arzu YILMAZ, Özlem YAYICI KÖKEN

192 **Çarpıntı, Göğüs Ağrısı ve Senkop Yakınması Olan Çocukların Holter Kayıtları: Tek Merkez Deneyimi**
Holter Records in Children with Palpitation, Chest Pain and Syncope: Single Center Experience
Hüseyin YILMAZ, Fatih ŞAP, Muhammed GÜNEŞ, Emin ÜNAL, Mehmet Burhan OFLAZ, Tamer BAYSAL

198 **İdiyopatik Epilepsi Tanılı Çocuk Hastalarda Antiepileptik Tedavi Kesimi Sonrası Nöbet Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri**
Risk Factors For Seizure Recurrence After Antiepileptic Drug Withdrawal in Children with Idiopathic Epilepy
Aysel TAKTAK, Mehpare ÖZKAN, Pelin ZORLU

203 **Our Newborn Hearing Screening Results of Infants with Congenital Hypothyroidism**
Konjenital Hipotiroidili Bebeklerde Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımız
Abitter YUCEL, Cuneyt UGUR

208 **The Incidence of Retinopathy in Preterm Infants with Birthweight Above 1500 Grams**
Doğum Ağırlığı 1500 Gramın Üstündeki Preterm Yenidoğanlarda Retinopati Sıklığı
Hakan ONGUN, Secil OZDEMIR SAHIN, Mehmet Tahir SAM, Onursal GOZKAYA, Sariye Elif OZYAZICI OZKAN

216 Assessment of Heart Rate Variability in Children with Cancer after Elevated Cumulative Anthracycline Dose: A Prospective Study
Kanserli Çocuklarda Artan Kümülatif Antrasiklin Dozunda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi: Prospektif Bir Çalışma
Sultan AYDIN KOKER, Bengü DEMIRAG, Timur MESE, Murat Muhtar YILMAZER, Yesim OYMAK, Rahmi OZDEMIR, Tuba Hilkay KARAPINAR, Dilek INCE, Raziye Canan VERGIN

222 The Course of Congenital Hydronephrosis in Infancy
Süt Çocukluğu Döneminde Konjenital Hidronefrozun Seyri
Serkan TURSUN,Ayşegül ALPCAN, Yaşar KANDUR, Banu CELIKEL ACAR

226 Can Uric Acid Be A Marker For Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents?
Ürik Asit Metabolik Sağlıksız Çocuk ve Adolesanlarda Ayırt Edici Bir Marker Olabilir mi?
Erdal KURNAZ, Ayberk TÜRKYILMAZ, Atilla ÇAYIR

234 Can Testicular Fibrosis Due to Testicular Torsion Be Prevented with Ketotifen As a Mast Cell Stabilizer?
Testis Torsiyonuna Bağlı Gelişen Testiste Fibrozis Mast Hücre Stabilizatörü Olan Ketotifen ile Önlenebilir mi?
Müjdem Nur AZILI, Hatice GERMEN ÜNVERDİ, Sema HÜCÜMENOĞLU, H.Tuğrul TİRYAKİ

239 Solunum Sıkıntısı ile Beraber Anemi ve Retikülosit Yüksekliği: İdiopatik Pulmoner Hemosideroz İçin Uyarıcı
Anemia and Reticulocyte Elevation with Respiratory Distress: Warning For İdiopathic Pulmonary Hemosiderosis
Mina HIZAL, Sanem ERYILMAZ POLAT, Nagehan EMİRALİOĞLU, Dilber ADEMHAN TURAL, Beste ÖZSEZEN, Birce SUNMAN, Ebru YALÇIN, Deniz DOĞRU, Uğur ÖZÇELİK, Nural KİPER

Olgu Sunumları / *Case Reports*

245 Demir Eksikliğine Bağlı Reaktif Trombositoz Olgusu
A Case of Reactive Thrombocytosis Caused By Iron Defiency
Elif BENDERLİOĞLU, Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

248 On Altı Yaşında Bir Kız Hastada Görülen Nadir Bir ÜrogenitalMiyazis Olgusu
A Rare Case of Urogenital Miasis in a Sixteen-Year-Old Girl
Zeynep SAVAŞ ŞEN, Meltem POLAT

Derlemeler / *Reviews*

251 Astımlı Çocuklarda COVID-19 Etkisi
Impact of COVID-19 on Children with Asthma
Gülşah ŞEN, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU}

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi
Turkish Journal of Pediatric Disease

Fenilketonürili Çocukların Beslenme Durum ve Davranışları Üzerine Annelerin Besleme Davranışlarının Etkisi

The Effect of Maternal Feeding Behaviours on Eating Attitudes and Behaviours of Children with Phenylketonuria

Şule AKTAÇ, Gül AKDUMAN, Simay KUNDAKÇI, Dicle KARĞIN, Hayrunisa İÇEN

Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı annelerin besleme davranışlarının, Fenilketonüri (PKU)'li çocukların beslenme durumları ve davranışlarına etkisini saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler: PKU Aile Derneği'ne üye 2-11 yaş aralığındaki PKU'lu çocuklar ve annelerine, yüz yüze görüşme metodu kullanılarak, ailenin sosyodemografik özelliklerini ve annenin çocuğu besleme davranışlarını belirlemeye yönelik anket formu uygulanmış, çocukların antropometrik ölçümleri alınmıştır. Geriye dönük bir günlük besin tüketim kayıtları alınarak, beslenme bilgi sistemi bilgisayar programı ile günlük alınan enerji, makro ve mikro besin ögeleri hesaplanmış ve günlük gereksinimleri karşılama düzeyleri belirlenmiştir. Çocukların antropometrik değerlendirmesi WHO AnthroPlus Programı ile yapılmış, yaşa göre ağırlık z-skoru (WAZ), yaş göre boy z-skoru (HAZ) ve yaş göre BKİ z-skoru (BAZ) değerleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çocukların ortalama WAZ değerinin 0.1±0.9, HAZ değerinin -0.3±1.7 ve BAZ değerinin 0.4±1.8 olduğu, annenin besleme davranışının çocuğun antropometrik ölçülerini etkilediği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Çocukların enerji gereksinimleri %77.7 oranında karşılanırken, protein, B6, B12 ve C vitamini alımlarının önerilerin üzerinde, folat alımının ise önerilerin altında olduğu saptanmıştır. Annenin çocuğun beslenmeyi reddettiğinde gösterdiği besleme davranışının, çocuğun makro ve mikro besin ögesi alımları ile kan fenilalanin düzeyini etkilemediği bulunmuştur ($p>0.05$). Çocukların büyük çoğunluğunun (%86.7) diyetine uyumlu olduğu, diyetine uyumlu çocukların annelerinin yaşlarının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.03$). Besin alımını reddeden çocukların annelerinin sıklıkla çocuğu beslemekten vazgeçmediği (%80.0), bir süre bekledikten sonra tekrar beslediği (%26.7) ve oyun haline dönüştürerek beslediği (%23.3) belirlenmiştir.

Sonuç: Annelerin besleme davranışları çocukların beslenme durumunu etkilemektedir. PKU'lu çocukların yaşam boyu uyguladıkları diyet tedavisine uyumu arttırmak için ebeveynlere destekleyici beslenme eğitimleri planlanarak, tedavinin bir parçası haline getirilmesi sağlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Anne davranışı, Beslenme davranışı, Beslenme durumu, Fenilketonüri, Metabolik bozukluklar

AKTAÇ Ş : 0000-0002-2158-5015
ÖĞREN G : 0000-0001-5702-9478
FERELİ S : 0000-0002-7962-2624
KARĞIN D : 0000-0002-7393-730X
İÇEN H : 0000-0001-8083-8214

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. Çalışmanın yapılabilmesi için Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nden etik kurul izni (28.03.2016-16) ve PKU Aile Derneği'nden gerekli izinler ile birlikte çalışmaya katılan çocuk ve ebeveynlerin onamları alınmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *AKTAÇ Ş:* Araştırmanın hipotezini ve fikrini oluşturmak, tasarlamak, araştırmanın yürütülmesini organize etmek, katılımcıların takibi, verilerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması, yorumlanması, kaynak taranması ve makalenin yazımı için sorumluluk almış ve katkı sağlamıştır. ***ÖĞREN G:*** Araştırmanın hipotezini ve fikrini oluşturmak, tasarlamak, katılımcıların takibi, verilerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması ve yorumlanması, kaynak taranması ve makalenin yazılmasında katkı sağlamıştır. ***FERELİ S:*** Araştırmanın hipotezini ve fikrini oluşturmak, tasarlamak, katılımcıların takibi, verilerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması ve yorumlanması, kaynak taranması ve makalenin yazılmasında katkı sağlamıştır. ***KARĞIN D:*** Araştırmanın hipotezini ve fikrini oluşturmak, tasarlamak, katılımcıların takibi, verilerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması ve yorumlanması, kaynak taranması ve makalenin yazılmasında katkı sağlamıştır. ***İÇEN H:*** Araştırmanın hipotezini ve fikrini oluşturmak, tasarlamak, katılımcıların takibi, verilerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması ve yorumlanması, kaynak taranması ve makalenin yazılmasında katkı sağlamıştır.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Aktaç Ş, Öğren G, Fereli S, Kargın D, İçen H. Fenilketonürili Çocukların Yeme Tutum Ve Davranışları Üzerine Annelerin Besleme Davranışlarının Etkisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:174-180.

Teşekkür: Bu araştırmanın yapılabilmesi için destek olan PKU Aile Derneği'ne ve çalışmaya katılan anne ve çocuklarına teşekkür ederiz.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Şule AKTAÇ
Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
E-posta: suleaktac@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 10.05.2019
Kabul tarihi / Accepted : 07.05.2020
Elektronik yayın tarihi : 29.09.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.561368

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the effect of maternal feeding behavior on nutrition status and behaviors of children with phenylketonuria (PKU).

Material and Methods: The PKU Family Association's 2-11 year-old children and their mothers were administered face to face questionnaire to determine the sociodemographic characteristics of the family, mothers' feeding attitudes of their children and anthropometric measurements of the children. One-day food consumption records were taken retrospectively, daily energy, macro and micro nutrients were calculated by the Nutrition Information System computer program and the level of meeting daily requirements was determined. Children's anthropometric evaluation was done with WHO AnthroPlus Program, weight for age z-score (WAZ), height for age z-score (HAZ) and BMI for age z-score (BAZ) were calculated.

Results: It was found that the mean WAZ value of the children was 0.1 ± 0.9, the HAZ value was -0.3 ± 1.7 and the BAZ value was 0.4 ± 1.8 and the feeding behavior of the mother affected the anthropometric measures of the child ($p<0.05$). While energy requirements were met by 77.7%, protein, vitamin B6, B12 and C intake was above the recommendations and folate intake was below the recommendations. It was detected that the feeding behavior of the mother when child refused food intake, did not affect the child's blood phenylalanine level and macro-micro nutrient intake ($p>0.05$). The majority of the children (86.7%) were found to be compatible with their diet and their mothers were found to higher age ($p = 0.03$). It was determined that the majority of mothers (80.0%) did not give up when they refused to feed and that feeding (26.7%) after feeding them for a while and trying to feed them into games (23.3%).

Conclusion: Feeding attitudes of mothers affect the nutritional status of children. In order to increase compliance with the lifelong dietary treatment of children with PKU, supportive nutrition education for parents should be planned and provided part of the treatment.

Key Words: Maternal behavior, Nutritional status, Eating behavior, Phenylketonuria, Metabolic disorders

GİRİŞ

Metabolizma hastalıklarında; karbonhidrat, yağ ve protein sentez ya da katabolizmasındaki metabolik yollarda enzim eksikliğine bağlı toksik etki gösterebilecek metabolitler birikmekte ya da son ürün üretilememektedir. Bu hastalıklar genellikle otozomal resesif olarak taşınmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu Aile Yapısı Araştırma Raporu 2006 verilerine göre Türkiye'de akrabasıyla evli olan 18 yaş ve üzeri bireylerin oranı %20.9'dur (1). Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek olması kalıtsal hastalıkların görülme sıklığını da artırmaktadır (2,3). Dünyada en sık görülen amino asit metabolizma bozukluğu olan fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin yetersizliğine bağlı gelişen kalıtsal metabolik bir bozukluktur (4-6). Fenilalanin hidroksilaz, fenilalanini tirozine çeviren, kofaktörü tetrahydrobiopterin (BH_4) olan karaciğerde üretilen bir enzimdir. Fenilalanin hidroksilaz yetersizliğinde kanda fenilalanin düzeyleri yükselir ve yüksek düzeydeki fenilalanin beyinde toksik etki göstermektedir (5). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre Türkiye'de PKU görülme sıklığı 1/6228'dir. Fenilalanin hidroksilaz enzim yetersizliği ise her 2600 canlı doğumda 1'dir. Avrupa ülkelerinde bu oran 1/10000 canlı doğum olup, diğer ülkelerle karşılaştırıldığında Türkiye oldukça yüksek bir insidansa sahiptir (7,8).

Doğumsal metabolik hastalıklarda diyet tedavisi, toksititeye sebep olan ögenin diyetten çıkarılması veya miktarının azaltılması ile merkezi sinir sistemi korunmakta, normal büyüme ve gelişme sağlanmakta, biyokimyasal parametreler düzenlenmekte ve diyet tedavisiyle yeterli enerji, protein, vitamin ve mineral alımı sağlanmaktadır (9). Bu nedenle mümkün olan en kısa sürede diyet tedavisine başlanmalı ve diyet tedavisine ömür boyu devam edilmelidir. Fenilketonürili çocukların aileleri yaşam boyu çocuğun diyetini düzenleyerek tedavilerinde etkin rol oynamaktadır. Bu süreçte ebeveynlerin tutum ve davranışı kadar çevrenin tutum ve davranışı da çocuğun diyetine uyumunda önem arz etmektedir. Bu durum doğrudan çocuğun büyüme ve gelişmesini etkilemektedir (10). Fenilketonüri hastaları yüksek miktarda fenilalanin içeren et, süt ve süt ürünleri, yumurta, balık ve tavuk gibi protein kaynaklarını, yağlı tohumları, normal ekmek ve unları, kuru baklagilleri ve aspartam içeren besinleri tüketmemektedir. Fenilalanin ihtiyaçları sebze ve meyve gibi düşük miktarda protein içeren besinlerden karşılanmakta, ancak bu besinlerin de alım miktarları kısıtlanmaktadır (11). Büyüme ve gelişme için gerekli günlük protein ihtiyacı ise fenilalanin içermeyen özel amino asit karışımlarından sağlanmaktadır (12). Ayrıca; protein ve fenilalanin içeriği düşük, enerji içeriği yüksek özel ürünlerden de destek alınmaktadır. Bu ürünler; düşük proteinli özel sütler, içecekler, makarna çeşitleri, pirinç, un, ekmek, çikolata, kurabiye, bisküvi ve yumurta ikamesi gibi besinlerdir (13). Fenilketonürili hastaların diyetlerinde nişasta, şeker ve yağlar önemli enerji kaynaklarıdır. Tüm bu etmenler çocukların diyetine uyumunu zorlaştırmakta ve besin reddetme yönünde davranışları da beraberinde getirmektedir. Protein destek ürünleri, amino asitler, gece beslenme uygulamaları çocukların beslenmelerinde zorluklara neden olabilmektedir. Kullanılan ürünlerin tatlarının beğenilmemesi, besin çeşitliliğinin yetersiz olması ve öğün sürelerinin çok uzun olması, yaşam boyu süren beslenme programına uyumda bıkkınlık, diyetinde olmayan yiyeceklere istekteartış gibi çeşitli nedenler çocuklarda beslenme sorunlarının temelini oluşturmaktadır (14). Ayrıca eşlik eden nörolojik ya da psikososyal sorunlar, kısıtlı diyetten kaynaklı besin ögesi yetersizlikleri ve özel besinlerin maliyetinin yüksek olması da diyet tedavisinin diğer zorluklarındandır (15). Bu kısıtlı diyete uyma çabası hem aileler hem de çocuklarda belirgin bir stres yaratmaktadır (16). Fenilketonürili çocuklarda sınırlı beslenme düzeni, karşılaşılan yeni besine karşı olumsuz tutuma neden olmakta, besin kabulü ve tat tercihlerini etkilemektedir (17).

Literatürde PKU'lu çocukların yeme tutum ve davranışlarına yönelik çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı; PKU'lu çocukların beslenme tutum ve davranışlarına annelerin besleme davranışlarının etkisini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kesitsel, tanımlayıcı tipteki bu çalışma İstanbul ilinde, PKU Aile Derneği'ne üye 30 aile ile Nisan - Mayıs 2016 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmanın evrenini PKU Aile Derneği'ne üye, PKU hastalığına sahip, 2-11 yaş aralığında, oral alımı olan, gönüllü çocuklar ve anneleri oluşturmuştur. Çalışmanın yapılabilmesi için Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nden etik kurul izni (28.03.2016-16) ve PKU Aile Derneği'nden gerekli izinler ile birlikte çalışmaya katılan çocuk ve ebeveynlerin onamları alınmıştır.

Aileye ve çocuğa ilişkin sosyodemografik özellikler, antropometrik özellikler, çocuğun beslenme programı ile beslenme tutum ve davranışlarını belirlemeye yönelik bilgiler bir anket aracılığıyla edinilmiştir. Anket formu araştırmacılar tarafından çocuk ve anne ile yüz yüze görüşülerek uygulanmıştır. Çocuğun son kontrol sırasındaki kan fenilalanin düzey bilgisi takip dosyasından alınmıştır. Çocuğun diyetine uyumu anne beyanına dayanmaktadır.

Anneden geriye dönük olarak çocuğun 1 günlük besin tüketim kaydı alınmış, BeBİS® Bilgisayar Programı ile günlük alınan enerji, makro ve mikro besin ögeleri hesaplanmıştır. Bu besin ögelerinin günlük gereksinimleri karşılama durumları Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi kullanılarak belirlenmiştir (18).

Çocukların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları PKU Aile Derneği'nde standartlara uygun olarak ölçülmüş, beden kütle indeksi (BKİ) "vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu $(m)^2$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Antropometrik değerlendirme WHO AnthroPlus Programı ile "WHO 5-19 yaş grubu çocuklar için referans değerleri-2007" kullanılarak yapılmış, yaşa göre ağırlık z-skoru (WAZ), yaşa göre boy z-skoru (HAZ) ve yaşa göre BKİ z-skoru (BAZ) değerleri hesaplanmıştır (19).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın veri analizi SPSS versiyon 15.0 İstatistik Programı ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov-Simirnov Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Parametreler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Ki-kare, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır. Çalışmanın anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan annelerin çoğu (% 60.0) 30-39 yaş aralığında, % 43.3'ü lise ve üzeri eğitim seviyesine sahip ve %66.7'sinin ekonomik durumu gelirleri giderlerine eşittir. Annelerin ortalama yaşının 34.6±5.6 yıl, çocukların ortalama yaşının ise 7.0±2.3 yıl olduğu belirlenmiştir. Çocukların % 40'ının ailenin birinci çocuğu, olduğu tespit edilmiştir. Çocukların kan fenilalanin düzeylerinin 6.6 ±3.1 mg/dL (Alt-üst değer= 3.0-14.9 mg/dL) ve %43.3'ünün kan fenilalanin düzeyinin normal değerlerin üzerinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo I: Çocuğa ilişkin antropometrik ölçümler.

Antropometrik Ölçümler	Ort±SS	Alt değer	Üst değer
Vücut ağırlığı (kg)	24.4±8.3	11.0	45.0
Boy uzunluğu (cm)	119.5±17.6	83.0	155.0
BKI	16.9±3.01	7.9	24.0
WAZ	0.1±0.9	-1.84	1.41
HAZ	-0.3±1.7	-4.41	4.91
BAZ	0.4±1.8	-6.95	2.85

Tablo II: Çocukların diyetlerinin enerji ile bazı mikro ve makro besin ögelerini karşılama durumu.

Enerji ve besin ögeleri	Karşılama yüzdesi		
	Ort±SS	Alt değer	Üst değer
Enerji (kkal)	77.7±34.1	29.5	167.7
Protein (g)	187.5±125.3	23.0	519.2
B6 vitamini (mg)	375.9±252.0	63.3	978.3
B12 vitamini (mcg)	136.0±51.9	0.0	215.0
Folik asit (mcg)	70.0±32.6	31.0	169.2
C vitamini (mg)	354.2±192.1	71.1	825.8
Demir (mg)	240.6±168.1	28.8	609.0
Kalsiyum (mg)	184.3±156.3	12.1	558.7

Çocukların ortalama vücut ağırlığının 24.4±8.3 kg, boy uzunluğunun 119.5±17.6 cm olduğu bulunmuştur. Çocukların ortalama z-skoru değerleri incelendiğinde WAZ değerinin 0.1±0.9, HAZ değerinin -0.3±1.7, BAZ değerinin 0.4±1.8 olduğu görülmüştür. Çocukların ortalama z-skor değerlerinin normale yakın olduğu belirlenirken, HAZ değeri ortalamasının sıfırın altında olduğu tespit edilmiştir (Tablo I). Uygulanan diyet programlarının büyük çoğunluğu (%96.7) diyetisyen tarafından oluşturulmuş olup, diyet takibinin %70.0 oranında 6 ayda bir yapıldığı saptanmıştır.

Besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde günlük ortalama enerji alımı 1425.0±618.9 kkal, protein alımı 15.4±7.5 g, yağ alımı 32.7±9.8 g, karbonhidrat alımının ise 51.8±9.3 g olduğu tespit edilmiştir. B_6, B_{12}, C vitamini ve folat alım ortalamalarının ise sırasıyla 2.4±1.5 mg, 1.7±0.7 mcg, 222.4±117.2 mg ve 151.4±64.4 mg olduğu saptanmıştır. Günlük ortalama kalsiyum alımının 1.6 g ve ortalama demir alımının 23.6±16.9 mg olduğu bulunmuştur. Tablo II'de çocukların günlük enerji ile bazı makro ve mikro besin ögesi alımlarının önerileri karşılama yüzdeleri verilmiştir. Enerji ve folat alımının önerilerin altında; protein, B_6, B_{12} ve C vitamini ile demir ve kalsiyum alımlarının önerilerin

Tablo III: Çocukların diyete uyumu ile enerji ile bazı makro ve mikro besin ögesi önerilerini karşılama durumunun karşılaştırılması.

	Diyetine uyumlu	Diyetine uyumlu değil	u	z	p
Enerji (%)	65.5	95.3	31.0	-1.2	0.20
Protein (%)	153.0	285.9	29.0	-1.4	0.16
Fenilalanin (%)	59.6	73.2	35.0	-1.0	0.30
B_6 vitamini (%)	299.8	587.5	25.0	-1.6	0.10
B_{12} vitamini (%)	150.0	127.5	42.5	-0.5	0.56
Folat (%)	65.2	64.7	46.0	-0.3	0.71
C vitamini (%)	299.5	514.9	28.0	-1.4	0.14
Demir (m%)	205.8	329.8	29.0	-1.4	0.16
Kalsiyum (%)	162.9	285.5	23.0	-1.7	0.07

Tablo IV: Çocuğun diyete uyumu ile besin alımını reddetme yöntemi ve annenin besleme davranış özellikleri.

	n	%
Çocuğun diyet tedavisine uyumu		
Diyet tedavisine uygun olarak her şeyi tüketme	26	86.7
Tabağını bitirmeme/diyet tedavisi dışında besinler tüketme	4	13.3
Çocuğun besin alımını reddetme yöntemi		
İstemediğini söyleme	18	60.0
Ağızda bekletme	7	23.3
Ağzını açmama	2	6.7
Kafasını çevirme	2	6.7
Eliyle kaşığı itme	1	3.3
Çocuk besin alımını reddettiğinde annelerin davranışı		
Beslemekten vazgeçmeme	24	80.0
Bir süre sonra tekrar beslemeye çalışma	8	26.7
Oyun haline dönüştürme	7	23.3
Televizyon açma	5	16.6
Ödül teklif etme	2	6.7
Zorla yedirme	2	6.7
Beslemekten vazgeçme	6	20.0

üzerinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo III'te çocuğun diyete uyumu ile besinlerle fenilalanin alımı, makro-mikro besin öğesi alımlarının önerileri karşılama durumları gösterilmiştir. Çocuğun diyete uyumunun bu parametreleri etkilemediği saptanmıştır (p>0.05).

Tablo IV'te çocukların büyük çoğunluğunun (%86.7) diyetine uyumlu olduğu ve besin alımını reddettiğinde doğrudan istemediğini söylediği (%60.0) gözlenmiştir. Çocuklar besin alımını reddettiğinde annelerin büyük çoğunluğu (%80.0) çocuklarını beslemekten vazgeçmediği; genellikle annelerin bir süre bekledikten sonra tekrar beslemeye çalışma (%26.7) ve oyun haline dönüştürerek çocuğun besin alımını sağladığı (%23.3) belirlenmiştir.

Tablo V'te çocukların diyet tedavisine uyumları ile anne yaşı, ailedeki çocuk sayısı ve çocuk yaşı arasındaki ilişki ve çocukların z-skor değerleri karşılaştırılmıştır. Diyetine uyan çocukların annelerinin ortanca yaşının diyetine uymayan çocukların annelerinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p = 0.03). Ailedeki çocuk sayısı ve çocuğun yaşı ile çocukların z-skor değerleri ile çocuğun diyete uyumu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0.05). Çocuk besini reddettiğinde annenin besleme davranışı ile çocuğun antropometrik ölçümleri karşılaştırılmış ve çocuk besin alımını reddettiğinde beslemeye devam eden annelerin çocuklarının HAZ z-skor değerinin beslemeyi bırakan annelerin çocuklarınkinden daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0.02). Çocuk besin alımını reddettiğinde, çocuğu beslemekten vazgeçen annelerin çocuklarının BAZ değerlerinin, beslemekten vazgeçmeyen annelerin çocuklarınkinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.01). Çocuk besin alımını reddettiğinde annenin çocuğu beslemekten vazgeçip vazgeçmemesi ile annenin yaşı, ailedeki çocuk sayısı, çocuğun yaşı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Diyete uyumun ve annenin besleme davranışının çocuğun kan fenilalanin düzeyini etkilemediği belirlenmiştir (p>0.05).

Çocuk besin alımını reddettiğinde annenin besleme davranışını ile kan fenilalanin düzeyleri, makro ve mikro besin öğesi alımları arasındaki ilişki Tablo VI'da gösterilmiştir. Annelerin çocuklarını beslemeye yönelik davranışlarının, makro ve mikro besin öğesi alımlarını etkilemediği belirlenmiştir (p>0.05).

Tablo V: Çocuğun diyete uyumu ve annelerin çocuklarını besleme davranışlarının bazı değişkenlerle karşılaştırılması.

Değişkenler	Diyete uyum			Anne besleme davranışı		
	Uyumlu	Uyumlu değil	p	Beslemeye devam eden	Beslemeyi bırakan	p
Anne yaşı (yıl)	35.0	30.0	0.03*	34.0	36.0	0.07
Ailedeki çocuk sayısı	2.0	2.0	0.94	2.0	2.5	0.32
Çocuğun yaşı (yıl)	7.0	7.0	0.66	6.5	8.5	0.07
Çocuğun WAZ değeri	0.07	0.08	0.76	0.20	-0.19	0.26
Çocuğun HAZ değeri	-0.35	0.12	0.42	-0.48	0.80	0.02
Çocuğun BAZ değeri	0.62	0.45	0.60	0.75	-1.27	0.01

**p<0.05*

Tablo VI: Çocuk besini reddettiğinde annenin besleme davranışı ile çocuğun kan fenilalanin düzeyi ve makro-mikro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Annenin davranışı (ortanca (sıra ortlaması))						p
	Televizyon eşliğinde beslenme	Oyun haline dönüştürme beslenme	Yemeye zorlama	Ara vererek tekrar beslenme	Ödül teklif etme	Beslemeyi bırakma	
Besinlerle alınan fenilalanin (mg)	253.7 (11.40)	317.7 (13.93)	258.0 (14.75)	371.8 (15.38)	315.4 (18.50)	378.8 (20.17)	0.663
Enerji (kkal)	1091.6 (13.40)	1208.7 (14.86)	1625.5 (19.50)	829.2 (12.50)	2072.1 (23.00)	1296.9 (18.17)	0.598
Protein (g)	58.8 (12.80)	46.1 (14.57)	81.5 (25.50)	55.6 (13.50)	86.5 (21.00)	56.0 (16.33)	0.497
Yağ (g)	45.4 (14.60)	61.6 (14.29)	72.7 (12.50)	37.4 (11.88)	84.3 (24.00)	64.5 (20.67)	0.336
Karbonhidrat (g)	153.7 (12.60)	162.9 (15.29)	157.0 (19.50)	139.6 (12.62)	239.8 (23.50)	166.5 (18.00)	0.557
Folik asit (mcg)	81.1 (9.00)	144.2 (15.71)	135.8 (18.00)	159.0 (18.75)	157.2 (16.50)	123.0 (15.17)	0.547
B6 vitamini (mg)	2.26 (14.00)	1.81 (16.57)	2.68 (18.00)	0.95 (11,25)	3,66 (21.00)	2.74 (18.5)	0.586
B12 vitamini (mcg)	1.4 (14.50)	1.6 (15.00)	1.8 (19.75)	2.1 (17.69)	1.9 (17.75)	1,22 (11.83)	0.913
C vitamini (mg)	184.39 (11.20)	190.44 (15.71)	272.82 (21.50)	217.30 (16.12)	281.90 (19.50)	191.42 (14.67)	0.756
Kalsiyum (mg)	1515.1 (14.20)	1355.2 (17.00)	2263.2 (20.00)	355.9 (18.18)	2806.3 (21.00)	1503,3 (17.67)	0.523
Demir (mg)	22.3 (14.60)	19.7 (16.57)	31.7 (19.00)	9.7 (11.75)	39.0 (21.50)	21.3 (16.83)	0.701

TARTIŞMA

Fenilketonüri tedavisi için yeni yöntemler araştırılmakla birlikte temel tedavi yaklaşımı fenilalaninden kısıtlı diyettir. Erken çocukluk döneminde ve reprodüktif çağda diyete uyum sosyal nedenlerle azalmaktadır (10). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Hane Halkı Araştırması sonuçlarına göre 0-5 yaş sağlıklı çocukların %4.1'i Z skoru değerlerine göre düşük kilolu olarak belirtilmiştir. 2008 yılında yapılan araştırmada ise %1.7 olarak tespit edilmiştir (20). Acosta ve ark. (2), 2 ile 13 yaş arası beslenme programına uyan PKU'lu çocukların normal lineer büyüme sergilediklerini göstermiştir. Ayrıca, çalışmanın sonunda ortalama BAZ-skorları birçok çocuğun aşırı kilolu olduğunu göstermiştir (21). Fenilketonürili çocuklar diyet için uzun süreli rutin olarak izlense bile, bu popülasyonda fazla kiloluluğun sık görüldüğü belirtilmiştir. Bu nedenle pediatristlerin ve diyetisyenlerin, PKU hastalarında enerji alımı, fiziksel aktivite ve ağırlık yönetimini dikkatle takip etmeleri gerektiği belirtilmektedir (22). Bu çalışmada ise benzer olarak BAZ-skorlarına göre obezitenin zayıflığa kıyasla daha yaygın ve çocukların %40.0'nın obez, %6.7'sinin ise zayıf olduğu belirlenmiştir.

Japonya'da 2016 yılında yapılan bir çalışmada PKU'lu 10 çocuğun enerji ve besin öğesi alımları önerilen yeterli alım düzeyi (RDA) ile karşılaştırılmış ve çocukların enerji ihtiyaçlarının ortalama %100.6±18.4 oranında karşılandığı tespit edilmiştir (23). Bu çalışmada yaşa göre enerji gereksiniminin diyet tedavisiyle karşılanma yüzdesinin ortalama 77.7±34.1 olduğu görülmüştür. Bu durumun sosyo-kültürel farklılıklara bağlı olarak ailelerin ve çocukların yeme davranışı, diyete uyum oranları ve ailelerin disiplin anlayışındaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Fenilketonürili çocuklar için oluşturulan diyet programını sürekli olarak uygulamak ve denetlemek ebeveynlik becerisine ve disiplinine bağlıdır. Çocuğun uyumu; ebeveynlerin düşük fenilalanin içeren diyeti sağlama durumundan, uygulamadaki becerilerinden, ailenin sosyal desteğinden, ailedeki bireylerin hastalık ve diyetle baş etme becerilerinden etkilenmektedir (24). Ustuner Top ve Alemdar. (17), PKU'lu çocuklar ve aileleriyle yaptığı çalışmada, çocukların özel beslenme ürünlerini temin etmede ailelerin ekonomik güçlük yaşadıkları belirtilmiştir. Ayrıca normal kan fenilalanin düzeyinde diyeti esnetmeleri, çocukların özel beslenme ürünlerinden sıkılmaları nedeniyle yaptıkları kaçamaklar, ailelerin okulda çocuklarını kontrol etmekte zorlanmaları, eşler arasında çocuğun bakımı konusunda gerginlik yaşanması gibi sebeplere bağlı olarak diyete uyumda hem ailelerin hem de çocukların çeşitli güçlüklerle karşılaştıkları gözlenmiştir (17). Bu çalışmada ise çocukların büyük çoğunluğunun (%86.7) diyetine uyumlu olduğu gözlenmiştir. Çocukların çoğunluğunun bir besini tüketmek istemediğinde bunu sözel olarak belirttiği saptanmıştır (%60). İki-üç yaş grubunda çocukların ağzını açmayarak ve kafasını çevirerek besini tüketmek istemediğini belirtirken, 4-6 yaş grubunda çocukların istemediğini söylediği ve ağzında beklettiği belirlenmiştir. Yedi-10 yaş grubundaki çocuklar çoğunlukla istemediklerini söylerken, ağzında bekletmenin de yaygın olduğu, 11-14 yaşında ise istemediklerini söyledikleri görülmüştür.

Beslenme kontrolünün yetersiz olması genellikle daha büyük çocukların diyete uyumunun azalması ile ilişkili olduğu, aynı zamanda ebeveynler tarafından daha rahat bir diyet yaklaşımının sağlanması ve diyetle ilişkili hataların artmasından da kaynaklanabilmektedir (24). Çocuklar besin alımını reddettiğinde anneler genelde (%80) çocuklarını beslemekten vazgeçmemekte, bir süre bekledikten sonra tekrar beslemeye çalışma (%26.7) ile oyun haline dönüştürerek (%23.3) çocuğun besin alımını sağlamaya çalıştığı görülmüştür. Tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışmada çocuğun yaşına göre değerlendirildiğinde, sadece 7-10 grubunda çocukları olan anneler beslemeyi bırakmakta iken (n=6), diğer yaş grubundaki anneler beslemeye devam etmek için çaba sarf ettiklerini belirtmiştir. İki-üç yaş grubunda anneler daha çok televizyon eşliğinde beslenmeyi tercih ederken, 4-6 yaş grubunda anneler oyun haline getirme ve bir süre bekledikten sonra tekrar beslemeyi tercih etmiştir. Yedi-10 yaş grubunda çocukları olan anneler bir süre bekledikten sonra tekrar beslemeyi, zorla yedirmeyi ve ödül teklif ettiği belirlenmiştir. 11-14 yaş grubunda çocukları olan anneler ise oyun haline getirmeyi ve bir süre bekledikten sonra tekrar beslemeyi tercih etmiştir. Yaş grubuna göre değerlendirdiğimizde annelerin farklı yaklaşımlara sahip oldukları görülmüştür. Annenin beslenme davranışının çocuğun enerji, makro ve bazı mikro besin ögesi alımlarına anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun örneklem boyutunun küçük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hane geliri, ebeveyn yaşı ve aile büyüklüğü gibi demografik faktörlerin genel kontrol (çocuğun diyeti, kan fenilalanin düzeyleri, vb) üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir (24). Bu çalışmada çocukların diyete uyumları ile annelerin yaşının ilişkili olduğu, diyetine uyumlu çocukların annelerinin yaşının daha büyük olduğu gözlenmiştir. Bu durum hassas takip ve izlem gerektiren PKU'lu çocukların beslenmesinde anne yaşının, artan tecrübeyle ilişkili olumlu sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir.

Çocuğun diyete uyumu ile WAZ, HAZ ve BAZ skoru arasında anlamlı farklar gözlenmemiştir. Besin reddine karşı annenin beslenme davranışının çocuğun antropometrik ölçümlerini etkilediği saptanmıştır. Buna göre çocuk besin alımını reddettiğinde çocuklarını beslemekten vazgeçmeyen annelerin çocuklarının HAZ değeri daha düşük iken, BAZ değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Örneklem sayısının küçük olması, besin tüketim kaydının geriye dönük 24 saatlik besin tüketim kaydına dayanması bu çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Besin tüketimlerini tespit etmeye yönelik, ailelerden birden fazla günü içeren tüketim kayıtlarının alınması verilerin güvenilirliğini arttırabilir. Fenilketonürili çocuklar ve aileleri ile yüz yüze görüşme sağlanmış olup, çalışmanın planlama aşamasında ailelerin üye oldukları dernek ile iş birliği içerisinde çalışılmış olması hastalığın beslenme ile ilişkisine dair gözden kaçabilecek noktaların tespit edilmesi açısından faydalı olmuştur.

Sonuç olarak; çocukların diyete uyumunu ailenin ve çocuğun bakımından sorumlu kişinin etkilediği görülmüştür. Fenilketonürili çocukların besin alımını reddetme tutumlarını ve diyette olmayan bir besinle karşılaşıldığında istedikleri halde yemekten kaçınmalarının, tanıdan itibaren diyet uyumu geliştirmeleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çocukların diyete uyumunu zorlaştıran etmenlerin ve bu etmenleri etkileyen çevresel faktörlerin de araştırılması önemlidir. Farklı eğitim yöntemleri ile çeşitli yaklaşımlar geliştirilmeli ve ebeveynler ile çocukların bilgi işlem kapasitesindeki bireysel farklılıkları dikkate alınarak eğitim programları düzenlenmelidir. Ayrıca örneklem boyutu artırılarak beslenme davranışlarının detaylı incelenmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu Aile Yapısı Araştırması (TÜİK). Erişim tarihi: 16 Eylül 2019. E erişim https://ailevecalisma.gov.tr
2. Tokatlı A. Doğuştan metabolik hastalıklara tanısal yaklaşım. Güncel Pediatri 2006; 4:133-8.
3. Tolunay İ, Yıldızdaş RD, Horoz ÖÖ, Petmezci E, Ekinci F, Mungan N. Doğuştan metabolik hastalıkların tedavisinde ekstrakorporeal yöntemler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2015;4:509-19.
4. Köksal G, Özel Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, Doğuştan Metabolizma Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Basım ve Yayım San, Tic, Ltd, Şti, 2015:359-547.
5. Blau N, Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet 2010;376:1417-27.
6. Ahring K, Be´langer-Quintana A, Dokoupil K. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. Clin Nutr 2009;28:231-6.
7. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis 2007;30:430–8.
8. Özbaş S. Türkiye'de yenidoğan tarama programı. Uluslararası Katılımlı IX. Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongre Kitabı. Uluslararası Katılımlı IX. Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi; 2011; İzmir, Türkiye; 2011. p. 4.
9. Büyükgebiz B, Öztürk Y. Doğumsal metabolik hastalıklarda beslenme. Klin Cocuk Forum 2002;2:38-44.
10. Erol S, Işık DU, Çelik İH, Baş AY, Demirel N. Maternal fenilketonüri sendromuna bağlı çoklu konjenital anomali gelişen iki olgu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2016;11:286-8.
11. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. Transl Pediatr 2015;4:304-17.
12. Çevik A, Ertaş N. Fenilketonüri hastalığı ve hastalığa uygun gıda üretimi. Bozok Tıp Dergisi 2019;10:256-63.
13. Köksal G, Özel Gökmen H. Metabolik hastalıklarda beslenme 1st ed. Ankara: Sağlık bakanlığı yayınları, 2012:1-37. E erişim: https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t56.pdf
14. 14. Çoker M. Metabolik hastalıklarda beslenme. İçinde: Selimoğlu MA (edt) Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi, 2014:403-416.
15. Crone MR, Van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, Van Rjin G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis 2005;28:627-37.
16. Evans S, Daly A, Chahal S, MacDonald J, MacDonald A. Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. J Hum Nutr Diet 2016;29: 427-33.
17. Top FÜ, Alemdar DK. Fenilketonürili çocuğu olan ailelerinin yaşadıkları güçlükler: Niteliksel bir çalışma. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2015; 12: 62-8.
18. Besler HT, Rakıcıoğlu N, Ayaz A, Büyüktuncer Demirel Z, Gökmen Özel H, Samur F ve ark. Türkiye'ye özgü besin ve beslenme rehberi. Ankara: Merdiven Reklam Tanıtım, 2015:96.
19. World Health Organization WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Erişim tarihi: 16 Eylül 2019. Available from: https://www.who.int/
20. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Sağlık Araştırması (Health Survey) 2010. Erişim tarihi: 16 Eylül 2019. E erişim: http://www.tuik. gov.tr/
21. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, ve ark. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. J Am Diet Assoc 2003;103:1167-73.
22. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L. Phenilketonuria: Dietary and therapeutic challenges. J Inherit Metab Dis 2007;30:145-52.
23. Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, Noi K, Okamoto M, Watanabe T, ve ark. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. Mol Genet Metab Rep 2016;8:103-10.
24. MacDonald A, Davies P, Daly A, Hopkins V, Hall SK, Asplin D, ve ark. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? J Hum Nutr Diet 2008;21:351-8.

Nörofibromatozis Tip 1: Çocuk Hastalarda Klinik ve Beyin MRG Bulguları

NeurofibromatosisType 1: Clinical and Brain MRI Findings in Pediatric Patients

Şükriye YILMAZ[1], Nefise ARIBAŞ ÖZ[2], Havva AKMAZ ÜNLÜ[1], Ayşe Gül ALIMLI[1], Mesut SİVRİ[3]

[1] Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2] Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Türkiye
[3] Radyoloji uzmanı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nörofibromatozis tip 1, multisistem tutulumu, benign ve malign tümörlerde normal popülasyona göre artmış görülme sıklığı ile karakterize en sık görülen nörokutanöz sendromdur. Çocuklarda kanser sıklığını artırması nedeniyle teşhisi ve takibi önemlidir. Bu çalışmanın amacı nörofibromatozis tip I tanısı ile takip edilen çocuk hastalarda beyin MRG bulgularını, beynin neoplastik ve neoplastik olmayan lezyonlarını, tanı kriterlerini ve tanı anındaki bulgularını incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Temmuz 2010 ile Mart 2019 tarihleri arasında nörofibromatozis tip 1 tanısı almış ve en az 1 defa kontrastlı beyin MRG yapılmış toplam 183 hasta değerlendirildi. On iki hasta kardeşti. Çalışmamızda ortalama yaşı 10 (1-18 yaş) olan 82 kız ve 101 erkek, toplam 183, çocuk hasta 9 yıl deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular: 183 hastadan; 37 hastada beyinde hamartomatöz lezyon yoktu, 24'ünde optik gliom veya optik sinir kalınlaşması (9 bilateral, 10 sağ, 5 sol taraf), 8'inde pleksiform nörofibrom (baş veya boyun yerleşimli), 9'unda subkutan nörofibrom vardı. Ek olarak 9 hastada intrakranial araknoid kist, 6 hastada düşük dereceli glial tümör, 1 hastada medulloblastom, 1 hastada glioblastom, 1 hastada nodüler heterotopi saptandı. İki hastada düşük dereceli glial tümör şüphesi vardı ve izlemlerinde boyutları ve görünümleri stabildi. Hamartomatöz lezyonların en sık yerleşim yeri globus pallidus, dentat nükleus, mezensefalon, talamus ve ponsdu, en az yerleşim yeri ise putamendi. Ayrıca 3 hasta Noonan Sendromu ile takip ediliyordu. Bu hastaların ikisinde, hamartomatöz lezyonlara ek olarak intrakraniyal araknoid kistler gözlendi.

Sonuç: Nörofibromatozis tip 1 hastalığı mortalite ve morbidite nedeni olan, malign ve benign tümörlerin görülme sıklığında artışa yol açan tümör yatkınlık sendromlarından biridir. Gliomlar en sık görülen intrakraniyal tümörlerdir ve nörofibromlardan sonra en sık görülen ikinci tümör tipidir. Tümörlerin erken tanı ve malignitenin tedavisi için düzenli takip önemlidir. Beyin MRG Nörofibromatozis tip 1 tanılı hastalarda beyin tutulumunun tanı ve takibinde yeterli ve gerekli görüntüleme yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Beyin, MRG, Nörofibromatozis tip 1

ABSTRACT

Objective: Neurofibromatosis type 1 is a most common neurocutaneous syndrome characterized by multi-system involvement and an increased incidence of both benign and malignant tumors. Its diagnosis and follow-up is important because of increased cancer susceptibility in children. The aim of this study is to review the cranial MRI findings, neoplastic and non-neoplastic lesions of the brain in neurofibromatosis type I in pediatric patients.

YILMAZ Ş : 0000-0002-5777-6147
ARIBAŞ ÖZ N : 0000-0002-9627-9127
AKMAZ ÜNLÜ H : 0000-0002-0291-3589
ALIMLI AG : 0000-0002-4339-4236
SİVRİ M : 0000-0002-1278-3386

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

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için, SBÜ. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 2019-162 protokol numaralı onay alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *YILMAZ Ş:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, ***ARIBAŞ ÖZ N:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***AKMAZ ÜNLÜ H:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, 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. ***ALIMLI AG:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. ***SİVRİ M:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Yılmaz Ş, Arıbaş Öz N, Akmaz Ünlü H, Alımlı AG, Sivri M. Nörofibromatozis Tip 1: Çocuk Hastalarda Klinik ve Beyin MRG Bulguları. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:181-186.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Şükriye YILMAZ
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: dryavuzer@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 23.10.2019
Kabul tarihi / Accepted : 11.05.2020
Elektronik yayın tarihi : 30.09.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.635116

Material and Methods: 183 patients which diagnosed with neurofibromatosis type 1 and had at least 1 MRI between July 2010 and March 2019 were evaluated. Twelve patients were siblings. Contrasted cranial MRI obtained from 82 female and 101 male patients, between ages 1-18 years (averageage 10) retrospectively scanned thereafter type and locations of lesions evaluated by a 9 years experienced radiologist.

Results: Out of 183 patients; 37 had no hamartomatous cranial lesions, 24 had optic gliomas or optic nerve thickening (9 bilaterally, 10 rightside, 5 leftside), 8 had plexiform neurofibromas (head or neck location), 9 had subcutaneous neurofibromas. Additionally 9 had intracranial arachnoid cysts, 6 low grade glial tumor, 1 medulloblastoma, 1 glioblastoma, 1 nodular heterotopia. Two patients had suspected low grade glial tumor and their size and view are stableat follow-up. The most common localization of hamartomatous lesions are the globus pallidus, dentate nucleus, mesencephalon, thalamus and pons respectively. The least common area is putamen. In addition, 3 patients are followed with Noonan Syndrome. In two of these patients, intracranial arachnoid cysts were observed in addition to hamartomatous lesions.

Conclusion: Neurofibromatosis type 1 is one of the tumor predisposition syndrome that leads to an increased incidence of malign and benign tumors, which are major cause of mortality and morbidity. Gliomas are the most common intracranial tumors and the second most common tumor type after neurofibromas. Regular follow up is important for early diagnosis and treatment of malignancy. Brain MRI is adequate and necessary imaging modality for the diagnosis and follow up of brain involment in Neurofibromatosis type 1 patients.

Key Words: Brain, MRI, Neurofibromatosis type 1

GİRİŞ

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) (von Recklinghausen hastalığı, periferal nörofibromatozis), otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. % 30-50 olguda sporadik olarak görülebildiği bildirilmektedir (1-3). En sık karşılaşılan nörokütanöz sendromdur. Tümör süpresör geni olan ve nörofibromin proteinini kodlayan 17q11.2'deki mutasyon nedeniyle oluşmaktadır ve yaklaşık 2700:1 oranında görülür (4). Bütün nörokütanöz sendromlarda olduğu gibi morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktör malign ve benign tümor görülme sıklığında artış oluşturmasıdır. Periferik sinir kılıfı tümörleri NF1'de en sık görülen tümörlerdir. Santral sinir sistemi tümörleri periferik tümörlerden daha az sıklıkta görülmesine rağmen morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde etkilemesi nedeni ile önemlidir (5). İntrakranial tümörler arasında en sık %5-15 arasında görülen optik gliomlar yer alır (6). Bunları %1-3 oranında düşük gradeliglial tümörler izler.

NF1 tanısını düşündüren ve en sık görülen belirti vücutta izlenen sütlü kahve (cafe au lait) lekeleridir fakat bu lekeler normal popülasyonda da %20-30 oranında görülmektedir. NF1 tanısı 1987 yılında National Institute of Health (NIH) tarafından tanımlanan tanı kriterlerinden en az ikisinin bir arada olması ile konur (7).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) NF1'li hastalarda kranial bulguların değerlendirilmesinde, tanıda ve takipte, yüksek duyarlılık ve özgünlük nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (8). NF1 hastalarında beyin MRG'de belli lokalizasyonlarda daha sık olmak üzere T2 ve fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ağırlıklı imajlarda artmış fokal sinyal artışları izlenmektedir (8,9). Bu hiperintens lezyonlar literatürde " NF1 bright objects (NBO)": NF1 parlak objeler, "unidentified bright objects (UBO)": bilinmeyen parlak objeler olarak isimlendirilmektedir (9,10). Tariflenen bu lezyonların genel görüşte hamartom olduğu kabul edilmektedir ve çoğu puberte dönemine kadar kaybolur (11). NF1 hastalarda görülen öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, bilişsel bozukluk gibi bulguların hamartomatöz lezyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12-14).

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde NF1 tanısı ile takip edilen çocuk hastalarda beyin MRG bulgularını, beynin neoplastik ve nonneoplastik lezyonlarını, tanı kriterlerini ve tanı anındaki bulgularını incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada 2010–2019 tarihleri arasında klinik ve görüntüleme olarak takip edilen ve NF1 tanısı ile izlenen olgular değerlendirilmiştir. NF1 tanısı NIH tarafından tanımlanan kriterlere göre konulmuştur.

Hastaların beyin MRG incelemeleri birimimizde bulunan 1.5 Tesla GE Optima MR450w cihazı ile yapılmıştır. Kesit kalınlığı 4-5.5 mm aralığında değişmektedir. MR inceleme sagittal ve aksiyel planlarda T1 (350–700/10–20 [TR/TE]) ve T2 (3600–5500/80–105 [TR/TE]) ağırlıklı sekanslardan ve FLAIR serilerle, kontrastlı aksiyel ve koronal T1 ağırlıklı görüntülerden oluşmaktadır. İntravenöz kontrast madde 0.1 mmol/ kg standart dozda uygulanmıştır.

Çalışmamızda klinik ölçütlerle NF1 tanısı alan ve en az 1 kontrastlı beyin MRG incelemesi bulunan toplam 183 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen olgularda beyin MRG incelemesindeki lezyonların tipi ve lokalizasyonları farklı bir radyolog (9 yıl deneyimli) tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Hastaların geriye dönük olarak tıbbi kayıtları da incelenmiş, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, klinik bulguları kaydedilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 82 kız ve 101 erkek, toplam 183 çocuk hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 1-18 yaş arasında (ortalama 10 yaş) değişmekteydi. Muayene kayıtlarına ulaşılan 147 hastanın tümünde sütlü kahve lekeleri mevcuttu. Sadece 5 hastada tanı

Tablo I: NF1 hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri.

	n	%
Cinsiyet		
Kız	82	45
Erkek	101	55
Ortalama yaş	10 (yıl)	
Sütlü kahve lekeleri	147/147	100
Koltuk altı ve kasıkta çillenme	63/147	42
Lisch nodülü	58/135	43
Birinci derecede akrabalarda NF-1 öyküsü	71/113	63

anında sütlü kahve lekeleri boyut ve sayı olarak tanı kriterlerini karşılamıyordu. Koltuk altı/kasıkta çillenme 63 (%42.8) olguda mevcuttu ve bu hastaların yaş ortalaması 14.2 yıl iken çillenmesi olmayan 76 hastanın yaş ortalaması 11.8 yıldı. Lisch nodülü, göz bulgularına ulaşılan 135 hastanın 58'inde (%42.9) izlendi. Çalışmamızda 113 hastanın aile öyküsüne ulaşıldı. Bunlardan 71 (%62.8) tanesinde ailede en az bir bireyde NF1 tanısı bulunmaktaydı. 28 olguda anne ve/veya akrabalarında, 38 olguda baba ve/veya akrabalarında, 5 olguda sadece kardeşlerinde NF1 tanısı mevcuttu (Tablo I).

Beyin MRG'de hamartomatöz (UBO) lezyonlar T1 ağırlıklı serilerde çoğunlukla beyin parankimi ile izointens, T2 ağırlıklı serilerde ise hiperintens ve sınırları belirsiz, kitle etkisi bulunmayan ve kontrastlanmayan odaklar şeklinde izlendi (Resim 1). Santral sinir sisteminde hamartomatöz lezyonu olan 145 hastanın lezyon yerleşimleri başta bilateral globus pallidus ve dentat nükleus olmak üzere mezensefalon, pons, medulla oblangata, talamus, hipokampüs, korpus kallozum ve serebellum idi ve sıklıkla çok sayıdaydı. Çoğunlukla bilateral yerleşim görülmekte olup boyut ve konfigürasyonda simetri saptanmamıştır. Bilateral yerleşimler farklı sayılmaksızın (çift taraflı simetrik tutulumlar (bilateral talamus gibi) tek lokalizasyon kabul edilerek yapılan değerlendirmede) hamartomatöz lezyon bulunan hastalardan 25'inde (%17) 1, 36 (%24) hastada 2, 32 (%22) hastada 3, 23 (%12) hastada 4, 28 (%19) hastada 5, 16 (%11) hastada 6, 3 (%2) hastada ise 7 lokalizasyonda hamartomatöz lezyon mevcuttu. Tek bir lokalizasyonda UBO lezyonu izlenen yirmi beş hastada en sık yerleşim yeri globus pallidustu. Hamartomatöz lezyonların en sık yerleşim gösterdiği yerler dentat nükleus, mezensefalon, talamus ve pons, en az yerleşim yeri ise putamendi. Lezyon dağılımları %23 globus pallidus, %19 dentat nükleus, %13 mezensefalon, %13 talamus, %12 pons, %8 serebellum, %3 bulbus, %3 hipokampus, %2 korpus kallozum, ve %1 diğer (vermis, putamen, internal kapsül ve periventriküler alan) olarak hesaplandı.

8 hastada bilateral, 15 hastada unilateral (sol 5, sağ 10) ve 1 hastada sadece optik kiazma düzeyinde olmak üzere toplam 24 (%13) hastada optik gliom izlendi. Optik gliomu bulunan hastalardan , optik kiazma yerleşimli gliomu bulunan bir hastada beyinde UBO saptanmadı. Diğer hastaların hepsinde eşlik eden UBO mevcuttu.

Beyin MRG incelemesi sırasında kesitler dahilindeki kraniofasial alanlarda 8 hastada pleksiform nörofibrom, 9'unda subkutan nörofibrom izlendi. Bu hastalarda tanılar histopatolojik inceleme sonrası kesinleşti. Pleksiform nörofibromlar T1 ağırlıklı görüntülerde çevre doku ile izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde, üzüm salkımı şeklinde, içerisinde hipointens target benzeri görünüm izlenmiş olup heterojen kontrastlanma göstermekteydi (Resim 2). Nörofibromlar T1 ağırlıklı serilerde hafif hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde ise hipointens, kontrast sonrası serilerde heterojen kontrastlanma gösterir şekilde izlendi.

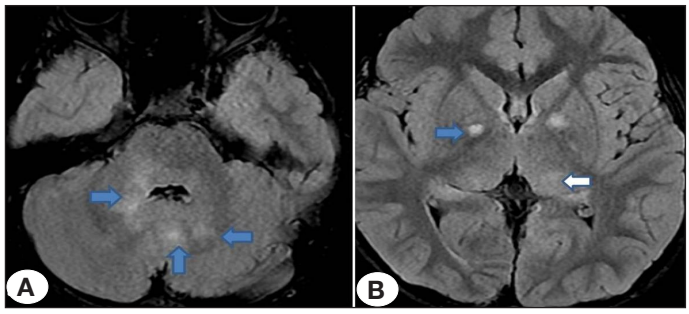
Hastalarımızda 9 intrakranial araknoid kist, 6 düşük dereceli glial tümör, 1 medulloblastom, 1 glioblastom, 1 nodüler heterotopi vardı (Resim 3). İki hasta düşük dereceli glial tümör şüphesi ile izlenmekte olup ortalama 2 yıllık takipte boyut ve görünümleri stabildi. Sfenoid kemik displazisi hiçbir hastada gözlenmedi. NF1-Noonan fenotipi olan 3 hastanın ikisinde hamartomatöz lezyonlara ek olarak araknoid kistler izlendi.

Ayrıca 9 hastada baş ve boyun dışındaki lokalizasyonlarda cilt altı nörofibrom, 1 hastada paratestiküler rabdomyosarkom tespit edildi.

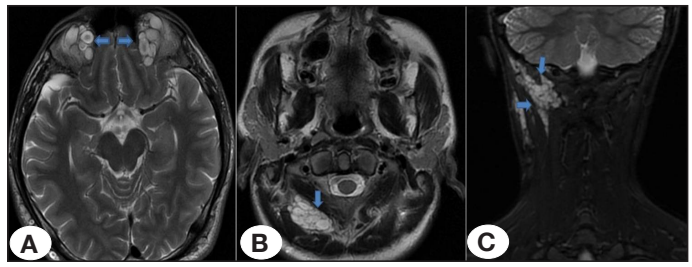
TARTIŞMA

NF1 toplumda sık karşılaşılması, ilerleyici seyir göstermesi, pek çok organ ve/veya sistemi etkilemesi ve kanser yatkınlığı yaratması nedeniyle önemli bir nörokutanöz sendromdur (15).

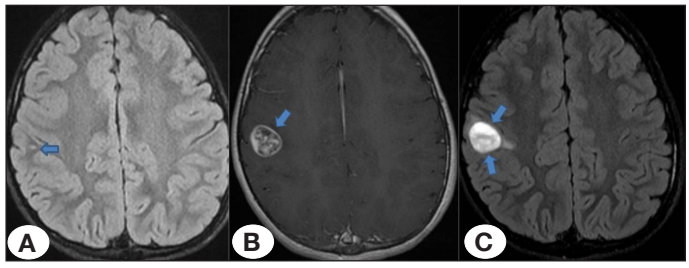
Sütlü kahve lekeleri hastalığın en erken bulgusudur ve doğumdan itibaren görülebilir. NF1 tanılı hastaların en az %95 inde sütlü kahve lekeleri bulunur, yaşla sayı ve boyutlarında artma olur. Muayene bulgularına ulaşılan 147 hastanın tümünde sütlü kahve lekesi mevcuttu. Tanı sırasında 5 hastada sütlü kahve lekelerinin sayısı 6'dan az iken 142 hastada 6 ve üzerinde idi. Koltukaltı/kasıkta çillenme 63 (%42.8) olguda vardı ve bu hastaların yaş ortalaması 14.2 yıl iken çillenmesi olmayan 76 hastanın yaş ortalaması 11.8 yıldı. Koltukaltı ve kasıkta çillenme ortalama 10 yaşından sonra başlar, bizim çalışmamızda ortalama daha yüksek bulundu (16,17).



Resim 1: (A) Aksiyel FLAIR görüntüde her iki globus pallidusta (mavi ok) ve talamusta (beyaz ok), **(A)** 4. ventrikül komşuluğunda (oklar) hamartom ile uyumlu artmış intensiteler izleniyor.



Resim 2: (A) Aksiyel T2A görüntü, orbita üst komşuluğunda bilateral santrali hipointens üzüm salkımı benzeri multinoduler (oklar). **(B)** sağ oksipital bölgede (ok) hiperintens multinoduler görünümde. **(C)** Koronal T2A görüntüde kas yapılar arasında geniş bir alana uzandığı izlenen (oklar) pleksiform nörofibrom ile uyumlu lezyonlar izleniyor.



Resim 3: NF1 tanılı hastada **(A)** beyin MRG takibinde aksiyel FLAIR görüntüde sağ frontal subkortikal alanda yeni gelişen hiperintens nonspesifik milimetrik alan izleniyor (ok), **(B)** 1 ay sonra yapılan kontrol görüntülemede koronal kontrastlı T1 ağırlıklı imajda kontrastlanma gösteren (ok), **(C)** aksiyel T2A seride etrafında vazojenik ödem bulunan kitle izleniyor (oklar). Cerrahi sonrası patolojik tanı pilomiksoid astrositom olarak tespit edildi.

Geçmiş çalışmalarda NF1'li hastalarda lisch nodülü görülme oranı %50-90 arasında olduğu görülmüştür ve hastalığın en sık görülen bulgularından biridir. Çalışmamızda bu oran % 42 olup literatür verilerine göre biraz daha düşüktür, bu durumun çalışmanın retrospektif olmasından dolayı tüm hastaların göz bulgularına ulaşılamamış olması ile ilgili olabileceği düşünüldü (18).

Veriler retrospektif olarak toplanan çalışmamızda klinik değerlendirmede 113 hastanın aile öyküsüne ulaşıldı. Bunlardan 71 (%62.8) hastanın aile öyküsü pozitifti. 28 olguda anne ve/veya akrabalarında, 38 olguda baba ve/veya akrabalarında, 5 olguda sadece kardeşlerinde NF1 tanısı mevcuttu. Bu bulgular literatür ile benzer niteliktedir (16,19).

Yapılan çalışmalarda NF1'in erkeklerde daha sık olduğu belirtilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NF1 erkeklerde daha sık izlenmiştir (%55 erkek, %45 kız).

NF1 hastalarda tanı kriterleri içerisinde yer almamakla birlikte beyin MRG incelemelerinde sıklıkla izlenen patoloji, T2 ve FLAIR ağırlıklı serilerde hiperintens olan, belli lokalizasyonlarda daha sıklıkla saptanan (UBO) lezyonlardır. Bazen kistik dejenerasyon göstererek milimetrik kistik alanlar da bulundurabilirler. Bu lezyonlar yaş ilerledikçe gerileme eğilimindedir ve erişkinlerde karşımıza daha az çıkar (11).

Griffiths ve ark. (8) çalışmasında UBO'ların 4 yaşın altında daha az olduğu, 4-10 yaş arasında gelişerek maksimum sayı ve boyuta ulaştığı, 10 yaş üstünde ise boyut ve sayısında azalma izlendiğini bildirmişlerdir. Tariflenen bu lezyonlar glial proliferasyonda oluşan fokal bozukluk ya da yaş ilerledikçe kaybolan defektif miyelinizasyonlara bağlı olabilir. Nedeni çok net bilinemeyen bu lezyonlar patolojik temellendirmeden kaçınmak için UNO/UBO (Unidentified Neurofibromatosis/Bright Object, Tanımlanamayan Nörofibromatöz/Parlak Cisim) ya da FASI (Fokal Artmış Sinyal İntensitesi) gibi isimlerle anılmışlardır. Benigndirler ve nörolojik bir sorun oluşturmazlar (21). Fakat kitle etkisi bulunan, görece büyük boyutlu, kontrastlanma gibi atipik özellikler gösteren ya da optik yollara yakın yerleşen hamartomatöz lezyonların takibinin ve optik gliomlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (22).

Duffner ve ark.(23) NF1'li olgularda hamartomu %62, hamartom dışı anormal bulguları %12 bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda beynin birçok bölgesinin bu lezyonlardan etkilendiğini gözlemledik. Bizim hastalarımızda %79 (n:146) oranında intrakranial bir veya birden fazla sayıda UBO lezyonu izlenmiştir. Takiplerde hiç bir lezyonda büyüme olmamıştır. Bilateral globus pallidus tutulumu önceki yayınlarda da olduğu gibi en sık tutulum şekliydi (8,24).

İntrakranial tümörler NF1 hastalarının yaklaşık % 20 oranında görülür ve sporadik muadillerinden daha iyi prognoza sahiptir (25,26). Gliomlar nörofibromatozis tip 1 hastalarında intrakranial kitleler içerisinde en yaygın görülen tümördür ve nörofibromlardan sonra en sık görülen ikinci tümör tipidir. Gliomların çoğunluğu pilositik astrositomlardır ve bu tümörler genel olarak optik yolakta veya beyin sapında yerleşim gösterir (27). Bu lezyonlar nadiren malign karakter kazanırlar(18,28,29,30). NF1 ile ilişkili diğer beyin tümörleri ise medulloblastom ve malign schwannomadır (31,32).

Histolojik olarak düşük dereceli astrositom olarak sınıflandırılan optik gliomlar NF1'li hastalarda en sık görülen intrakranial tümördür. Tüm optik trakt boyunca görülebilirler bazen optik sinirde veya kiazmada kontrastlanan kalınlaşma şeklinde izlenirler (2).

Listernick ve ark. (33) yaptığı çalışmada en az bir tarafta optik sinir lezyonu görülme oranı %15 bulmuşlardır. Yapılan diğer bir çalışmada bu oran %22 olarak tespit edilmiştir (34). Bizim çalışmamızda %13 hastada optik sinir lezyonu izlenmiştir. Çalışmamızda izlenen lezyonlar benzer şekilde T1 ağırlıklı görüntülerde izointens ya da hafif hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hafif hiperintens olup değişken kontrastlanma özelliği göstermekteydi.

Araknoid kistler subaraknoid boşlukta yer alan ancak BOS ile ilişkisiz ince membrana sahip kistik lezyonlardır ve intrakranial yer kaplayan lezyonların %1'ini oluştururlar (35). Genellikle konjenitaldirler, orta kranial fossada yerleşim gösterirler ve asemptomatiktirler ama baş ağrısı nöbet gibi nonspesifik semptomlara, kafa içi basınç artışı, hidrosefali, şift gibi ciddi tablolara da yol açabilirler (36).

Sánchez Marco ve ark. (37) yaptığı çalışmada 128 NF1 hastasında toplam 3 hastada araknoid kist tespit etmişlerdir. Bunun dışında NF1 ile araknoid kist birlikteliği literatürde vaka bildirimi şeklinde mevcuttur (38-40). Bizim çalışmamızda 9 (%5) hastada araknoid kist izlenmiştir. Araknoid kistler NF1 hastalarda mevcut nörolojik tabloyu şiddetlendirebilirler. Genetik hastalıklarla birlikteliği bu ilişkide genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürebilir.

Bazı çalışmalar NF1 olan çocuklarda hemisferik serebellar ve serebral gliom insidansında artış olduğunu göstermiştir (41). Serebellum ve beyin sapı genellikle insidental olarak saptanan bu lezyonların en sık lokalizasyonudur (42). Bizim hastalarımızdan 6 (%3) tanesinde serebral parankim alanlarında patolojik korelasyonu yapılmış, 2 hastada da takipte stabil boyutlu ve radyolojik olarak öncelikle düşük gradeli glial tümör ile uyumlu olan lezyon izlenmiştir.

Nörofibromlar NF1 hastalarda en sık görülen, periferik sinir kılıfı hücrelerinden kaynaklanan benign tümörlerdir. Periferik sinir sistemi boyunca görülebilirler. Ciltteki nörofibromlar tek bir periferik sinir, plexiform nörofibromlar ise bir fasikül demetinden veya daha büyük bir sinir pleksusundan ortaya çıkar. Periferik sinir kılıfı tümörleri NF1 hastalarında % 20-50 oranında görülür ve hayat boyu % 8-12 görülme riski vardır (4). Bizim çalışmamızda hastalarda retrospektif olarak taranan beyin MRG tetkiklerinde kesitler dahilinde baş-boyun bölgesinde 8 (%4) hastada pleksiform nörofibrom, 9(%5)'unda subkutan nörofibrom izlendi. Beyin MRG tetkiklerinde sadece kesitler dahilindeki lezyonlar incelendiği için oranlar literatüre göre düşük kalmıştır.

Hastaların %90'ına daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen veya belirginleşebilen sütlü kahve lekelerinin, iris hamartomları veya nörofibromlar ile tanı konabilir, fakat 2 yaşından küçük hastalarda klinik bulgulara göre tanı koymak güçleşmektedir. NF1'li çocuklarda benign ve malign tümör gelişim sıklığı da normal popülasyon ile karşılaştırıldığında artış göstermektedir. Diğer nörokütanöz sendromlarda olduğu gibi bu hastalarda da kranium genel olarak morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkisi olan tutulumların lokalizasyonudur. NF1' de nöro-radyolojik görüntüleme, klinik şüphe olan hastalarda ayırıcı tanı yapmak, tanısı olan hastalarda eşlik edebilecek patolojileri saptamak, hastalığın yaygınlığını ve komplikasyonları tespit-takip etmek için gerekli görülmektedir. Bu amaçla yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle beyin MRG tercih edilmektedir. Özellikle NF1 hastalarında gelişebilecek kraniyal tümörler açısından yaşamın ilk yıllarında yapılmış bir beyin MRG tetkiki karşılaştırma açısından değerlidir (16).

Sonuç olarak; araknoid kist-NF1 birlikteliği sanılandan daha sık olabilir ve hastanın morbitesini arttırabilir. Bu nedenle NF1 hastalarının takibinde araknoid kistler gözardı edilmemelidir. Çalışmamızda diğer klinik ve beyin MRG bulguları literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Hastaların erken yaşta tanı almaları, ailelerinin bilgilendirilmesi, genetik danışmanlık ve bu çocukların klinik takiplerinin farklı branş doktorlarından meydana gelen bir ekip tarafından düzenli olarak yapılması hastalığın mortalite ve morbiditesini en aza indirmek açısından önemli ve gereklidir. NF1'in radyolojik tanı ve takibinde kontrastlı beyin MRG tetkiki yeterli ve etkin bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Mentzel HJ, Seidel J, Fitzek C, Eichhorn A,Vogt S, Reichenbach J R, et al. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. Eur Radiol 2005; 15:814–22.
2. Keleşoğlu KS, Keskin S, Sivri M, Erdoğan H , Nayman A, Koplay M. Genel Tıp Derg 2014;24:150-4.
3. Varan A, ¸Sen H, Aydın B, Yalçın B, Kutluk T, Akyüz C. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. Clin Genet 2016; 89: 341–45.
4. Evans DG, Howard E, GiblinC, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. Am J MedGenet A 2010;152A: 327-32.
5. Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognosticfactors of CNS tumors in neurofibromatosis 1 (NF 1). A retrospective study of 104 patients. Brain 2003; 126:152–60.
6. Mukonoweshuro W, Griffiths PD, Blaser S. Neurofibromatosis type 1: the role of neuroradiology. Neuropediatrics 1999; 30:111–19.
7. Neurofibromatosis. Conference statement. NationalInstitutes of HealthConsensus Development Conference. ArchNeurol 1988; 45:575–8.
8. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, Armstrong D, Milo-Mason G, Cheung S. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential ? Pediatrics 1999; 104: 49.
9. 9. Goldstein SM, Curless RG, Donovan Post MJ, R.M. Quencer A. A newsign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. Arch Neurol 1989; 46: 1222- 4.
10. Balestri P, Calistri L, Vivarelli R, Bartalini G, Mancini L, Berardi A, et al. Central nervoussystemimaging in reevaluation of patientswithneurofibromatosistype 1. ChildsNervSyst 1993; 9: 448- 51
11. Özmen M. Nörokütan hastalıklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri İstanbul: Nobel, 2002: 1368- 72.

12. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, et al. Spesificlearningdisability in childrenwithneurofibromatosistype 1: significance of MRI abnormalities. Neurology 1994; 44: 878- 83.
13. Joy P, Roberts C, North K, De Silva M. Neuropsychologicalfunctionand MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1. Dev Med Child Neurol 1995; 37: 906- 14.
14. Ozonoff S. Cognitiveimpairment in neurofibromatosistype 1. Am J Genet 1999; 89: 45- 52.
15. Plon SE, Malkin D. Childhood cancer and heredity. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology, 5 ed. Lippincott-Roven, Philadelphia 2006: 14- 37.
16. Saltık S, Dönmezer B, Yüksel E, Çakı S, Ergüven M. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında klinik ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme özellikleri. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 94- 101.
17. Fluksová D. Neurofibromatóza typu 1, Pardubice, Çek Cumhuriyeti, University of Pardubice Faculty of Chemical Technology. 2018.
18. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. Surv Ophthalmol 2018;63:18-33.
19. Hirbe AC, Gutmann, DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol 2014;13:834-43.
20. Gutmann DH. Recentin sight into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. Arch Neurol 1998; 55:778-80.
21. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. J Pediatr Genet 2016; 5:98–104.
22. Elster AD. Radiologic screening in neurocutaneous syndromes: strategies and controversies. AJNR Am J Neuroradiol 1992;13:1078-82.
23. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. Neurology 1989;39:373–78.
24. Khan A, Beri S, Baheerathan A, Balki A, Hussain N, Gosalakkal J. Globus pallidus high-signal lesions: A predominant MRI finding in children with neurofibromatosis type. Ann Indian Acad Neurol 2013;1:53-56.
25. Rosser PRT. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1. J Child Neurol 2002;17:630–37.
26. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. Genet Med 2010; 12: 1–11.
27. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. Curr Neurol Neurosci Rep 2009; 9:247–53.
28. 28. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. Pediatr Clin North Am 1992; 39: 91-20.
29. 29. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II: Incidence of optic gliyoma. Ophthalmology 1984; 91: 929- 36.
30. Kornreich L, Blaser S, Schwarz M, Shuper A, Vishne TH, Cohen IJ, et al. Optic pathway gliyoma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. R Am J Neuroradiol 2001;22:1963- 9.
31. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. Oncologist 2000;5:477–85.
32. Cohen BH, Kaplan AM, Packer RJ. Management of intracranialneoplasms in children with neurofibromatosis type 1 and 2. The Children's Cancer Study Group. Pediatr Neurosurg 1990-1991:16: 66–72.
33. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. J Pediatr 1989;114:788–92.
34. 34. Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. Pediatr Radiol 1996;26:478-87.
35. Menkes JH. Arachnoidal Cysts in Sarnat HB, Menkes HJ, editors. Child Neurology. 6th. ed. Lippincott Williams andWilkins, Philadelphia, 2000:377-37.
36. Atalar, M , Karakuş, K , Yıldız, B , Şalk, İ. Location, sidedness, and sex distribution of incidental intracranial arachnoid cysts in childhood: An MRI study. Cumhuriyet Medical Journal 2018;40: 25-33.
37. 37. Sanchez-Marco SB, Lopez-Pison J, Serrano-Vinuales I, Troyas-Fernandez de Garayalde L, Lafuente-Hidalgo M, Monge-Galindo L. Neurofi bromatosis type 1 and att ention-defi cit disorder. Our current experience. Rev Neurol 2019;68:7-10.
38. Martinez-Lage JF, Poza M, Rodriguez Costa T. Bilateral temporal arachnoid cysts in neurofibromatosis. J Child Neurol 1993;8:383-85.
39. Cho SB, Kim HS, Yang, MS, Cho KW. Type 1 neurofibromatosis associated with asymptomatic cystic malformations of central nervous system (CNS). Int J Dermatol 2009; 48:330–2.
40. 4Wegener M, Prause JU, Thygesen J, Milea D. Arachnoid cyst causing an optic neuropathy in neurofibromatosis 1. Acta Ophthalmol 2010;88:497-9.
41. Riffaud L, Vinchon M, Ragragui O, Delestret I, Ruchoux MM, DhellemmesP Hemispheric cerebral gliomasin children with NF 1: arguments for along-term follow-up. Childs Nerv Syst 2002;18:43–7.
42. Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstemgliomas in patients with neurofibromatosis 1. Neurology 1996;46:1652–60.

Sydenham's Chorea with a Pediatric Neurologist's Point of View

Çocuk Nörolojisi Bakışı ile Syndenham Koresi

Arzu YILMAZ[1], Özlem YAYICI KÖKEN[2]

[1] Ministry of Health, Ankara Education and Research Hospital, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey
[2] Ankara City Hospital, Childrens' Hospital, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: Sydenham's chorea, which is an autoimmune and hyperkinetic movement disorder seen following pharyngitis caused by group A streptococci, is the neurological manifestation of acute rheumatoid fever. This study aims to present the demographical and clinical features in addition to patient management and outcomes in patients diagnosed with Sydenham's chorea.

Material and Methods: Thirty-three children and adolescents who were admitted to the Ankara Education and Research Hospital pediatric neurology clinic between September 2016 and September 2019 and were diagnosed with Sydenham's chorea were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data, treatments and responses to treatments along with outcomes were evaluated in a retrospective and cross sectional manner.

Results: The average age of the patients was 119.6±29.2 months and 24.2% were male. In 30 (90.9%) of the patients, carditis as reported by echocardiography accompanied Sydenham's chorea. Hemichorea was present in 11 (30%) patients while chorea was more prominent in the extremities in 12 patients, in the trunk in 8 patients and in the face in 1 patient. Antistreptolysin-O titers were elevated in 28 (84%) patients. Twenty-eight (84.8%) patients were given haloperidol, 3 (9%) patients were given carbamazepine and 2 (%6) patients were given sodium valproate for an average of 6.8±1.1 months. Clinical remission was achieved in 6.9±1.2 months. The only adverse effect observed was parkinsonism caused by haloperidol prescribed for acute symptomatic treatment. The patients were followed up for 9.6±4.2 months after the symptoms had subsided and no recurrence was observed.

Conclusion: Sydenham's chorea is one of the major criteria for acute rheumatoid fever which classically limits itself but may cause loss of function and adversely affect the quality of life. Here, we aimed to show the clinicians clinical practice and results of management of Syndenham chorea in a wide range of pediatric patients.

Key Words: Chorea, Movement disorder, Sydenham's chorea

ÖZ

Amaç: A grubu beta hemolitik streptokokkal farenjit sonrası gelişen otoimmun, hiperkinetik bir hareket bozukluğu olan Syndenham koresi, akut romatizmal ateşin nörolojik klinik bulgusudur. Bu çalışmada Syndenham koresi tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri yanısıra hasta yönetimi ve sonuçlarının literatüre sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde Eylül 2016-Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran Syndenham koresi tanısı alarak izlenen 33 çocuk ve adolesan hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerine ait bilgiler, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları ile hastaların prognozları retrospektif ve kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması 119.6 ± 29.2 ay olan %24.2'si erkek cinsiyetteki 33 hastanın 30'unda (%90.9) ekokardiyografik kardit syndenham koresine eşlik ediyordu. Hemikore 11 hastada (%30) izlenirken, 12 hastada ekstremitelerde, 8 hastada

YILMAZ A : 0000-0003-2550-9324
YAYICI KOKEN O : 0000-0003-2112-8284

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*: Ethics committee approval for the study was obtained from the local ethics committee of the Ankara Education and Research hospital (180/2019) The study was conducted in accordance with the Helsinki criteria.

***Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*:** YILMAZ A and KOKEN YAYICI O: Manuscript written by KOKEN YAYICI O: Critical review by YILMAZ A.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Yilmaz A, Yayici Koken O. Sydenham's Chorea with a Pediatric Neurologist's Point of View. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:187-191.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Ozlem YAYICI KOKEN
Ankara City Hospital, Childrens' Hospital, Department of Pediatric Neurology, Ankara
E-posta: drozlemkoken@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 25.12.2019
Accepted / Kabul tarihi : 15.05.2020
Online published : 16.09.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.664775

gövdede, 1 hastada yüzde belirgin kore izlendi. Anti-streptolizin-O yüksekliği 28 hastada (%84) saptandı. Ortalama 6.8±1.1 ay süre ile Yirmi sekiz hastaya (%84.8) haloperidol, 3 hastaya karbamazepin (%9), 2 hastaya sodyum valproat (%6) tedavisi verildi. Klinik remisyon ortalama 6.9 ±1.2 ayda sağlandı. Haloperidol kullanımına bağlı parkinsonizm, akut semptomatik tedavi için haloperidol verilen bir hastada tek yan etki olarak kaydedildi. Semptomlar gerileyip tedavi sonlandırıldıktan sonra ortalama 9.6±4.2 ay izlenen hastalarda rekürrens görülmedi.

Sonuç: Klasik olarak kendi kendini sınırladığı bilinen ancak işlevselliği bozan, hayat kalitesini negatif yönde etkileyen Syndenham koresi, akut romatizmal ateşin majör kriterlerinden birisidir. Burada, Syndenham koresi yönetiminde klinik pratikteki uygulamalar ve sonuçları geniş bir pediatrik hasta popülasyonunda tartışılarak klinisyenlere ışık tutulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kore, Haraket bozukluğu, Syndenham koresi

INTRODUCTION

Sydenham's chorea is the sole neurologic manifestation of acute rheumatoid fever (ARA) in addition to being one of the major diagnostic criteria (1,2). Sydenham's chorea is present in approximately 25% of patients diagnosed with ARA (2). It is an autoimmune inflammatory disease where the immunologic response to group A beta hemolytic streptococci (GABHS) causes an autoimmune damage to basal ganglia (1). Chorea is the main finding in Sydenham's chorea which is the most common acquired and acute onset movement disorder in the pediatric age group (1,2). However, behavioral problems and cognitive symptoms often accompany chorea (3).

Findings of carditis have been reported in 70% of the patients in this self-limiting and usually monophasic disease (4). Although Sydenham's chorea is generally accepted as benign, it may seldom be refractory or recur (1,2). There is no internationally accepted consensus on the definitive and symptomatic treatment for chorea, antibiotics directed at active GABHS infection and preventing reinfection are the most common steps taken in clinical practice. In addition to these modalities, immunomodulatory treatment for the control of symptoms and prevention of persistence or recurrence of neurologic and psychiatric symptoms has been reported in the literature (5).

The aim of this study is to present the demographic and clinical features, treatments, and responses to these treatments in a large pediatric population diagnosed with Sydenham's chorea in a retrospective manner.

MATERIAL and METHODS

Thirty-three children and adolescents who were admitted to the Ankara Education and Research Hospital with a diagnosis of Sydenham's chorea between September 2016 and September 2019 were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were obtained from patient files in a retrospective manner.

Ethics committee approval for the study was obtained from the local ethics committee of the Ankara Education and Research hospital (180/2019) The study was conducted in accordance with the Helsinki criteria.

In addition to the demographic data of the patients included in the study, clinical features during admission, laboratory findings, clinical and laboratory features during follow up, treatment and outcomes were also evaluated. Demographic variables such as date of birth, age, gender, the age on admission and the last follow up in addition to neurological examination findings, treatment and response, duration of follow up and time to cure were recorded. Autoimmune marker levels, antistreptolysin-O titers (ASO), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels, echocardiography, electroencephalography and cranial magnetic resonance imaging results were also evaluated.

Statistical analysis

The IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 21 was used for statistical analyses. Results of descriptive analyses have been reported as minimum, maximum and average ± standard deviation (X±SD) for numerical variables while non-numerical values have been reported as number (n) and percentage (%).

RESULT

A total of 33 children adolescents of which 8 (24.2%) were boys were included in the study. The youngest patient on admission was 68 months old while the oldest was 180 months old and the average was 119.6±29.3 months. The shortest follow up duration was 4 months while the longest was 24 months and the average was 9.7±4.9 months. Twenty-five (75.8%) of the patients were born via spontaneous vaginal delivery while only two (6%) of these patients had a history of preterm delivery. A total of 6 (18.1%) patients, including two patients with a history of preterm delivery, were born via Cesarean section. None of the patients had a positive family history of Sydenham's chorea or movement disorders.

All patients were given antibiotics to treat or prevent the recurrence of acute pharyngitis. Intramuscular benzathine penicillin G 1.2 million units was prescribed which was to be repeated every 3-4 weeks. Haloperidol (Nörodol®, drops) 0.25-15 mg/kg/day, carbamazepine 5-10 mg/kg/day and sodium valproate 10-40 mg/kg/day is recommended to control choreiform and psychiatric symptoms. Twenty-eight (84.8%) patients were given haloperidol, 3 (9%) patients were given

Table I: Neurological examination findings of the patients diagnosed with Sydenham's chorea.

Neurological examination findings	n=33 (100%)
Chorea	33 (100 %)
Unilateral (hemichorea)	11 (33.3 %)
Right extremity	9 (81.8 %)
Upper and lower extremities	12 (36.4 %)
Face and extremities	1 (3.0 %)
Trunk > extremities	8 (24.2 %)
Milking phenomenon	27 (81.8 %)
Hypotonia	4 (12.1 %)
Dysarthria	3 (9.0 %)
Failed ocular fixation test	3 (9.0 %)
Psychiatric symptoms	2 (6.0 5)

carbamazepine and 2 (6 %) patients were give sodium valproate. All patients had movement disorders, i.e. chorea as the chief complaint on admission. Choreiform movements were more prominent on the extremities for 12 (36.4%) patients and on the whole body for 8 (24.2%) patients while 11 (33.3%) patients had one sided chorea, who were diagnosed with hemichorea. Of the hemichorea patients, 5 (15.1%) had facial involvement. Choreiform movements were very prominent on the head and neck for one (3%) patient. No patients had additional movement disorders. Two (6%) patients had emotional instability and anxiety in addition to chorea.

Neurological examination findings of the patients have been summarized in Table I.

High ASO titers were detected in 28 (84.8%) of the patients and 16 (48.5%) had high ESR while 18 (48.5%) patients had elevated CRP levels. Twelve of these patients had all three parameters elevated while three patients had normal ASO titers and elevated ESR and CRP levels. All patients were negative for antinuclear antibody (ANA), anti-dsDNA, anticardiolipin and antiphospholipid immunoglobulin M and G which were routinely measured.

Cardiac auscultation revealed 32 patients with I-III/VI apical systolic murmur while 30 (93.8%) had echocardiographic findings of carditis and these patients were taken into follow up for subclinical carditis by pediatric cardiology.

All patients underwent cranial MRI on admission. The MRIs were performed within average 8.7±0.8 days after the onset of symptoms and all were reported as normal.

All patients were given antibiotics in order to treat or prevent the recurrence of acute pharyngitis. Intramuscular benzathine penicillin G 1.2 million units was prescribed which was to be repeated every 3-4 weeks. Haloperidol (Nörodol®, drops) 0.25-15 mg/kg/day, carbamazepine 5-10 mg/kg/day and sodium valproate 10-40 mg/kg/day is recommended in order to control choreiform and psychiatric symptoms. Twenty-eight (84.8 %) patients were given haloperidol, 3 (9%) patients were given carbamazepine and 2 (6%) patients were give sodium valproate.

During the follow up, one patient had to be changed to carbamazepine from haloperidol (8 mg/kg/day divided into three doses) due to parkinsonism and 3 (9%) patients required the addition of carbamazepine due to chorea resistant to haloperidol. There were no adverse effects attributable to carbamazepine or valproic acid. Acute symptomatic treatments were tapered off when the symptoms disappeared and these treatments lasted for 3 months 10 days minimum, 10 months 2 days maximum, with an average of 6.8±1.1 months. Average remission period for all patients was 6.9±1.2 weeks, 6.7±0.8 weeks for 24 (72.7%) patients who used only haloperidol, 8.8 ±0.4 weeks for 3 (9%) patients who used only carbamazepine and 6.5±1.8 weeks for 2 (6%) patients who used only sodium valproate. None of the patients were given immunomodulatory treatment. The patients were followed up for 4 months at minimum and for 24 months maximum (average of 9.6±4.2 months) and there was no recurrence.

DISCUSSION

Sydenham's chorea has been investigated widely in the literature owing to its status as the major criterion for ARA, the sole neurologic criterion, and the most frequent cause of acquired movement disorders of the childhood. It is more frequent in girls who are 8-9 years old (1,2). Similarly, there was a predominance of females in our study and the average age of onset was 9 old.

Although Sydenham's chorea is usually considered self-limiting, lack of proper antibiotic prophylaxis (6). There was no recurrence during the 10 months follow up period following the remission of symptoms in 33 children who were diagnosed with Sydenham's chorea in the pediatric neurology clinic of our hospital. This is an exceptionally low incidence considering the 20-46% recurrence incidence reported in studies investigating pediatric and adult patients (7-8).

This difference can be explained by the fact that the follow up period was shorter and antibiotic prophylaxis was more meticulously controlled in our study. Cases of chorea which last for 2 years have been reported and existence of active carditis and female gender have been listed as risk factors for persistence (9). Another study has reported the duration of chorea as 4,8 weeks with prednisolone treatment and 11.7 weeks without prednisolone treatment (7). In our study, average remission duration regardless of treatment was 6.9±1.2 weeks while it was 6.7±0.8 weeks for patients (72.7%) who were given haloperidol only. Average remission period for the few patients who were given carbamazepine and valproic acid were consistent with the literature (10-13).

Neuroleptics control the chorea by inhibiting the dopaminergic activity in the basal ganglia. Pimozide and haloperidol are the most prescribed neuroleptics for this purpose and haloperidol is reported be more reliable and faster in controlling the movement disorders. However, adverse effects have been reported more frequently for haloperidol (14). Parkinsonism, dystonia, sedation and cognitive disorders are the most common side effects of haloperidol (15). Only one patient in our study had parkinsonism as a side effect of haloperidol, which disappeared following the discontinuation of the drug.

Valproic acid and carbamazepine are the most frequently prescribed antiepileptic drugs for the symptomatic treatment of the chorea (11-13). These drugs can be chosen in case of adverse effects of neuroleptics or refractoriness and various authors have stated that less negative effect on cognitive performance, lower level of sedation and decreased risk of causing additional movement disorders such as parkinsonism or dystonia can be the reason of choice for acute symptomatic treatment (10-15). In our study, carbamazepine was added to haloperidol for the treatment of refractory chorea in 3 (9%) patients, carbamazepine for 3 (9%) and sodium valproate for 2 (6%) patients was chosen as the first line of treatment due to concerns about patient and parent cooperation.

Chorea is defined as arrhythmic, rapid, involuntary, jerky, or fluid movements with low amplitude which is often observed in the distal extremities. Chorea is the main clinical finding of Sydenham's chorea (2,4) and it frequently effects the face, trunk, and extremities. Hemichorea is present in 20% of all cases (16). We aimed to classify anatomical regions based on the dominance of chorea and observed that chorea was more prominent in extremities in 36.4 %, in the whole body in 24.2% and in the form of hemichorea in 33.3% of the patients.

Emotional instability and anxiety were present in 6 % of the patients as psychiatric symptoms accompanying chorea. On the other hand, hyperactivity disorder, obsessive compulsive disorder, or depression, which are reported to more frequent in the literature, were not present (17-19). This can be explained by the fact that psychiatric symptoms are not deemed as important as the etiology and treatment of chorea and it shows that patients with Sydenham's chorea must be evaluated for neuropsychiatric involvement. Similarly, the incidence of migraine is reported to be higher in patients with Sydenham's chorea however, we did not question our patients concerning migraine in the follow up (20).

Existence of ARA diagnostic criteria in addition to elucidation of other causes of chorea are the most important parts of the diagnostic algorithm for Sydenham's chorea. Our patients were evaluated for infectious, vascular, and autoimmune causes. Carditis is reported to be present in 70% of the patients with Sydenham's chorea thus, electrocardiography and echocardiography was applied to all patients (4). The incidence of clinical and subclinical carditis accompanying Sydenham's chorea in our study was 90.9%. Neuroimaging techniques are advised in cases with atypical presentations. Cranial MRI was performed for all patients in our study despite the extra cost and the need for sedation in the pediatric patient population to detect different etiologies (vascular or infectious) and all were reported as normal.

CONCLUSION

Sydenham's chorea is a benign phenomenon which classically limits itself and a diagnosis of acute rheumatoid fever can be made by its existence alone. Antibiotic treatment/prophylaxis for the treatment and prevention of the active infection along with acute symptomatic treatment are mandatory for pediatric patients presenting with Sydenham's chorea and diagnosed with acute rheumatoid fever. Diagnosis of ARA and ruling out other reasons of chorea are the mainstay of the diagnostic algorithm. The lack of an international consensus for diagnosis and treatment makes different management algorithms in different centers relevant. Our study has some limitations such as its retrospective and cross-sectional nature in addition to some points mentioned in the discussion. Prospective multidisciplinary clinical studies which evaluate diagnosis, treatment and accompanying systemic findings are necessary.

REFERENCES

1. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015;131:1806–18.
2. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet. 2005; 366:155-68.
3. Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model

of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. Neuropsychopharmacology 2012;37:2076-87.

4. Kilic A, Unuvar E, Tatli B, Gökçe M, Omeroglu RE, Oguz F, et al. Neurologic and cardiac findings in children with Sydenham chorea. Pediatr Neurol 2007;36:159–64.
5. Dean SL, Singer HS. Treatment of Sydenham's Chorea: A Review of the Current Evidence. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY) 2017;7:456.
6. Gurkas E, Karalok ZS, Taskin BD, Aydogmus U, Guven A, Degerliyurt A, et al. Predictors of recurrence in Sydenham's chorea: Clinical observation from a single center. Brain Dev. 2016;38:827–34.
7. Walker AR, Tani LY, Thompson JA, Firt SD, Veasy LG, Bale JF. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. J Pediatr 2007;151:679–83
8. Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham chorea: implications for pathogenesis. Arch Neurol. 2004;61:1261–4.
9. Cardoso F, Vargas AP, Oliveira LD, Guerra AA, Amaral SV. Persistent Sydenham's chorea. Mov Disord 1999;14:805– 7.
10. Pena J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. Arq Neuropsiquiatr 2002;60:374–7.
11. Bashir H, Jankovic J. Treatment options for chorea. Expert Rev Neurother 2018;18:51-63
12. Daoud, AS; Zaki, M; Shakir, R; al-Saleh Q. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham's chorea. Neurology 1990;40:1140–1.
13. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, Amir J. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. Pediatr Neurol 2000;23:147–51.
14. Demiroren K, Yavuz H, Cam L, Oran B, Karaaslan SDS. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. J Child Neurol. 2007;22:550–4.
15. Teixeira AL, Cardoso F, Maia DP, Cunningham MC. Sydenham's chorea may be a risk factor for drug induced parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1350-1.
16. Cardoso F. Autoimmune choreas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:412–7.
17. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. Am J Psychiatry 1989;146:246–9.
18. Asbahr FR, Garvey MA, Snider LA, Zanetta DM, Elkis H, Swedo E.Obsessive-compulsive symptoms among patients with Sydenham chorea. Biol Psychiatry 2005;57:1073–6.
19. Hounie AG, Pauls DL, Mercadante MT, Rosário-Campos MC, Shavitt RG, de Mathis MA, et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever with and without Sydenham's chorea. J Clin Psychiatry 2004;65:994-9
20. Teixeira Jr. AL, Meira FC, Maia DP, Cunningham MC, Cardoso F. Migraine headache in patients with Sydenham's chorea. Cephalalgia 2005;25:542–4.

Çarpıntı, Göğüs Ağrısı ve Senkop Yakınması Olan Çocukların Holter Kayıtları: Tek Merkez Deneyimi

Holter Records in Children with Palpitation, Chest Pain and Syncope: Single Center Experience

Hüseyin YILMAZ, Fatih ŞAP, Muhammed GÜNEŞ, Emin ÜNAL, Mehmet Burhan OFLAZ, Tamer BAYSAL

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hastalar ve aileleri için endişe verici yakınmalardan olan çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop gibi belirtiler kalp ritim bozukluklarının habercisi olabilmektedir. Altta yatan ciddi ritim bozukluklarının tanısında elektrokardiyografi (EKG) bazen yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop yakınması ile gelen çocuk hastalarda 24 saatlik ritim Holter inceleme sonuçlarının sunulmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimize Ocak 2016 - Ocak 2018 tarihleri arasında çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop şikayeti ile başvuran 450 çocuk hastanın anamnez, fizik muayene bulguları, EKG, ekokardiyografi (EKO) ve 24 saatlik ritim Holter kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 240'ı (%53.3) kız, 210'u (%46.6) erkekti. Hastaların yaşları 3-18 yaş arasında (11.9±4.1) değişmekteydi. Şikayetlerine göre bakıldığında çarpıntı 220 (%48.8), göğüs ağrısı 170 (%37.7) ve senkop 60 (%13.1) hastada vardı. Elektrokardiyografide aritmi sıklığı %6.6 (30/450) saptanmakta iken bunlardan 9 hastada supraventriküler ektopik atım (SVE) ve 21 hastada ventriküler ekstra atım (VES) olduğu görüldü. Yapılan EKO'ların 64'ünde (%14.9) konjenital veya edinsel kalp hastalığı olduğu tespit edildi. Patolojik EKO bulguları olan 64 hastanın 18'inin (%28) 24 saatlik ritim Holter kayıtlarında aritmi vardı. 24 saatlik ritim Holter kayıtlarında toplam aritmi sıklığı %34.6 (156/450) saptandı; bunların 65'inde SVE, 84'ünde VES, üçünde supraventriküler taşikardi (SVT) ve dördünde ventriküler taşikardi (VT) görüldü. Aritmi görülme sıklığı senkoplu (%51.6) hastalarda çarpıntısı (%31.3) ve göğüs ağrısı (%32.9) olanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Sonuç: Çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop gibi yakınmalarla aritmi görülme sıklığı senkoplu hastalarda çarpıntısı ve göğüs ağrısı olanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Anahtar Sözcükler: Aritmi, Çocuk, Göğüs ağrısı, Senkop

ABSTRACT

Objective: Symptoms such as palpitations, chest pain and syncope, which are among the worrying complaints for patients and their families can be the precursor of heart rhythm disorders. Electrocardiography (ECG) is sometimes insufficient in the diagnosis of underlying serious rhythm disorders. The aim of our study was to present 24-hour Holter monitoring examination results in pediatric patients presenting with palpitations, chest pain and syncope.

Material and Methods: Anamnesis, physical examination findings, ECG, echocardiography (ECHO) and 24-hour

YILMAZ H : 0000-0002-9971-9669
ŞAP F : 0000-0001-7870-9704
GÜNEŞ M : 0000-0002-8739-4553
ÜNAL E : 0000-0002-7297-0319
OFLAZ MB : 0000-0003-1515-4654
BAYSAL T : 0000-0001-6145-1831

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. Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar etik kurulundan onay alındı (20.09.2019 tarihli 2019 / 2089 karar). Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *YILMAZ H:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. ***ŞAP F:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. ***GÜNEŞ M:*** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. ***ÜNAL E:*** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. ***OFLAZ MB:*** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ***BAYSAL T:*** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Yılmaz H, Şap F, Güneş M, Ünal E, Oflaz MB, Baysal T. Çarpıntı, Göğüs Ağrısı ve Senkop Yakınması Olan Çocukların Holter Kayıtlarının İncelenmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:192-197.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hüseyin YILMAZ
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
E-posta: hoyilmaz42@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 17.02.2020
Kabul tarihi / Accepted : 01.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 28.09.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.688288

Holter recordings of 450 children, who were admitted to our clinic between January 2016 and January 2018 with palpitations, chest pain and syncope were evaluated retrospectively.

Results: Of 450 patients included in this study, 240 (53.3%) were female and 210 (46.6%) were male. The ages of the patients ranged between 3-18 years (11.9±4.1). According to complaints of the patients, palpitation, chest pain and syncope were present in 220 (48.8%), 170 (37.7%) and 60 (13.1%) cases, respectively. When ECGs of the patients were evaluated, the frequency of arrhythmias was 6.6% (30/450): 9 patients had supraventricular ectopic beats (SVE) and 21 patients had ventricular extrasystoles (VES). Congenital or acquired heart diseases were detected with ECHO in 64 (14.9%) of the patients. Eighteen (28%) of 64 patients with pathological ECHO findings had arrhythmias. In 24-hour Holter recordings, the frequency of total arrhythmias was found to be 34.6% (156/450); SVE, VES, SVT and VT were seen in 65, 84, 3 and 4 patients, respectively. The incidence of arrhythmia was significantly higher in patients with syncope (51.6%) than palpitations (31.3%) and chest pain (32.9%).

Conclusion: In children with palpitations, chest pain and syncope, sometimes the underlying cause can not be detected clearly with history taking, physical examination and ECG. Therefore in this condition, we thought that it would be better to perform 24-hour Holter monitoring in order to avoid overlooking arrhythmias that may cause life-threatening conditions.

Key Words: Arrhythmia, Chest pain, Child, Syncope

GİRİŞ

Hastalar ve aileleri için çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop belirtileri oldukça endişe verici olduğundan çocuk acil servisine sık başvuru sebeplerindendir. Her ne kadar bu yaygın semptomlar için kalp nedenleri nadir olsa da, tanı konulmaması bazen ölümle sonuçlana Eilmektedir (1). Çocuklarda görülen aritmilerin belirti ve bulguları yaşa göre değişim gösterebilir. Bazen ciddi aritmisi olan çocuğun fizik muayene bulguları tamamen normal olabileceği gibi çarpıntı, senkop, göğüs ağrısı veya dispne gibi yakınmalarla doktora başvurabilirler (2). Kalp ritminde kısa süreli olan azalma, artma veya duraklamalar şeklindeki düzensizlikler EKG ile tespit edilemeyebilir (3). Bunun için daha uzun süreli kayıt alabilen 24 saatlik ritim Holter monitorizasyonu semptom veren veya vermeyen ritim bozukluklarını tespit edilmesinde EKG'ye göre daha üstündür (4). Çocuklarda ciddi ritim bozuklukları nadir olsa da, son zamanlarda yapılan bir prevalans çalışmasında ilkokul öğrencilerinin %1.2'inde ve ortaokul öğrencilerinin %2.3'ünde aritmi veya iletim anormalliklerinin olduğu bildirilmektedir (5). Primer kardiyak aritmilere bağlı ani ölümler diğer kardiyak sebeplere göre on kat fazla görülmektedir ve ölümler sıklıkla fiziksel aktivite veya spor karşılaşmaları esnasında olmaktadır ve bu oran yaş ile artmaktadır (6).

Bu çalışmada çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop gibi yakınmalarla polikliniğe başvuran çocuk olgularda öykü, fizik muayene ve klasik EKG incelemeleri yanında 24 saatlik ritim Holter kaydı sonuçlarının geriye dönük olarak incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop şikayetlerinden en az birisi ile başvuran 450 çocuk hasta alındı. Hasta verileri dosya kayıtlarında retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Daha önceden bilinen ritim bozukluğu tanısı olanlar ve konjenital/edinsel kalp hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Öykü, fizik muayene bulguları, EKG, EKO ve 24 saatlik ritim Holter verileri kaydedildi. Elektrokardiyografi kayıtları üç kanallı 12-derivasyonlu EKG cihazı (Nihon Cohden Cardiofax, Japan) ile elde edildi. Elektrokardiyografide; hız, PR ve QTc ölçümleri yanında patolojik veriler kaydedildi. Ekokardiyografide; klasik iki boyut ve M-mod sonuçlar ile patolojik yapısal ve fonksiyonel veriler kaydedildi. Çalışmada üç kanallı 24 saatlik ritim Holter (CardioScan II Holter analysis, USA) kayıt cihazı kullanıldı. Yirmi dört saatlik ritim Holterde; hız (minimum, maksimum ve ortalama), PR ve QTc ölçümleri ile patolojik veriler kaydedildi.

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar etik kurulundan onay alındı (20.09.2019 tarihli 2019 / 2089 karar).

İstatistiksel analiz için SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Elde edilen verilerin dağılımına bakıldıktan sonra ortalama±SD veya ortanca (minimum ve maksimum) ve yüzde olarak sonuçlar özetlendi. Çalışmada bağımsız gruplarda t testi, bağımlı gruplarda tek yönlü ANOVA testi, sayısal değerlerinin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilks testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasında farklılıkların incelenmesinde Pearson Ki kare (Pearson Chi- Square), Yates Ki kare (Continuity Correction) ve Fisher Exact testten (Fisher's Exact Test) uygun olan yöntem sonuçları verildi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 450 hastanın 240'ı (%53.3) kız ve 210'u (%46.6) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 11.9±4.1 yıl (3-18yaş)'dı. Kızların yaş ortalamaları erkeklerden anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 12.62±3.96 yıl; 11.23±4.31 yıl) ($p<0.05$). Göğüs ağrısı olan hastaların yaş ortalamaları (11.46±4.35 yıl) çarpıntı (11.46±4.35 yıl) ve senkop (13.10±3.87) şikayeti olanlarla benzerdi. Fakat senkop şikayeti olan grubun yaş ortalaması çarpıntı olanlardan istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p=0.021$)

Başvuru şikayetlerine göre bakıldığında çarpıntı %48.8 (220/450), göğüs ağrısı %37.7 (170/450) ve senkop %13.3

Tablo I: Olguların elektrokardiyografi (EKG) ve 24 saatlik ritim Holter ölçüm değerleri.

	Çarpıntı (n=220) (Ort±SD)	Göğüs ağrısı (n=170) (Ort±SD)	Senkop (n=60) (Ort±SD)
EKG Hız (/dk)	85±14.9	81.8±14.4	78.9±14.1
EKG; PR (ms)	126.9±16.9	129±19.1	127.3±20.4
EKG; QTc (ms)	393.5±21.0	395.6±22.8	391.4±24.4
Holter; Minimum Kalp hızı (/dk)	55±10	52±9	51±9
Holter; Maksimum Kalp hızı (/dk)	166±19	163±18	162±25
Holter; Ortalama Kalp hızı (/dk)	86±14	83±11	82±12
Holter; PR (ms)	132.4±14	134.8±16	134±17.3
Holter; QTc (ms)	401±16.6	403.5±17	404.3±15.3

Tablo II: Olguların muayene ve ekokardiyografi bulguları.

	Çarpıntı (n=220) (Ort±SD)	Göğüs ağrısı (n=170) (Ort±SD)	Senkop (n=60) (Ort±SD)
Yaş (Yıl)	11.4±4.3	12.2±3.9	13.1±3.8
Kalp Tepe Atımı (/dk)	83±13.8	80±11	78±12
Sistolik Tansiyon (mmHg)	104.4±8.7	105.8±7.9	106±8.2
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	65.7±6.6	67.2±6.6	67±7.6
Aorta (mm)	21.7±3.8	22.4±3.5	22.5±3.2
LA (mm)	26.2±4.5	27±4	26.8±4.4
LA/Aort	1.2±0.1	1.2±0.1	1.1±0.1
IVSd (mm)	7.3±11.5	7.6±1.4	7.6±1.3
LVPWd (mm)	7.1±1.5	7.4±1.3	7.4±1.2
LVEDd (mm)	39.2±5.9	40.8±5.2	41±5.2
LVESd (mm)	23.3±3.9	24.4±3.9	25±3.6
EF%	71±3.9	70.4±4.6	70.7±3.4
FS%	40±3.9	39.9±4	39.7±3

LA: *Sol atriyum,* ***IVSd:*** *İntraventriküler septum kalınlığı,* ***LVPWd:*** *Sol ventrikül arka duvar kalınlığı,* ***LVEDd:*** *Sol ventrikül diastol sonu genişliği,* ***LVESd****: Sol ventrikül sistol sonu genişliği,* ***EF:*** *Ejeksiyon fraksiyonu,* ***FS:*** *Kısalma fraksiyonu*

(60/450) oranında saptandı. Göğüs ağrısı, çarpıntı ve senkop şikayetleri ile gelen hastaların K/E oranları benzerdi (p=0.529). Hastaların 416'sında (%92.4) kalpte dinlemekle ek ses veya üfürüm yoktu. Oskültasyonda duyulan üfürüm yüzdeleri açısından (çarpıntı; %8.1, göğüs ağrısı; %5.8 ve senkop; %10) gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.517). Tüm hastaların periferik nabızları normal olarak alındı, ayrıca siyanoz ve ödem saptanmadı.

Elektrokardiyografi incelemelerinde QRS aksı; %97 normal, %1.1 sağ, %1.3 sol ve %0.2 kuzeybatı aks olarak saptandı. Yakınmalarına göre klasik EKG ve 24 saatlik ritim Holter ölçümleri Tablo I'de sunulmuştur. Patolojik EKG verileri; supraventriküler ektopik atım (SVE) 9 (%2) olguda ve ventriküler ekstra atım (VES) 21 (%4.6) hastada görüldü. Elektrokardiyografilerinde taşiaritmi veya bradiaritmi saptanmadı. Cinsiyetler arasında SVE görülme açısından anlamlı bir fark yok iken (p=0.893), VES erkeklerde daha sık olduğu görüldü (p=0.02). Çarpıntı ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvuranlarda EKG'de VES görülme oranı SVE'den daha fazla olduğu görüldü. Senkop şikayeti olanlarda VES görülmez iken bir olguda SVE saptandı. Elektrokardiyografide ST/T değişikliği sadece göğüs ağrısı şikayeti olan çocukların beşinde (%2.9) tespit edildi. ST/T değişikliği açısından cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktu.

Ekokardiyografi incelemelerinde olguların %14.9'unda (64/450) konjenital veya edinsel kalp hastalığı olduğu tespit edildi. Çarpıntı şikayeti olan çocukların 37'sinde (%16.8), göğüs ağrısı olanların 21'inde (%12.3) ve senkopu olanların 6'sında (%10) patolojik EKO bulguları olduğu görüldü. Patolojik EKO bulguları olan hastalarımızda klinik olarak önemli olmayan küçük septal defektler (atriyal veya ventriküler) veya hafif romatizmal/konjenital kapak hastalığı saptandı. Olguların genel özellikleri ve klasik EKO ölçümleri Tablo II'de sunulmuştur. Patolojik EKO bulguları olan 64 hastanın 18'inde (%28.1), 24 saatlik ritim Holter'de aritmi vardı.

Hastaların 24 saatlik ritim Holter'leri incelendiğinde; %34.6 (156/450) oranında aritmi olduğu belirlendi. Aritmi oranı çarpıntı ile gelen çocuklarda %31.3 (69/220), göğüs ağrısı ile gelenlerde

Tablo III: Başvuru yakınmasına göre aritmi saptanan olgular.

	Çarpıntı (n=220)	Göğüs ağrısı (n=170)	Senkop (n=60)	Toplam (n=450)
EKG; SVE (n)	4	4	1	9
EKG; VES (n)	8	13	--	21
Holter; SVE (n)	24	25	16	65
Holter; SVT (n)	3	--	--	3
Holter; VES (n)	40	30	14	84
Holter; VT (n)	2	1	1	4

SVE: *Supraventriküler ektopik atım,* ***VES:*** *Ventriküler esktrasistol,* ***SVT:*** *Supraventriküler taşikardi,* ***VT:*** *Ventriküler taşikardi*

Tablo IV: Olguların cinsiyetlerine göre başvuru şikayetleri, genel özellikleri ve anormal elektrokardiyografi(EKG)/24 saatlik ritim Holter verilerinin dağılımı.

	Kız n (%) veya ort±SD	Erkek n (%) veya ort±SD	p
Yaş (Yıl)	12.6±3.9	11.2±4.3	**<0.001**
Çarpıntı	121(55)	99(45)	0.529
Göğüs ağrısı	85(50)	85(50)	0.529
Senkop	34(56.6)	26(43.3)	0.529
EKG SVE	5(55.6)	4(44.4)	0.893
EKG VES	6(28.5)	15(71.4)	**0.020**
Holter SVE	32(49.2)	33(50.2)	0.297
Holter VES	41(48.8)	43(51.2)	0.184
Holter SVT	1(33.3)	2(66.6)	0.484
Holter VT	3(75)	1(25)	0.800
Kalp Tepe Atımı (/dk)	82±13.2	81±12.6	0.450
Sistolik Tansiyon (mmHg)	105.4±8.3	104.8±8.4	0.434
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	66.9±6.6	65.9±6.9	0.120
O_2 Saturasyonu (%)	97.8±1	97.8±1	0.519

SVE: *Supraventriküler ektopik atım,* ***VES:*** *Ventriküler esktrasistol* ***SVT:*** *Supraventriküler taşikardi,* ***VT:*** *Ventriküler taşikardi*

%32.9 (56/170) ve senkoplularda %51.6 (31/60) olarak tespit edildi. Bu üç gruptan senkop ile başvuranlarda aritmi görülme sıklığı çarpıntı ve göğüs ağrısı ile başvuranlardan anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.011).

Çarpıntısı olan olguların 24 saatlik ritim Holter'lerinde; VES %18.1 (40/220) ve SVE %10.9 (24/220) oranında, göğüs ağrısı olanlarda; VES %17.6 (30/170) ve SVE %14.7 (25/170) oranında ve senkoplularda; VES % 23.3 (14/60) ve SVE %26.6 (16/60) oranında olduğu görüldü. Çarpıntı şikayeti ile başvuran olguların üçünde (%1.3) non-sustained (kısa süreli) supraventriküler taşikardi (SVT) görülürken, göğüs ağrısı ve senkop nedeni ile başvuranlarda SVT görülmedi. Non-sustained ventriküler taşikardi (VT) her üç grupta da birer hastada görülürken, sustained (uzun süreli) VT çarpıntı şikayeti ile başvuran bir hastada tespit edildi (Tablo III). Tablo IV'te tüm hastaların verilerinin cinsiyetlere göre dağılımı görülmektedir. Erkek hastalarda EKG'de VES saptanma sıklığı kızlara göre anlamlı yüksek saptanırken, başvuru semptomları ve diğer aritmilerin dağılımı hem EKG hem holter analizinde benzer bulundu.

TARTIŞMA

Çocuklarda aritmiye bağlı klinik bulgular altta yatan ritim bozukluğuna ve başvuru sırasında hastanın yaşına bağlı olarak değişebilir. Yenidoğan ve süt çocuklarında; ciddi aritmilere sekonder konjestif kalp yetmezliği tablosu, büyük çocuklarda; çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop gibi belirtiler gözlenebilmektedir (7). Yirmi dört saatlik ritim Holter analizi yapılan 450 hastamızın başvuru şikayetlerine göre sıklık sırası; %48.8 (220/450) çarpıntı, %37.7 (170/450) göğüs ağrısı ve %13.3 (60/450) senkop şikayeti vardı. Kılıc ve ark.(8) çalışmalarında 24 saatlik ritim Holter analizi yapılan 402 hastada; %33.6 göğüs ağrısı, %22.9 çarpıntı, %7 senkop ve %31.9 asemptomatik olduklarını bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda yakınması olmayanların 24 saatlik ritim Holter kayıtları çalışmaya alınmadığı için sadece şikayeti olanlarda oran hesaplandı.

Konjenital kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler ve kardiyak cerrahi sonrası gelişen aritmiye bağlı ani ölüm vakaları bildirilmektedir. Ancak yapısal bir anomali olmayan normal kalpte de %0.02-

5 oranında iyi huyludan çok ciddi aritmilere kadar çok geniş spektrumda ritim bozuklukları görülebilmektedir (9). Amerikan Kalp Akademisi (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) 24 saatlik ritim Holter monitorizasyonu için sınıf 1 endikasyon olarak; nedeni belli olmayan senkop, presenkop ya da baş dönmesi ataklarının olması ve açıklanamamış tekrarlayan çarpıntı ataklarının bulunması olarak belirtmişlerdir (10). Çalışmamızda da bu kriterlere uygun olarak öykü, fizik muayene ve EKG ile tam olarak açıklanamayan senkop, göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayeti ile gelen hastalarda 24 saatlik ritim Holter kayıtları alınmıştır.

Çocuk yaş grubunda senkop yaygındır, 8-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin %15-25'nin erişkin yaşa geldiklerinde en az bir senkop atağı geçirdiği görülmüştür. Kız çocuklarında senkop atağı erkeklere göre biraz yüksek gözlenmektedir (11). Hallıoğlu ve ark. (12) çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop yakınması ile başvuran 302 hastada yapmış olduğu çalışmada yaş aralığını 4-17 yıl olarak belirtmişlerdir. Yirmi dört saatlik ritim Holter kayıtları yapılan senkop, göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayeti olan olgularımızın yaş ortalamaları literatürdekilerle uyumluydu. Senkop şikayeti olan grubun yaş ortalaması çarpıntısı olanlardan istatistiksel olarak yüksek saptandı (p=0.021). Göğüs ağrısı olanların yaş ortalamaları senkop ve çarpıntı şikayeti olanlarla benzerdi. Levine'in (13) senkop şikayeti olan 60 olguyu içeren bir çalışmada Kız/Erkek (K/E) oranını 1.2 ve yaş ortalamasını ise 13.5±3 yıl olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda geliş şikayetlerine göre K/E oranı 1.14 olup önceki çalışmalarla benzer olduğu görüldü.

Hegazy ve ark. (14) senkop şikayeti olan 1319 hastada yapmış olduğu çalışmada EKO yapılan hastaların 14 tanesinde (%13.2) patolojik EKO bulguları saptamışlardır. Karamanlı ve ark. (15) çarpıntı şikayeti ile gelen olgularda yapmış olduğu çalışmada 364 hastadan 86'sında (%23.6) EKO'da patoloji tespit etmişler ve bu 86 hastanın 5'inde EKG'de ve 28'inde 24 saatlik ritim Holter'de aritmi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamıza daha önce bilinen kalp hastalığı olmayan hastalar alınmasına rağmen 450 hastamızın 64'ünde (%14.2) EKO ile konjenital veya edinsel kalp hastalığı olduğu tespit edildi, ayrıca bu 64 hastanın 37'sinde çarpıntı, 21'inde göğüs ağrısı ve 6'sında senkop yakınması vardı. Patolojik EKO bulguları olan hastalarımızın %7.8'inde (5/64) EKG'de ve % 28.1'inde (18/64) 24 saatlik ritim Holter'de aritmi sapandı. Ancak patolojik EKO bulguları olan hastalarımızda küçük septal defektler (atriyal veya ventriküler) veya hafif romatizmal/konjenital kapak hastalığı gibi klinik olarak önemli olmayan kalp problemleri saptandı. Bu nedenle patolojik EKO bulguları ile saptanan aritmiler arasında herhangi bir bağlantı kurulamadı.

Elektrokardiyografi çocuk hastalarda kısa süren veya aralıklı ortaya çıkan aritmileri belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle 24 saatlik Holter monitorizasyonu aritmiyi tespit etmede ve ritim bozukluğunun başlangıç, bitiş ve süresini değerlendirmede EKG'ye göre daha üstündür (4, 16). Çalışmamızda tüm hastaların EKG'lerinde aritmi sıklığı %6.6 (30/450) iken 24 saatlik ritim Holter kayıtlarında bu oran %34.6 (156/450) olarak tespit edildi. Elektrokardiyografi kayıtları normal olan 420 hastanın 134'ünde 24 saatlik ritim Holter'de aritmi tespit edildi. Yirmi iki hastamızda hem EKG'de hem de 24 saatlik ritim Holter'de aritmi olduğu görüldü. Karamanlı ve ark.(15) yaptığı çalışmada elektrokardiyografiyle hastaların %11.5'inde (n:42) disritmi belirlemişler ve EKG'si normal olan 322 hastanın ise 84'ünde (%26.1) 24 saatlik ritim Holter kayıtlarında aritmi saptamışlardır. Çalışmamızda EKG'lerde ciddi bir aritmi görülmedi, ancak aritmi görülen EKG'lerin %30'unda (9/30) SVE ve %70'inde (21/30) de VES olduğu görüldü. Sonuçlarımızın literatür verilerini destekler nitelikte olduğu görüldü.

Çarpıntı kardiyak aritmilerin en yaygın doktora başvuru sebeplerinden olup, kardiyoloji doktorlarının ayırıcı tanıda zorlandığı şikayetlerdendir. Çarpıntının nedeni iyi huylu olabileceği gibi hayatı tehdit eden aritmiler de olabilir (14). Senkop veya egzersizle ilişkili çarpıntı, hipertrofik kardiyomiyopati veya uzun QT sendromu gibi altta yatan ciddi kalp hastalıkları ile ilgili olabilir. Çarpıntı şikayeti ile başvuran pediatrik hastaların %5.7-35'ine 24 saatlik ritim Holter ile tanı konulabilmektedir (14,17). Hallıoğlu ve ark. (12) yapmış olduğu çalışmada, çarpıntıda %37.1 oranında aritmi tespit etmişlerdir. Karamanlı ve ark. (15) çalışmalarında çarpıntı ile gelen hastaların %33'ünde (%7.1 ciddi ve %25.9 önemsiz ritim bozukluğu) aritmi olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada en sık SVE ve ikinci sıklıkta VES olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda çarpıntı şikayeti olan hastaların %31.3'ünde (69/220) 24 saatlik ritim Holter kayıtlarında aritmi tespit edildi. Aritmiler genel anlamda iyi huylu (VES, SVE) olmalarına rağmen üç hastada non-sustained (kısa süreli) SVT görülürken, bir hastada non-sustained VT ve yine bir hastada sustained (uzun süreli) VT görüldü. Çarpıntı şikayeti ile gelen olgularımızda görülen ritim bozuklukları önceki çalışmalarla benzer saptandı.

Göğüs ağrısı ile çocuk acil servise başvuruların %0.5-5'nin kardiyak sebeplere bağlı olduğu belirtilmektedir (18). Ekstra atımlar göğüste bir rahatsızlık hissi oluşturabilir ve bu da çocuklar tarafından ağrı olarak tanımlanabilir. Aynı zamanda aritmiler de neden oldukları iskemi sonucunda göğüs ağrısı oluşturabilirler (18,19). Akut başlangıçlı, egzersizle ortaya çıkan, uykudan uyandıran, solunum sıkıntısı, çarpıntı, baş dönmesi, presenkop ve senkopun eşlik ettiği göğüs ağrıları kardiyak etkenler açısından uyarıcı olmalıdır (20). Hallıoğlu ve ark. (12) yapmış olduğu çalışmada göğüs ağrısında aritmi sıklığını %23.5 olarak tespit etmişlerdir. Kervancıoğlu ve ark. (19) göğüs ağrısı ile başvuran hastaların 24 saatlik ritim Holter monitorizasyonunda; üç hastada sık SVE, iki hastada sinüs taşikardisi, bir hastada ventriküler taşikardi ve bir hastada da sık tekli VES saptamışlardır. Çalışmamızda göğüs ağrısı ile gelen hastalarda 24 saatlik ritim Holter'de aritmi sıklığı %32.9'du (56/170); en sık VES tespit edilirken bir hastada non-sustained VT saptandı. Senkop geçiren erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda 24 saatlik ritim Holter'in tanı değerinin %4-8.6 olduğu belirtilmektedir. Çocuklarda bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların

kısıtlı sayıda olduğu bildirilmektedir (14,21). Genel olarak senkop nedenlerinin sadece %2-6'sı kardiyak kökenlidir. Nadir olmasına rağmen, pediatrik senkopun kardiyak nedenleri hayati tehlike oluşturabilir (11). Hegazy ve ark.(14) kardiyak nedene bağlı senkop oranını %11.5 ve aritmi oranını da %5.5 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda 60 senkoplu hastanın 31'inde (%51.6) aritmi tespit edildi. Senkoplu hastalarda saptadığımız aritmiler genel olarak VES ve SVE olduğu görülmekle beraber bir hastada non-sustained VT saptandı. Ne varki VT dışındaki aritmilerin senkop ile ilişkili olmadıkları düşünüldü. Çarpıntı ve göğüs ağrısı ile başvuranlarda aritmi görülme sıklığı benzer iken senkop şikayeti olanlarda her iki guruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.011).

Sonuç olarak; çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop yakınması ile başvuran çocuklarda ritim düzensizliklerini tespit etmede literatürde olduğu gibi 24 saatlik ritim Holter monitörizasyonun klasik EKG'ye göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Dahası EKG ile tespit edilen aritmilerin klinik olarak önemi olmayan aritmiler olduğu görülürken 24 saatlik ritim Holter'de klinik olarak önemsiz ritim düzensizlikleri yanında üç hastada SVT ve dört hastada VT olduğu saptanmıştır. Yakınması olan hastalardan alınan anamnez, yapılan fizik muayene ve EKG incelemeleri ile nedeni tam olarak açıklayamıyorsak veya ciddi bir aritmi olabileceğinden şüpheleniyorsak 24 saatlik ritim Holter monitörizasyonu yapılmasının istenmeyen sonuçlarla karşılaşılmaması için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Patel S, Yazdi F, Perez M. Management of Pediatric Chest Pain, Palpitations, Syncope, and Murmur Presenting to the Emergency Department. Clinical Pediatric Emergency Medicine 2018;19:328-38.
2. Premkumar S, Premkumar S, Sangaralingam T. Clinical Profile of Cardiac Arrhythmias in Children Attending the Out Patient Department of a Tertiary Paediatric Care Centre in Chennai. J Clin Diagn Res 2016;10:6-8.
3. Yiğit F. Ambulatuar Elektrokardiyografik Kayıt. Türk Disritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi 2007;5:109-23.
4. Alexander ME, Berul CI. Ventricular arrhythmias: when to worry. Pediatr Cardiol 2000;21:532-41.
5. Niwa K, Warita N, Sunami Y, Shimura A, Tateno T, Sugita K.Prevalence of arrhythmias and conduction disturbances in large population-based samples of children. Cardiol Young 2004;14:68-74.
6. Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C. Sudden death in children and adolescents. Heart 2000;83:410-3.
7. Sekar RP. Epidemiology of Arrhythmias in Children. Indian Pacing Electrophysiol J 2008;8:8-13.
8. Kılıç Z, Karataş Z, Uçar B. Çocuklarda Retrospektif Üç Yıllık Holter Monitorizyonu Deneyimi. Yeni Tıp Dergisi 2012;29:95-9.
9. Clausen H. Theophilus T, Jackno K, Babl FE. Paediatric arrhythmias in the emergency department. Emerg Med J 2012;29:732-7.
10. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). Circulation 2003;108:909-1871.
11. Black KD, Seslar SP, Woodward GA. Cardiogenic Causes of Pediatric Syncope. Clinical Pediatric Emergency Medicine 2011;12:266-77.
12. Hallıoğlu O, Giray D, Karpuz D, Özyurt A. Çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop yakınmalı çocuklarda Holter monitorizasyon sonuçları: Sekiz yıllık deneyim. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi 2017;10:82-7.
13. Levine MM. Neurally mediated syncope in children: Results of tilt testing, treatment and longterm follow-up. Pediatr Cardiol 1999;20:331–5.
14. Hegazy RA, Ltfy WN. The value of Holter monitoring in the assessment of pediatric patients. Indian Pacing Electrophysiol J 2007;7:204-14.
15. Karamanlı G, Kibar Gül AE, Azak E, Gürsu HA, Çetin İl. Çocukluk Çağında Çarpıntı Yakınması ile Başvuran Hastalarda Ritim Holter Monitorizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi; Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2020:1-8 (Basım aşamasında) DOI:10.12956/tchd.524017.
16. Kennedy H. Use of long-term (Holter) Electrocardiographic recordings. In: Zipes D, Jalife J (eds). Cardiac Electrophysiology from cell to bedside. 3rd ed. WB. Saunders; 2000:717–30.
17. Ruby F, River RF, Chambers P, Ceresnak RS. Evaluation of Children With Palpitations. Clinical Pediatric Emergency Medicine 2011;12:278-88.
18. Drossner DM, Hirsh DA, Sturm JJ, Mahle WT, Goo DJ, Massey R, et al. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain. Am J Emerg Med 2011;29:632-48.
19. Park MG. Child with chestpain. In: Park MK. (ed). Pediatric Cardiology for Practitioners, 6th ed. Philadelphia: Elseviers Saunders 2014:505-15.
20. Kervancıoğlu M, Devecioğlu C, Okur N. Çocuk Kardiyolojisi Polikliniğine Göğüs Ağrısı Yakınmasıyla Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2005;32:196-200.
21. Uysal F, Bostan ÖM, Çetinkaya F, Deniz T, Çil E. Çocuklarda Senkop: Ritim Holter Monitörizasyonu Gerekli mi? Güncel Pediatri Dergisi 2016;14:124-8.

İdiyopatik Epilepsi Tanılı Çocuk Hastalarda Antiepileptik Tedavi Kesimi Sonrası Nöbet Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri

Risk Factors For Seizure Recurrence After Antiepileptic Drug Withdrawal in Children with Idiopathic Epilepy

Aysel TAKTAK[1], Mehpare ÖZKAN[2], Pelin ZORLU[3]

[1]Mustafa Kemal Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Hatay, Türkiye
[2]Medical Park, Pendik Hastanesi, İstanbul Çocuk Nörolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye
[3]SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı idiyopatik epilepsi tanılı çocuklarda antiepileptik tedavi kesimi sonrası nöbet tekrarına etki eden risk faktörlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: En az 24 ay antiepileptik tedavi alan, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalografi sonuçları normal olan hastaların ilaç tedavisi 4-6 aylık süreçte azaltılarak kesilmiştir. Tedavi kesimi sonrası nöbeti tekrarlayan 72 hasta relaps grubunu, nöbeti tekrar etmeyen 82 hasta ise remisyon grubunu oluşturmuştur.

Bulgular: Hastaların tanı yaşı ve tedavi başlanması sonrasında nöbet kontrol sürelerinin relaps üzerine etki eden risk faktörleri olduğu görülmüştür. Relaps grubundaki hastaların %95.9'unda nöbet tekrarının ilk 2 yıl içerisinde geliştiği belirlenmiştir.

Sonuç: Tedavi başlanmasından sonra nöbet kontrol süresi 3 ay ve üzerinde olan hastalarda ilaç kesim sonrası tekrarlama riski daha yüksektir. Ayrıca epilepsi tanı yaşı 12 ve üzerinde olan hastalarda da tekrarlama riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte antiepileptik tedavisi kesilen tüm hastalarda 2 yıl yakın takip önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, Nöbet, Tedavi kesimi

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to evaluate the risk factors on seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal in children with idiopathic epilepsy.

Material and Methods: The treatment is withdrawn within 4-6 months in all patients who had normal magnetic resonance imaging and electroencephalogram results on at least 24 months of antiepileptic drug treatment. After drug withdrawal 72 patients had seizure recurrence in whom labeled as relapse group. Eighty-two patients had no seizure recurrence are labeled as remission group.

Results: The age of diagnosis with epilepsy and remission time were observed as risk factors on seizure recurrence. It is determined that after drug withdrawal seizure recurrence is occurred within the first 2 years of follow-up in 95,9 % of the relapse group's patients.

Conclusion: In patients, who had more than 3 months of seizure remission time have more seizure recurrence risk after drug withdrawal. Furthermore, it is observed that in patients older than 12 years old the risk of recurrence is higher. Besides, we suggest 2 years of close follow-up in all patients whose antiepileptic drug is withdrawn.

Key Words: Epilepsy, Seizure, Drug withdrawal

TAKTAK A : 0000-0001-7724-9160
ÖZKAN M : 0000-0003-0896-8799
ZORLU P : 0000-0002-3027-231X

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

Etik Kurul Onayı / *Ethics Committee Approval*: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TUEK kurulundan onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / *Contribution of the Authors*: *TAKTAK A:* Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. ***ÖZKAN M:*** 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. ***ZORLU P:*** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek.

Atıf yazım şekli / *How to cite* : Taktak A, Özkan M, Zorlu P. İdiyopatik Epilepsi Tanılı Çocuk Hastalarda Antiepileptik Tedavi Kesimi Sonrası Nöbet Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:198-202.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aysel TAKTAK
Mustafa Kemal Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Hatay, Türkiye
E-posta: aysel.taktak@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 27.07.2020
Kabul tarihi / Accepted : 30.09.2020
Elektronik yayın tarihi : 20.01.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.773401

GİRİŞ

Epilepsi çocukluk çağında sık görülen bir nörolojik bozukluktur. Hastalığın tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ), nöbet kontrolünü sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır, ancak bu ilaçların kronik kullanımında yan etki görülme olasılığının artması ve çocukluk çağı epilepsilerinde remisyonun mümkün olmasından dolayı, uygun zamanda tedavi sonlandırılmalıdır (1). Antiepileptik tedavi kesimi planlanan hastalarda, nöbetin başlama yaşı, nöbet tipi ve sıklığı, aile öyküsü, eşlik eden nörolojik defisit, elektroensefalografi (EEG) bulguları değerlendirilerek, nöbetsiz geçen 2 yıllık dönemi takiben tedavi kesimi düşünülebilir (2). Antiepileptik ilaç kesimini takip eden ilk 6 aylık dönem nöbet tekrarı açısından riskli olup, AEİ kesilmesini takiben nöbet tekrar oranları çeşitli çalışmalarda %11-52 arasında değişmektedir. İntrakraniyal organik patoloji, epileptik sendromlar, mental ve/veya motor retardasyon, EEG anormalliği gibi durumlarda tedavi kesimi sonrası nöbet tekrarı riski yüksektir (3,4).

Bu çalışma, altta yatan nörolojik anormalliği olmayan, kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olan, nöbetsiz 24 aylık periyodu gözlenmiş ve kademeli olarak AEİ tedavisi kesilmiş idiyopatik epilepsili çocuk hastalarda nöbet tekrarına neden olan risk faktörlerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Nöroloji kliniğinde Ocak 2005-Ocak 2010 yılları arasında idiyopatik epilepsi tanısıyla izlenen, 12-48 ay AEİ kullanıp, tedavisi kademeli olarak 4-6 ay içerisinde kesilen ve ilaç kesim sonrası nöbeti tekrarlayan 72 idiyopatik epilepsi hastası ve kontrol grubu olarak AEİ tedavisi kesilerek nöbeti tekrar etmeyen 82 idiyopatik epilepsi hastası dahil edilmiştir. Çalışma için, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TUEK kurulundan onay alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara epilepsi tanıları takip eden nörolog tarafından klinik belirtiler, EEG ve MRG bulgularına dayanarak Uluslararası Epilepsi Sınıflamasına göre konmuştur (5). Çalışmaya alınma kriterleri 1. Uluslararası Epilepsi Sınıflamasına göre epilepsi tanısının konulmuş olması, 2. Hastaların 1-18 yaş arasında olması, 3. Kraniyal MRG anormalliği bulunmaması, 4. Bazal metabolik testlerin normal olması, 5. Nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanmamış olması, 6. AEİ tedavisinin kesim aşamasında veya kesilmiş olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri, 1. Major kraniyal MRG anormalliği bulunması, 2. Bazal metabolik testlerde anormallik saptanması, 3. Nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanması, 4. Hasta dosyasında eksik bilgiler olması, olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan 72 hasta, relaps grubunu oluştururken, 82 hasta remisyon grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından tanı yaşı, cinsiyet, semiyolojik nöbet tipi, tedavide kullanılan AEİ, çoklu AEİ kullanımı, tedavi başlanmasını takiben nöbetlerin kontrol altına alınma süresi, tedavi süresi, planlanan kademeli ilaç kesim süresi, hastaların tanı anındaki EEG'leri, tedavi kesim EEG'leri not edildi. Nöbeti tekrar eden grupta ek olarak nöbetin ilaç kesimini takiben kaç ay sonra tekrarladığı, nöbet tekrar EEG'leri kaydedildi.

Nöbet tipi; Parsiyel nöbet (basit parsiyel ve kompleks parsiyel nöbet), jeneralize nöbet (jeneralize tonik-klonik nöbet, jeneralize tonik nöbet, atonik nöbet ve absans nöbet) grupları olmak üzere klinik olarak sınıflandırıldı.

Nöbetlerin kontrol altına alınma süresi; hastanın AEİ tedavisinin başlaması ve klinik olarak nöbet görülmemesine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Tüm hastaların tanı EEG'leri, tedavi kesim EEG'leri ve nöbet tekrar EEG'leri Nöroloji Kliniği EEG Laboratuarında çekildi. EEG'ler uluslararası 10-20 sistemli, saçlı deriye yerleştirilen metal elektrotlar ile bipolar montajda 18 kanallı dijital EEG cihazı ile uyku ve uyanıklık dönemlerini içeren en az 30 dakika süre ile kayıt alınacak şekilde çekildi.

EEG çekimi sırasında koopere olabilen tüm hastalara 3 dakika hiperventilasyon yaptırıldı, fotik uyaran verildi ve göz açıp kapatma uygulatıldı.

EEG bulguları; normal, jeneralize, fokal olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (statistical package of social sciences' Inc, Chicago IL for Windows) 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Atak gelişimi üzerinde etkili olabilecek olası tüm faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle değerlendirildi. Çoklu anti epileptik kullanımının etkisi ise Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Atak geçiren grup ile atak geçirmeyen grubu ayırt etmede en fazla belirleyici olan risk faktörleri ise Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile araştırıldı. Gruplar arasında takip süreleri yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi.

BULGULAR

Bu çalışmada idiyopatik epilepsi tanısıyla izlenen ve takibinde tedavisi uygun şekilde kesilen toplam 154 hasta değerlendirildi. İlaç kesimi sonrası nöbet tekrarı görülen 72 hasta relaps grubunu, nöbet tekrarı görülmeyen 82 hasta ise remisyon grubunu oluşturdu.

Tablo I: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken	Tüm Hastalar (n=154)	Relaps Grubu (n=72)	Remisyon Grubu (n=82)	p
Cinsiyet (Kız/Erkek)	80/72	40/32	40/42	0.360
Başlangıç Yaşı (yıl)	11.4 ± 4.2	13.9 ± 3.9	10.2 ± 4.1	0.000
Nöbetlerin kontrol altına alınma süresi (ay)	2.2 ± 2.9	3 ± 3.1	1.5 ± 0.6	0.012
Çoklu AEİ Kullanımı	3	3	-	-
Tedavi Süresi (ay)	29 ± 6.9	29.8 ± 8.6	28.2 ± 5	>0.05
Tanı EEG				>0.05
Normal (%)	47.7	43	52	
Jeneralize Epileptik Bozukluk (%)	26.5	31.9	21.9	
Fokal Epileptik Bozukluk (%)	25.8	25.1	26.1	
Relaps EEG				
Normal (%)	-	76.4	-	
Jeneralize Epileptik Bozukluk (%)	-	15.3	-	
Fokal Epileptik Bozukluk (%)	-	8.3	-	

Çalışmaya alınan 154 hastanın %48'i erkek, %52'si kız hastaydı. Relaps grubunda 40 kız, 32 erkek hasta, remisyon grubunda ise 40 kız, 42 erkek hasta bulunmaktaydı, cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.36). Çalışmaya alınan tüm hastaların epilepsi başlangıç yaşı ortalaması 11.4±4.2 yıl (1-18 yıl)'dı. Relaps grubunda yaş ortalaması 13.9±3.9 yıl iken remisyon grubunda 10.2±4.1 yıldı, relaps grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0.000). Hasta tanı yaşının her 1 aylık artışında relaps riskinin 1.17 kat arttığı görüldü (IR=0.071-1.273). Relaps ve remisyon grupları nöbet tipi açısından değerlendirilirken, nöbetler jeneralize ve fokal olarak iki grupta toplandı, gruplar arasında nöbet tipi açısından fark görülmedi.

Çalışmaya alınan 154 hastanın 3'ünde çoklu AEİ kullanımı mevcuttu, bu 3 hastada nöbet kontrolü iki AEİ ile sağlanmış olup süreç içerisinde ilaçları kademeli olarak kesildi. Relaps ve remisyon gruplarında çoklu AEİ kullanımı açısından fark yoktu. Hasta grupları tedavi süresi ve tedavi kesim süresi bakımından değerlendirildiğinde, istatistiksel fark görülmedi.

Antiepileptik tedavi başlanmasını takiben nöbet kontrol süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, relaps grubunda nöbet kontrolünün ortalama 3±3.1 ayda sağlandığı, remisyon grubunda ise 1.5±0.6 ayda sağlandığı gözlendi. Nöbetlerin kontrol altına alınma süreleri açısından gruplar arasında fark gösterildi (p=0.012), ayrıca nöbet kontrolünün sağlanmasında her 1 aylık gecikme rekürrens üzerinde 1.38 kat risk artışına neden olmaktaydı (IR= 1.071-1.724).

Hastaların tanı anındaki ve tedavi kesim EEG özellikleri karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi.

Relaps grubunu oluşturan 72 hasta tedavi kesim süreci veya tedavi kesimi sonrasında nöbetsiz dönemi takiben nöbet geçirmiştir. Bu grup kendi içinde değerlendirildiğinde nöbet tekrar süresi ortalama 9.9±8.8 ay (1-48 ay) olarak bulunmuştur. Hastalarda nöbet tekrarının özellikle 0-6. aylar ve 7-12. aylarda meydana geldiği gözlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Özellikle epilepsi tanılı çocuklarda, AEİ ile remisyon sağlanması ve nöbetsiz 2 yıllık dönem sonrası tedavinin kademeli olarak kesilmesi hasta özelinde değerlendirilerek gündeme gelmelidir (6). İlaç kesimini takiben nöbet tekrarı riski ve nöbetin tekrarına dair risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, çalışmaya konu edilen hasta gruplarının heterojenitesine de bağlı olarak farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Çalışmalar değerlendirildiğinde epilepsi tedavisinde AEİ'lerin kesilmesini takiben relaps oranı %11-52 arasında değişmektedir (2,7-10). Tedavi kesimi sonrası nöbet tekrarına cinsiyetin etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda karşıt sonuçlar mevcuttur, cinsiyetin relaps üzerinde etkisi olduğunu belirten çalışmalarda kız cinsiyet, relaps riskini arttıran bir faktör olarak belirlenmiştir, ancak Çeleğen ve ark. (14) başta olmak üzere benzer birçok çalışmada ise, çalışmamızla uyumlu olarak cinsiyet relaps üzerinde etkili bir faktör olarak belirlenmemiştir (11-13).

Epilepsi başlangıç yaşının ve ilaç kesim yaşının relaps üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda da benzer şekilde karşıt sonuçlar ortaya konulmuştur. Çeleğen ve ark. (14) epilepsi başlangıç yaşı ile relaps arasında anlamlı ilişki olmadığını saptamıştır, Pavloviç ve ark. ise epilepsi tanı yaşı ve ilaç kesim yaşının relaps riski ile ilişkisini göstermiştir, bu çalışmaya göre hem tanı hem ilaç kesim yaşı 10 yaşın altında olanlarda relaps riski 10-15 yaş arasında olan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (15). Shinnar ve ark. (16) yaptığı bir çalışmada ise tedavi kesimi sonrası relaps gelişen hastaların yaş ortalaması 6.9 yıl iken remisyon grubunun yaş ortalaması 4.3 yıl olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmamızda, çalışmaya alınan

hastaların tanı yaş ortalaması 11.4±4.2 yıldı, yaş ortalamasının hâlihazırda yüksek olması, çalışmaya erken yaşlarda bulgu veren ve relaps riski yüksek olan semptomatik epilepsilerin alınmamış olması sonuçlarımızı etkileyen değişkenler olarak düşünüldü (17). Bununla birlikte çalışmamızda relaps grubunda yaş ortalamasının remisyon grubundan daha yüksek bulunması tekrar riski daha yüksek olan jüvenil miyoklonik epilepsi ve jüvenil absans epilepsilerin daha ileri yaş gruplarında görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (11-13).

Çoklu AEİ kullanımı olan hastalarda tedavi kesimi sonrası relaps riskini de değerlendiren güncel çalışmalardan biri olan Tang ve ark.'nın (9) çalışmasında, 2 ya da daha fazla AEİ kullanan hastalarda relaps riski 2.53 kat fazla olarak bulunmuştur, çoklu ilaç kullanan hastalarda ilaç kesimi sonrası relaps riskinin yüksek olduğu literatürdeki pek çok çalışmayla da desteklenen bir sonuçtur (18). Çalışmamızda 154 hastanın 3'ü çoklu AEİ almaktaydı, bu 3 hasta relaps grubunda olup 2 AEİ kullanmaktaydı, relaps ve remisyon gruplarında rekürrens açısından anlamlı fark görülmemesi hasta sayısının yetersizliği ile ilişkilendirildi. Çalışmaya alınan 154 hasta değerlendirildiğinde ortalama tedavi süresi 29±6,9 aydı, relaps ve remisyon gruplarında ortalama tedavi süresi açısından anlamlı fark görülmedi. Pavlovic ve ark. (15) yaptığı çalışmada <4.5 yıl AEİ tedavisi alan hastalar 4.5 yıldan uzun AEİ alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Çeleğen ve ark. (14) çalışmasında ise AEİ tedavisi 2 yılın üzerinde olan hastalarda relaps sıklığının azaldığı görülmüştür. Çalışma grubumuzdaki tüm hastalarda AEİ tedavisi 2 yıla tamamlanmış olup, 2 hasta tedavisini kendi isteğiyle 12. ayda kesmiştir. Relaps ve remisyon grupları değerlendirildiğinde tedavi süresinin relaps üzerinde etkisi görülmemiştir (14,15). Çalışmamızda AEİ başlanmasını takiben nöbetlerin kontrol altına alınma süresi, relaps grubunda 3±4.1 ay, remisyon grubunda ise 1.5±0.6 ay olarak bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012). AEİ başlanmasını takiben nöbetlerin kontrol altına alınmasında geçen sürede her 1 aylık gecikme relaps riskini 1.3 kat arttırmaktaydı (IR=1.071-1.724). Ancak belirgin biçimde homojen ve benzer olan hasta gruplarımızda hangi faktörlerin ilaç başlanması sonrası kontrol süresine etkili olabileceğini belirleyemedik. Arts ve ark. (19) 146 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi başlanmasını takiben nöbet kontrol süresinin rekürrens üzerinde risk faktörü olduğunu belirtir sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte Tang ve ark.'nın (9) AEİ tedavisi ile 2 yıldır nöbetsiz olan 292 çocuk ve erişkin hasta ile yaptığı çalışmada nöbet kontrol süresi relaps üzerine bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir. Daha önce de belirtildiği gibi benzer çalışmalarda elde edilen karşıt sonuçlar çalışmaya alınan hasta gruplarıyla ilişkili olup, Tang ve ark.'nın (9) çalışmasında erişkin yaş grubunun da bulunması çalışmamızla uyumsuz sonuçlarını açıklayabilir.

Çalışmamızda AEİ kesimi sonrası nöbeti tekrarlayan 72 hasta kendi içerisinde değerlendirildiğinde, hastaların %37.5'i ilk 6 ayda, %76.4'ü ilk yıl içerisinde %95.9'u ise ilk 2 yıl içerisinde tekrar nöbet geçirdi. Çalışmamızın sonuçları ilaç kesimi sonrası relaps açısından özellikle ilk 6 ay olmak üzere, hemen tüm relapsların ilk 2 yıl içerisinde görüldüğünü belirten birçok çalışma ile uyumluydu (15,20). Relaps grubunda yer alan 72 hastanın tanı ve nöbet tekrarı EEG'leri karşılaştırıldığında, tanı EEG bulguları; %43 normal, %26 fokal epileptik bozukluk, %31 jeneralize epileptik bozukluk göstermekteydi. Relaps EEG bulguları ise; %55 normal, %15 fokal epileptik bozukluk, %30 jeneralize epileptik bozukluk ile uyumluydu. Relaps grubundaki hastalarda tanı ve relaps EEG bulguları anlamlı değişiklik göstermemekteydi.

Epilepsi hastası çocuklarda ilaç kesimi sonrası relaps üzerine risk faktörlerini belirlemeye yönelik pek çok çalışmada, semptomatik epilepsilerde, altta yatan mental ve/veya motor retardasyonda, anormal kraniyal MRG bulguları bulunan hastalarda AEİ kesim sonrası nöbet tekrarı konusunda risk artışı olduğu bilinmektedir. İdiyopatik epilepsilerde ise risk faktörlerinin daha belirsiz olduğu görülmektedir. Çalışmamızda iki yıl nöbetsiz dönemi görülen, kraniyal MRG ve EEG bulguları normal olan idiyopatik epilepsi hastalarının AEİ tedavileri 4-6 aylık süre içerisinde kademeli olarak azaltılarak kesilmiştir. Çalışmamızda 12 yaş üzerinde tanı alan hastalarda, AEİ başlanmasını takiben 3 aydan uzun sürede remisyona giren hastalarda relaps riskinin arttığını gözlemledik. Antiepileptik ilaç tedavisi kesilen hastalarda özellikle ilk 6 ay daha riskli olmakla birlikte tedavi kesim sonrası ilk 2 yıl yakın takip gerekmektedir. Bununla birlikte idiyopatik epilepsilerde ilaç kesimi sonrasında relaps üzerine risk faktörlerini belirlemeye yönelik, geniş hasta popülasyonu, olası diğer risk faktörlerini de içine alan daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Swaiman KS, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology Principles and Practice. New York: Mosby Press 2005:989-1181.
2. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O'dell CRN, Alemany M, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. Ann Neurol 1994;35:534-45.
3. Ramoz-lizana J, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P, Cassinello-Garcia E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. European J Pediatric Neurology 2010;14:116-24.
4. Silliapaa M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-freepatients: a long term population – based study of childhood onset epilepsy. Epilepy&behavior 2006;8:713-19.
5. Commission on Classification and Terminology of the international League Aganist Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389-99.
6. Callaghan N, Garret A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of sczíures for two years: A prospective study. N Engl J Med 1988;318:942-46.
7. Ölmez A, Arslan U, Turanlı G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. Seizure 2009;18:251-56.

8. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, Morgese G, Chiarelli F. Risk factors for recurrence of epilepsy and withdrawal of antiepileptic therapy: a practical approach. Ann Med 2013;35: 207–15.
9. ang X, Yu P, Ding D, Ge Y, Shi Y, Wang P, et al. Risk factors for seizurere occurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years. PloS One 2017;12:e0181710.
10. Karalok ZS, Guven A, Öztürk Z, Gürkaş E. Risk Factors for Recurrence after Withdrawal in Childhood Epilepsy. Brain Dev 2020;42:35-40.
11. So NK. Recurrence, remission, and relapse of seizures. Clev Clin J Med 1993;60:439-44.
12. Kudo T, Nishida T, Yagi K. Discontinuation and duration of antiepileptic drug therapy: a retrospective study of factors for specific epileptic syndromes. Epilepsia 2004;45:26-32.
13. Morteni IL, StavemK, Gjerstad L. Predictors for recurrence of epileptic seizures in a general epilepsy population. Seizure 1999;8:476-9.
14. Çeleğen M, Yılmaz Ü, Gürbüz G, Çeleğen K, Ünalp A. Antiepileptik Tedavinin Kesilmesinden Sonra Nöbet Yinelemesini Etkileyen Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi 2015;5:109-14.
15. Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. Seizure 2011;20:520-5.
16. S. Shinnar. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. J Child Neurol 2002;17:4-17.
17. V. Gross-Tsur, S. Shinnar. Discontinuing antiepileptic drug treatment. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, MD 1996:799-807.
18. Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, Pisani F, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia 2013;54:2–12.
19. Arts Whm, Visser Lh, Loonen Mcb, Tjiam At, Stroink H, Stuurman Pm et al. Followup 146 childeren with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. Epilepsia1998;29:244-50.
20. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, Duro´n RD, Bailey JN, Lo´pez-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy sub syndromes: family studies and long-term follow-up. Brain 2006;129:269-80.

Our Newborn Hearing Screening Results of Infants with Congenital Hypothyroidism

Konjenital Hipotiroidili Bebeklerde Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımız

Abitter YUCEL[1], Cuneyt UGUR[2]

[1]University of Health Sciences Turkey, Konya Health Application and Research Center, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Konya, Turkey
[2]University of Health Sciences Turkey, Konya Health Application and Research Center, Department of Pediatrics, Konya, Turkey

ABSTRACT

Objective: We aimed to reveal newborn hearing screening test results and risk factors of babies diagnosed with congenital hypothyroidism (CH) in our hospital.

Material and Methods: The files of the newborns who were evaluated within the scope of the national newborn screening program between January and December 2019 were retrospectively reviewed. Risk factors were evaluated by comparing newborn hearing screening test results of babies with CH and euthyroid control groups.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of demographic and pregnancy datas. There was no significant difference between the CH and control groups in terms of the rate of failed/passed patients from the hearing screening tests. Patients with thyroid hypoplasia at CH group failed at a higher rate from the first hearing screening test.

Conclusion: In this study, there was no significant difference between CH and control groups in terms of hearing screening results.

Key Words: Congenital hypothyroidism, Hearing, Newborn screening

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada biz, hastanemizde konjenital hipotiroidi (KH) tanısı konan bebeklerde yenidoğan işitme tarama testi sonuçlarını ve risk faktörlerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemizde ulusal yenidoğan tarama programı kapsamında değerlendirilen yenidoğanların dosyaları retrospektif olarak incelendi. KH ve ötiroid kontrol gruplarının yenidoğan işitme tarama testi sonuçları karşılaştırılarak risk faktörleri değerlendirildi.

Bulgular: İki grup arasında demografik ve gebeliğe ait veriler açısından anlamlı bir fark yoktu. KH ve kontrol grupları arasında işitme tarama testlerinden kaldı/geçti hasta oranı açısından anlamlı fark yoktu. KH grubunda tiroid hipoplazisi olan hastalar ilk işitme tarama testinden daha yüksek oranda başarısız oldular.

Sonuç: Bu çalışmada, KH ile kontrol grupları arasında işitme tarama sonuçları açısından anlamlı bir fark yoktu.

Anahtar Sözcükler: Konjenital hipotiroidi, İşitme, Yenidoğan tarama

YUCEL A : 0000 0002 6433 0362
UGUR C : 0000 0002 6260 7719

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 KTO Karatay University, Drug and Non-Medical Device Research Ethics Committee (with number: 41901325-050.99).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: *YUCEL A: 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. ***UGUR C:*** 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* : Yucel A, Ugur C. Our Newborn Hearing Screening Results of Infants with Congenital Hypothyroidism. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:203-207.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Cuneyt UGUR
University of Health Sciences Turkey, Konya Health Application and Research Center,
Department of Pediatrics, Konya, Turkey
E-posta: cugur70@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 25.07.2020
Accepted / Kabul tarihi : 22.12.2020
Online published : 16.04.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.773439

INTRODUCTION

Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common endocrine pathologies in childhood, and its frequency is 1: 3000/4000 live births (1). Normal levels of free thyroxine (fT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels can vary according to age in children. According to normal values at the age of the child, if fT4 is below the lower limit and TSH is above the upper limit, then the diagnosis of CH is made. TSH levels above 10 mUI/L and low FT4 values confirm the diagnosis of primary hypothyroidism (2). CH can be permanent or temporary. The most common cause of permanent primary CH is dysgenesis (80–85%) (3,4).

Thyroid hormones play an important role in the development of the nervous system in the first years of life. Therefore, delay of diagnosis in severe hypothyroidism leads to significant and permanent mental and motor developmental deficiency (3). The formation of the inner ear structures and the development of auditory function depends on adequate thyroid hormone levels. Lack or insufficiency of thyroid hormone in the early developmental ages can damage the sensory structures of the inner ear (5).

Congenital hypothyroidism screening has been carried out since 2006, and neonatal hearing screening has been carried out since 2004 in our country (6,7). With this study, we aimed to reveal newborn hearing screening test results and risk factors of babies diagnosed with CH in our hospital.

MATERIALS and METHODS

The files of the newborns who were evaluated within the scope of the national newborn screening program in our hospital between January and December 2019 were analyzed retrospectively. CH was defined as concentration of fT4 <0.7 ng/dl with TSH> 10 mIU/L. Babies were divided into two groups according to their blood thyroid hormone levels; CH group (n = 61) and control group (n =50, fT4: 0.70-1.74 ng/dl and TSH 0.57- 5.6 mIU/L). Age, gender, birth weight, gestational age, type of birth, multiple birth status, maternal age, TSH and fT4 levels and newborn hearing screening test results of both groups were recorded. Newborn hearing screening test was performed with screening auditory brainstem responses (ABR)device (MADSEN AccuScreen ABR). Each patient underwent routine otoscopic examination before testing. Screening ABR result was automatically reported as “passed” or “failed”. If a baby passed the screening test in one ear and failed from the other ear, that baby was included in the failed group. Babies who failed from the first screening test were called for a repeat test two weeks later. While the patients who passed the second screening ABR test were considered as ‘’passed”, the remainder of the test were defined as “referred” and redirected to secondary center for a definitive diagnosis in terms of hearing.Those with temporary CH, Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes (TORCH) group infection during pregnancy, consanguineous marriage, familial hearing loss, premature and low birth weight, neonatal hyperbilirubinemia, craniofacial anomaly, intensive care and ototoxic drug use history were excluded from the study. The study was approved by KTO Karatay University, Drug and Non-Medical Device Research Ethics Committee (with number: 41901325-050.99).

Statistical Analysis:

Descriptive statistics were used to compare the general characteristics of all participants. Test of Normality, including Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, was used to determine the distribution of data. The data with normal distribution were given as mean ± standard deviation and the data with no normal distribution were given as median (interquartile range) and median (interquartile range) (minimum-maximum). Categorical variables were shown as number (n) and percentage (%). The comparison of the numerical data between groups was performed with the appropriate test from Independent Samples T and Mann-Whitney U tests. Chi-square and Fisher’s exact tests were used to compare categorical variables. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows software (ver. 22; IBM SPSS, Chicago, USA) was used for all statistical analyses. P value less than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 111 patients were included in this study. While 61 of these patients belonged to the CH group, 50 belonged to the control group.The median age of both groups was 30 days. While there were 31 (50.8%) female and 30 (49.2%) male in the CH group, there were 21 (42%) female and 29 (58%) male in the control group.There was no significant difference between the two groups in terms of age and gender (p>0.05).

The median gestational age of the CH group was 39 weeks, while the control group was 40 weeks.There was no significant difference between the two groups in terms of birth weight and gestational age (p>0.05). In the CH group, 34 (55.7%) babies were born by vaginally, 27 (44.3%) babies were delivered by cesarean section, while in the control group 30 (60%) babies were born by vaginally, and 20 (40%) babies were born cesareanly. The median mother age of both groups was 28 years. There was no significant difference between the two groups in terms of delivery method and median mother age (p>0.05). While the median TSH level of the CH group was 19.4 mUI/L the control group was 2.8 mUI/L. The median fT4 level of the CH group was 1.16 ng/dl and the control group was 1.25 ng/dl. The differences in TSH and fT4 levels between the two groups were statistically significant (p<0.01 for both) (Table I).

Table I: Distribution of demographic, laboratory and pregnancy data of both groups.

Parameters	Congenital Hypothyroidism (n=61)	Control (n=50)	p
Age (day)	30 (24)	30 (10.5)	0.228
Gender, n(%)			
female	31 (50.8)	21 (42)	0.354
male	30 (49.2)	29 (58)	
Birth weight (gram)	3280 (517)	3160 (636)	0.740
Gestational age (week)	39 (2)	40 (2)	0.750
Delivery method, n(%)			
vaginal	34 (55.7)	30 (60)	0.651
cesarean	27 (44.3)	20 (40)	
Mother age (year)	28 (9.5) (18-38)	28 (7.3) (20-42)	0.917
TSH (mIU/L)	19.4 (95.5) (7.2-150)	2.8 (2.1) (0.63-5.4)	0.000
fT4 (ng/dl)	1.16 (0.48) (0.21-1.99)	1.25 (0.27) (0.93-3.61)	0.001
Ultrasonography, n(%)			
Normal	54 (88.5)	-	-
Hypoplasia	5 (8.2)	-	
Aplasia	2 (3.3)	-	

IR: *Interquartile Range,* ***Note:*** *Parameters expressed as n (%), median (IR) and median (IR) (minimum-maximum).*

Table II: Distributions of ''passed" and ''failed" numbers of both groups from hearing screening tests.

Groups	First screening test passed / failed n/n	Second screening test passed / failed n/n	Referred n	p
Congenital Hypothyroidism (n=61)	52/9	7/2	2	> 0.05
Control (n=50)	43/7	7/0	0	

Table III: Distributions of thyroid parameters of CH group who passed and failed from the first screening test.

Parameters	CH Group passed first screening test n=52	CH Group failed first screening test n=9	p
Ultrasonography, n (%)			
Normal	48 (89.9)	6 (11.1)	0.039
Hypoplasia	2 (40)	3 (60)	
Aplasia	2 (100)	0 (0)	
TSH (mIU/L)	16.9 (92.81)	41.12 (139.27)	0.312
fT4 (ng/dl)	1.2 (0.49)	1.06 (0.75)	0.502

CH: *Congenital Hypothyroidism,* ***Note:*** *Parameters expressed as n (%) and median (Interquartile Range)*

While 52 patients in the CH group passed the first hearing screening test, 9 patients failed from this test. In the control group, 43 patients passed the first hearing screening test, while 7 patients failed from the test. In the second hearing screening test, 7 out of 9 patients in the CH group passed the test and the remaining 2 patients were referred to the experienced hearing center with the diagnosis of hearing loss. In the control group, all patients who failed from the first test passed from the second hearing test.There was no significant difference between the two groups in terms of the rate of failed/passed from hearing screening tests($p > 0.05$)(Table II).

When the CH group was divided into two group according to the first hearing test result (passed and failed); Of those who passed the first test, 48 patients had normal thyroid ultrasonography, 2 patients had thyroid hypoplasia and 2 patients had thyroid aplasia.In the failed group of the first screening test, 6 patients had normal thyroid ultrasonography, 3 patients had thyroid hypoplasia, there were no patients with thyroid aplasia in this group. There was a significant difference between the two groups in terms of thyroid hypoplasia and it was found that patients with thyroid hypoplasia failed at a higher rate from the first hearing screening test. However, there was no significant difference between these two groups in terms of TSH and fT4 levels (Table III).

DISCUSSION

It has long been known that thyroid hormone is required for the normal and complete development of the hearing system and hearing loss may be associated with thyroid dysfunction. Although many structures of the hearing system depend on thyroid hormone, it has been reported that the most sensitive area is outer hair cells in a experimental CH animal model (8). The absence or decrease of thyroid hormone can cause changes in cochlear function and structure. In an animal model, the presence of scars in the cochlea of CH rats has been demonstrated, and it has been claimed that the largest lesions are concentrated in the apical region of the cochlea (9).

The prognosis of patients with CH significantly improved after the start of screening programs. It has been reported that 20-36% of cases had severe bilateral hearing impairment in studies conducted on children with sporadic CH prior to the widespread use of newborn screening programs (10). However, despite significant improvements in recent years, hearing loss still remains an important problem, especially in patients with severe CH. In the audiological examination of 32 patients who were followed up with a diagnosis of CH, the risk of hearing loss was higher in CH young patients than age-matched controls without CH, and 25% of patients showed mild and subclinical hearing impairment despite early and adequate replacement therapy, and the risk of hearing loss was closely related to the severity of CH. The authors also stated that all CH children with athyreosis and delayed bone maturation should be carefully evaluated and included in a close monitoring program (11). Also, Belmann et al. (10) stated that despite early treatment, children with CH had mild hearing impairment, but the severity of hearing loss was less than the period before screening programs started. Lictenberger et al. (12) reported that hearing loss was associated with the type of CH, severity of the disease, and delayed bone maturation at the time of diagnosis. In addition, they reported that patients with athyreosis and with normal gland at anatomical location were affected more frequently than those with ectopic thyroid glands.In this study, although there was no significant difference between the CH and control groups in terms of hearing screening test results, in the CH group it was found that babies with thyroid hypoplasia failed at a higher rate from the first hearing screening test than babies without. Therefore, we think that patients with thyroid hypoplasia should be followed carefully for hearing screening tests. However, we should also note that the number of patients with thyroid aplasia was low due to the limited number of patients in our study. It should also be kept in mind that this situation may have caused the results of patients with aplasia to be non-significant. Also, when the second screening test results were evaluated, the same situation was not observed.

In a study, no correlation was found between outer hair cell dysfunction and hypothyroidism. The authors claimed that T4 deficiency in the cochlea's maturation stage did not affect the outer hair cell biological activity in the first month after birth (13). In a study that was found to have a high incidence of 'refer' in the screening of patients with CH, it was stated that this increased referral number may indicate preclinical cochlear sensitivity associated with hypothyroidism (13). In another study, it was found that there was no significant difference between the groups with and without CH in terms of transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) amplitudes. However, it was determined that there was a moderate correlation between TEOAE amplitudes and TSH and fT4 levels, and thyroid hormone levels had an effect on auditory responses (14). Although there are publications reporting that there is no difference in terms of OAE responses between those with and without CH, we think that it should be kept in mind that maternal support extends until delivery in the presence of dyshormonogenesis or agenesis at fetus. In our study, we found that there was no significant difference between the CH group and the control group in terms of newborn hearing screening test results. As we just mentioned, we thought that this result may contribute to the development of inner ear structures with the support of thyroid hormones caused from maternal system.Therefore, although there was no significant difference the groups in terms of hearing screening test results in our study, we recommend to follow these babies closely in terms of hearing levels. Andrade et al. (5) stated that although there were OAE responses in individuals with CH, the OAE response signal was decreased especially in the middle frequencies compared to normal individuals, therefore the bioelectromechanical mechanisms of the cochlea can be in danger in this population. The authors stated that these findings may indicate subclinical impairments.

The main limitation of this study is the low number of patients. Also, the exact diagnosis of the patient referred with the diagnosis of hearing loss were not known.

In this study, hearing screening test results of healthy newborns and CH patients with similar demographic and maternal features were compared. There was no significant difference between the two groups in terms of hearing screening test results. It was observed that CH patients with thyroid hypoplasia failed at a higher rate from the first screening test. Similarly, among CH patients who passed and failed from the first screening test, the TSH levels of those who failed from the first test were higher, although there was no significant difference in terms of TSH levels. Therefore, patients with high TSH levels or thyroid hypoplasia should be followed carefully in terms of hearing. Although there was no significant difference between the babies with CH and the control groups in terms of hearing screening results, we recommend that these patients should be followed closely in terms of hearing in their later life.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics (AAP); American Thyroid Association (ATA); Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society

(LWPES). Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006;117:2290-303.

2. Maciel LM, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GM, Magalhães PK, Nascimento PL, et al. Congenital hypothyroidism: recommendations of the thyroid department of the Brazilian society of endocrinology and metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013; 57: 184–92.
3. Özon A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, Kara C, Taştekin A, et al. Gebelikte tiroid hastalıklarının neonatal etkileri ve TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşı raporu. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 209-23.
4. Jain V, Argawal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. Indian J Pediatr 2008;75:363-7.
5. De Andrade CLO, Machado GC, Magalhães LPF, Cerqueira TLO, Fernandes LC, Ramos HE et al. Cochlear dysfunction evidenced by reduction of amplitude of otoacustic responses in patients with congenital hypothyroidism. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 122: 12-7.
6. Ovalı P. Yenidoğan Taramaları. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2019; 11: 193-9.
7. Arıcıgil M, Ulutaş RA, Yücel A, Arbağ H. Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımız. Selçuk Med J 2015;31: 121-3.
8. Li D, Henley CM, O'Malley Junior BW. Distortion product otoacoustic emissionsand outer hair cell defects in the hyt/hyt mutant Mouse. Hear Res 1999; 138: 65–72.
9. Mustapha M, Frang Q, Gong TW, Dolan DF, Raphael Y, Camper SA, et al. Deafness and permanently reduced potassium channel gene expression and function in hypothyroid Pit 1^{dw} mutants. J Neurosci 2009; 29: 1212–23.
10. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothroidism. Arch Dis Child 1996; 74: 215-8.
11. Bruno R, Aversa T, Catena M, Valenzise M, Lombardo F, De Luca F, et al. Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. Hear Res 2015; 327: 43-7.
12. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3644-52.
13. Parazzini M, Ravazzani P, Medaglini S, Weber G, Fornara C, Tognola G, et al. Click-evoked otoacustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. Hear Res. 2002; 166: 136-42.
14. Machado GC, Oliveira de Andrade CL, da Cruz Fernandes L, Morais de Albuquerque J, Franco Magalhães LP, et al. Study of cochlear function in neonates and infants with congenital hypothyroidism. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 124: 203-7.

The Incidence of Retinopathy in Preterm Infants with Birthweight Above 1500 Grams

Doğum Ağırlığı 1500 Gramın Üstündeki Preterm Yenidoğanlarda Retinopati Sıklığı

Hakan ONGUN[1], Secil OZDEMIR SAHIN[2], Mehmet Tahir SAM[3], Onursal GOZKAYA[2], Sariye Elif OZYAZICI OZKAN[1]

[1] İstinye University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Antalya, Turkey
[2] İstinye University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital, Department of Ophthalmology, Antalya, Turkey
[3] University of Health Sciences, Antalya Research and Training Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Objective: To investigate the incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and assess risk analysis in infants of birth weight (BW) ≥1500 grams.

Material and Methods: Retrospective, single-center, cohort included preterm intensive-care admissions who were screened for ROP between 2010-2019. Exclusion criteria were BW <1500 grams, congenital anomalies, death or postnatal transfers before ROP-screening. Data were extracted for maternal/neonatal characteristics, clinical features, retinopathy's grade–zone, plus-disease and treatment. Multivariate regression analysis determined risk factors for developing retinopathy.

Results: ROP incidence was 7.6% in 1431 infants with the largest-one born 2450 grams at 36th gestational weeks (BW between 1500–1599 gr: 17.1%, 1600–1699 gr: 13.8%, 1700–1799 gr: 8.8%, 1800–1899 gr: 8.2%, 1900–1999gr: 2.9%, ≥2000 gr: 1.3%). Small for gestational age (SGA; OR:2.52, 95% CI:1.48-4.30), neonatal resuscitation (OR:3.23, 95% CI:1.87-5.57), low Apgar score (OR:2.08, 95% CI:1.03-4.20), congenital heart disease (OR:2.25, 95% CI:1.38-3.69), hemodynamic instability (OR:3.67, 95% CI:1.92-7.02), intraventricular hemorrhage (OR:2.86, 95% CI:1.40-5.86) were associated with ROP. In the multivariate logistic regression, prolonged mechanical ventilation (duration >2 days) and oxygen supplement (duration >9 days) were identified as independent risk factors that presented highest odds for retinopathy (OR:8.79, 95% CI: 5.53-13.99 and OR:4.67, 95% CI: 2.26-9.66). Therapy was warranted in 22 (1.5%) neonates (Type-1 ROP in eighteen, aggressive-ROP in four patients). Four infants with BW ≥1800 grams delivered ROP-treatment.

Conclusion: ROP incidence is 7.6% and treatment-warranted retinopathy is 1.5% in neonates born ≥1500 grams. Preterm-infants with SGA, neonatal resuscitation, congenital heart disease and hemodynamic instability requiring

ONGUN H : 0000-0002-4671-4872
OZDEMIR SAHIN S : 0000-0002-5883-277X
SAM MT : 0000-0002-4756-604X
GOZKAYA O : 0000-0002-0735-0746
OZYAZICI OZKAN SE : 0000-0002-3801-522X

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 ethics committee of Istinye University Antalya Medical Park Hospital; IRB approval no: 2019/1, date: 23.04.2019

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: ONGUN H:** 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. ***OZDEMIR SAHIN 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. ***SAM MT:*** 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, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***GOZKAYA O:*** 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 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. ***OZYAZICI OZKAN SE:*** 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* : Ongun H, Ozdemir Sahin S, Sam MT, Gozkaya O, Ozyazıcı Ozkan SE. The Incidence of Retinopathy in Preterm Infants with Birthweight Above 1500 Grams. Turkish J Pediatr Dis 2021;208-215.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Hakan ONGUN
İstinye University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital,
Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Antalya, Turkey
E-posta: hakanongun@akdeniz.edu.tr

Received / Geliş tarihi : 21.08.2020
Accepted / Kabul tarihi : 17.01.2021
Online published : 07.04.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.783448

inotropes, intraventricular hemorrhage and the ones necessitating prolonged mechanical ventilation and oxygen supplement are more likely to develop ROP.

Key Words: Intravitreous injections, Photocoagulation, Retinopathy of prematurity, Risk factors

ÖZ

Amaç: Doğum ağırlığı (DA) 1500 gram ve üstündeki yenidoğanlarda prematüre retinopatisi (ROP) sıklığının ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif, tek-merkezli, kohort olarak planlanan çalışmaya 2010-2019 yıllarında yoğun bakıma yatırılan ve ROP taraması yapılan preterm yenidoğanlar alındı. Doğum ağırlığı <1500 gram, konjenital anomalisi olan, tarama öncesi kaybedilen, dış merkeze yönlendirilenler çalışma dışı bırakıldı. Olguların maternal-neonatal özellikleri, klinik verileri, retinopati-tarama bulguları (evre, bölge, plus-hastalık), uygulanan tedaviler kaydedildi. Çoklu regresyon analiziyle ROP gelişimindeki risk faktörleri değerlendirildi.

Bulgular: Genel ROP insidansı 1431 yenidoğanda %7.6 bulundu. En büyüklerini 36. gebelik haftasında doğan 2450 gram ağırlığındaki pretermin oluşturduğu retinopati olgularının doğum ağırlığına göre sıklığı 1500–1599 gr: %17.1; 1600–1699 gr: %13.8; 1700–1799 gr: %8.8; 1800–1899 gr: %8.2; 1900–1999 gr: %2.9; ≥2000 gr: %1.3 bulundu. Gestasyonel haftasına göre DA 10 persentilin altında doğum (SGA; OR: 2.52, %95CI: 1.48-4.30), neonatal resusitasyon ihtiyacı (OR:3.23, %95 CI: 1.87-5.57), Apgar düşüklüğü (OR:2.08, %95 CI: 1.03-4.20), kalp hastalığı (OR:2.25, %95CI: 1.38-3.69), hemodinamik bozukluk (OR:3.67, %95 CI: 1.92-7.02), intraventriküler hemoroji (OR: 2.86, %95 CI:1.40-5.86) varlığıyla retinopati gelişimi arasında ilişki saptandı. Çoklu regresyon analizinde uzamış mekanik ventilasyon (>2 gün) ve oksijen desteğinin (>9 gün) en yüksek olasılığı veren bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı (OR:8.79, %95 CI: 5.53-13.99; OR: 4.67, %95 CI: 2.26-9.66). Yirmi iki (%1.5) hastada tedavi ihtiyacı doğdu (Tip-1 hastalık: onsekiz hastada, agresif-ROP: dört hastada). Doğum kilosu 1800 gram ve üstündeki beş bebekte tedavi ihtiyacı doğdu.

Sonuç: Doğum ağırlığı 1500 gram ve üstündeki bebeklerde retinopati %7.6, tedavi ihtiyacı %1.5 sıklığındadır. Neonatal resusitasyon, SGA, intraventriküler hemoroji, uzamış solunum ve mekanik ventilasyon desteği, kalp hastalığı, inotrop ihtiyacı gösteren hemodinamik bozukluklar retinopati gelişimini artıran risk faktörleridir.

Anahtar Sözcükler: İntravitreal enjeksiyonlar, Fotokoagülasyon, Prematürite retinopatisi, Risk faktörleri

INTRODUCTION

Retinopathy of prematurity (ROP) is a vasoproliferative disorder of the retina that occurs due to various insults during the development of the organ in the preterm infant (1). If left unrecognized and not treated promptly, the disease proceeds to future childhood blindness. A 2010-study including ten countries (Turkey, USA, China, India, Indonesia, Brazil, Iran, Russian Federation, Mexico, Thailand) showed ROP is the cause of approximately two-thirds of visual impairments (2). The same data estimated 30.000 impaired visual functions in 184,700 preterm infants developing ROP (2).

The vascularization of the retina starts at prenatal 15-18 gestational weeks and is completed around 36th gestational weeks at the nasal region and 40th gestational weeks at the temporal region of the retina (can be delayed up to postmenstrual 48-52 gestational weeks (3). Until then, the retina of the preterm infants is not fully vascularized and is vulnerable to specific insults that may interrupt the normal physiological vascularization. In the routine practice of ROP screening, the classification of disease severity (ROP stage I to stage V) is based on the 2005 International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) classification (4). Stages III and higher stages are described as advanced stages; plus-disease represents the dilatated and tortuous vessels. Partial or complete retinal detachment can occur at stages IV ve V and proceeds to visual impairment (4).

Infants with earlier gestational age (GA) and low birth weight (BW) are susceptible to this potential cause of childhood blindness (3). The greater survival of the immature infant brings along the increased risk of retinopathy. The socioeconomic status of the countries, accessibility of health care facilities and the quality of neonatal care influence ROP incidence (5). Moreover, suboptimal care in developing countries results in developing ROP in more mature preterm neonates (6). ROP remains to be a problem in neonates born less than 28 gestational weeks in developed countries; but, it can appear in the newborn of later gestations (7). In a Turkish, multicentered study, ROP incidence is documented 13.3% and severe ROP 0.4% in infants born after 32 gestational weeks (8). Regarding this fact, the current study is conducted to investigate the incidence of ROP in infants of BW ≥1500 grams in a highly-populated, tertiary neonatal intensive care unit (NICU). The second outcome was to assess risk analysis for developing ROP in this specific group of neonates.

MATERIAL and METHODS

This retrospective, single-center, observational cohort was conducted in a highly-referral, level-III NICU following the ethical approval of the study (ethics committee of Istinye University Antalya Medical Park Hospital; IRB approval no: 2019/1, date: 23.04.2019). All preterm neonatal intensive care admissions, who were born less than 37th gestational weeks, delivered cardiorespiratory support (oxygen requirement ≥ 40% to attain pulse oxygenation at 90%, invasive mechanical ventilation – MV, prolonged oxygen therapy, hemodynamic instability) and screened for ROP between 2010 and 2019 were reviewed.

Infants of BW <1500 grams, congenital anomalies, those who died or transferred to another facility before ROP screening and lack of patient data were excluded from the study.

Following the national ROP guideline, our local institutional policy is to screen all preterm infants born above 32 gestational weeks at postnatal 4th weeks before hospital discharge if they require cardiorespiratory support (ROP screening was performed after 4th weeks if they were discharged earlier) (3). We have to mention indirect binocular ophthalmoscopes are used for the retinal screening following the dilatation of the eye 1-hour before examination with phenylephrine 0.1% and cyclopentolate 0.1%. The findings for each eye are recorded according to i) the location of the involvement, ii) the extend by clock hour, iii) stage at the vascular-avascular junction and iv) the presence of plus-disease (at least 2 quadrants of dilation and tortuosity of the posterior retinal vessels) defined by 2005 ICROP classification (4). Severe ROP is defined as grade-3 ROP or more advanced stages including plus-disease. Agressive posterior ROP is another term that describes the rapidly evolving plus-disease at posterior locations (zone-1 or posterior zone-2) with flat intraretinal neovascularization and vascular loops (5). The patient follow-up is guided by the recommendations of Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity and treatment is warranted for retinal findings that characterize Type-1 ROP such as: zone-1, grade-3 without plus disease or in zone-1, any stage with plus disease, or ROP in zone-2, grade-2 and 3 with plus disease and APROP (3,9). The maximum stage of ROP for each infant was recorded from the medical files accordingly.

Maternal (hypertension, diabetes mellitus and rupture of the membranes) and neonatal factors such as BW and GA, small for gestational age (SGA; BW >2 SD below the mean or <10th centile for gestational week, gender, multiple gestations, mode of delivery, assisted reproductive technology (ART) and neonatal resuscitation were retrieved from the medical database. The clinical variables including respiratory distress syndrome (RDS), invasive MV and oxygen requirement (via hood and noninvasive ventilation), echocardiographically-confirmed congenital heart disease (both cyanotic and left-to-right shunting cardiac anomalies), hemodynamic instability (any systolic blood pressure < 3rd percentile for age) that requires the use of inotropes (sympathomimetic drugs: dopamine, dobutamine, adrenaline infusions), intraventricular hemorrhage (IVH), sepsis (early and late-onset sepsis), necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD; persistent oxygen dependency up to 28 days of life) and if received, packed red blood cell (PRBC) transfusions were recorded (10).

SPSS version-21 (IBM Statistical Package for the Social Sciences) was used for statistical analysis. Following the normality assumption for numerical variables, the results were presented as percentage (%), mean±standart deviation (SD) or median (interquartile range: IQR, 25%-75%). Mann-Whitney U test (for nonparametric variables) or independent sample t-test was used to compare the differences. Chi-squared test or Fischer exact test was performed for categorical variables. Receiver operating characteristic (ROC) analysis calculated the cutoff values, the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive values (NPV) for the duration of invasive MV and oxygen supply using Medcalc statistical program (free-trial version). Logistic regression determined the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) for proceeding ROP and a P-value of 0.05 was used as the threshold for statistical significance.

RESULT

Overall ROP incidence was 7.6% in 1431 infants with the largest one born 2450 grams at 36th gestational weeks and treatment was warranted in 1.5% of the population (Table I). In respect to categorical birthweights, the rates were 17.1%, 13.8%, 8.8%, 8.2%, 2.9% ve 1.3% in every 100 grams increase in BW (1500–1599 grams, 1600–1699 grams, 1700–1799 grams, 1800–1899 grams, 1900–1999 grams and ≥2000 grams, respectively; Figure 1). According to ROP grades and zones, grade-1 disease was observed in 65.1% (71/109), grade-2 in 19.3% (21/109), grade-3 in 11.9% (13/109) and zone-1 in 13.8% (15/109), zone-2 in 17.4% (19/109), zone-3 in 68.8% (75/109) of retinopathic infants. Plus-disease occurred in five neonates with BW <1700 grams, while four (3.7%) infants developed rapidly evolving APROP.

The maternal and neonatal characteristics are shown in Table II. The demographic outcome demonstrated ROP was not associated with any maternal risk factors, but inversely related with BW (OR:0.99, 95% CI: 0.99-1.00), and GA (OR: 0.39, 95% CI: 0.31-0.49). Infants born SGA had a 2.5-fold increase in developing retinopathy (OR: 2.52, 95% CI:1.48-4.30). Univariate logistic regression identified increased retinopathy risks with several clinical variables such as neonatal resuscitation at birth (OR: 3.23, 95% CI: 1.87-5.57), Apgar score <7 (OR: 2.08, 95% CI: 1.03-4.20), oxygen delivery (OR: 2.40, 95% CI: 1.59-3.61), invasive MV (OR: 2.72, 95% CI: 1.65-4.48), congenital heart diasease (OR: 2.25, 95% CI: 1.38-3.69), hemodynamic instability necessitating inotrope use (OR: 3.67, 95% CI: 1.92-7.02), and IVH (OR: 2.86, 95% CI: 1.40-5.86) (Table III).

Invasive MV more than two days and oxygen supply exceeding nine days had the sensitivity of 91.3% and 72.3%, but low-to-moderate specificity of 57.6% and 79.2% in ROC analysis (invasive MV: AUC: 0.78, sensitivity: 91.3%, specificity: 57.6% PPV: 29.6%, NPV: 97.1% and oxygen therapy: AUC: 0.74, sensitivity: 72.3%, specificity: 79.2%, PPV: 29.9%, NPV: 96%) (Figure 2). In the multivariable regression model, prolonged invasive MV (duration >2 days) and oxygen supply (duration >9 days) were identified as the independendant risk factors with highest odds ratios for developing retinopathy (OR: 8.79, 95% CI: 5.53-13.99 and OR 4.67, 95% CI: 2.26-9.66, respectively; Table IV).

Table I: ROP incidence according to categorical birthweight.

Birthweight (grams)	1500 – 1599 (n=199)	1600 – 1699 (n=188)	1700 – 1799 (n=297)	1800 – 1899 (n=147)	1900 – 1999 (n=206)	≥ 2000 gr (n=394)	Total (n=1431)
ROP (any grades)	34 (17.1%)	26 (13.8%)	26 (8.8%)	12 (8.2%)	6 (2.9%)	5 (1.3%)	109 (7.6%)
Grade-1	16 (47.1%)	19 (73.1%)	20 (76.9%)	9 (75%)	3 (50%)	4 (80%)	71 (65.1%)
Grade-2	9 (26.5%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)	2 (16.7%)	3 (50%)	1 (20%)	21 (19.3%)
Grade-3	6 (17.6%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	1 (8.3%)	-	-	13 (11.9%)
Plus-disease	3 (8.8%)	2 (7.7%)	-	-	-	-	5 (4.6%)
APROP	3 (8.8%)	1 (3.9%)	-	-	-	-	4 (3.7%)
Zone-1	5 (14.7%)	3 (11.5%)	5 (19.2%)	2 (16.7%)	-	-	15 (13.8%)
Zone-2	4 (11.8%)	8 (30.8%)	5 (19.2%)	-	2 (33.3%)	-	19 (17.4%)
Zone-3	25 (73.5%)	15 (57.7%)	16 (61.5%)	10 (83.3%)	4 (66.7%)	5 (100%)	75 (68.8%)
TW-ROP	9 (4.5%)	4 (2.1%)	5 (1.7%)	2 (1.4%)	2 (1.0%)	-	22 (1.5%)
Anti-VEGF therapy	6 (3.0%)	4 (2.1%)	3 (1.0%)	2 (1.4%)	1 (0.5%)	-	16 (1.1%)
Laser photocoagulation	3 (1.5%)	-	2 (0.7%)		1 (0.5%)	-	6 (0.4%)
Postmenstrual age (weeks)*	39 (37.75-40)	40 (37.5-41)	40 (38-41)	40.5 (40-41)	40 (39 – 42)	40(39.5-41.5)	-

ROP: *Retinopathy of prematurity,* ***APROP:*** *Aggressive posterior ROP,* ***TW – ROP:*** *Treatment warranted ROP,* ***VEGF:*** *vascular endothelial growth factor -* ***Anti-VEGF therapy*** *refers to intravitreous injection of Bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®) or aflibercept (Eylea®).*
*******Median (interquartile range 25%-75%)*

Table II: Maternal and Neonatal Characteristics.

	No ROP (n=1322)	ROP (n=109)	Univariate logistic regression		
			OR	95% CI	p
Maternal Factors					
Maternal age, (years)*	29.84 ± 6.37	28.93 ± 6.27	0.978	0.948-1.008	0.152
Hypertension,†	131 (9.9%)	7 (6.4%)	0.624	0.284-1.370	0.240
Placental problems,†	39 (3.0%)	4 (3.7%)	1.253	0.439-3.574	0.673
Rupture of membrane,†	48 (3.6%)	3 (2.8%)	0.751	0.230-2.452	0.636
Diabetes mellitus,†	104 (7.9%)	14 (12.8%)	1.726	0.951-3.131	0.073
Antenatal steroid,†	507 (38.4%)	32 (29.4%)	0.668	0.436-1.024	0.064
ART, †	79 (6.0%)	6 (5.5%)	0.917	0.390-2.153	0.841
Natal Characteristics					
Mode of birth delivery					
Caesarean section†	1043 (78.9%)	88 (80.7%)			
Vaginal birth†	279 (21.1%)	21 (19.3%)	1.121	0.684-1.837	0.651
Multiple birth,†	86 (6.5%)	7 (6.4%)	0.986	0.445-2.187	0.973
Gestational age* (weeks)	33.90 ± 1.33	32.82 ± 0.79	0.395	0.312-0.498	<0.001
Birthweight‡ (grams)	1886 (1700 - 2210)	1659 (1575 - 1787.5)	0.999	0.999-1.000	0.002
SGA,†	102 (7.7%)	19 (17.4%)	2.525	1.480-4.309	0.001
Gender,†					
Male	668 (50.5%)	57 (52.3%)	0.932	0.630-1.378	0.723
Female	654 (49.5%)	52 (47.7%)			
Postnatal transfers,†	438 (33.1%)	41 (37.6%)	1.217	0.812-1.823	0.341

****** *mean ± SD, †%, ‡median (interquartile range [IQR]: 25%-75%). Postnatal transfers refer to the infants given birth in a health facility other than the center where the neonatal care will be delivered.* ***ART:*** *assisted reproductive technology, SGA: small for gestational age (birthweight >2 SD below the mean or <10th centile for gestational week)*

The therapy (intravitreous anti-vascular endothelial growth factor-antiVEGF therapy and laser photocoagulation) was warranted in 22 (1.5%) neonates with Type-1 ROP in eighteen infants (13 patients: zone-1 grade-3 ROP without plus-disease; 5 patients: zone-2, grade 2 with plus-disease) and APROP in four infants. Four newborns with ≥1800 grams received retinopathy treatment (all infants were born with low Apgar scores and necessitated neonatal resuscitation; two infants had left-to-right shunted cardiac disease and presented the signs of severe cardiac failure; another one acquired grade-2 IVH).

DISCUSSION

Until recently, the screening of retinopathy in premature babies was restricted to infants born less than 1500 grams or 30 gestational weeks; however, increasing reports of ROP developing in larger neonates have obliged the American Academy of Pediatrics and American Academy of Ophthalmology societies to reconsider their recommendations (11). The recent ROP guideline revised in 2018, advised the screening of infants of BW between 1500grams and 2000

Table III: Neonatal Complications Related to Prematurity.

	No ROP (n=1322)	ROP (n=109)	Univariate logistic regression		
			OR	95% CI	p
Neonatal resuscitation, †	81 (6.1%)	19 (17.4%)	3.234	1.878-5.570	<0.001
Apgar score <7, †	61 (4.6%)	10 (9.2%)	2.088	1.038-4.202	0.039
O_2 therapy, †)	592 (44.8%)	72 (66.1%)	2.400	1.591-3.619	<0.001
Days on O2 therapy (days)*	7 (6-9)	10 (8.5-13)	1.238	1.156-1.325	<0.001
Invasive MV, †	118 (8.9%)	23 (21.1%)	2.729	1.659-4.487	<0.001
The length of invasive MV (days)*	2 (1-4)	4 (3-5)	1.234	1.010-1.506	0.039
RDS, †	101 (7.6%)	14 (12.8%)	1.782	0.981-3.235	0.058
BPD, †	11 (0.8%)	2 (1.8%)	2.228	0.487-10.180	0.302
Congenital heart disease, †	140 (10.6%)	23 (21.1%)	2.258	1.380-3.694	0.001
Hemodynamic instability–inotropes †	47 (3.6%)	13 (11.9%)	3.674	1.921-7.025	<0.001
IVH prior to ROP, †	45 (3.4%)	10 (9.2%)	2.866	1.402-5.860	0.004
Sepsis, †	95 (7.2%)	8 (7.3%)	1.023	0.483-2.165	0.953
NEC, †	-	3 (2.8%)	-	-	-
Blood (PRBC) transfusion, †	129 (9.8%)	11 (10.1%)	1.038	0.542-1.987	0.910

*****median (interquartile range [IQR]:25%-75%), †%, **MV:** Mechanical ventilation, **RDS:** Respiratory distress syndrome, **BPD:** Bronchopulmonary dysplasia, **IVH:** Intraventricular hemorrhage, **ROP:** Retinopathy of prematurity, **NEC:** Necrotizing enterocolitis, **PRBC:** Packed red blood cell*

Table IV: Multiple logistic regression model for developing ROP.

Variables	Exp (B)	95% C.I. for EXP(B)		p
		Lower limit	Upper limit	
SGA	3.188	1.729	5.880	<0.001
Neonatal resuscitation	2.521	1.339	4.748	0.004
Duration of O_2 therapy >9 days	4.677	2.263	9.666	<0.001
Invasive MV >2 days	8.799	5.533	13.992	<0.001
Congenital heart disease	2.442	1.266	4.708	0.008

*****Nagelkerke R^2 of the multivariate regression model: 0.420.* ***SGA:*** *Small for gestational age (birthweight >2 SD below the mean or <10th centile for gestational week),* ***invasive MV:*** *Invasive mechanical ventilation*

grams who fulfill certain criteria (9). This suggestion was applicable for many developing countries since the incidence varied upon the socioeconomic status, birth conditions and the quality of neonatal care (5,12). Data suggest that more mature preterm babies can develop severe ROP and screening guidelines might not be appropriate to detect retinopathy in middle-to-low income societies (13). Numerous publications from different countries point out the concern for developing retinopathy in infants of BW >1500 grams: a Mexican study demonstrated 19.9% of the screened newborns fell out of the American Academy of Pediatrics 2018-guidelines and 38% of these outliers required ROP treatment (11). In another study from Lithuania, ROP therapy was applied to 54% of infants with BW >1500 grams (14). Several reports featuring retinopathy in neonates of BW between 1500 grams and 2000 grams and GA 32 weeks and 37 weeks share similar data in Turkey (8,15-20). A retrospective study evaluating 5920 ROP screening between 2011 and 2015 from Zeynep Kamil Maternity and Children's Disease Training and Research Hospital demonstrated 36 infants (0.61%) with BW >1500 grams developed ROP in Istanbul (largest infant with GA 36 weeks and 2900 grams) (15). Kola et al. (20) studied all preterm infants of GA ≤36 weeks in the Eastern Black-Sea region of Turkey and reported 46.9% rate of retinopathic patients were above 1500 grams. The authors also suggested screening preterm neonates born ≤33 gestational weeks and ≤1770 grams. The incidence is highly variable: 9.3% retinopathy rate in Western- Black-Sea region, 11.1% in Central Anatolia, 17.8% in İstanbul (16,20,21). In 2015, the ROP Neonatal Study group reported the incidence as 14.5% for all grades of ROP, 0.06% for grade-3 and higher grades and 0.067% for laser photocoagulation therapy (8). Three years after, another multicentered, prospective study (TR-ROP) involving 69 Turkish NICUs evaluated 6115 preterm infants (19% of the population were above 32 gestational weeks) (7). TR-ROP study demonstrated the incidence as 10.3% and 3.8% for infants of BW 1500-2000 grams and BW >2000 grams. Moreover, the authors observed 1% of the infants (BW: 1500-2000 grams) required treatment and concluded the screening of preterms born ≤34 gestational weeks or BW<1700 grams in Turkey. In the present study, 1431 ROP screening was performed at one of the highest-referral healthcare facility in the city of Antalya to

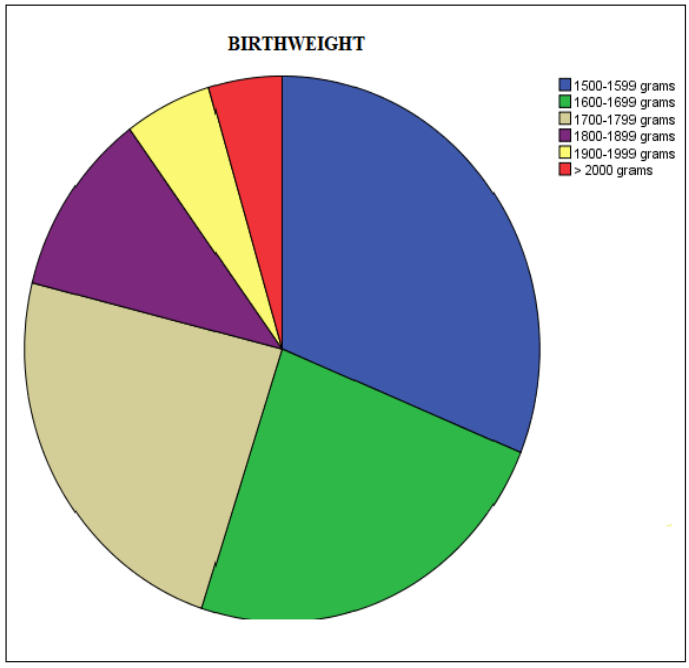


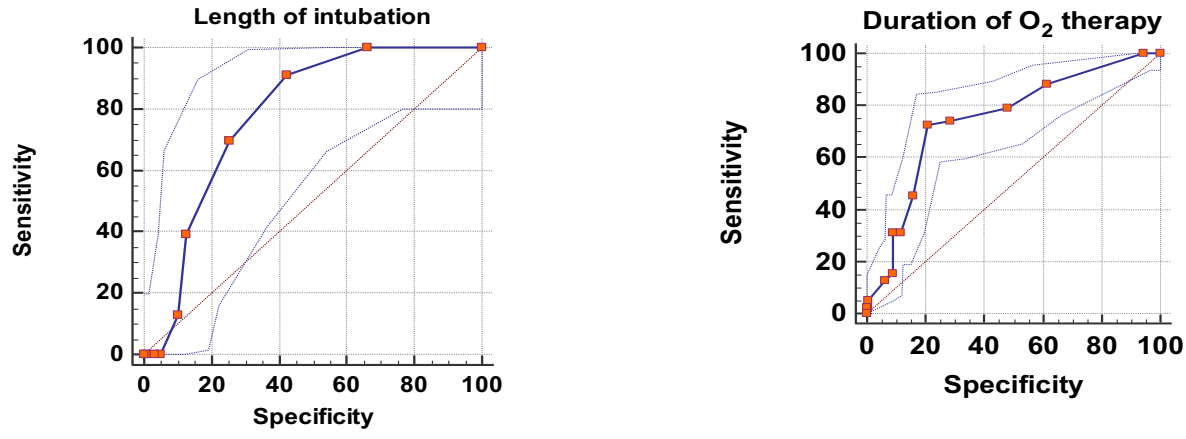
Figure 1: ROP incidence according to birthweight.

the infants with BW ≥1500 grams within 10 years period. A total of 109 neonates (7.6%) developed retinopathy (including all grades) and 22 (1.5%) of the patients required therapy (1.7%, 1.4% and 1% in infants of BW 1700-1799 grams, 1800-1899 grams and 1900-1999 grams, respectively). We observed five infants were above 2000 grams, with the largest one born 2450 grams and 36th gestational weeks. Given the facts, Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies suggested screening for retinopathy in neonates with BW >1500 grams or GA >32 weeks who require cardiopulmonary support or at risk for ROP (3). Our findings confirmed the study of Chen et al. (23), that retinopathy screening varies greatly between intensive care units and each neonatal care facility should develop its screening criteria in light of the environmental characteristics.

Several prenatal-perinatal factors other than BW and GA have been identified in the development of retinopathy. Excessive and/or inappropriate oxygen therapy appears to be the major contributor of ROP in more mature infants (15,20). Maternal diabetes mellitus, intraventricular hemorrhage, sepsis and pneumonia, pulmonary disease, mechanical ventilation, hypotension requiring inotropes, birth in a health-facility other than the center where the neonatal care will be delivered are some of the risk factors in larger neonates (9,12,15,23-25). Hungi et al. (26) identified increased risks with sepsis, neonatal jaundice, RDS and oxygen therapy in developing severe ROP in more mature infants. Our findings confirmed that infants with SGA, hemodynamic instability, IVH, congenital heart disease and those who required neonatal resuscitation at birth, invasive MV and oxygen supply were likely to develop ROP. However, the highest odds for retinopathy occurred when the infants delivered invasive MV more than two days and oxygen supply exceeding nine days in the multivariate regression. The influence of oxygen supply has been demonstrated in previous studies (7,27,28). Supplemental oxygen insults the vasculature during the vasoconstrictive phase (phase-I) and vasoproliferative phase (phase-II) proceeds after postmenstrual 32 weeks but has a wide range of onset. In very low birthweight neonates, prolonged mechanical ventilation for more than 7 days is identified as a risk factor, while each day of oxygen supply increases the risk of retinopathy 1.023-fold in infants of BW >1500 grams (7 ,28). The findings supported the role of oxygen on retinopathy regardless of BW. Acute and chronic respiratory conditions like RDS and BPD, which are known to influence retinopathy in preterm infants, did not have any impact on developing ROP in this study (29,30).

The subject of cardiac disease is a matter of debate in developing ROP. Previous research reported an association with cyanotic heart disease (31). Conversely, reduced perfusion due to by-pass of systemic blood flow in left-to-right shunting conditions like PDA might cause retinal hypoxia and attribute to developing ROP (32-34). Increased pulmonary circulation and systemic infections contribute to the pathophysiological process of retinopathy (35). Our data also suggested increased risks for congenital heart disease (OR: 2.25, 95% CI: 1.38-3.69) and hemodynamic instability requiring inotrope use (OR: 3.67, 95% CI: 1.92-7.02). Moreover, we observed, treatment-warranted ROP (TW-ROP) occurred in infants with BW ≥1800 grams who possess mostly left-to-right shunted cardiac conditions. Our findings confirmed the study of Thomas et al. (31), who reported any hemodynamic alterations resulting in reduced systemic perfusion, oxygenation and the following reperfusion contributed to ischemic damage of retinal tissue. The authors also identified hypotension and the use of inotropes were more likely to develop severe ROP. However, the reason behind this fact remained unclear. Future research should encompass the influence of hemodynamic alterations and inotrope administrations, whether if retinopathy can occur due to insufficient perfusion, retinal ischemia-reperfusion, or a direct impact of sympathomimetic drugs (inotropes) on retinal vasculature. Nevertheless, close monitoring of hemodynamic status and delicate optimization of oxygen saturation shields a protective mechanism for ROP development.

Predictive models have been developed to define an infant at risk for retinopathy (12). However, screening infants born >1500 grams is open to dispute because the majority of NICU admissions require cardiorespiratory support and screening them all (born <37 weeks) are not feasible in the daily practice of neonatal care. That's why the decision of retinal screening is left to the discretion of the neonatologist in both national and international guidelines (3,9). Hence, the attending physician needs to incorporate additional data other than BW, lower gestations or cardiorespiratory support. We observed a strong relationship between SGA infants and retinopathy in the present study. However, the literature search appointed controversial data on the topic of SGA. Previous investigations found out SGA as an independent predictor of ROP, lower risk of ROP or no indicator of ROP at all (35-39). Chronic uterine hypoxia,



AUC: 0.781 (95% CI: 0.704 -0.846) **Sensitivity**: 91.3% (95% CI: 72% - 98.9%) **Specificity:** 57.6% (95% CI: 48.2% - 66.7%) **Likelihood ratio**: 2.15 (95% CI: 1.7 - 2.8) **Positive predictive value**: 29.6% (95% CI: 19.3% - 41.6%) **Negative predictive value**: 97.1% (95% CI: 90.1% - 99.0%)	**AUC:** 0.748 (95% CI: 0.714 - 0.779) **Sensitivity:** 72.3% (95% CI: 61.4% - 82.3%) **Specificity:** 79.2% (95% CI: 75.9% - 82.3%%) **Likelihood ratio:** 3.5 (95% CI: 2.9 – 4.3) **Positive predictive value**: 29.9% (95% CI: 23.5% - 37.1%) **Negative predictive value:** 96.0% (95% CI: 93.9%-97.5%)

Figure 2: ROC analysis demonstrating length of endotracheal invasive mechanical ventilation and the duration of total days in O_2 therapy.

nutrient restriction and antioxidant deficiency might contribute to SGA in developing ROP (7,37). A 2.52-fold increase in SGA of this study suggested, screening recommendations should narrow down the frequency of follow-up for early ROP detection in these newborns. The second risk assessment for retinopathy should include Apgar scores and the need for resuscitation at birth; because both parameters influenced developing ROP in the present study. Low Apgar scores, which is generally an indicator of poor neonatal health, retinal screening should be considered in infants of BW >1500 grams (28). The authors of the present study oppose this suggestion. Low Apgar scores do not diagnose asphyxia and predict individual neurologic outcomes alone (40). It should be embodied in other neonatal variables in the decision-making process of retinal screening.

The limitations of this study were retrospective nature for the potential risk of bias. Designing single-center research also limited the study outcomes to generalize conclusions. The absence of long-term treatment outcome was another limitation. However, much of the previous research focuses on risk analysis of neonates born at gestations 32 weeks and earlier and the subject of retinopathy is a relatively rare investigated area for more mature preterm infants. Hence selecting a preterm population of BW ≥1500 grams from a highly-referral neonatal center within ten years period and obtaining risk analysis for this group was the strength of this study. The results emphasized the need for ROP screening criteria in resourced-limited settings to become wider than highly-income countries.

CONCLUSION

ROP remains a leading cause of childhood blindness and can develop in more mature neonates. The overall incidence is 7.6% and treatment-warranted retinopathy is 1.5% in neonates born ≥1500 grams. Preterm infants with SGA, neonatal resuscitation, congenital heart disease and hemodynamic instability requiring inotropes, intraventricular hemorrhage and the ones necessitating prolonged mechanical ventilation and oxygen supplement are more likely to develop ROP.

REFERENCES

1. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet 2013;26;382:1445-57.
2. Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N; CHERG SGA-preterm birth working group. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. Lancet Glob Health 2013;1:26–36.
3. Koç E, Yağmur Baş A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. Turk Pediatri Ars 2018;53(Suppl 1): 151-60.
4. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005;123:991–9.
5. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). Indian J Pediatr 2017;84:930-6.
6. Gilbert CE. Screening for retinopathy of prematurity: does one size fit all? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016;101:F280–1.
7. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isık D, İrfanoğlu İM; on behalf of the TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. Br J Ophthalmol 2018;102:1711–6.
8. Bas AY, Koc E, Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. Br J Ophthalmol 2015;99:1311-4.

9. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics 2018;142: e20183061.
10. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. J Perinatol 1995;15:470–9.
11. Romo-Aguas JC, León AG, Meraz-Gutiérrez MP, Martínez-Castellanos MA. Retinopathy of prematurity: incidence report of outliers based on international screening guidelines. Int J Retin Vitreous 2019;5(suppl 1):53.
12. Freitas AM, Mörschbächer R, Thorell MR, Rhoden EL. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: a retrospective cohort study. Int J Retina Vitreous 2018;4:20.
13. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. Am J Ophthalmol 2013;155:159–64.
14. Sharief L, Lightman S, Blum-Hareuveni T, Bar A, Tomkins-Netzer O. Clinical outcome of retinal vasculitis and predictors for prognosis of ischemic retinal vasculitis. Am J Ophthalmol 2017;177:206–12.
15. Gunay M, Celik G, Tuten A, Karatekin G, Bardak H, Ovali F. Characteristics of Severe Retinopathy of Prematurity in Infants with Birth Weight above 1500 Grams at a Referral Center in Turkey. PloS one 2016;11:e0161692.
16. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, Sadigov F, Aybar A, Aydin N, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2012;49:21–5.
17. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, Ceylan OM, Altınsoy HI, Kılıç S, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. Turk J Pediatr 2013;55:467–74.
18. Cerman E, Balci SY, Yenice OS, Kazokoglu H, Celiker H, Eraslan M. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary ophthalmology department in Turkey: incidence, outcomes, and risk factors. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2014;45:550–5.
19. Sarikabadayi YU, Aydemir O, Ozen ZT, Aydemir C, Tok L, Oguz SS, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. Ophthalmic Epidemiol 2011;18:269–74.
20. Kola M, Hacıoğlu D, Erdöl H, Türk A, Aslan Y. Determination of regional screening criteria for retinopathy ofprematurity in the Eastern Black Sea region of Turkey. Turk J Med Sci 2016;46:381–7.
21. Alpay A, Uğurbaş SH. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey. Turk J Pediatr 2012;54:113–8.
22. Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, Kerimoglu H, Kiliç S, Kul M, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;45:291-8.
23. Chen Y, Li XX, Yin H, Gilbert C, Liang JH, Beijing ROP Survey Group. Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. Br J Ophthalmol 2008;92:326–30.
24. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F371–5.
25. Sachan A, Chandra P, Agarwal R, Vohra R, Chawla R, Sankar MJ, et al. Profile of Retinopathy of Prematurity in Outborn and Inborn Babies at a Tertiary Eye Care Hospital. Indian Pediatr 2020;57:1020-2.
26. Hungi B, Vinekar A, Datti N, Kariyappa P, Braganza S, Chinnaiah S, et al. Retinopathy of Prematurity in a rural Neonatal Intensive Care Unit in South India—a prospective study. Indian J Pediatr 2012;79:911-5.
27. Gantz MG, Carlo WA, Finer NN, Rich W, Faix RG, SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Achieved oxygen saturations and retinopathy of prematurity in extreme preterms. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020;105:138-44.
28. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. Surv Ophthalmol 2018;63:618-37.
29. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. J AAPOS 2006;10:449–53.
30. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Chu BC, Yuen CY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. Int Ophthalmol 2015;35:365-73.
31. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. J Neonatal Perinatal Med 2015;8:207-14.
32. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. Clin Perinatol 2013;40:201–14.
33. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:15–6.
34. Polito A, Piga S, Cogo PE, Corchia C, Carnielli V, Da Fre` M, et al. Increased morbidity and mortality in very preterm / VLBW infants with congenital heart disease. Intensive Care Med 2013;39:1104–12.
35. Razak A, Faden M. Association of small for gestational age with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020;105:270-8.
36. Kavurt S, Ozcan B, Aydemir O, Bas A, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. Indian Pediatr 2014;51:e804-e6.
37. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation. Pediatrics 2018;141: e20172533.
38. Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:153–7.
39. Westby Wold SH, Sommerfelt K, Reigstad H, Rønnestad A, Medbø S, Farstad T, et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F363–7.
40. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. Pediatrics 2015;136:819–22.

Turkish Journal of Pediatric Disease
Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Assessment of Heart Rate Variability in Children with Cancer after Elevated Cumulative Anthracycline Dose: A Prospective Study

Kanserli Çocuklarda Artan Kümülatif Antrasiklin Dozunda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi: Prospektif Bir Çalışma

Sultan AYDIN KOKER[1], Bengü DEMIRAG[1], Timur MESE[2], Murat Muhtar YILMAZER[2], Yesim OYMAK[1], Rahmi OZDEMIR[3], Tuba Hilkay KARAPINAR[1], Dilek INCE[4], Raziye Canan VERGIN[1]

[1]Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, İzmir, Turkey
[2]Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Department of Pediatric Cardiology, İzmir, Turkey
[3]Dumlupinar University Faculty of Medicine, Kutahya Health Sciences University Faculty of Medicine Department of Pediatric Cardiology, Kütahya, Turkey
[4]Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Pediatric Oncology, Izmir, Turkey

ABSTRACT

Objective: Anthracyclines which are the main drug of chemotherapy protocols had cardiotoxicity as the most frequent and well-known side effect. We aimed to evaluate prospectively the heart rate variability with 24-hour Holter electrocardiography (ECG) in children with cancer who treated with anthracycline drugs.

Material and Methods: The 24-hour Holter ECG monitoring was performed at the baseline, at time of 120 mg/m^2 and ≥240 mg/m^2 of cumulative anthracycline dose in patients with cancer who treated with anthracycline. The time-domain and frequency-domain measurements of heart rate variability (HRV) were obtained. The patients were classified into three groups as Group1:at baseline(n=54), Group 2:≥120mg/m^2 (n=54), Group 3:≥240mg/m^2 (n=54).

Results: The median age was 48 months (range 9-192 months). All types of cancer were 38 patients (70.4%) of acute leukemia, two patients (3.8%) of T lymphoblastic lymphoma, and 14patients (25.8%) of other childhood cancer who treated with anthracycline. However, all heart rate variability parameters were decreased after each increased cumulative anthracycline dose, especially time-domain parameters such as nSDNN index, rMSSD, pNN50, frequency parameters such as LF, HF, and Total power were significantly altered among Group1 and Group 3. LF/HF ratio was also statistically significantly increased in Group 3. According the heart rate parameters, the mean average heart rate, mean minimum heart rate and mean RR were statistically significantly prolonged from Group1 to Group 3.

Conclusion: Heart rate variability parameters are a noninvasive technique to demonstrate cardiac autonomic neural dysfunction and early myocardial injury. The 24-hour Holter ECG may be used for detecting early cardiac dysautonomia effect during anthracycline treatment with each elevated 120mg/m^2 anthracycline of cumulative dose.

Key Words: Cardiotoxicity, Cumulative anthracycline, Heart rate variability

ÖZ

Amaç: Kemoterapi protokollerinin temel ilacı olan antrasiklinler en sık kardiyotoksisite yan etkisine sahiptir. Antrasiklin ile tedavi edilen kanserli çocuklarda kalp hızı değişkenliğini 24 saatlik Holter elektrokardiyografi (EKG) ile prospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

AYDIN S KOKER : 0000-0002-8801-7776
DEMIRAG B : 0000-0001-5213-7162
MESE T : 0000-0002-4433-3929
YILMAZER MM : 0000-0003-0819-5829
OYMAK Y : 0000-0002-6908-8309
OZDEMIR R : 0000-0002-2775-166X
KARAPINAR TH : 0000-0002-4714-332X
INCE D : 0000-0002-7914-7886
VERGIN RC : 0000-0002-8594-9762

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 Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2014 / 24-17 dated 30.10.2014.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: *AYDIN KOKER S: Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***DEMIRAG B:*** Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***MESE T:*** Taking responsibility in necessary literature review for the study. ***YILMAZER MM:*** Providing personnel, environment, financial support tools that are vital for the study. ***OYMAK Y:*** Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. ***OZDEMIR R:*** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. ***KARAPINAR TH:*** Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. ***INCE D:*** Planning methodology to reach the Conclusions. ***VERGIN RC:*** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Aydın Koker S, Demirbag B, Mese T, Yılmazer MM, Oymak Y, Ozdemir R, et al. Assessment of Heart Rate Variability in Children with Cancer after Elevated Cumulative Anthracycline Dose: A Prospective Study. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:216-221.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:
Sultan AYDIN KOKER
Dr. Behçet Uz Children's Hospital,
Department of Pediatric Hematology and Oncology, İzmir, Turkey
E-posta: drsultanaydin@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 15.11.2020
Accepted / Kabul tarihi : 15.02.2021
Online published : 15.04.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.826263

Gereç ve Yöntemler: Antrasiklin ile tedavi edilen kanserli hastalarda hiç tedavi almadan, 120mg/m^2 ve ≥240 mg/m^2 kümülatif antrasiklin dozunda 24 saatlik Holter EKG monitörizasyonu yapıldı. Kalp atış hızı değişkenliğinin (HRV) zaman alanı ve frekans alanı ölçümleri elde edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı: hiç tedavi almadan Grup 1 (n = 54), Grup 2 :≥120 mg/m^2 (n = 54), Grup 3: ≥240 mg/m^2 (n = 54) seklinde ayrıldı.

Bulgular: Ortanca yaş 48 aydı (aralık 9-192 ay). 38 (% 70.4) hasta akut lösemi, iki hasta T lenfoblastik lenfoma (% 3.8) ve 14 hasta (% 25.8) diğer çocukluk çağı kanserleridir. Bununla birlikte, tüm kalp hızı değişkenleri, nSDNN indeksi, rMSSD, pNN50 gibi zaman parametreleri ve LF, HF ve Toplam güç gibi frekans parametreleri gibi her artan kümülatif antrasiklin dozu ile azalma görüldüğü belirlendi. LF/HF oranı da Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdiği saptandı. Kalp hızı parametrelerine göre, ortalama kalp hızı, ortalama minimum kalp hızı ve ortalama RR, kümülatif doz artıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı belirlendi.

Sonuç: Kalp hızı değişkenleri, kardiyak otonomik nöral disfonksiyonu ve erken miyokardiyal hasarın gösterilmesi için invazif olmayan bir tekniktir. 24 saatlik Holter EKG'si, her artan 120 mg/m^2 antrasiklin kümilatif dozu ile antrasiklin tedavisi sırasında erken kardiyak dysautonomia etkisini saptamak için kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Kardiyotoksisite, Kümülatif antrasiklin, Kalp hızı değişkenliği

INTRODUCTION

Anthracycline-induced cardiotoxicity changes from subclinical ventricular dysfunction to severe cardiomyopathy and heart failure. These cardiotoxic events are generally categorized by their time of onset as acute (occurring during or immediately after treatment), early (occurring within1 year of exposure), or late (occurring 1 or more years after initial exposure) (1-4).

It is well known that anthracycline-induced cardiotoxicity is dose-dependent (5). The cumulative percentage of patients who experienced an on-study cardiac event was 7% at a cumulative doxorubicin dose of 150 mg/m^2, increasing to 9%, 18%, 38%, and 65% of patients at cumulative doses of 250 mg/m^2, 350 mg/m^2, 450 mg/m^2, and 550 mg/m^2, respectively.

Although these are not an exact standard method for assessing cardiotoxicity, 12 derivations electrocardiography (ECG), 24-hour Holter ECG or echocardiography, can be used. The 24-hour Holter ECG monitoring includes a continuous recording of all electrocardiographic data for a period of 24 or 48 hours. A typical Holter monitor report includes total heartbeats, average heart rate, maximum and minimum heart rates, number of premature beats (supraventricular and ventricular), episodes of tachyarrhythmia and the etiology of the arrhythmias (eg, supraventricular or ventricular), longest R-R interval and any pauses greater than three seconds and etiology of the pauses (eg, sinus pauses versus AV block), and ST-segment change (6,7). The 24-hour Holter ECG also provides more prognostic information apart from the detection of arrhythmias such as heart rate variability (HRV). Therefore, the autonomic nervous system function can be assessed when the various time domains of HRV are measured.

To the best of our knowledge, the studies which assess the anthracycline-induced cardiotoxicity with the 24-hour Holter ECG, are rare. Therefore, we aim to identify important predictors of arrhythmias, subclinical ventricular dysfunction, acute and early cardiotoxic events, and the HRV after increased cumulative anthracycline dose with 24-hour Holter ECG in children with cancer who treated with anthracycline drugs.

MATERIALS and METHODS

This study was performed between September 2014 and September 2015 at Dr. Behçet Uz Children Hospital, Turkey. Children with cancers who were treated with any anthracycline drugs were included in the study group. All patients were evaluated by the 24-hour Holter ECG monitoring at the baseline, at the time ≥120 mg/m^2 and ≥240 mg/m^2 of cumulative anthracycline dose in the 54 patients with cancer who treated with anthracycline, respectively. The patients were classified into three groups according to increasing cumulative anthracycline doses: Group 1: at baseline (n=54), Group 2: ≥120 mg/m^2 (n=54), Group 3: ≥240 mg/m^2 (n=54). The data of 24-hour Holter ECG monitoring which obtained at the baseline (Group 1) were accepted as the control group. From the archive files, the following data of the patients were collected such as age, gender, history, physical examination, and medical information. Written informed consent was obtained from all parents.

Children with cancers who have not the administration of anthracycline drugs, and patients whose arrhythmia was detected in the evaluation of the 24-hour Holter ECG monitoring at the baseline time were excluded from this study.

The study was approved by the Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2014 / 24-17 dated 30.10.2014.

Holter ECG

The 24-hour Holter ECG inputs were recorded with three-channel DMS 303A V11a Holter Recording Device (DMS Inc., New York, NY, USA). The recordings included a complete day and night cycle. All recordings were analyzed using DMS Cardioscan program (DMS Cardioscan 11.0 Holter analysis program, DMS Software Inc., ABD. First of all, all the records were cleaned from artifacts then ectopic beats and arrhythmias were determined. In the 24-hour records, the following data were obtained: minimum, maximum, and mean HRs, ventricular or supraventricular ectopic beats, ventricular tachycardia (VT) or supraventricular tachycardia (SVT) episodes, atrioventricular block or sinus pause. Noisy data, artifacts, ectopic, and

arrhythmia beats, pauses were excluded from the analysis. Holter tapes were re-evaluated by a pediatric cardiologist.

HRV analysis

The following time-domain indices were calculated; the standard deviation of all normal sinus R-R intervals (SDNN); mean of the standard deviations of all normal sinus R-R intervals for all 5-minute segments of the entire recording (SDNNi); the standard deviation of the averages of R-R intervals in all 5-minute segments of the entire recording (SDANN); root mean square of the successive normal sinus R-R interval difference (rMSSD); and the percentage of successive normal sinus R-R intervals longer than 50 milliseconds (pNN50 %). The calculated frequency-domain indices were: Variance of all R-R intervals - total power (TP); power in the very low-frequency range - very low frequency (VLF, 0.003-0.04 Hz); power in the low-frequency range-low frequency (LF, 0.04-0.15 Hz); low-frequency power in normalized units-normalized low frequency; power in the high-frequency range-high frequency (HF, 0.15-0.40 Hz); and high-frequency power in normalized units-normalized high frequency and the ratio of low frequency to high frequency (LF/HF).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS package program version 21. Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normality assumption. Values are expressed as mean±SD or median (interquartile range) as appropriate. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare the means of normally distributed parameters among the groups. The homogeneity of variances was assessed by the Levene test. Post hoc tests were performed using Tukey's method when an overall significance was observed. Kruskal-Wallis tests were conducted to compare non-normality distributed variables among groups. Mann-Whitney U test was performed to test the significance of pairwise differences using Bonferroni correction to adjust for multiple comparisons. The relationship between the numerical data is examined by Pearson's correlation analysis. The point biserial correlation model was used to investigate the association between categorical and numeric data. An overall P value of less than 0.05 was considered to show a statistical significance.

RESULT

Demographic and echocardiographic characteristics

The data were collected from 54 patients with cancers. There were 33 male (61.1 %) and 21 female (38.9 %) patients in the baseline study group. The median age was 48 months (range from 9 to 192 months). Table I showed the type of cancer in our study. All types of cancer were distributed for 38 patients (70.4 %) of acute leukemia, two patients (3.8 %) of T lymphoblastic lymphoma, and 14 patients (25.8 %) of other childhood cancer who treated with anthracycline during chemotherapy protocols.

Table I: Distribution of type of cancer at our study.

Type of cancer	Frequency (n)	Percent (%)
Acute leukemia (ALL+ AML)	38	70.4
Lymphoma (HL+ T cell lymphoblastic lymphoma+ Burkitt lymphoma)	7	13.0
Solid tumour	9	16.6
Total	54	100.0

ALL=*acute lymphoblastic leukemia,* **AML=***acute myeloid leukemia,* **HL=** *Hodgkin Lymphoma, Burkitt lymphoma,* ***Solid tumour=*** *Neuroblastoma+ Hepatoblastoma+ Ewing sarcoma+ Wilms tumor+ Osteosarcoma)*

Two patients died due to sepsis and respiratory failure at the first 20 days of induction therapy. One patient followed up another center.

Fifty-four patients had not malnutrition at the diagnosis time. Any of our patients had not received radiotherapy. Aortic coarctation, tricuspid insufficiency, PFO, ASD, mitral insufficiency, and left shift of intraventricular septum in the mid septal region were detected with echocardiography at 6 of 54 patients. But EF and FS of all patients were detected normale.

Two of 54 patients were detected ventricular extrasystole (VES), nonsustained ventricular tachycardia (VT) at the baseline time of 24-hour Holter ECG monitoring. Antiarrhythmic treatments were started according to these arrhythmia findings.

The mean values of the minimum, maximum, and average heart rates obtained from 24-hour electrocardiography recordings are given in Table II. According to the heart rate parameters, the mean average heart rate, and mean minimum heart rate was statistically prolonged while mean RR was shortened especially from Group 1 to Group 3 ($p<0.05$). Although the mean maximum heart rate was no statistically significant difference between at baseline time, ≥120 mg/m^2, and ≥240 mg/m^2 of cumulative anthracycline dose, the mean maximum heart rate was prolonged with elevated cumulative anthracycline dose. Despite no statistically significant difference between Group 1, Group 2, and Group 3, the mean average rate, mean minimum heart rate, and mean maximum heart rate, were become longer, mean RR also was shortened (Table II).

Time and frequency domain indices of HRV parameters in the study are shown in Table III. Time-domain indices SDNN index, rMSSD, pNN50, and frequency domain indices LF, HF, VLF, and total power in Group 3 were significantly lower than in Group 1 (<0.05). The frequency-domain LH/HF in Group 3 was significantly higher than in Group 1. Despite no statistically significant difference between all groups, all HRV parameters as SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD, pNN50, LF, HF, VLF, total power shortened, while only frequency parameter of LH/HF increased during elevated cumulative anthracycline dose. The results of the frequency domain HRV parameters in the study Group 3 showed significant alterations in favor of sympathetic dominance when compared with the group 1 with increased

Table II: Comparison of heart rate parametres.

	Group 1(A)	Group 2 (B)	Group 3 (C)	p (A-B)	p (B-C)	p (A-C)
Mean Average Heart rate (bpm)	97.78±18.1	108.8±16.96	112.76±23.55	**p=0.039**	p=0.155	**p=0.001**
Mean Minimum Heart rate (bpm)	55.66±9.4	60.0±10.3	59.2±7.7	p=0.172	p=0.633	**p=0.019**
Mean Maximum Heart rate (bpm)	174.90±24.9	172.0±15.9	180.3±23.6	p=0.701	p=0.914	p=0.528
Mean RR (ms)	630.30±108.97	569.1±82.1	559±110.5	**p=0.043**	p=0.279	**p<0.01**

*Data are shown as mean ± standard deviation for normally distributed variables; variables without normal distribution are shown as median (minimum–maximum values)*****. Bold values indicate statistical significance.*

Table III: Comparison of time- and frequency-domain heart rate variability parameters.

	Group 1 (A)	Group 2 (B)	Group 3 (C)	p (A-B)	p (A-C)	p (B-C)
SDNN	117.41±51.62	91.4±36.1	101.8±57.76	p=0.187	p=0.086	p=0.120
SDANN	105.98±49.09	77.9±40.5	91.5±53.5	p=0.134	p=0.083	p=0.114
SDNN index	55.94±23.99	44.4±19.7	44.1±22.04	p=0.391	**p=0.008**	p=0.422
rMSSD	43.5±22.2	29.7±19.3	32.46±20.1	p=0.299	**p=0.011**	p=0.476
pNN50	18.07±14.10	9.9±12.56	11.34±12.1	p=0.409	**p=0.010**	p=0.489
LF	657.42±440.12	536.0±412.0	461.0±360.0	p=0.631	**p=0.018**	p=0.519
HF	474.0±426.0	282.0±271.0	247.0±226.0	p=0.237	**p=0.002**	p=0.318
VLF	1996.0±1570.83	1317.0±992.0	1473.0±1342.0	p=0.274	p=0.084	p=0.252
Total Power	3169.82±2352.0	2176.0±1677.0	2241.0±1903.0	p=0.323	**p=0.025**	p=0.293
LH/HF	2.0±1.21	2.6±1.3	2.86±1.75	p=0.516	**p=0.023**	p=0.960

pNN50= *The amount of adjacent R–R intervals that are greater than 50 milliseconds for the whole analysis;* ***rMSSD=*** *The square root of the mean of the sum of squares of differences between adjacent R–R intervals over the length of the analysis;* ***SDANN=*** *The standard deviation of the means of all R–R intervals for all 5-minute segments of the analysis;* ***SDNN=*** *The standard deviation of all R–R intervals over 24 hours;* ***SDNN index=*** *SDNNi, mean of the standard deviations of all normal sinus R–R intervals for all 5-minute segments of the entire recording.*

the ratio of low frequency to high frequency, and decreased normalized high frequency and low frequency. All HRV indices in patients between Group 1 and Group 2, were not statistically significant differences. Also, all heart rate variability between Group 2 and Group 3 were not statistically different owing to the low patient numbers.

DISCUSSION

Anthracyclines, which are commonly used as part of first-line chemotherapy protocols to treat a variety of hematological and solid tumors are known to develop significant cardiac side effects. Cytotoxic anthracyclines and radiotherapy are known to cause persistent and progressive damage to the cardiovascular system. Cardiomyocytes and cardiac progenitor cells have a limited ability to regenerate (8).

The mean values of the minimum, and average heart rates obtained from 24-hour Holter ECG recordings of patients with acute rheumatic fever in the study of Karacan M. et al.(9), were significantly higher than in the healthy control group. In our study, while the heart rate parameters, mean average heart rate, mean minimum heart rate was statistically prolonged, mean RR was shortened especially from Group 1 to Group 3 ($p<0.05$).

The mean values of heart rate parameters such as minimum, maximum, and average were similar in patients with isolated carditis and without carditis, with a p-value greater than 0.05 (9). In our study, the mean values of heart rate parameters either between Group 1 and Group 2 or between Group 2 and Group 3, were not significantly different owing to the low patient numbers. In spite of these results, the mean values of the minimum, maximum, and average heart rates were prolonged and the mean RR interval was shortened with increased cumulative anthracycline dose.

The cardiac contractions in healthy subjects are irregular, and the change in the intervals between cardiac contractions is a physiological phenomenon. Heart rate variability can be measured with continuous monitoring of electrocardiography, which provides information about the autonomic balance. The autonomic balance can be evaluated by the analysis of heart rate variability (10). Stachowiak Pet al.(11) detected early heart rate variability changes during chemotherapy, assessed with 24-hour Holter ECG in breast cancer patients. 24-hour Holter ECG and echocardiography examination were performed at baseline, 24 h after the first cycle of drug administration, and 24 h after the last cycle of chemotherapy. This study reported that SDNN, SDNN index, and SDANN decreased at the end of chemotherapy. In comparison, heart rate did not change significantly. Time-domain indices of heart rate variability,

including pNN50 and rMSSD, were worse after drug infusion; however, the changes were not significant difference. In our study; the SDNN index, rMSSD, pNN50, LF, HF, VLF, and Total power in Group 3 were significantly lower than in Group1, in contrast to the results of Stachowiak P at el's study. LH/HF in Group 3 was significantly higher than in Group 1. Despite no statistically significant difference between all groups, all heart rate variability parameters as SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD, pNN50, LF, HF, VLF, and Total power shortened, while LH/HF increased with elevated cumulative anthracycline dose. Our study showed decreased parasympathetic and increased sympathetic activity. However, decreased HRV is a predictor of adverse outcomes in myocardial infarction, sudden cardiac death, and congestive heart failure (12). In our study, decreased HRV was detected associated with cardiac dysfunction as similar to given clinical scenarios. SDNN significantly correlated with poor survival (13).

Changes in heart rate variability occurred early after thrombolysis and may be of prognostic value. Heart rate variability measures were improved in patients with better ejection fraction and greater angiographic patency. These data indicate that early heart rate variability assessment after myocardial infarction may be useful in noninvasive risk stratification (14). Low HRV was independently associated with a significant 2-fold increased likelihood for early myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (15). Early myocardial injury may be predicted as the result of lower SDNN index, rMSSD, pNN50 parameters in our study.

Arrhythmias can occur after anthracycline administration. Early complications usually occur shortly after drug administration and are generally transient. Late effects may be visible many years after chemotherapy cessation (16). The early complication of life-threatening arrhythmias due to anthracyclines is quite rare. The release of vasoactive factors into the blood soon after doxorubicin infusion, support to sympathetic activation and confirms the arrhythmogenic side effects of anthracyclines (17). In our study, the results of the frequency-domain heart rate variability parameters in the study group 3 showed significant alterations in favor of sympathetic dominance when compared with the group 1 increased the ratio of low frequency to high frequency, and decreased normalized high frequency and low frequency. In our study, the decrease in heart rate variability parameters, suggesting the possibility of worsening/increasing sympathetic activation after drug infusion, was similar to a recent study (18).

Study Limitations

This study has some limitations. The major limitation is the small patient sample in our study. During follow-up, it was difficult to investigate 24-hour Holter ECG at the appropriate cumulative dose time. Therefore, patients' numbers between groups decreased at follow-up.

CONCLUSION

We found the correlation between the mean values of HRV parameters at the 24-hour Holter ECG with increased cumulative anthracycline dose at the patients with cancers. The 24-hour Holter ECG may be good guidance for assessing the early cardiac adverse effect during chemotherapy at the patients with cancer because reduced HRV is a predictor of adverse outcomes in myocardial infarction, sudden cardiac death, and congestive heart failure. Further studies with larger samples and longer follow-up periods are needed to support these results.

REFERECES

1. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Heart 2008;94:525–33.
2. Van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow up study. Eur J Cancer 2006;42:3191–8.
3. Sorensen K, Levitt G, Bull C, Chessells J, Sullivan I. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. J Clin Oncol 1997;15:61–8.
4. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991;324:808–15.
5. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869–79.
6. Zimetbaum PJ, Josephson ME. The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general clinical practice. Ann Intern Med 1999;130:848-56.
7. Joshi AK, Kowey PR, Prystowsky EN, Benditt DG, Cannom DS, Pratt CM, et al. First experience with a Mobile Cardiac Outpatient Telemetry (MCOT) system for the diagnosis and management of cardiac arrhythmia. Am J Cardiol 2005;95:878-81.
8. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ 2009;339:b4606.
9. Karacan M, Ceviz N, Olgun H. Heart rate variability in children with acute rheumatic fever. Cardiol Young 2012;22:285-92.
10. Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 1996;17:354–81.
11. Stachowiak P, Milchert-Leszczyńska M, Falco M, Wojtarowicz A, Kaliszczak R, Safranow K, et al. Heart rate variability during and after chemotherapy with anthracycline in patients with breast cancer. Kardiol Pol 2018;76:914-6.
12. Makikallio TH, Huikuri HV, Makikalliob A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. J Am Coll Cardiol 2001;37:1395–402.

13. Kim K, Chae J, Lee S. The role of heart rate variability in advanced non-small-cell lung cancer patients. J Palliat Care 2015;31:103–8.
14. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart Rate Variability Assessment Early After Acute Myocardial Infarction Pathophysiological and Prognostic Correlates. Circulation 1996;93:1388–95.
15. Goldenberg I, Goldkorn R, Shlomo N, Einhorn M, Levitan J, Kuperstein R, et al. Heart Rate Variability for Risk Assessment of Myocardial Ischemia in Patients Without Known Coronary Artery Disease: The HRV-DETECT (Heart Rate Variability for the Detection of Myocardial Ischemia) Study. J Am Heart Asso 2019;8:e014540.
16. Zamorano J, Lancellotti P, Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływuleczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania [Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines]. Kardiol Pol 2016;74:1193–233.
17. Asensio-López MC, Soler F, Sánchez-Más J, Figal DP, Belda FF, Lax A. Early oxidative damage induced by doxorubicin: Source of production, protection by GKT137831 and effect on Ca(2+) transporters in HL-1 cardiomyocytes. Arch Biochem Biophys 2016;594:26–36.
18. Poręba M, Poręba R, Gać P, Zubkiewicz LU, Pilecki W, Piotrowicz E, et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. Ann Noninvasive Electrocardiol 2014;19:157–65

The Course of Congenital Hydronephrosis in Infancy

Süt Çocukluğu Döneminde Konjenital Hidronefrozun Seyri

Serkan TURSUN[1],Ayşegül ALPCAN[1], Yaşar KANDUR[2], Banu CELIKEL ACAR[3]

[1]Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Kırıkkale, Turkey
[2]Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Kırıkkale, Turkey
[3]University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Rhomatology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to examine the spontaneous resolution rates of congenital hydronephrosis from a recent perspective.

Material and Methods: Sixty-nine pediatric patients (M/F=46/23) with congenital hydronephrosis were enrolled in this study.

Results: The mean age at the first postnatal examination was 10.8±7.6 days, and the mean age at the time of the final examination was 9.5±3.2 months. Forty-eight patients' renal anteroposterior diameters (APD) (69.5%) improved while 8 (11.6%) patients' APDs worsened during the follow-up period. However, MAG3 of these 8 patients was normal. The remaining thirteen (18.9%) patients had congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (8 vesicoureteral reflux, 5 cases of ureteropelvic junction obstruction). The mean baseline APD was 9.1±2.8 mm in the group with reduced APD, and 9.7±2.8 mm in the one with increased APD (p=0.461). The mean APD at the final visit was significantly lower in the group with reduced APD than that in the group with increased APD (5.1±1.8 mm vs 17.9±12.6 mm; p=0.001). The anteroposterior diameter of 26 (81.25%) patients with left-sided hydronephrosis and 10 (71.4%) patients with right-sided hydronephrosis regressed spontaneously. The rate of spontaneous resolution was relatively low in patients with bilateral hydronephrosis (n=13; 56.5%) compared to unilateral ones.

Conclusion: Our study indicates that an initially mild hydronephrosis does not exclude a pathological course in cases of congenital hyronephrosis. Therefore, in such patients, routine ultrasonography should be done regularly.

Key Words: Antenatal, Congenital hydronephrosis, Infant, Renal pelvic diameter

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, konjenital hidronefroz vakalarında spontan düzelme oranlarını güncel bir bakış açısıyla incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Konjenital hidronefroz tanılı 69 hasta (E/K=46/23) çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Doğum sonrası ilk kontrolde bebeklerin ortalama yaşı 10.8 ± 7.6 gün iken çalışma sonunda yaşları 9.5±3.2 ay'dı. Takipte 48 (%69.5) hastanın renal pelvis anteriör-posteriör çapı düzelmişken, 8 (%11.6) hastanınki artmıştı.

TURSUN S : 0000-0003-3354-6360
ALPCAN A : 0000-0001-9447-4263
KANDUR Y : 0000-0002-8361-5558
CELIK ACAR B : 0000-0002-1808-3655

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 ethics committee approval of the study was obtained from Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date: 01.10.2018, No:15/05).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: *TURSUN 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. ***ALPCAN A:*** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, 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 the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***KANDUR Y:*** 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, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***CELIK ACAR B:*** 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, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Tursun S, Alpcan A, Kandur Y, Celik Acar B. The Course of Congenital Hydronephrosis in Infancy. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:222-225.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:
Serkan TURSUN
Kırıkkale University, Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics, Kırıkkale, Turkey
E-posta: drtursun@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 24.12.2020
Accepted / Kabul tarihi : 26.02.2021
Online published : 20.05.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.846393

Ancak bu 8 hastanın MAG-3 görüntülemesi normaldi. Diğer 13 (%18.9) hastada, CAKUT (Böbrek ve üriner sistem konjenital anomalileri) tanılarından olan vezikoüretral reflü (n=8), üreteropelvik bileşke obstrüksyonu (n=5) saptandı. Ortalama başlangıç anteriör-posteriör çap ölçümü, çapı azalmış grupta 9.1±2.8 mm ve artmış grupta 9.7±2.8 mm'di (p=0.461). Son ölçümdeki ortalama anteriör-posteriör çapı ölçümü, çap ölçümü azalmış grupta, artmış gruba göre daha düşüktü (5.1±1.8 mm'ye karşılık 17.9±12.6 mm; p=0.001). Sol tarafta hidronefrozu olan hastaların yirmi altısında (%81.25) ve sağ tarafta hidronefrozu olan hastaların onunda (%71.4) anteriör-posteriör çapı ölçümü spontan olarak azaldı. Bilateral hidronefroz olan hastalarda spontan düzelme, tek taraflı olgulara göre daha düşük orandaydı (n=13; %56.5).

Sonuç: Çalışmamız şunu göstermiştir ki konjenital hidronefroz vakalarında, doğum sonrası yapılan ilk ultrason görüntülemede, hafif düzeydeki hidronefroz varlığı, patolojik seyri dışlamamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda ultrason görüntüleme işlemine belli aralıklarla devam edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Antenatal, Konjenital hidronefroz, Süt çocuğu, Renal pelvis çapı

INTRODUCTION

The prevalence of Congenital Hydronephrosis (CH) is 1-5% in the neonatal period (1). Most cases ultimately resolve during follow-up. However, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), such as ureteropelvic junction obstruction (UPJO) and vesicoureteral reflux (VUR), are the most common underlying conditions in CH (2). In the last decade, the ultrasonographic examination has become more widely available in comparison to previous years. Hence, we expect to diagnose CH more often than before. The aim of our study is to examine the follow-up period of CH by a routine ultrasonographic examination and to evaluate spontaneous resolution rates in infants from a recent perspective.

MATERIALS and METHODS

This retrospective study was conducted at Kırıkkale University Faculty of Medicine Department of Pediatrics between January 2015 and December 2017. All newborn patients born in our center who had a prenatal history of congenital hydronephrosis were included. The exclusion criteria included the presence of neurological lesions, bilateral small kidneys, horseshoe kidneys, or multi-cystic dysplastic kidneys. Infants were followed with serial ultrasonographic examinations and adjunctive imaging studies. All patients were followed up until 12 months of age. During the study period, ultrasonography (US) was repeated four times, with the first being performed in the first month of life and the last at the twelfth month of life. The second and third USs were performed at 3-4 months intervals. Antenatal hydronephrosis was defined as a dilatation of the renal pelvicalyceal system so that the anteroposterior diameter (APD) exceeded 7 mm in the third trimester; the maximum axial length observable at the level of the renal hilum was also recorded (3,4). Of note, the greater one of the two APD measurements was chosen for comparison in patients with bilateral hydronephrosis. A urinary tract infection (UTI) was diagnosed on the basis of positive nitrite and leukocyte esterase in a urine sample combined with a positive urine culture during the course of illness (5). Voiding cystourethrography (VCUG) was performed according to the standard protocols and indications described by the NICE guidelines (6,7). Bladder catheterization was performed by a physician. Contrast material is infused into the bladder through the catheter and as the bladder fills, x-rays are taken in different positions and times; especially during urination. Voiding cystourethrography was performed and interpreted by an experienced radiologist, and diuretic renography with 99mTc-MAG-3 (mercaptoacetyltriglycine) was performed and interpreted by an experienced nuclear medicine consultant; both of these clinicians were blinded to all other clinical and imaging data.

The ethics committee approval of the study was obtained from Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date: 01.10.2018, No:15/05).

Statistical Analysis

Study data were analyzed by SPSS (Statistical Package for Social Science) 16.0 software package. Statistical analyses were performed with the Mann Whitney–U test. Cox regression analysis was used to assess the association between baseline APD and disease progress. Associations are presented as Odd's ratios with their corresponding 95% confidence intervals (CIs). The level of significance was set at $p<0.05$.

RESULT

Sixty-nine pediatric patients (M/F=46/23) with CH were enrolled in this study. The mean age at the first postnatal examination was 10.8±7.6 days, and the mean age at the time of the final examination was 9.5±3.2 months. Fourteen (20.3%) patients had right-sided hydronephrosis; 32 (46.4%) patients had left-sided hydronephrosis; and 23 (33.3%) patients had bilateral hydronephrosis. Forty-eight patients' APDs (69.5%) improved while 8 (11.6%) patients' APDs worsened during the follow-up period. MAG-3 of these 8 patients was normal. The remaining thirteen (18.9%) patients had CAKUT (8 cases of VUR, 5 cases of UPJO). None of the patients with reduced APD had any type of CAKUT. Four (17.3%) patients with bilateral hydronephrosis had VUR; 2 patients with right-sided and 2 patients with left-sided hydronephrosis had VUR (Table I). Eleven (15.9%) patients had a history of urinary tract infection, four of whom

Table I: The results of renal ultrasonography and VCUG.

	n	Baseline	Final
Number of patients	69		
M/F	46/23		
Mean age		10.8 ±7.6 days	9.5±3.2 months
Side (left/right/bilateral)	32/14/23		
APD (mm)			
Improved	48 (69.5%)	9.1±2.8	5.1±1.8
Worsened	8 (11.6%)	9.7±2.8	17.9±12.6
CAKUT (8 VUR, 2 UPJO)	13 (18.9%)		

**Mean±SD*

had CAKUT. Two of the 4 patients with bilateral hydronephrosis and VUR had no history of urinary tract infection.

The mean baseline APD level was 9.1±2.8mm in the group with reduced APD and 9.7 ± 2.8mm in the one with increased APD (p=0.461). However, the mean APD at the final examination was significantly smaller in the group with reduced APD than that measured in the group with increased APD. (5.1±1.8 mm vs 17.9±12.6 mm; p=0.001).

The mean baseline APD was greater in girls than boys although the difference did not reach statistical significance (9.8±2.1 vs 9.0±3.0 mm; p=0.176) but the final APD was significantly greater in girls (10.1±2.5 vs 7.0± 4.5 mm; p=0.001). Two patients with VUR and 4 patients with UPJO were boys; the remaining 7 patients were girls.

The APD of twenty-six (81.25%) patients with left-sided hydronephrosis and 10 (71.4%) patients with right-sided hydronephrosis regressed spontaneously. In comparison, the rate of the spontaneous resolution was relatively low in patients with bilateral hydronephrosis (n=13, 56.5%).

The regression analysis showed that a greater baseline APD is a risk factor for a greater follow-up APD (OR=0.353, 95% CI: 0.044-0.204; p=0.003).

DISCUSSION

Postnatal evaluation of CH is an advancing field in recent years. This study describes our experience in the evaluation of CH in the postnatal period. The majority of cases of hydronephrosis are transient or ultimately resolve with conservative management or during follow-up, meaning that a considerable proportion (60-90%) of CH eventually regresses (8, 9). Herein, we reached a similar conclusion. The spontaneous resolution rate in our patients was 69.5%. The finding that we particularly stress is that a mild baseline hydronephrosis does not exclude a pathological underlying condition.

In our cohort study, males were more commonly affected by CH than females, with a ratio of 46/23. This gender bias confirms the high prevalence of fetal urinary tract obstruction in males as reported previously in the literature (10).

Most studies suggest that patients with bilateral hydronephrosis should undergo VCUG (11-13). Our study showed a VUR prevalence of 17.6% that cannot be ignored in patients with bilateral hydronephrosis. Thus, we also recommend that VCUG be performed in patients with bilateral hydronephrosis even in the absence of a history for urinary tract infections. Vesicoureteral reflux is detected in 20% to 30% of neonates with CH (14). We found approximately the same rate.

The predictive value of APD is also an important issue to mention. The authors use APD to determine patients in need of close follow-up. An APD of 15–30 mm is an indication for a close follow-up (15). Kandur et al. (16) reported that an APD threshold of 20 mm can be used for predicting future obstruction and a low differential renal function (DRF). However, they showed that an APD of 15 mm was not a risk factor for a future low DRF. It can be concluded that an APD above 20 mm should alert clinicians about future obstruction and functional loss. In our study, mean baseline APD was not significantly different between the groups with regressed and increased hydronephrosis. Thus, every case of hydronephrosis should be carefully followed as a potential CAKUT.

The primary limitation of our study is the lack of the analysis of the correlation between APD and the Society for Fetal Urology (SFU) grade. There is a great variety of terms used to describe urinary tract dilation using the SFU grading system and APD of the renal pelvis.

CONCLUSION

Our study indicates that an initially mild CH does not exclude a pathological course. Even if renal pelvis APD is small in the first postnatal US imaging, it is essential to continue serial US process examinations at regular intervals,. Therefore, in such patients, routine US should be done regularly.

REFERENCES

1. Davenport MT, Merguerian PA, Koyle M. Antenatally diagnosed hydronephrosis: current postnatal management. Pediatr Surg Int 2013;29: 207–14.
2. Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF. Vesicoureteral reflex in infants with isolated antenatal hydronephrosis. Pediatr Nephrol 2003;18:1224–8.
3. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of Hydronephrosis: introduction to the system used by the society for fetal urology. Pediatr Radiol 1993;23: 478–80.
4. Sinha A, Bagga A, Krishna A, Bajpai M, Srinivas M, Uppal R, et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. Indian J Nephrol 2013;23:83–97.
5. JL Robinson, JC Finlay, ME Lang, R Bortolussi, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Paediatr Child Health 2014;19: 315 9
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children. National Institute for Health and Clinical Excellence, London 2007. http://guida nce.nice.org.uk/cg054.
7. Johnin K, Kobayashi K, Tsuru T, Yoshida T, Kageyama S, Kawauchi A. Pediatric voiding cystourethrography: An essential examination for urologists but a terrible experience for children. Int J Urol 2019;26:160-71.
8. Vandervoort K, Lasky S, Sethna C, Frank R, Vento S, Choi-Rosen J, et al. Hydronephrosis in infants and children: natural history and risk factors for persistence in children followed by a medical service. Clin Med Pediatr 2009;3:63-70.
9. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol 2014;10: 982–98.
10. Wiener JS, O'Hara SM. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. J Urol 2002;168:1826-9.
11. Yiee J, Wilcox D. Management of fetal hydronephrosis.Pediatr Nephrol 2008;23: 347-53.
12. de Bruyn R, Marks SD. Postnatal investigation of fetal renal disease. Semin Fetal Neonatal Med 2008;3:133-41.
13. Misra D, Kempley ST, Hird MF. Are patients with antenatally diagnosed hydronephrosis being over-investigated and overtreated? Eur J Pediatr Surg 1999;5:303-30.
14. Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. Am J Kidney Dis 1991;17:491-511.
15. Piepsz A, Gordon I, Brock J, Koff S. Round table on management of renal pelvic dilatation in children. J Pediatr Urol 2009;5:437-44.
16. Kandur Y, Salan A, Guler AG, Tuten F. Diuretic renography in hydronephrosis: a retrospective single-center study. Int Urol Nephrol 2018; 50:1199-204.

Turkish Journal of Pediatric Disease
Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Can Uric Acid Be A Marker For Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents?

Ürik Asit Metabolik Sağlıksız Çocuk ve Adolesanlarda Ayırt Edici Bir Marker Olabilir mi?

Erdal KURNAZ[1], Ayberk TÜRKYILMAZ[2], Atilla ÇAYIR[1]

[1]Erzurum Regional Training and Research Hospital, Clinics of Paediatric Endocrinology, Erzurum, Turkey
[2]Erzurum Regional Research and Training Hospital, Department of Medical Genetics, Erzurum, Turkey

ABSTRACT

Objective: In this study it was investigated whether there is a difference between metabolically healthy (MHO) and unhealthy (MUO) obese children regarding laboratory results, especially serum uric acid levels.

Material and Methods: Data of 220 individuals diagnosed with obesity were collected from medical records. Obese individuals without cardiovascular risk factors (fasting serum lipids, blood pressure, and glucose) were classified as MHO (n=124). Individuals meeting one or more criteria of cardiovascular risk factors were classified as MUO (n=96). The control group was composed of 111 healthy individuals.

Results: The mean age of the participants was 12.14±3.28 years, including 44.4% (n=147) were males. While there was statistical significance regarding uric acid between obese and healthy individuals (308.11±71.97 umol/L (5.18±1.21 mg/dl), 251.6±70.78 umol/L (4.23±1.19 mg/dl), Z=6.670, p<0.001, respectively). No statistical significance was found between MHO and MUO groups (302.16±69 umol/L (5.08±1.16 mg/dl), 315.84±74.94 umol/L (5.31±1.26 mg/dl), Z=1.265, p=0.206, respectively). However, uric acid had a significant correlation with many variables, such as weight, height, body mass index, triglyceride, high-density lipoprotein and serum insulin levels, but the strongest being with weight (Spearman r=0.525, p<0.001). Moreover, there was no difference between these 3 groups concerning platelet count, mean platelet volume, and platelet distribution width (H; p, 3.620; 0.164, 1.624; 0.444, and 1.948; 0.378, respectively).

Conclusion: This study showed that uric acid level is higher in obese than healthy controls and the most significant correlation with weight. However, uric acid alone is not a good indicator between MHO and MUO groups.

Key Words: Adolescent, Metabolically Healthy Obesity, Metabolically Unhealthy Obesity, Children, Uric Acid

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obez çocuklar arasında laboratuvar değerlerinin, özellikle serum ürik asit düzeyleri açısından bir fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Obezite teşhisi konulan çocuk ve adolesan 220 kişinin verileri tıbbi kayıtlardan toplandı. Kardiyovasküler risk faktörleri (açlık serum lipidleri, kan basıncı ve açlık glukoz yüksekliği) olmayan obez bireyler sağlıklı obez (n = 124) olarak sınıflandırıldı. Bir veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörü kriterini karşılayan kişiler sağlıksız obez (n = 96) olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu 111 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

KURNAZ E : 0000-0002-1814-3216
TURKYILMAZ A : 0000-0001-9647-8970
CAYIR A : 0000-0001-9776-555X

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 Erzurum Regional Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee (2020/14-165).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: *KURNAZ 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. ***TURKYILMAZ A:*** 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, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. ***CAYIR A:*** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Kurnaz E, Türkyılmaz, Cayır A. Can Uric Acid Be A Marker For Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents?. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:226-233.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Erdal KURNAZ
Erzurum Regional Training and Research Hospital, Clinics of Paediatric Endocrinology, Erzurum, Turkey
E-posta: erdalkurnaz44@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 05.02.2021
Accepted / Kabul tarihi : 06.04.2021
Online published : 24.05.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.874768

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 12.14 ± 3.28 yıl, %44.4'ü (n = 147) erkekti. Obez bireyler ile sağlıklı kontroller arasında ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark saptandı (sırasıyla, 308.11±71.97 umol/L (5.18±1.21 mg/dl), 251.6±70.78 umol/L (4.23±1.19 mg/dl); Z=6.670, p<0.001), bu fark metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obezlerde saptanmadı (sırasıyla, 302.16±69 umol/L (5.08±1.16 mg/dl), 315.84±74.94 umol/L (5.31±1.26 mg/dl); Z=1.265, p=0.206). Ancak kilo, boy, vücut kitle indeksi, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve insülin serum seviyeleri gibi ürik asit düzeyi üzerine etkili birçok faktör saptandı, fakat en güçlü oranda korelasyon vücut ağırlığı ile ürik asit düzeyi arasında saptandı (Spearman r=0.525, p <0,001). Ayrıca trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği açısından bu 3 grup arasında fark yoktu (sırasıyla H; p, 3.620; 0.164, 1.624; 0.444 ve 1.948; 0.378).

Sonuç: Bu çalışma, obezlerde ürik asit düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu, ürik asit düzeyleri ile en güçlü korelasyon gösteren parametrenin kilo olduğunu göstermektedir. Ancak ürik asit tek başına metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obezlerde iyi bir gösterge değildir.

Anahtar Sözcükler: Adolesan, Metabolik sağlıklı obezite, Metabolik sağlıksız obezite, Çocuk, Ürik asit

INTRODUCTION

Obesity is generally characterized by increased body adipose tissue when energy intake is more than energy expenditure. Excessive body fat in childhood and adolescence initiates the cardiometabolic complication process. At the end of this process, cardiovascular dysfunction (CVD), hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes develop, if measures are not taken (1,2). However prevention and treatment of obesity are not easy due to its multifactor nature. Therefore, it is a serious public health problem with an increasing frequency.

Despite all this, it does not mean that the risk factors listed above will develop in all obese patients. Those who are metabolically fit despite being overweight or obese are not expected to have a high risk of developing cardiovascular disease or cancer (3). When obesity is classified as metabolically healthy and unhealthy, metabolically healthy obesity (MHO) is less prone to have typical obesity-associated metabolic disorders (4,5). Although waist circumference, fasting glucose levels, blood lipid levels, and hypertension values are used to determine the metabolic condition in obesity (6,7), it is difficult to reach a consensus, especially in children and adolescents.

Sometimes, anthropometric measurements (i.e., body dimensions, such as waist circumference, body mass index (BMI), fatty body mass, and free-fat mass) remain at the research level and are not used frequently in practice (8). That is why studies focus on identifying new biomarkers that can distinguish different phenotypes of obesity to achieve improvements in the early period of life in obese adults, adolescents, and children (6, 8). Recently, biomarkers, such as serum uric acid (UA) are claimed to be related to the development of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular events in metabolically unhealthy obesity (MUO) in children and adolescents (6). However, it is emphasized that more studies are needed on this subject.

On the other hand, as the platelet count and mean platelet volume (MPV) play a role in the development of vascular inflammation and atherosclerosis, they have been researched in both children and adults (9-11). Increased MPV may be a possible cause of increased cardiovascular risk in obese patients. Studies are supporting this opinion, as well as research showing that there is no difference between healthy and obese children (9-12)

This study aimed to determine serum UA levels in both children and among obese individuals with MHO and MUO as well as normal healthy children to investigate its potential use as a predictor marker.

MATERIAL and METHODS

The data of this descriptive cross-sectional study were obtained from the records of the cases followed up in the pediatric endocrinology department between 01 January, 2017 and 01 February, 2020. The study approval was obtained from local ethics committee (2020/14-165). Written consent for participation was obtained from adolescents and their parents. Study reporting was done per the STROBE guideline.

The hospital where this study is done is the largest hospital in its region with a capacity of 1090 beds, of which 128 are in the intensive care unit. The department of pediatrics has 2nd and 3rd-level pediatric intensive care, pediatric palliative care, and 2nd and 3rd-level neonatal intensive care units.

Children aged 6-18 years were included in this study. Those with a body mass index above the 95th percentile were considered obese. Obese individuals were divided into two categories as metabolically healthy obese (MHO) and metabolically unhealthy obese (MUO) according to the following criteria: Dyslipidemia, hypertension and high fasting blood glucose were used as metabolic syndrome marker, individuals meeting one or more of these criteria were classified as MUO (6). i) Dyslipidemia was defined as high triglycerides (TG) and low HDL (TG level was defined as higher than the 95% percentile according to age and gender, while HDL level was determined as below 5% percentile by age and gender, according to the American Academy of Pediatrics) (13), ii) hypertension (Hypertension was defined as a blood pressure value higher than the 95th percentile according to age, gender and height) (14), iii) impaired fasting glucose (IFG) (defined as fasting serum glucose ≥100 mg/dl (6). While obese children with at least one of the cardiovascular risk

Table I: Metabolic healthy status.

Criteria	Cardiovascular risk factors (CRF)	MHO	MUO
	Hypertension SBP ≥ 95th percentile or DBP ≥ 95th percentile	No CRF	< 2 of the CRF
	Dyslipidemia TG ≥ 95th percentile or HDL< 5th percentile		
	Impaired fasting glucose ≥ 100 mg/dL		

MHO: *Metabolically healthy Obesity,* ***MUO:*** *Metabolically unhealthy Obesity,* ***SBP:*** *Systolic blood pressure,* ***DBP:*** *Diastolic blood pressure,* ***TG:*** *Triglycerides,* ***HDL:*** *High density cholesterol*

factors were classified as MUO, those without hypertension, dyslipidemia, and IFG were classified as MHO (6). This situation is summarized in table I.

The primary outcome of the study was uric acid levels. The other studied variables were age, sex, puberty period (prepubertal/pubertal/postpubertal), weight (kg), height (cm), weight standard deviation (SD) score, height SD score, BMI, BMI SD score, alanine transaminase (ALT) (U/L), aspartate transaminase (AST) (U/L), TG (mg/dl), high-density lipoprotein (HDL) (mg/dl), systolic blood pressure (mmHg), diastolic blood pressure (mmHg), low-density lipoprotein (LDL) (mg/dl), cholesterol (mg/dl), glucose (mg/dl), Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), insulin (µU/ml), uric acid (mg/dl), albumin (g/dl), glycated hemoglobin (HbA1c), hemoglobin (g/dl), hematocrit (%), WBC (µl/ml), thrombocyte (x10^9/l), mean platelet volume (fl), and platelet distribution width (PDW) (%). The parameters which were measured as conventional units were converted to SI units.

A SECA stadiometer (Seca, 216, Hamburg, Germany) and the Charder Medical MS-3400 digital 300 kg×100g (Charder Electronic, Taiwan) were used to measure height and weight, respectively. The Turkish national database (www.ceddcozum.com) was used to determine standard deviation scores (SDS) for anthropometric measurements, such as height, weight, and BMI (15). Normal and obese individuals were classified according to BMI. Those below the 10th percentile (-1.23 SDS) were classified as weak, those in the 10-85th percentile (-1.23 and 1.04 SDS) as normal, those in the 85-90th percentile (1.04-1.65 SDS) as overweight, and those above the 95th percentile (1.65 SDS) as obese. Pubertal development was assessed according to the definition of the Tanner stage of breast development in girls and genital stage in boys. Pubertal development was divided into 3 pubertal stages (Tanner stage I was classified as prepubertal; Tanner phase II, III, and IV as pubertal; Tanner stage V as postpubertal) (16).

After at least 10 hours of fasting, complete blood count, blood sugar, insulin, uric acid, lipid profiles (HDL, LDL, cholesterol, TG), and liver function tests (ALT, AST) were evaluated as part of the routine examination process in the hospital. Biochemical parameters were measured with the Abbott Architect 1600 clinical chemistry analyzer (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA). Complete blood counts were measured using a Sysmex XP 100 automatic counter (Sysmex Corp., Hyogo, Japan).

Insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the following formula: fasting insulin (µU/ml)×fasting glucose (mg/dl)/405 (17). Triglyceride, total cholesterol, and HDL-cholesterol levels were determined via a Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, Inc., California, USA) analyzer, using enzymatic end-point analyses, enzymatic cholesterol esterase-cholesterol oxidase-peroxidase assay, and immunoinhibition assay, respectively. LDL cholesterol was calculated by Friedewald's Formula (18). SI units were obtained by converting from conventional units.

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, Version 25.0, Chicago, IL, USA) program was used for statistical analysis. Numerical variables were presented as mean and standard deviations, while categorical variables as

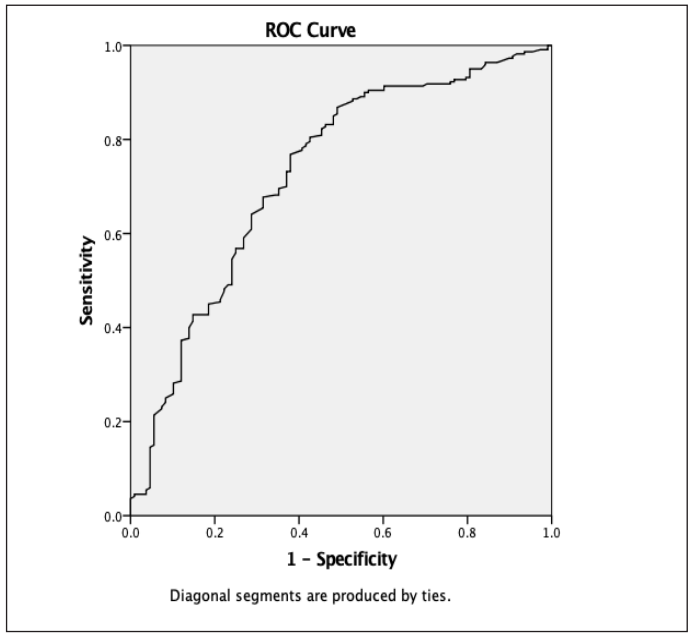


Figure 1: ROC analysis of uric acid in predicting the presence or absence of obesity.

ROC analysis demonstrated an area under the curve of 0.727 for uric acid in predicting the presence or absence of obesity). A cut off point of 4.32 mg/dl provided a sensitivity of 76.8%, a specificity of 62.0%, and a likelihood ratio of 2.0.

frequency and percentage. Normal distribution was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. Multiple group comparisons were performed via the Kruskal-Wallis test, while binary group comparisons were conducted with the Mann-Whitney U test. However, categorical variables were compared using the Chi-square test. Relationships between variables were analyzed with Spearmen's rho test. ROC analysis was performed to check for the predictive capacity of uric acid in determining obesity (Figure 1). A p-value of <0.05 was considered sufficient for statistical significance.

RESULT

The mean age of the participants was 12.14±3.28 years. When the demographic characteristics of the participants were examined, there was no statistical difference between the study groups (Table II-III). When the laboratory findings of the groups were examined, metabolically unhealthy children had the highest BMI and uric acid (H=195.393, p<0.001; H=45.869, p<0.001, respectively (Table III). The difference between the groups was originating from the obese and control groups

Table II: Comparison of the characteristics of the participants.

	MHO*	MUO**	Control***	χ^2	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
Sex					
Male	53 (43.1)	46 (47.9)	48 (43.2)	0.623	0.745
Female	70 (56.9)	50 (52.1)	63 (56.8)		
Puberty					
Prepubertal	40 (32.3)	32 (33.3)	35 (31.5)	0.656	0.959
Pubertal	44 (35.5)	30 (31.3)	36 (32.4)		
Postpubertal	40 (32.3)	34 (35.4)	40 (36.0)		

: Consists of 124 cases, **: Consists of 96 cases, *: Consists of 111 cases, **χ^2:** Chi-Square test value, **MHO:** Metabolically healthy obese, **MUO:** Metabolically unhealthy obese.*

Table III: Comparison of the groups regarding laboratory findings and anthropometric measurements.

	Groups*						H	p
	MHO		MUO		Control			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Age	12.29	3.28	12.09	2.73	12.04	3.71	0.396	0.820
Weight SD score	2.66	0.81	2.77	0.89	0.08	0.55	220.557	<0.001
Height SD score	0.64	1.13	0.70	1.18	-0.09	0.78	37.268	<0.001
BMI	28.78	4.77	29.37	4.56	19.40	3.21	195.393	<0.001
BMI SD score	2.48	0.50	2.57	0.50	0.16	0.46	221.672	<0.001
Systolic BP (mmHg)	106	10	108	12	107	6	0.591	0.744
Diastolic BP (mmHg)	69	6	69	7	67	6	2.602	0.272
Glucose (mg/dl)	86.00	8.00	87.00	7.00	85.00	8.00	1.373	0.503
ALT (U/L)	21.00	9.00	22.00	11.00	19.00	6.00	3.841	0.147
AST (U/L)	22.00	6.00	22.00	7.00	23.00	8.00	2.359	0.308
Triglyceride (mmol/L)	0.98	0.27	1.89	0.87	0.91	0.3	138.979	<0.001
HDL (mmol/L)	1.32	0.28	1.1	0.23	1.26	0.29	34.776	<0.001
LDL (mmol/L)	2.54	0.6	2.75	0.6	2.23	0.67	35.047	<0.001
Cholesterol (mmol/L)	4.3	0.65	4.69	0.75	3.86	0.78	53.025	<0.001
Uric acid (umol/L)	302.26	69.02	315.95	74.97	251.69	70.8	45.869	<0.001
HbA1c (%)	5.47	0.34	5.53	0.40	NA	NA	0.463	0.496
Thrombocyte (x10^9/L)	345153	74289	344937	63317	332928	79018	3.620	0.164
MPV (fl)	10.11	1.03	9.98	0.97	10.04	0.85	1.624	0.444
PDW (%)	11.69	2.00	11.61	1.93	11.31	1.69	1.948	0.378

: The MHO group consists of 124 and the MUO group consists of 96 people, while the control group consists of 111 subjects, **H: Kruskal-Wallis test value, **SD:** Standard deviation, **MHO:** Metabolically healthy obese, **MUO:** Metabolically unhealthy obese, **BP:** Blood pressure, **MPV:** Mean platelet volume, **PDW:** Platelet distribution width.*

Table IV: Distribution of the numerical variables between the obese and control groups.

	Group*	Mean	SD	Z	p
Weight SD score	Obese Control	2.71 0.08	0.85 0.55	14.849	<0.001
Height SD score	Obese Control	0.67 -0.09	1.15 0.78	6.103	<0.001
BMI	Obese Control	29.03 19.40	4.67 3.21	13.954	<0.001
BMI SD score	Obese Control	2.52 0.16	0.50 0.46	14.855	<0.001
Triglyceride (mmol/L)	Obese Control	1.38 0.91	0.76 0.3	6.570	<0.001
HDL (mmol/L)	Obese Control	1.22 1.26	0.28 0.29	0.920	0.357
LDL (mmol/Ll)	Obese Control	2.63 2.22	0.6 0.68	5.384	<0.001
Cholesterol (mmol/L)	Obese Control	4.47 3.88	0.72 0.78	6.230	<0.001
Uric acid (umol/L)	Obese Control	308.21 251.69	72 70.8	6.670	<0.001

Z: *Mann-Whitney U test value,* ***SD:*** *Standard deviation,* ***HDL:*** *High-density lipoprotein,* ***LDL:*** *Low-density lipoprotein,* ***BMI:*** *Body-mass index,* ***HOMA:*** *Homeostatic model assessment insulin resistance,* ********: Obese group consists of 220, control group consists of 111 subjects*.

(Table IV). When the MHO and MUO groups were compared, no statistically significant difference was found regarding either metabolic outcomes or anthropometric characteristics (Table V). It was determined that uric acid had a significant correlation with many variables, the strongest being with weight (r= 0.525, p<0.001) (Table VI). A uric acid cut off point of 256.95 umol/L (4.32 mg/dl) provided a sensitivity of 76.8%, a specificity of 62.0%, and a likelihood ratio of 2.0 to predict the presence of obesity (Figure 1).

DISCUSSION

Prevention of obesity is as crucial as the treatment of accompanying metabolic problems. For this reason, the focus has been on the parameters that can be used to distinguish between MUO and MHO status in obesity beginning in early childhood. In this context, measurements of body dimensions, radiological imaging methods, and biochemical parameters, such as uric acid, have been investigated (6,19-21). Furthermore, it has been argued that genetic factors play a role in the development of MHO and MUO phenotypes. The relationship between genetic loci and BMI was shown in some studies (22,23). While some of these parameters are only at the research level, uric acid levels seem to be the most useful. Measuring UA levels require no extra equipment, and the results are easy to interpret. UA, correlated with BMI, is higher in obese and lower in normal-weight individuals. However, the question to be addressed is whether uric acid levels differ in obese individuals depending on their metabolic health status.

Some observations emphasize that UA protects erythrocytes as an antioxidant. It is argued whether it is responsible for the increase in plasma antioxidant activity in healthy individuals (8,24,25). In contrast, serum uric acid has been associated with cardiovascular risk, particularly by causing endothelial damage through decreased nitric oxide production and anti-proliferative effects on the endothelium (8,26). In adipose tissue cells, uric acid induces intracellular reactive oxygen species production and reduces nitric oxide bioavailability (26-28). Considering that oxidative stress in adipocytes plays an essential role in the development of insulin resistance, increased oxidative stress due to hyperuricemia may play a role in the development of these dysregulations. If uric acid is considered to play a crucial role in developing metabolic syndrome, it is essential to identify factors that increase serum uric acid levels.

While uric acid has been investigated more in adult obese individuals, studies in children and adolescents are limited. A recent study conducted on children and adolescents showed that MHO people had higher uric acid levels than healthy individuals, and MUO had higher uric acid levels than MHO (6). However, it is certain that more research is certainly needed in this area. Besides several parameters, such as high visceral fat stores, waist circumference, adiponectin, insulin resistance, nuchal subcutaneous adipose tissue thickness, and arteriosclerosis of the carotids, it has been emphasized that uric acid level can be used in the differentiation of MUO and MHO (6,19,20). Similarly, without distinction of healthy or unhealthy metabolic status, obese and healthy children were compared for uric acid levels, and high uric acid was detected in obese individuals (29). In this study, although high uric acid levels were found in obese children than controls, no statistical significance

Table V: Comparison of metabolic healthy and unhealthy obese children concerning the metabolic outcomes.

	Group*	Mean	SD	Z	p
Weight SD score	MHO MUO	2.66 2.77	0.81 0.89	0.334	0.738
Height SD score	MHO MUO	0.64 0.70	1.13 1.18	0.096	0.923
BMI	MHO MUO	28.78 29.37	4.77 4.56	1.041	0.298
BMI SD score	MHO MUO	2.48 2.57	0.50 0.50	1.502	0.133
Triglyceride (mmol/L)	MHO MUO	0.98 1.89	0.27 0.87	10.197	<0.001
HDL (mmol/L)	MHO MUO	1.32 1.1	0.28 0.23	5.808	<0.001
LDL (mmol/L)	MHO MUO	2.54 2.74	0.59 0.59	2.705	0.007
Cholesterol (mmol/L)	MHO MUO	4.3 4.7	0.66 0.75	4.221	<0.001
Insulin (µU/ml)	MHO MUO	15.32 16.61	12.53 10.24	1.382	0.167
HOMA IR	MHO MUO	3.34 3.63	2.99 2.44	1.445	0.149
Uric acid (umol/L)	MHO MUO	302.26 315.95	69.02 74.97	1.265	0.206

Z: *Mann-Whitney U test value,* ***SD:*** *Standard deviation,* ***MHO:*** *Metabolically healthy obese,* ***MUO:*** *Metabolically unhealthy obese.* ********: MHO group consists of 124, MUO group consists of 96 subjects.*

Table VI: Relationship of uric acid with anthropometric and laboratory findings.

	Uric acid	
	r	p
Age	0.377	<0.001
Weight	0.525	<0.001
Weight standard deviation score	0.331	<0.001
Height	0.460	<0.001
Height standard deviation score	0.040	0.472
Body mass index	0.493	<0.001
Body mass index standard deviation score	0.366	<0.001
Triglyceride	0.292	<0.001
High-density lipoprotein	0.228	<0.001
Systolic blood pressure	0.282	<0.001
Diastolic blood pressure	0.273	<0.001
Low-density lipoprotein	0.139	0.119
Homeostatic model assessment insulin resistance	0.107	<0.001

r=Spearman r

was seen between MHO and MUO. According to previous studies (6,19,20), there is a statistical significance regarding BMI SDS between MHO and MUO groups. There is a strong correlation between BMI SDS and UA, which is emphasized in the mentioned studies. Beyond other relationships between UA and the metabolic and anthropometric variables, this correlation was observed in this our study too. Although the serum uric acid level in children correlates with many factors associated with obesity, it is not much useful in predicting metabolic syndrome (30). However, our study revealed that serum uric acid levels can be a useful marker for predicting the presence of obesity.

To study the relationship between UA and obesity, not only BMI but also body compositions, such as body fat mass and free-fat mass, should be taken into account. The amount of change in body dimensions related to UA and its contribution to the persistence and aggravation of metabolic syndrome should be better explored, which is not an easy task. Furthermore, due to controversies regarding the definition of metabolic syndrome and the lack of consensus thresholds for the single components in children and adolescents (6,31), there is no internationally accepted diagnostic pathway for metabolic syndrome available. To avoid conflicts concerning the definition of metabolic syndrome, much clearer, and practically applicable guidelines are needed.

In addition to hypercholesterolemia, diabetes mellitus and hypertension, MPV as platelet function and activation, is increased in certain vascular disease and in obese individuals (32-34). Platelet activation may play a central role in the development of cardiovascular disease (34). Besides, in patients with cerebral stroke, an increased MPV has been observed signaling increased platelet activity (32). It has been reported that patients with metabolic syndrome have increased MPV values and thus, have an increased cardiovascular risk (35). However, there is limited information about the relationship between MPV levels in obese patients. We found no difference between obesity and normal healthy individuals, as did other

similar studies (10,12,36). Therefore, we conclude that more studies are needed on this subject.

Study Limitations

The lack of information about the duration of obesity and the absence of data on the follow-up findings can be considered as limitations of this study. On the other hand, this is a retrospective file-based study. Inclusion of laboratory results on some markers such as adiponectin, visceral fat stores, and atherosclerosis could provide further inputs about metabolism and obesity.

CONCLUSION

This study showed that uric acid plays an essential role in obesity, increases significantly in obese children, and is associated with many obesity-related factors. It has been evaluated that serum uric acid levels can be used as an indicator of obesity, even in early adolescence and childhood. However, no statistically significant difference was found between metabolically healthy and unhealthy obese children. This may be attributed to the duration of obesity. Further studies, including information about follow-up findings of the patients, are required to clarify the relationship of UA with other metabolic indices.

REFERENCES

1. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2014;6:129-43.
2. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeyev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. Horm Res Paediatr 2017;88:181-93.
3. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. Eur Heart J 2013;34:389-97.
4. Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. Curr Opin Lipidol 2010;21:38-43.
5. Blüher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? Metabolism 2014 ;63:1084-92.
6. Rocha EPAA, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Willenberg A, Körner A, et al. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. Horm Res Paediatr 2018;90:19-27.
7. van Wijk DF, Boekholdt SM, Arsenault BJ, Ahmadi-Abhari S, Wareham NJ, Stroes ES, et al. C-Reactive Protein Identifies Low-Risk Metabolically Healthy Obese Persons: The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Prospective Population Study. J Am Heart Assoc 2016;5:e002823.
8. Ferrara LA, Wang H, Umans JG, Franceschini N, Jolly S, Lee ET, et al. Serum uric acid does not predict incident metabolic syndrome in a population with high prevalence of obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:1360-4.
9. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8:148-56.
10. Emeksiz HC. Mean Platelet Volume in Obese Prepubertal Children. Obez Prepubertal Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi. Akd Med J 2018; 4:54-9.
11. Aypak C, Türedi O, Bircan MA, Yüce A. Could mean platelet volume among complete blood count parameters be a surrogate marker of metabolic syndrome in pre-pubertal children? Platelets 2014;25:393-8.
12. E. Ozsu, B. Yazicioglu. Relationship between obesity and platelet indices in children. Cukurova Med J 2018;43:30-5.
13. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008; 122: 198–208.
14. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017;140:e20171904.
15. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7:280-93.
16. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child 1976;51:170-9.
17. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010;2:100-6.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972 ;18:499-502.
19. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. Obesity (Silver Spring) 2013;21:E71-7.
20. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, Paulmichl K, Kammerhofer D, Schnedl W, et al. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013;121:384-90.
21. Ferrara LA, Wang H, Umans JG, Franceschini N, Jolly S, Lee ET, et al. Serum uric acid does not predict incident metabolic syndrome in a population with high prevalence of obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:1360-4.
22. Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. Nat Genet 2018; 50:26–41.
23. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature 2015; 518:197–206.
24. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:6858-62.
25. Maciek Godycki-Cwirko M, Krol M, Krol B, Zwolinska A, Kolodziejczyk K, Kasielski M, et al. Uric Acid but not apple

polyphenols is responsible for the rise of plasma antioxidant activity after apple juice consumption in healthy subjects. J Am Coll Nutr 2010; 29:397–406.

26. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrol 2013;14:164.
27. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol 2007;293:C584-96.
28. 2Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004;114:1752-61.
29. Oyama C, Takahashi T, Oyamada M, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, et al. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. Tohoku J Exp Med 2006;209:257-62.
30. Vidanapathirana DM, Samaranayake D, Wickramasinghe P. Association of Serum Uric acid and Gamma-glutamyltransferase with Obesity Related Metabolic Derangements in a Cohort of Children with Obesity in Sri Lanka. Ceylon Med J 2019;64:125–32.
31. Christian Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2020;33:821-33.
32. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996 ;7:157-61.
33. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. Int J Clin Pract 2005;59:981-2.
34. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8:148-56.
35. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. Thromb Res 2007;120:245-50.
36. Aypak C, Türedi O, Bircan MA, Yüce A. Could mean platelet volume among complete blood count parameters be a surrogate marker of metabolic syndrome in pre-pubertal children? Platelets 2014;25:393-8.

Turkish Journal of Pediatric Disease
Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Can Testicular Fibrosis Due to Testicular Torsion Be Prevented with Ketotifen As a Mast Cell Stabilizer?

Testis Torsiyonuna Bağlı Gelişen Testiste Fibrozis Mast Hücre Stabilizatörü Olan Ketotifen ile Önlenebilir mi?

Müjdem Nur AZILI[1], Hatice GERMEN ÜNVERDİ[2], Sema HÜCÜMENOĞLU[3], H.Tuğrul TİRYAKİ[4]

[1] Ankara Yildirim Beyazit University, Department of Pediatric Surgery, Ankara City Children's Hospital, Turkey
[2] University of Kyrenia, Department of Pathology, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus
[3] Ankara Education and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey
[4] University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Ankara City Children's Hospital, Department of Pediatric Urology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: In infertility clinics, biopsies taken from undescended atrophic testicles showed increased mast cells which are not found in normal testis. So, it was thought that mast cells could have a contributing effect on fibrosis leading to testicular atrophy. Our aim of the study is to investigate the efficacy of ketotifen, which is a mast cell stabilizer, on the prevention of testicular fibrosis in a testicular torsion-detorsion rat model.

Material and Methods: Thirty rats were divided into three equal groups, each consisting of ten animals. In group A; the testicular tissues were only separated from the gubernaculum without torsion (Sham). In group B, detorsion was performed after four hours of testicular torsion in the right testes. In group C, after four hours of right testicular torsion and detorsion, the rats were taken ketotifen as a medical treatment (1 mg/kg/day, orally started on the first day, continued for three weeks). The rats were sacrificed under anesthesia, three weeks after surgery to determine testicular fibrosis. Histopathologic evaluation was performed with Johnsen's score in both testes as a control evaluation.

Results: According to Johnsen score, median values were found 9.9 in group A; 3.7 in group B, and 8.4 in group C. Johnsen score was found significantly high in group C (with ketotifen) when compared with the other groups ($p< 0.05$). When we made a pairwise comparison, we found a significant difference between the group's A and B ($p=0.0001$), the group's B and C; ($p=0.039$), and the group's A and C ($p=0.006$).

Conclusion: We found that ketotifen had a preventing effect against testicular fibrosis as a mast cell stabilizer in the testis torsion-detorsion rat model.

Key Words: Ketotifen, Mast cell stabilizer, Testis torsion, Testicular fibrosis

ÖZ

Amaç: İnfertilite kliniklerinde, inmemiş testis nedeni ile testis atrofisi gelişen olgu biopsilerinde testiste normalde olmayan mast hücreleri tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, testis atrofisine giden fibrozis sürecinde mast hücrelerinin katkısı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda amaç, rat testis torsiyon- detorsiyon modelinde testiste gelişen fibrozisin önlemesi amacıyla bir mast hücre stabilizatörü olan ketotifenin etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Otuz rat, üç eşit gruba ayrıldı. Grup A' da testis yapıları gubernakulumdan ayrılıp torsiyon yapmadan yerine kondu (sham). Grup B' de sağ testiküler torsiyon oluşturulup dört saat sonra detorsiyone edildi. Grup C' de dört saatlik torsiyonu takiben detorsiyon yapılan ratlara ketotifen (1 mg/kg/gün, oral yolla, birinci günden itibaren üç haftaya kadar verildi). Ratlar, üç hafta sonra anestezi altında sakrifiye edilerek testiküler fibrozis gelişimi yönünden değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme Johnsen skoru kullanılarak yapıldı.

AZILI MN : 0000-0002-5137-7209
GERMEN ÜNVERDİ H : 0000-0002-7065-5956
HÜCÜMENOĞLU S : 0000-0002-6898-4101
TİRYAKİ HT : 0000-0002-9544-1137

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 approved by the Ankara Training Hospital Ethical Committee for Experimental Research on Animals and supported by Ankara Child Health and Disease Hematology and Oncology Education Research Hospital Fund (5/3/15-21/349).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı*: *AZILI MN: Designed and performed the experimental study and was responsible for the article in the drafting and writing phase, ***GERMEN ÜNVERDİ H:*** Evaluated histopathological assessments, ***HÜCÜMENOĞLU S:*** Evaluated histopathological assessments, ***TİRYAKİ TH:*** Controlled and revised the manuscript.

How to cite / *Atıf yazım şekli* : Azılı MN, Germen Ünverdi H, Hücümenoğlu S, Tiryaki HT. Can Testicular Fibrosis Due to Testicular Torsion Be Prevented with Ketotifen As A Mast Cell Stabilizer?. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:234-238.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Müjdem Nur AZILI
Ankara Yildirim Beyazit University, Department of Pediatric Surgery,
Ankara City Children's Hospital, Turkey
E-posta: drmujdemazili@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 14.04.2021
Accepted / Kabul tarihi : 03.05.2021
Online published : 21.05.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.915322

Bulgular: Johnsen scorlarının median değerleri grup A, B, C' de sırasıyla 9.9, 3.7 ve 8.4 bulundu. Grup C (ketotifen) diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, Johnsen skoru yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.05) (Kruskall-Wallis). İkili karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı farklar olduğu saptandı: grup A-B; p=0.0001, grup B-C; p=0.039, grup A-C; p=0.006).

Sonuç: Bir testis torsiyon-detorsiyon rat modelinde, ketotifenin bir mast hücre stabilizatörü olarak testis fibrozisine karşı önleyici etkinliği olduğunu saptadık. Torsiyonlu erkek çocuklarda mast hücre ekspresyonunu germ hücre aktivitesi ile ilişkilendiren daha ileri çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Ketotifen, Mast hücre stabilizatörü, Testis torsiyonu, Testiste fibrosis

INTRODUCTION

The excessive accumulation of extracellular matrix components in tissues is called fibrosis, but the initiating causes are still unknown. Fibrosis affecting organ systems may result in insufficiency or loss of functions. In recent years, the presence of increased mast cells (MCs) was shown in many fibrotic disorders like diabetes or hypertension-induced nephropathy, pulmonary fibrosis, liver diseases, and cardiac disorders (1). Also, the biopsies taken from patients with testicular atrophy due to undescended testis had determined increased mast cells that are not normally found in the testicle (2). Although the exact role of mast cells is not yet known, the growth factors and fibrotic agents released from MCs may be contributed to the process. The mechanisms that trigger excessive proliferation, activation of fibroblasts, and their differentiation into myofibroblasts may include the effects of pro-fibrotic growth factors. and proinflammatory stimuli (3).

Testicular torsion is the most important cause of acute scrotum in childhood. First, the testicle exposed to ischemic damage due to torsion. After detorsion, the oxygen radicals that develop due to reperfusion may cause secondary damage. Then, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and myofibroblast activation occur by proinflammatory cytokines as an inflammatory response. Unfortunately, testicular damage may not be limited to the affected side of torsion. Humoral and cellular immune-mediated tissue injury may result in germ cell apoptosis in both testes where the mast cells play the main role (4).

Based on the hypothesis that if we can prevent the activation of mast cells, testicular atrophy and infertility resulting from fibrosis can be precluded, we aimed to investigate the effectiveness of ketotifen, as a mast cell stabilizer, in an experimental testicular torsion model.

MATERIALS and METHODS

This study was approved by the Ankara Training Hospital Ethical Committee for Experimental Research on Animals and supported by Ankara Child Health and Disease Hematology and Oncology Education Research Hospital Fund (5/3/15-21/349).

Thirty male Albino Wistar rats from 10-12 weeks weighing between 150-200 g were included. Animals were housed in pathogen-free conditions at room temperature (22 ±2 ºC) and subjected to a 12-hour light-dark cycle. The rats fed standard rat chow and tap water ad libitum. All experiments were performed according to the institutional guidelines for animal care and use.

Thirty rats were divided into three equal groups. Three groups, each consisting of ten rats were organized as a sham group, torsion–detorsion group, and torsion–detorsion with ketotifen treatment (Table I).

After ketamine anesthesia, the rats were laid supine. A right scrotal incision was used and the right testis was delivered out.

In group A, testicular tissues were separated from the gubernaculum without torsion (Sham). Then the testis was put into the scrotum and the incision was closed with 4/0 silk.

In group B, a testicular detorsion procedure was performed after four hours of torsion in the right testes (Figure 1).

In group C, testis detorsion was applied after 4 hours of torsion, and then 1 mg/kg/day ketotifen was given orally after detorsion and continued for three weeks.

After three weeks, the rats went bilateral orchiectomies for gross and histologic examination of the testes to determine testicular fibrosis, and the sacrification was done under anesthesia.

The testes were fixed in 10% neutral buffered formalin solution for 24 hours. All tissues were sampled, with slices taken from the widest axis. Paraffin blocks of the samples were prepared through a routine tissue follow-up procedure. Sections of 4–6 µm were cut from paraffin blocks and stained with hematoxylin and eosin. The stained sections were evaluated under a light microscope (Olympus BX 51; Olympus Corporation, Tokyo, Japan) by a pathologist who was not informed about the operations applied to the groups. At tissue samples, 100 seminiferous tubules were counted and scored with Johnsen score.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics (Statistical Package for Social Science) for Windows, version 22.0 for Windows. A one-way ANOVA with the Kruskal-Wallis test was used for statistical analysis. The correlation between the study groups was determined with a pairwise comparison p<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study was completed with 30 rats. Table II shows the results of the histopathological evaluation and the comparison of groups.

According to Johnsen's score, median values were found 9.9, 3.7, 8,4 in groups A, B, and C respectively. Johnsen's score was found significantly high in group C (with ketotifen) when compared with the other groups ($p< 0.05$) (Kruskal-Wallis) (Table II).

When we made pairwise comparison, we found significant differences between group A-B; p=0.0001, group B-C; p=0.039, group A-C; p=0.006).

The pathological views according to Johnsen's Scores are given in Figures 2, 3, 4.

Table I: The groups, each consisting of ten rats were given in the table.

Group	N	Torsion	Detorsion	Treatment
A	10	No	No	-
B	10	Yes	After four hours	-
C	10	Yes	After four hours	Ketotifen

Table II: Johnsen's Scores according to the study groups, statistical analysis with Kruskal Wallis Test, with the pathological samples according to the groups.

	Group A	Group B	Group C	p
Johnsen's Score (median)	9.9	3.7	8.4	<0.05
Pathological samples	Figure 2	Figure 3	Figure 4	

DISCUSSION

Mast cells play an important role in fibrotic disorders. While the circulating renin-angiotensin system (RAS) regulates arterial pressure, paracrine RAS activation at the tissue level causes an increase in local Angiotensin II (Ang II) levels. "Chymase", a proteolytic enzyme also secreted from MCs, may contribute to the development of interstitial fibrosis. Today, angiotensin-converting enzyme inhibitors are widely used to eliminate the effects of Ang II, for the preventing effect of diabetic or hypertensive nephropathy. Numerous fibrinogenic and growth factors released from MCs may be the causes of fibrosis. Chronic inflammation results in organ dysfunction due to tissue destruction and sclerosis in the long term. But, the trigger mechanism for mast cell hyperactivity is still not known (5).

Welter and coll. observed peritubular myoid cells in human testes which were immunoreactive for Ang II receptors (AT1R). They detected high levels of IL-6 mRNA as an inflammatory response that led to an increase in Ang II values. Inflammatory effects resulting in increased Ang II may be the cause of male infertility (6). Also, Ang II can be produced from Ang I, by MCs-derived chymase. The testicular biopsies taken from infertile men had shown abundant MCs in the wall of the seminiferous tubules expressing chymase. In normal human testes, chymase-positive MCs are not often, and it is thought that these inflammatory processes may cause mast cell activation and result in impaired spermatogenesis. Especially the TGF-β1-mediated mechanism is held responsible for autoimmune orchitis. This may be an answer to the question of why bilateral testes are affected in unilateral torsion (7, 8). Experimental studies have also shown serious contralateral testicle damage after unilateral torsion (9). Therefore, therapeutic intervention with the stabilization of mast cells may be a new option in male infertility. We decided to use "ketotifen" as a mast cell stabilizer, to prevent inflammatory processes in an experimental testicular torsion model. Because both ischemic and reperfusion damages are the causes of testicular fibrosis. Although the reports have shown no difference between orchiectomy and detorsion groups for sperm parameters in early detorsion, recent studies point out the ischemia/reperfusion injury following reperfusion (10, 11). Timing for detorsion has also become an important issue since the experimental studies have shown that testicular necrosis may develop within 2 hours due to arterial occlusion (12).

Recently, male infertility has been understood more with immunohistopathological staining and even electron microscopic studies for evaluation of mast cells (6). The increased mast cells in the walls of seminiferous tubules have attracted attention in patients suffering impaired spermatogenesis (6). Also, testicular torsion-detorsion is one of the causes of low sperm parameters due to ischemia/reperfusion injury and Johnsen scores are also lower in experimental models (13). Unfortunately, hyperactivity of mast cells due to inflammatory stimuli similarly can result in germinal cell necrosis and infertility. In our torsion group, Johnsen's score was significantly lower than the other groups. According to our study groups, the detorsion group with ketotifen (group C) had a comparable Johnsen score with the sham group.

Ketotifen is a routine agent used to inhibit the release of mediators released from mast cells in the prevention of allergic asthma. In our experimental model is a good example to represent the chronic process of testicular fibrosis and autoimmune orchitis. The histopathological definition of increased mast cells in testes is well defined in autoimmune orchitis. Also, the beneficial use of ketotifen was reported in severe oligozoospermic male patients. In our study, ketotifen had a preventing effect against testicular fibrosis. The Johnsen scores were significantly high

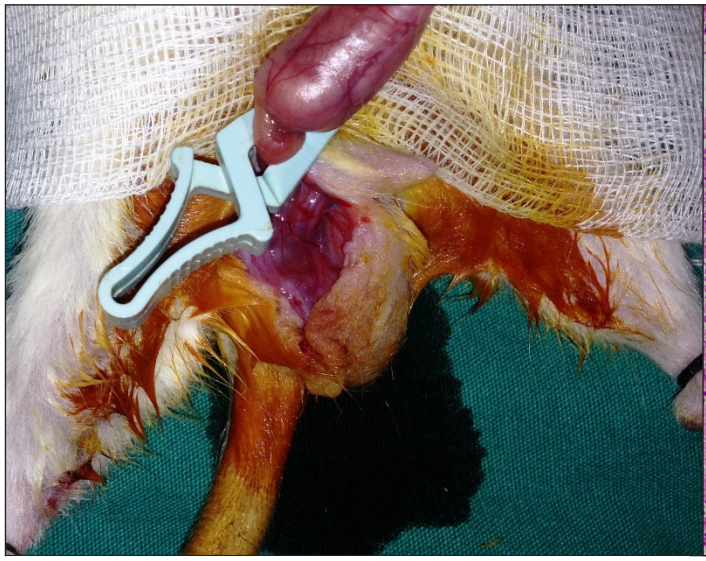


Figure 1: A view of testicular detorsion procedure in the right testes within four hours.

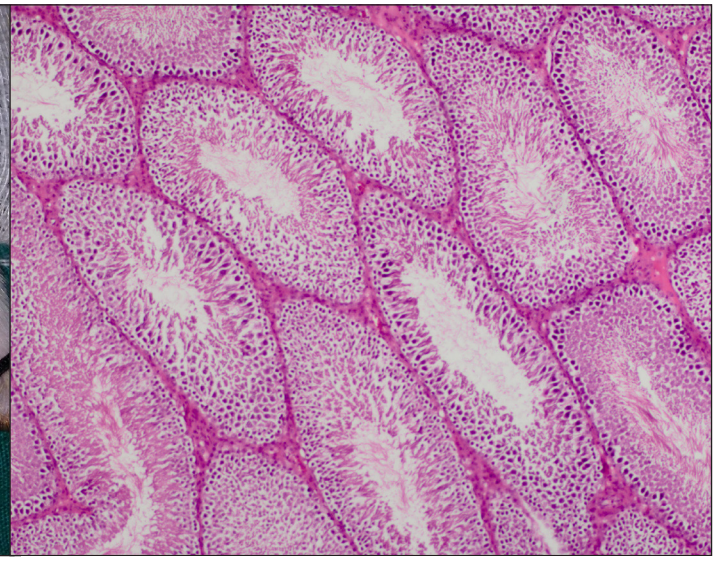


Figure 2: In group A, there are complete spermatogenesis and perfect tubules as a control group, the Johnsen score is 10 (H&E x100)

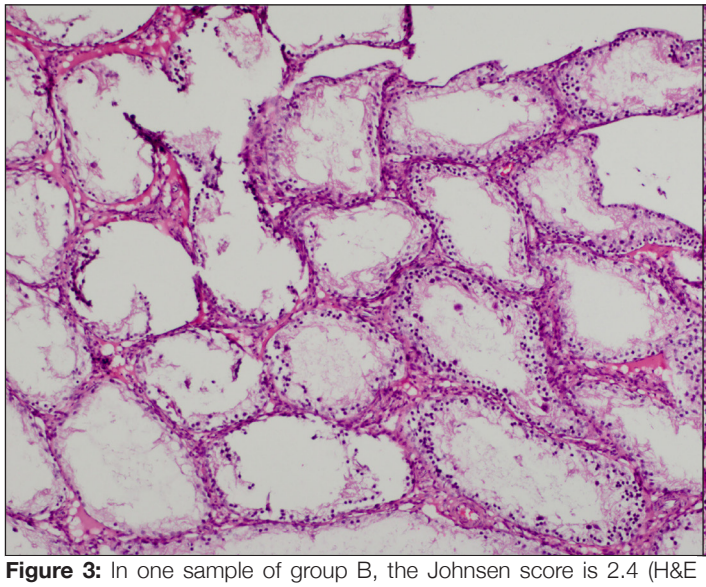


Figure 3: In one sample of group B, the Johnsen score is 2.4 (H&E x100).

Figure 4: In one sample of group B, the Johnsen score is 9.2 (H&E x100).

compared with the torsion group. According to the evaluation of the scoring system, we think that ketotifen was beneficial in terms of preserving spermatogenesis and preventing germ cell apoptosis, which is the most undesirable scenario. Further studies correlating mast cell expression with germ cell activity may contribute to understanding torsion-related long-term effects and prevention possibility.

Our study has some limitations. For the analysis of mast cell activity, immunological histopathological staining may help to understand the process. Proinflammatory cytokines can contribute to understanding the pathophysiology. Although the Johnsen score was used to determine whether spermatogenesis is affected, adding the fibrotic score to the histological evaluation may be beneficial.

CONCLUSION

We found that ketotifen had a preventing effect against testicular fibrosis as a mast cell stabilizer in the testis torsion-detorsion rat model. Further studies correlating mast cell expression with germ cell activity in testicular torsion are warranted.

REFERENCES

1. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. Nat Med 2012;181028-40.
2. Mechlin CW, Levesque J, Feustel P, Kogan BA. Mast cell numbers negatively correlate with fibrosis in cryptorchid testes. J Pediatr Urol 2014;10:527-31.

3. Bradding P, Pejler G. The controversial role of mast cells in fibrosis. Immunol Rev 2018;282:198-231.
4. Acer-Demir T, Mammadov M, Öcbe P, Çoruhlu A, Coşkun D, Nazik Y, et al. The long term effects of intrascrotal low dose and high dose N-acetylcysteine on testis damage in rat model of testicular torsion. J Pediatr Surg 2020;55:672-80.
5. Azılı MN, Karakuş E, Şenaylı A, Tiryaki Ht. Effects of Captopril and Ketotifen on Protecting Against Renal Scarring Due to Pyelonephritis Injury. Turkish J Pediatr Dis 2019; 6: 475-80.
6. Welter H, Huber A, Lauf S, et al. Angiotensin II regulates testicular peritubular cell function via AT1 receptor: a specific situation in male infertility. Mol Cell Endocrinol 2014;393:171-8.
7. Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, P Gillery, R Reich, F-X Maquart, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. Clin Exp Allergy 2002;32:237-46.
8. Moreno D, Sobarzo CM, Lustig L, Rodriguez Pena MG, Guazzone VA. Effect of ketotifen fumarate on experimental autoimmune orchitis and torsion of the spermatic cord. Asian J Androl 2020;22:112-7.
9. Akgur FM, Kilinc K, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. Urology 1994;44:413-8.
10. Anderson MJ, Dunn JK, Lipshultz LI, Coburn M. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. J Urol 1992;147:1545-50.
11. Widgerow AD. Ischemia-reperfusion injury: influencing the microcirculatory and cellular environment. Ann Plast Surg2014;72:253-60.
12. Dubois R, Dodat H. Acute scrotum in the child. Arch Pediatr 1998;5:916-22.
13. Kutluhan MA, Urkmez A, Sahin A, Topaktas R, Gumrukcu G, Verit A. Predictive value of ischaemia-modified albumin in spermatogenesis in an experimental testicular torsion model. Andrologia 2020;52:e13471.

Solunum Sıkıntısı ile Beraber Anemi ve Retikülosit Yüksekliği: İdiopatik Pulmoner Hemosideroz İçin Uyarıcı

Anemia and Reticulocyte Elevation with Respiratory Distress: Warning For Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis

Mina HIZAL, Sanem ERYILMAZ POLAT, Nagehan EMİRALİOĞLU, Dilber ADEMHAN TURAL, Beste ÖZSEZEN, Birce SUNMAN, Ebru YALÇIN, Deniz DOĞRU, Uğur ÖZÇELİK, Nural KİPER

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: İdiopatik pulmoner hemosideroz (İPH), tekrarlayan hemoptizi, demir eksikliği anemisi ve pulmoner infiltrasyonlar ile giden nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada başlangıçta anemi ve/veya retikülosit yüksekliği bulunan ve İPH tanısı alan hastaların özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Anemi ve/veya retikülosit yüksekliği ile başvurup İPH tanısı almış ve Hacettepe Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümünde takipte olan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın dokuzu (%64.3) kızdı. Ortanca tanı yaşı 60 ay (IQR: 42)'di. Şikayetler ile tanı arasında geçen ortanca süre 12 ay (IQR:15.5)'di. Ortanca başvuru hemoglobin (Hb) düzeyleri 6.7 g/dL (IQR: 4.07), ortanca retikülosit yüzdesi 5.1 (IQR: 3.2)'di. Tanı anında hastaların sadece 5'sinde (%35.71) hastalığın klasik triadı olan hemoptizi, demir eksikliği anemisi ve pulmoner infiltrasyon bulguları saptandı.

Oniki (%85.7) hastada tanı anında anormal akciğer grafisi saptandı. On (71.4%) hastaya başlangıçta pnömoni tanısı konulduğu kaydedildi. Tanı öncesinde 12 (%85.7) hastada demir eksikliği anemisi saptanarak tedavi verildiği saptandı. Bu hastaların tümünde demir eksikliği anemisinin tedaviye dirençli seyrettiği öğrenildi. Hastaların 13'üne (%92.9) tanı anına kadar en az bir kez kan trasfüzyonu yapıldığı saptandı.

Sonuç: İPH her zaman klasik triad şeklinde izlenmeyebilir. Demir eksikliği anemisi ile birlikte solunumsal bulguları olan ve görüntülemede pulmoner infiltrasyon bulunan hastalarda, tedavilere beklenen yanıt alınamaması veya tekrarlayan ataklar olması durumunda İPH akla gelmelidir.

Anahtar Sözcükler: Anemi, Çocukluk, İdiopatik pulmoner hemosideroz

HIZAL M : 0000-0002-6922-4948
ERYILMAZ POLAT S : 0000-0003-2309-7952
EMİRALİOĞLU N : 0000-0002-1405-8401
ADEMHAN TURAL D : 0000-0002-0334-6336
ÖZSEZEN B : 0000-0002-0052-8361
SUNMAN B : 0000-0001-9818-8782
YALÇIN E : 0000-0003-1756-1288
DOĞRU D : 0000-0001-9931-9473
ÖZÇELİK U : 0000-0003-1587-5216
KİPER N : 0000-0003-1261-7393

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

***Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval*:** Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan GO20-297 ve 25.08.2020 tarih ile onayı almıştır.

***Yazarların katkısı / Contribution of the Authors*: HIZAL M:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ERYILMAZ POLAT S:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **EMİRALİOĞLU N:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması. **ADEMHAN TURAL D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **ÖZSEZEN B:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **SUNMAN B:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **YALÇIN E:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **DOĞRU D:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **ÖZÇELİK U:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **KİPER N:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak.

***Atıf yazım şekli / How to cite* :** Hızal M, Eryılmaz Polat S, Emiralioğlu N, Ademhan Tural D, Özsezen B, Sunman B ve ark. Solunum Sıkıntısı ile Beraber Anemi ve Retikülosit Yüksekliği: İdiopatik Pulmoner Hemosideroz İçin Uyarıcı. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:239-244.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mina HIZAL
Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: minahizal@outlook.com

Geliş tarihi/ Received : 13.03.2021
Kabul tarihi / Accepted : 26.04.2021
Elektronik yayın tarihi : 24.05.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.895409

ABSTRACT

Objective: Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare disease with recurrent hemoptysis, iron deficiency anemia, and pulmonary infiltrates. We aimed to examine the characteristics of patients who had anemia and/or elevation of reticulocyte and were diagnosed with IPH.

Material and Methods: 14 patients with a diagnosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis who had anemia and/or elevation of reticulocyte at initial presentation were retrospectively analyzed.

Results: A total of 14 children were included in the study. Nine (64.3%) were female. The median age at the diagnosis was 60 months (IQR: 42). The median time from onset to diagnosis was 12 months (IQR: 15.5). The median hemoglobin levels were 6.7 g/dL (IQR:4.07). At the time of initial diagnosis, only 5 (35.71%) patients had a classical triad of hemoptysis, iron deficiency anemia, and pulmonary infiltration. Abnormal chest X-ray was detected in 12 (85.7%) of patients at the time of diagnosis. Ten (71.4%) patients were diagnosed with pneumonia at the initial presentation. Iron deficiency anemia was detected in 12 (85.7%) patients before diagnosis and all were resistant to treatment. Thirteen (92.9%) patients had a history of blood transfusion at least once before diagnosis.

Conclusion: IPH may not always present with the classical triad. In patients with respiratory findings and pulmonary infiltration with iron deficiency anemia, IPH should be considered in unresponsive patients to treatments or recurrent attacks.

Key Words: Anemia, Children, Idiopathic pulmonary hemosiderosis

GİRİŞ

İdiopatik pulmoner hemosideroz (İPH), tekrarlayan hemoptizi, demir eksikliği anemisi ve pulmoner infiltrasyonlar ile giden ve çocuklarda diffüz alveolar kanamaya neden olan oldukça nadir hastalıklardan biridir (1,2). İlk olarak 1864 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır (3).

Hastalığın altta yatan mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Pulmoner kapiller bazal membranında hasara yol açabilecek birçok olası tetikleyici teori üzerinde durulmaktadır. Allerjik, çevresel, genetik ve otoimmün tetiklenmeler en çok kabul gören olası nedenler arasındadır (2,4). Sıklıkla çocukluk döneminde izlenmektedir (5,6) .

Pulmoner kanamanın altta yatan nedeni detaylı araştırmalar ile belirlenemediği durumlarda "idiopatik pulmoner hemosiderozis" terimi kullanılmaktadır (4,7). Hastalık genelde relapslar ile seyretmektedir (7). Kanama ataklarından sonra eritrositler alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir, demir hemosiderine dönüşür ve bunun sonucunda hemosiderin akciğerlerde fibrozisi tetikler (7,8).

Hastalığın tanısı uyumlu klinik bulgular ile birlikte anemi ve karakteristik radyolojik görünümü olan hastalarda düşünülür ve bronkoalveolar lavaj, açlık mide sıvısı veya balgam örneği incelemelerinde hemosiderin yüklü makrofajların tespit edilmesi ile doğrulanır (7). Çok az sayıda hastanın tanısı için akciğer biyopsisi gerekmektedir (9). Nadir izlenen bir hastalık olması nedeni ile kolaylıkla atlanabilir ve hastalar uzun süre boyunca farklı tanılar ile takip edilebilirler (7).

Bu çalışmada anemi ve/veya retikülosit yüksekliği ve solunumsal bulgular nedeni ile değerlendirilen ve İPH tanısı alan hastaların özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Böylece hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza 2000-2019 yılları arasında anemi ve/veya retikülosit yüksekliği ile başvurup İPH tanısı almış ve Hacettepe Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümünde takipte olan hastalar dahil edilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan GO20-297 ve 25.08.2020 tarih ile onayı almıştır. Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek cinsiyet, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, başlangıç semptomları, sigara maruziyeti, akrabalık varlığı, yaşadıkları bölge, çevresel maruziyetler, hastaneye yatış durumları, transfüzyon ihtiyaçları, hemoglobin düzeyleri, retikülosit düzeyleri, MCV düzeyi, lökosit sayısı, akut faz yüksekliği, tanı gecikme süreleri, ilk tanıları, akciğer grafisi bulguları (çocuk göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi), akciğer bilgisayarlı tomografi özellikleri, açlık mide sıvısı ve/ veya bronkoalveolar lavaj örneğindeki hemosiderin yüklü makrofaj varlığı, ilk basamakta aldıkları tedaviler kaydedilmiştir.

Hastalığın tanısı solunumsal semptomların varlığı, demir eksikliği anemisi ve radyolojik olarak pulmoner infiltrasyon bulunan hastalarda bronkoalveolar lavaj ve/veya açlık mide sıvı ve/ veya akciğer doku örneğinde hemosiderin yüklü makrofaj tespit edilmesi ile konuldu. Kanama bozuklukları ve kanamaya yatkınlık yaratacak diğer hematolojik hastalıklar, bronşektazi, pulmoner tüberküloz, pulmoner kanamaya neden olabilecek kardiyovasküler hastalıklar, hava yollarında yabancı cisim varlığı, vasküler malformasyonlar, vaskülitik hastalıklar gibi hemosiderozisin ikincil nedenlerini taşıyan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı, yüzde, ortanca ve çeyreklikler arası değişim (interquartile range; IQR) ile gösterildi. İstatistiksel analiz SPSS 23 paket programında değerlendirildi.

BULGULAR

Anemi ve/veya retikülosit yüksekiğinin eşlik ettiği solunumsal bulgular nedeni ile araştırılan ve izlemde İPH tanısı almış ve

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri.

Değişkenler	Hasta sayısı (%)
Tanı yaşı (ay)*	60 (42)
Tanıda gecikme süresi (ay)*	12 (15.5)
Kadın†	9 (64.3)
Malnütrisyon varlığı†	3 (21.4)
Sigara öyküsü†	4 (28.6)
Akrabalık varlığı†	6 (42.9)

*Ortanca ve çeyreklikler arası değişim (interquartile range; IQR) ile gösterildi, † *n(%)*

Tablo II: Başlangıç aşamasında izlenen klinik bulgular.

Klinik bulgular	Hasta sayısı (%)
Hemoptizi	5 (35.71)
Öksürük	11 (78.6)
Nefes darlığı	10 (71.4)
Ateş	6 (42.9)
Göğüs ağrısı	1 (7.14)
Hemoptizi, anemi ve pulmoner infiltrasyon triadı	5 (35.71)

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümünde takipte olan 14 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dokuzu (%64.3) kızdı. Hastaların ortanca tanı yaşı 60 ay (IQR: 42)'di. Şikayetler ile tanı arasında geçen ortanca süre 12 ay (IQR:15.5)'di. Altı (%42.9) hastada birinci veya ikinci derece akrabalık vardı. Tanı anında üç (%21.4) hastada malnütrisyon tespit edildi. Dört (%28.6) hastada pasif sigara maruziyeti vardı. Tüm hastalar kentte yaşamaktaydı. Hiçbir hastada sigara dışında şüpheli çevresel maruziyet tespit edilmedi. Hastaların demografik özellikleri tablo I'de özetlenmiştir.

Hastaların ortanca geliş hemoglobin (Hb) düzeyleri 6.7 g/dL (IQR: 4.07) iken, ortanca retikülosit yüzdesi 5,1 (IQR: 3.2) olarak saptandı. Ortanca MCV değeri 69 fl (IQR: 7.6) olarak tespit edildi. Ortanca lökosit değeri 15.600/mm^3 (IQR: 12.900) saptandı. Beş (%35.7) hastada tanı anında akut faz reaktanlarında yükseklik mevcuttu (C- reaktif protein ve/veya sedimantasyon hızı). Tanı anında hastaların sadece 5'sinde (%35.71) hastalığın klasik triadı olan hemoptizi, demir eksikliği anemisi ve pulmoner infiltrasyon bulguları saptandı. Tanı anında hastaların beşinde (%35.71) hemoptizi, altısında (%42.9) ateş, 11'inde öksürük (%78.6), 10'unda nefes darlığı (%71.4), birinde (%7.14) göğüs ağrısı şikâyeti vardı (Tablo II). Tanı anında hastaların yedisinde (%50) hipoksi vardı. Bir hastanın tanı anında entübasyon ile mekanik ventilasyon desteğine, bir hastanın ise non-invazif solunum desteğine ihtiyacı oldu. Fizik muayenede 12 hastada solukluk (%85.7) saptanırken üç hastada (%21.4) ral saptandı.

Oniki (%85.7) hastada tanı anında anormal akciğer grafisi saptandı. Onbir (%78.6) hastanın akciğer grafisinde değişen yaygınlıkta buzlu cam görünümü mevcuttu. Hastaların beşinde (%35.7) akciğer grafisinde alveolar infiltrasyon paterni saptandı. Tüm hastaların akciğer tomografisi mevcuttu ve dokuzunda (%64.3) buzlu cam görünümü, yedisinde (%50) konsolidasyon görünümü ve beşinde (%35.7) diffüz nodüler görünüm, dördünde (%28.6) fokal nodüler görünüm saptandı (şekil 1 ve şekil 2 İPH tanısı olan iki hastaya aittir). Sekiz hastanın açlık mide sıvı örneğinde hemosiderin yüklü makrofaj saptanırken, 10 hastanın bronkoalveolar lavaj örneğinde hemosiderin yüklü makrofaj tespit edildi. Üç hastaya akciğer biyopsisi yapıldı ancak vaskülitik tutulum izlenmedi. Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) kayıtlarına ulaşılabilen on hastanın hepsinde sonuç negatifti.

On (%71.4) hastaya ilk şikayetleri olduğunda pnömoni tanısı konulduğu ve antibiyotik tedavisi başlandığı saptandı. Tanı öncesinde 12 (%85.7) hastada demir eksikliği anemisi saptanarak tedavi verildiği saptandı. Bu hastaların tümünde demir eksikliği anemisinin tedaviye dirençli seyrettiği saptandı. Hastaların 13'üne (%92.9) tanı anına kadar en az bir kez kan trasfüzyonu yapıldığı saptandı. Tüm hastaların tanı anına kadar en az bir kere hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Tanı sonrasında tüm hastalara ilk basamak tedavi olarak hastalığın şiddetine göre farklı etkinliklerde steroid tedavisi başlandı.

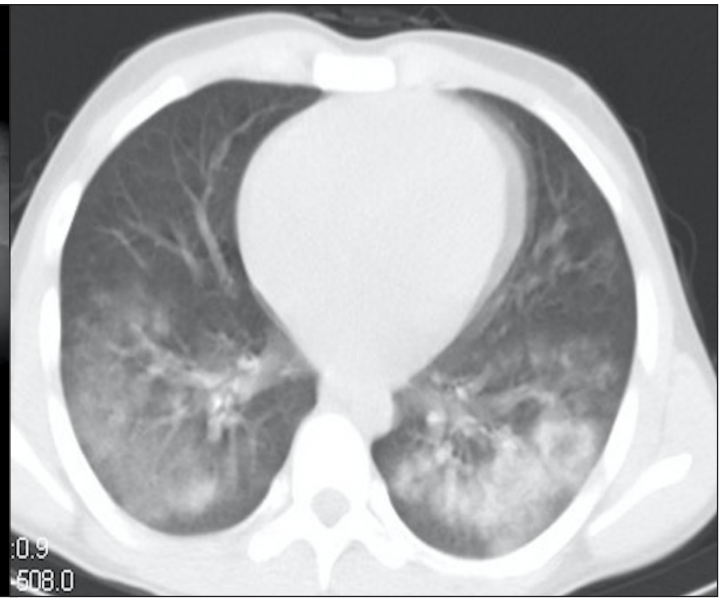
TARTIŞMA

İdiopatik pulmoner hemosiderozis çocukluk döneminde oldukça ender görülmektedir. İnterstisiyel akciğer hastalıklarının bir alt grubu olarak sınıflanan bu hastalığın altında yatan patoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (10,11). Hastalığın gerçek insidansı bilinmemekle birlikte çocukluk döneminde milyonda 0.24-1.23 olduğu düşünülmektedir (5). Hastalığın patofizyolojisini tekrarlayıcı alveol içi kanamalar oluşturmaktadır ve bu kanamalara bağlı akciğerde fibrin yapımı tetiklenebilmektedir. Ayrıca tekrarlayan kanamalar demir eksikliği anemisine neden olmaktadır (12).

Hastalığın tanısı solunumsal semptomların varlığı, demir eksikliği anemisi ve radyolojik olarak pulmoner infiltrasyon bulunan hastalarda bronkoalveolar lavaj ve/veya açlık mide sıvı ve/veya akciğer doku örneğinde hemosiderin yüklü makrofaj tespit edilmesi ile konulmaktadır. Akciğer biyopsisi sınırlı sayıda hastada gerekmektedir. Hastalarda öncelikle pulmoner hemorojinin olası diğer nedenleri arasında bulunan solunum yolları enfeksiyonlar, koagulapati, sistemik lupus eritematozus, poliangiitisli granülomatozis (Wegener granülomatozisi), anti-glomerüler bazal membran hastalığı, pulmoner venookluziv hastalık ve toksinler maruziyet gibi durumların dışlanması gerekmetedir. Ayrıca çölyak hastalığı ile birliktelik olabildiği için, hastaların bu yönden taranması önerilmektedir (1,5,13).

Tüm yaşlarda görülebilmekle beraber çocukluk döneminde daha sık izlenmektedir (6). Çin'de yapılan çalışmada hastaların %80'ninde İPH'in ilk dekatta görüldüğü bildirilmiştir (7). Tayard

Şekil 1: Ön-arka akciğer grafisinde bilateral alveolar infiltrasyon görünümü.



Şekil 2: Akciğer bilgisayarlı tomografide bilateral buzlu cam opasite görünümü.

ve ark. (4) yaptığı ve Fransız kayıt sisteminden elde edilen 25 hastanın sonuçlarını inceleyen çalışmada ortanca tanı yaşı 4,3 yaş olarak bulunmuştur. Zan ve ark. (2) 2019 yılında yayımlanan çalışmalarında ortanca tanı yaşı 6 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ortanca hasta tanı yaşının 60 ay olduğu görülmektedir. Literatür ve çalışmamız hastalığın genellikle hayatın ilk dekatında izlendiğini göstermektedir.

İPH'e yatkınlık oluşturan bilinen cinsiyet, ırk ve bölgesel hakimiyet bulunmamaktadır (3). Çalışmamızda tüm hastalar kentte yaşadığı ve belirgin bir bölgesel dağılım ve çevresel maruziyet göstermemektedir. Hem çalışmamızda hem de Zhang ve ark. (7) yaptığı çalışmada görüldüğü üzere cinsiyet dağılımının genellikle eşit olduğu izlenmektedir.

Hastalığın başlangıç bulgusu oldukça değişken olabilmektedir (9). Hastalığın klasik triadı olarak bilinen hemoptizi, demir eksikliği anemisi ve pulmoner infiltrasyon çalışmamızda tanı anında sadece %357 hastada izlenmektedir. Zhang ve ark. (7) 28 İPH hastasını değerlendirdiği çalışmada hastaların %517'sinde hastalığın klasik triadının izlendiği belirtilmektedir ancak bu çalışmada belirtilen klasik triad bulgularının hastalığın başlangıç aşamasında mı yoksa seyri boyunca mı olduğu belirtilmemektedir. Hastalığın klasik triadı olarak bilinen bulguların başlangıç döneminde her hastada izlenmemesi ve değişken klinik bulguları olabilmesi nedeniyle tanıda gecikme veya farklı tanıların konulması durumları olabilmektedir (7).

Çalışmamızda tanı anında en sık rastlanılan pulmoner semptomların öksürük, nefes darlığı ve ateş olduğu görülmektedir. Tayard ve ark. (4) çalışmasında tanı anında en sık şikayetin öksürük ve nefes darlığı olduğu bildirilmektedir (4). Zhang ve ark. (2) 2019 yılında yaptığı çalışmada ise başlangıç döneminde izlenen en sık bulguların öksürük, hemoptizi ve nefes darlığı olduğu görülmüştür. Hastalarda tanı anında hemoptizi olmayabilir (9). Tayard ve ark. (4) yaptığı çalışmada tanı anında hastaların %44'ünde hemoptizi olduğu bildirilmiştir. Le Clainche ve ark. (3) yaptığı çalışmada hastaların %40'ında tanı anında hemoptizi olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda tanı anında sadece hastaların beşinde (%35.7) hemoptizi görülmüştür. Bulgularımız, benzer çalışmalarda olduğu gibi hastalığın klasik triadı içinde yer alan hemoptizinin tanı anında önemli oranda olmayabileceğine dikkat çekmektedir.

Nedeni açıklanamayan anemi ve büyüme gelişme geriliği hastalığın başlangıç semptomları arasında yer alabilmektedir (9). Çalışmamızda semptomların ilk başlangıç döneminde hastaların %85,7'sinde demir eksikliği anemisi tanısı konularak tedavi verildiği görülmektedir. Zhang ve ark. (2) yapmış olduğu çalışmada tanı anında hastaların %93.4'ünde anemi saptandığı belirtilmektedir. Kbara ve ark. (13) yaptığı çalışmada tüm hastalarda değişen derecelerde anemi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Le Clainche ve ark. (3) yaptığı çalışmada 15 hastanın %86'sında tanı anında anemi olduğu bildirilmektedir. Çalışmamız ve benzerleri demir eksikliği anemisi olan çocuklarda pulmoner infiltrasyon ve respiratuvar şikayetlerin varlığında ayırıcı tanıda İPH'in akılda bulundurulmasının önemine işaret etmektedir (7,13).

İPH'de anemi kronik kan kaybına bağlı olarak ortaya çıkan hipokrom mikrositer demir eksikliği anemisi şeklindedir ancak tedaviye yanıt demir eksikliği anemisinde beklendiği kadar hızlı değildir (5). Ayrıca hastalarda retikülosit artışı uyarıcı olmalıdır. Çalışmamızda hastaların %92.9'unda trasfüzyon ihtiyacı olduğu izlenmektedir. Le Clainche ve ark. (3) çalışmasında hastaların çoğunun ağır anemisi olduğu ve %60'ının trasfüzyon ihtiyacı olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızın planlanma şekli nedeni ile anemisi olan İPH'li hastalar incelenmiştir. Bu nedenle trasfüzyon

ihtiyacı çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek izlenmektedir. Ancak bulgularımız özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen, eşlik eden solunumsal bulguları olan ve nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi olan hastalarda tanıda İPH'in akla gelmesi gerektiğini göstermektedir.

İPH'in hem çok nadir görülmesi hem de değişken klinik bulgularla ortaya çıkabilmesi tanıda gecikmelere neden olmaktadır (5). Çalışmamızda şikayetlerin ortaya çıkışı ile tanı arasında geçen ortanca sürenin 12 aya kadar uzayabildiği görülmüştür. Fransa'dan yapılan bir çalışmada en uzun tanı gecikmesi olan hastada 16 ay gecikme olduğu bildirilmektedir (4). Zhang ve ark. (2) yaptığı çalışmada ise semptomların başlamasından tanıya kadar geçen süre ortalama 10.4 ay olarak bulunmuştur. Kabra ve ark. (13) yaptığı çalışmada ortalama tanı gecikme zamanı 30 ay olarak bildirilmiştir. Çalışmamız ve literatürdeki örnekler hastalarda tanı gecikmesinin sıklıkla izlendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların sadece %21.4'ünde fizik muayenede ral tespit edilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada benzer şekilde sadece hastaların %15.8'inde krepitan ral olduğu görülmektedir (2). Literatüre benzer şekilde çalışmamız da muayenede solunum sisteminde dinleme bulgusunun olmayabileceğini göstermektedir.

İPH'de akciğer görüntülemesinde çeşitli bulgular görülebilmektedir. Bilateral alveolar infiltrasyon, retikülonodüler değişiklikler, buzlu cam görünümü ve interstisyel patern bunlardan bazılarıdır. Bulgular özellikle diffüz enfeksiyon ve viral pnömoniler ile karışabilmektedir. Bazı hastalarda yamasa gezici alveolar infiltrasyon görülebilmektedir. (1,4,7). Çalışmamızda hastaların %85.7'sinde tanı anında akciğer grafisinde anormal görünüm saptanmıştır. Zhang ve ark. (2) çalışmasında da tüm hastalarda akciğer grafileri ve/veya bilgisayarlı tomografilerde anormal görüntüleme bulgusu olduğu bildirilmektedir. Le Clainche ve ark. (3) çalışmasında %93.3'ünde tanı anında akciğer grafisinde anormallik izlenmiştir. Hastaların çoğunda akciğer grafisinde anormal görünüm olması, çalışmamızda da belirtildiği üzere bu hastaların sıklıkla pnömoni tanı ve tedavisi almasına katkıda bulunmuş olabilir.

İPH bulgularının çocukluk döneminde sık izlenen pnömoni ve astım gibi solunum yolu hastalıklarına benzemesi nedeni ile tanı genellikle gecikmektedir (9). On (%71.4) hastaya ilk şikayetleri olduğunda pnömoni tanısı konulmuştur ve antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Zhang ve ark.(2) yapmış olduğu çalışmada da hastaların %73.8'ine ilk aşamada yanlış tanı konulduğu bildirilmektedir. Bahsedilen çalışmada en sık yanlış tanı nedeni demir eksikliği anemisi ve pnömoni olarak bildirilmiştir. İPH'in hem klinik bulgularının çeşitli olması hem de hastalığın az görülmesine bağlı olarak farkındalığın düşük olması başlangıçta yüksek oranda yanlış tanı konulmasına sebebiyet veriyor olabilir. Bu nedenle tanı için hastalığın akla gelmesi ve yüksek şüphe varlığı çok önemlidir.

Çalışmamızda tüm hastaların tanı alana kadar en az bir kez hastanede yatış gerektiren klinikleri olmuştur. Kabra ve ark. (13) Hindistan'da yaptıkları ve 26 hastanın retrospektif olarak incelendiği araştırmada, çalışmamıza benzer şekilde tüm hastaların hastane yatışına ihtiyacı olduğu ve hasta başına ortalama 3.5 yatış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca akut ataklar sırasında respiratuvar yetmezliğe bağlı solunum desteği ihtiyacı olabilmektedir (9). Çalışmamızda iki hastanın tanı öncesinde akut solunum yetmezliğine bağlı solunum desteği ihtiyacı olduğu görülmektedir. Bu bulgular klinik seyri değişken bir hastalık olan İPH'in akut dönemde ağır solunum yetmezliği ile ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Oldukça nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle tedavisiyle ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Akut dönemde hastaların şikayetlerine yönelik destek tedavi verilmesi önerilmektedir (3). Çalışmamızda hastaların sıklıkla trasfüzyon desteğine ihtiyaçlarının olduğu, invaziv veya non-invaziv solunum desteği ihtiyaçları olabildiği görülmektedir. Steroid tedavide ilk tercih edilen ajandır (9). Le Clainche ve ark. (3) çalışmasında hastaların %93'ünün uzun dönemde steroid tedavisi aldığı bildirilmektedir. Çalışmamızda tüm hastalara ilk basamakta steroid tedavisi verildiği izlenmektedir. Her ne kadar steroid tedavisinin etkinliğini çocuklarda kanıtlayan kontrollü çalışmalar olmasa da çalışmamız ve literatür örneklerinde görüldüğü üzere kortikosteroid tedavisi halen ilk tercih edilen tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir.

Bu retrospektif çalışmada anemi ve/veya retikülosit yüksekliği ve solunum sistemi şikayetleri ile başvuran ve İPH tanısı alan hastaların özellikleri incelenmiştir. Çalışmamızda görüldüğü üzere hastalığın klinik bulguları her zaman bilinen klasik triad şeklinde olmayabilir. Hastalar solunum sıkıntısı, öksürük ve ateş gibi çeşitli bulgularla karşımıza gelebilmektedir. Klinik seyirde değişkenlik olması hastaların tanısında gecikmelere neden olmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği anemisi ile birlikte solunum sistemi semptomları olan ve radyolojik görüntülemede pulmoner infiltrasyon tespit edilen hastalarda, standart tedavilere beklenen yanıt alınamaması durumunda ve /veya tekrarlayan benzer şikayetlerinin olması halinde hekimlerin İPH tanısını gecikmeden akla getirmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. de Silva C, Mukherjee A, Jat KR, Lodha R, Kabra SK. Pulmonary Hemorrhage in Children: Etiology, Clinical Profile and Outcome. Indian J Pediatr 2019;86:7-11.
2. Zhang Y, Luo F, Wang N, Song Y, Tao Y. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. J Int Med Res 2019;47:293-302.
3. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, Fauroux B, Forenza N, Dommergues JP, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. Medicine (Baltimore) 2000;79:318-26.

4. Taytard J, Nathan N, de Blic J, Fayon M, Epaud R, Deschildre A, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare (R) cohort. Orphanet J Rare Dis 2013;8:161.
5. Bakalli I, Kota L, Sala D,Celaj E,Kola E, Lluka R, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis - a diagnostic challenge. Ital J Pediatr 2014;40:35.
6. Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, Dilber E, Anadol D. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. Pediatr Pulmonol 1999;27:180-4.
7. Zhang X, Wang L, Lu A, Zhang M. Clinical study of 28 cases of paediatric idiopathic pulmonary haemosiderosis. J Trop Pediatr 2010;56:386-90.
8. Castellazzi L, Patria MF, Frati G, Esposito AA, Esposito S. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. Ital J Pediatr 2016;42:86.
9. Ahmed M, Raj D, Kumar A, Kumar A. Anaemia and respiratory failure in a child: can it be idiopathic pulmonary haemosiderosis? BMJ Case Rep 2017;2017.
10. Blanco A, Solis P, Gomez S, Valbuena C, Telleria JJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in idiopathic pulmonary hemosiderosis. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:235-9.
11. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Hagood JS, Young LR, Brody AS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:376-94.
12. Poggi V, Lo Vecchio A, Menna F, Menna G. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a rare cause of iron-deficiency anemia in childhood. J Pediatr Hematol Oncol 2011;33:e160-2.
13. Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, Satyavani A, Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. Indian Pediatr 2007;44:333-8.

Demir Eksikliğine Bağlı Reaktif Trombositoz Olgusu

A Case of Reactive Thrombocytosis Caused By Iron Defiency

Elif BENDERLİOĞLU[1], Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY[2]

[1]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Ankara, Türkiye

ÖZ

Dünyada ve ülkemizde sık görülen demir eksikliği anemisi hemoglobinde, ortalama eritrosit hacminde (MCV) düşüklük, trombositlerde artış gibi kan tablosunda farklı değişiklikler yapar. Nadiren trombosit düzeyinin 1.000.000/mm^3' ün üzerine çıktığı ekstrem trombositoz da gelişebilir.

Burada demir eksikliği anemisine bağlı ekstrem trombositozu olan bir olgu sunulmaktadır. Bilinen hastalığı olmayan, takipsiz, 4.5 yaşındaki erkek olgunun etiyolojisinde hemoliz, emilim kusuru, kan kaybı, enfeksiyon gibi diğer anemi nedenleri dışlanmıştır. Mevcut trombositozu ve anemisi demir tedavisine hızlıca yanıt vermiş, malignite taramasına gerek duyulmamıştır.

Bu olgu sunumu ile çocukluk çağında sık görülen trombositoz ve demir eksikliği anemisi bulgularının birlikteliğinin hatırlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Anemi, Demir eksikliği, Trombositoz

ABSTRACT

Iron deficiency is a common nutritional disorder worldwide and in our country, rarely associated with extreme thrombocytosis. It can also change in laboratory values such as low hemoglobin, low mean corpuscular volume (MCV). We describe here a case of extreme thrombocytosis in a healthy 4.5 year-old boy. He had reactive thrombocytosis due to iron defiency anemia. We ruled out other causes of anemia such as hemolysis, infection, absorption problems. We did not screen for malignancy due to rapid response to iron treatment.

With this case report, we wanted to focus on the relationship between iron deficiency anemia and thrombocytosis.

Key Words: Anemia, Iron defiency, Thrombocytosis

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi dünyada en yaygın görülen beslenme bozukluğudur. Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocukların %40 ila %50'sini etkilediği tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde okul çağı çocuklarında yapılan çalışma sonuçlarına göre ise %5.4 - %62.5 sıklıkta görülmektedir (2,3).

Demir eksikliği anemisine hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobininde (MCH) yaşa ve cinsiyete göre düşüklük ile eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış gibi kan tablosundaki değişiklikler eşlik eder. Daha sık olarak trombositoz görülürken nadiren trombositopeni de gelişebilir (4). Demir eksikliği anemisi olan pediatrik olgulardan oluşan vaka serilerinde trombositopeni %2.3-2.4 aralığında saptanmıştır (5). Çocukluk çağında görülen trombositoz sıklıkla sekonder

BENDERLİOĞLU E : 0000-0002-3523-4486
GÜRLEK GÖKÇEBAY D : 0000-0001-8097-3950

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* : Benderlioğlu E, Gürlek Gökçebay D. Demir Eksikliğine Bağlı Reaktif Trombositoz Olgusu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:245-247.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Elif BENDERLİOĞLU
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: elifbenderlioglu@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 11.06.2020
Kabul tarihi / Accepted : 07.09.2020
Elektronik yayın tarihi : 29.01.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.728841

(reaktif) kaynaklıdır (4). Reaktif trombositozun hastanede yatan çocuklarda %6 ila %15 arasında görüldüğü bildirilmiştir (6). Demir eksikliğine bağlı trombositoz sık görülmekle birlikte, trombosit düzeyi nadiren 1.000.000/mm^3'ün üzerine çıkar ve demir eksikliğinin düzeltilmesi ile trombosit sayısı normale döner (1).

OLGU SUNUMU

Dört buçuk yaşında, erkek hasta, halsizlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Şikayetinin son 2 haftadır arttığı ve ara ara çarpıntının da eşlik ettiği öğrenildi. Özgeçmişinde özelliği olmayan hastanın yabancı uyruklu olması nedeniyle prenatal ve postnatal öyküsüne ulaşılamadı. Beslenme öyküsünde ilk iki yaşta anne sütü aldığı, altıncı aydan sonra ek gıdaya geçtiği, bir yaşından önce inek sütü kullanımının olmadığı ve demir proflaksisi kullanmadığı öğrenildi. İdrar renginde koyulaşma, kırmızılık, rektal kanama veya pika öyküsü vermiyordu. Anne baba akrabalığı mevcuttu. Fizik incelemesinde genel durumu iyi, vücut ağırlığı 15 kg (10-25 p), boy 100 cm (3-10 p)'di. Solgun görünümde, kalp tepe atımı 110/dk, mezokardiyak ve apikal odakta belirgin 2-3/6 sistolik üfürüm dışında diğer sistem incelemeleri normal, hepatosplenomegalisi yoktu. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin (Hb); 5.5 g/dl (2-6 yaş -2SD: 11.5 g/dl), lökosit; 6600/mm^3 (4 yaş için normal aralık: 5.500-15.500/mm^3), trombosit 1.934.000/mm^3 (2-6 yaş normal aralık: 150-350 10^3/mm) saptanan hasta çocuk hematoloji bölümüne başvurdu. Periferik yaymasında hipokromi, mikrositoz ve anizositoz görüldü. Çok sayıda 15-20'li trombosit kümesi izlendi. Serum demiri 10 mcg/dl (Normal aralık: 50-120), serbest demir bağlama kapasitesi 451 mcg/dl (Normal aralık: 110-370), transferrin saturasyon indeksi %14, ferritin 1.2 ng/ml (Normal aralık ≥12 ng/ml,), direkt coombs testi negatif, vitamin B12 234 pg/ml (Normal aralık:126.5-505) ve dışkıda gizli kan negatif geldi. Tam idrar tahlilinde hematüri görülmedi. Gaitada parazit saptanmadı. Biyokimyasal incelemelerinde total bilirubin; 0.58 mg/dl, direk bilirubin; 0.14 mg/dl ve laktat dehidrogenaz (LDH) 727 U/L (Normal aralık: 110-295) saptandı. C-reaktif protein (CRP) 0.18 mg/dl (Normal aralık: 0-0.8), bulundu. Hastanın boyunun 3-10 persentilde olması ve sağlam çocuk izleminin olmaması nedeniyle bakılan tiroid fonksiyon testleri ötiroid ve çölyak taraması için bakılan immünglobulin A (IgA); 176 mg/dl (Normal aralık: 57-282) ile anti doku transglutaminaz Ig A negatif saptandı.

Hastanın 1 yıl önce benzer şikayetlerle çocuk kardiyoloji bölümüne başvurduğu yapılan ekokardiyografisinin normal saptandığı, anemiden şüphe edildiği ancak tetkik edilmeyip genel pediatriye yönlendirildiği öğrenildi. Olgumuz tekrar hastaneye başvurmamış ve demir eksikliği anemisi tanısının konulma fırsatı kaçırılmıştı.

Hastada demir eksikliği anemisine bağlı reaktif trombositoz düşünülerek 6 mg/kg/gün, iki dozda oral Fe^{+2} tedavisi başlandı. İzlemde yetmezlik bulguları olmaması nedeniyle transfüzyon yapılmadı, tromboz riskine karşı tedaviye 3 mg/kg asetilsalisilik asit de eklendi. Enfeksiyonun ekarte edilmesi için bakılan kan ve idrar kültüründe üreme olmadı. Tedavinin yedinci gününde bakılan retikülosit %5.06, Hb 7.3 g/dl, lökosit 5300/mm^3, trombosit 341.000/mm^3 saptanması üzerine 6 mg/kg Fe+2 tedavisi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Trombositoz; kan trombosit düzeyinin 450.000/mm^3 üstünde olması olarak tanımlanır. Trombositlerin 900.000/mm^3 üzerinde olması ciddi trombositoz, 1.000.000/mm^3 üzerinde ise ekstrem trombositoz olarak sınıflandırılır. Enflamasyon, travma gibi bir duruma ikincil olarak trombosit aşırı üretimi (reaktif trombositoz) veya mono-poliklonal bir bozukluk sonucu kontrolsüz trombosit üretimi (primer trombositoz) şeklinde görülmektedir (1).

Demir eksikliği anemisinde görülen trombositoz reaktif trombositoza örnektir. Buradaki trombositozun nedeni kemik iliği mekakaryositlerinde artış ile trombosit üretiminin artması olarak düşünülmektedir. Interlökin-6, TNF alfa ve trombopoetin gibi trombopoetik sitokinlerin rolü olduğu düşünülmekle birlikte mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Trombositler bir akut faz reaktanıdır ve reaktif trombositoz en sık enflamatuar olaylarda görülür. Bunların içindeki en sık nedeni ise enfeksiyonlar olduğundan ayırıcı tanıda enfeksiyonun ekarte edilmesi önerilir (1).

Reaktif trombositozda santral venöz katater, septisemi, kardiyak malformasyon gibi tromboz açısından ek risk faktörü yoksa rutin antiagregan tedavisi önerilmez (7). Tromboz ihtimali düşünülüyorsa öncelikle asetilsalisilik asit tercih edilmelidir (4). Reaktif trombositozun plazma viskozitesini arttırabileceği varsayımıyla yapılan bir çalışmada trombosit sayısı ile plazma viskozitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışma sonucunda artan trombositlerin 'trombositemik' özellik taşımadığı ve ancak çok yüksek sayıda trombositin viskozite artışı yapabileceği sonucuna ulaşılmıştır (8). Buna karşın 12-38 ay arası sağlıklı çocuklarla yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi olanların inme geçirme riskinin 10 kat fazla olduğu saptanmış, yine trombositoz olmaksızın demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında tromboz saptanan olgular olmuştur (9-11). Literatürde çok yüksek trombosit sayısı olan olgularda antiagregan tedavi uyguladığını ve uygulamadığını belirten farklı yayınlar vardır (12,13). Pediatrik yaş grubunda, Reye Sendromu gelişimi ve ekstrem trombositozda vonWillebrand faktör aktivitesinde azalma olasılıkları nedeniyle asetilsalisilik asit kullanımında dikkatli olunmalıdır (14).

Demir eksikliği anemisi, pediatride sık karşılaşılan bir durumdur ancak tedavi edilmediğinde bilişsel fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (15). Bu nedenle tanı koyma fırsatlarının kaçırılmaması ve yakalandığı anda demir tedavisinin verilmesi önemlidir. Demir eksikliği anemisiyle ekstrem trombositoz

birlikteliği ise çok sık karşımıza çıkmaz ve akla gelmediğinde kafa karıştırıcı olabilir. Olgu sunumumuzla bu birlikteliğin hatırlanıp, uygun şekilde yönetilmesi ve demir eksikliğinin tanı ve tedavisi için fırsatların kaçırılmaması gerekliliğine dikkat çekmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6nd ed. San Diego, CA: Elsevier 2016.
2. Koç A, Kösecik M, Vural H, Erel O, Ataş A, Tatli MM. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. Turk J Pediatr 2000;42:91-5.
3. Gür E, Inci Y, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. J Trop Pediatr 2005;51:346-50.
4. Kliegman R, Geme JS. Nelson textbook of pediatrics, 21nd ed. Phialdelphia, PA: Elsevier; 2019.
5. Morris VK, Spraker HL, Howard SC, Ware RE, Reiss UM. Severe thrombocytopenia with iron deficiency anemia. Pediatr Hematol Oncol 2010;27:413-9.
6. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. British Journal of Haematology 2005; 129: 165-77.
7. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2000;27:623-41.
8. Toprak SK, Tek İ, Karakuş S, Gök N, Kurşun N. Does reactive thrombocytosis observed in iron deficiency anemia affect plasma viscosity? Turk J Hematol 2012; 29: 248-53.
9. Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. Pediatrics 2007; 120:1053-7.
10. Beri S, Khan A, Hussain N, Gosalakkal J. Severe anemia causing cerebral venous sinus thrombosis in an infant. J Pediatr Neurosci 2012;7:30-2.
11. Machen L, Abbasian J. Cerebral venous sinus thrombosis and iron deficiency anemia presenting as bilateral disc edema in a child. Can J Ophthalmol 2019;54:e108–e111
12. de Lama Caro-Patón G, García-Salido A, Iglesias-Bouzas MI, Guillén M, Cañedo-Villaroya E, Martínez-Romera I, et al. Extreme reactive thrombocytosis in a healthy 6 year-old child. An Pediatr (Barc) 2014;81:318-21.
13. Denton A, Davis P. Extreme thrombocytosis in admissions to paediatric intensive care: no requirement for treatment. Arch Dis Child 2007;92:515-6.
14. Demidowicz E, Moppert J, Nowacka AZ, Styczynski J, Wysocki M. Essential Thrombocythemia and Reactive Thrombocytosis in Children. EC Paediatrics 2016, 2.2: 107-15.
15. Kayıran SM, Gürakan B. Çocuklarda Demir Eksikliğinin Motor Gelişim ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. TAF Preventive Medicine Bulletin 2010:9: 529-34.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi
Turkish Journal of Pediatric Disease

On Altı Yaşında Bir Kız Hastada Görülen Nadir Bir Ürogenital Miyazis Olgusu

A Rare Case of Urogenital Miasis in a Sixteen-Year-Old Girl

Zeynep SAVAŞ ŞEN, Meltem POLAT

SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Miyazis, diptera takımına ait sinek larvalarının insanların ve omurgalı canlıların canlı veya ölü dokularına yerleşmesi sonucu oluşan parazitik bir hastalıktır. Larvalar cilt yaraları veya ağız, kulak, göz ve ürogenital sistemden vücuda girerler. Bazı bölgelerde endemik iken diğer yerlerde seyahat ilişkilidir. İnsan miyazisi için bildirilen risk faktörleri arasında kötü hijyen, ileri yaş, diabetes mellitus, psikiyatrik hastalık, kırsal bölgede yaşama, düşük sosyoekonomik koşullar ve evsizlik bulunmaktadır. *Psychoda albipennis* nemli banyolarda çoğalarak insanda ürogenital miyazise neden olabilir. Burada 16 yaşında, tip 1 diabetes mellitus tanısı olan bir kız hastada *P.albipennis*'in neden olduğu nadir bir ürogenital miyazis olgusu sunulmuştur. Sonuç olarak ürogenital miyazis ülkemiz koşullarında kırsal alanda yaşayan, kötü hijyenik koşulları olan ve idrarında kurt görme şikayeti olan hastalarda unutulmaması gereken bir hastalıktır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Miyazis, Ürogenital

ABSTRACT

Myiasis which is a parasitic disease of humans and vertebrates, is caused by dipterous fly larvae feeding on the host's necrotic or living tissue. Entry of the larvae occurs through skin wounds or mouth, ears, eyes and urogenital tract. The infestation is endemic in some areas and travel-related in other areas. The reported predisposing risk factors for human myiasis include poor hygiene, advanced age, diabetes mellitus, pyschiatric illness, low socio-economic status and homelessness. *Psychoda albipennis* which can thrive in an environment of a moist bathroom may cause urogenital myiasis in humans. Here, we reported a rare case of urogenital myiasis caused by *P. albipennis* in a 16 year-old female patient with type 1 diabetes mellitus. In conclusion, urogenital myiasis should be kept in mind in patients who are living in rural areas, having poor hygienic conditions and see worms in their urine.

Key Words: Child, Myiasis, Urogenital

GİRİŞ

Miyazis, diptera takımına ait sinek larvalarının omurgalı canlıların (hayvanlar ve insanlar) canlı veya ölü dokularına yerleşmesi sonucu oluşan parazitik bir hastalıktır. Larvalar cilt yaraları veya ağız, kulak, göz ve ürogenital sistemden vücuda girebilirler. Bazı bölgelerde endemik iken diğer yerlerde seyahat ilişkilidir. İnsan miyazisi için bildirilen risk faktörleri arasında kötü hijyen, ileri yaş, diyabet, psikiyatrik hastalık, kırsal bölgede yaşama, düşük sosyoekonomik koşullar ve evsizlik bulunmaktadır (1). Miyazis insanlarda deri, akciğer, nazofarinks, göz, kulak, mide, rektum, barsak ve ürogenital miyazis olarak sınıflandırılır. Kapalı bölge olması ve iç çamaşırı giyilmesi nedeniyle genital bölgeye sineklerin larva bırakması güçtür ve bu nedenle ürogenital miyazis nadir görülmektedir (2). *Psychoda albipennis* nemli banyolarda çoğalarak insanda ürogenital miyazise neden olabilir. Genelde yaz aylarında tropikal ve subtropikal bölgelerde görülür ve çoğunlukla erişkinlerde bildirilmiştir (3). Burada 16

SAVAŞ ŞEN Z : 0000-0003-4671-6082
POLAT M : 0000-0002-4608-1286

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* : Savaş Şen Z, Polat M. On Altı Yaşında Bir Kız Hastada Görülen Nadir Bir Ürogenital Miyazis Olgusu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:248-250.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Zeynep SAVAŞ ŞEN
SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: zeysa81@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 30.06.2020
Kabul tarihi / Accepted : 10.09.2020
Elektronik yayın tarihi : 26.01.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.760398

yaşında, tip 1 diabetes mellitus tanısı olan bir kız hastada *P. albipennis* adlı sinek türünün neden olduğu nadir bir ürogenital miyazis olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

16 yaşında kız hasta 1 aydır olan dizüri, sık idrara çıkma, genital bölgede kaşıntı ve idrarında kurt görme şikayetleri ile pokliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden, Tip 1 diabetes mellitus hastası olduğu ancak diyet ve insülin tedavisine uyum göstermediği için kan şekerinin yüksek seyrettiği öğrenildi. Benzer şikayetlerle 2 hafta önce farklı bir merkeze başvuran hastaya, *Enterobius vermicularis* ön tanısı ile albendazol tedavisi verildiği ancak şikayetlerinde düzelme olmadığı saptandı. Başvuru esnasındaki fizik muayenesinde vücut ısısı 36.7 ºC, kalp tepe atımı 76/dakika, solunum sayısı 24/dakika, kan basıncı 110/70 mmHg'di. Genital hijyen bozukluğu ve kötü kokulu vajinal akıntısı mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde tam idrar tetkikinde glukozüri, biyokimya tetkikinde kan şekeri 280 mg/dl olarak saptandı. Hemogram, akut faz reaktanları ve dışkı mikroskopisi normal olarak bulundu. İdrar kültüründe üreme olmadı. Hastanın idrarında görülen larvaların parazitolojik incelemesi sonucunda *P.albipennis* adlı sineğin 4. dönem larvaları (Resim 1) saptandı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde banyolarında sineklerin olduğu öğrenildi. Apartman dairesinde oturan hastanın evlerinde tek tuvalet mevcuttu. Sineklerle mücadele için herhangi bir işlem yapılmamıştı. Ailedeki diğer bireylerin şikayeti olmaması nedeni ile idrar tetkiki yapılma gereği duyulmadı. Hastanın yatırılarak kan şekeri regülasyonu yapıldı ve üriner sistemden larvaların atılımını sağlamak için bol hidrasyon uygulandı. Bir hafta içinde şikayetleri gerileyen hastaya antiparaziter tedavi verilmedi.

Resim1: *Psychoda albipennis* adlı sineğin 4. dönem larvaları.

TARTIŞMA

Ürogenital miyazis *Sarcophaga spp.*, Megaselia scalaris, *Thyrsocnema incisilobata, Lucilia sericata, Eristalis tenax, Dermatobia hominis, Chrysomya bezziana, Fannia canilicula*ris, ve *Psychoda albipennis*'in neden olduğu nadir görülen klinik bir durumdur. P.albipennis'in Avrupa ve Çin'in ılıman bölgelerinde bulunduğu bilinmektedir (3). Türkiye'de Ankara, Edirne, Tekirdağ, Bursa ve İstanbul'dan bildirilen vakalar vardır (4). *P. albipennis, Pyschodidae* ailesi *Psychodinae* alt ailesinden drenaj, banyo ve filtrelerin sinekleri olarak bilinen ilkel bir *Nematocera*'dır. Larvaları gri-beyaz renkte olup yaklaşık 3-5 mm boyutundadır.Ön kısımları arkaya göre daha ince, kurtçuk şeklinde ve hafif yassı bir görünüme sahiptir. Vücutları kısa tüy veya pullarla kaplıdır ve bazen kenarlarında diş benzeri yapılar bulunabilir. Larvalar genelde nemli ve kirli alanlarda, çöp yığınlarında ve larvaların hayatta kalabilmesi için bol miktarda bakteri bulunan sulama kanallarında bulunur (5). Uygun koşullarda larva evresi 6 ile 8 gündür, ancak soğuk havalarda veya yiyeceklerde, 4-5 hafta veya daha fazla sürebilir (2). Dördüncü dönem larvalar insan idrarını enfekte edebilir. Ürogenital miyazis, nadir olmakla birlikte tropikal bölgelerde ve özellikle de kötü hijyene sahip kırsal alanlarda sık görülmektedir. Parazit yaşam döngüsünü insan vücudunda tamamlamamaktadır. Bu nedenle hasta hijyenik koşullara ve temizliğe dikkat ettiğinde yeniden enfeksiyon görülmez (5). Bizim olgumuzda kontrolsüz diabetes mellitus tanısının olmasının ve hijyeninin bozuk olmasının ürogenital miyazise yatkınlık yaratmış olduğunu düşünmekteyiz.

Ürogenital miyazis ile ilgili bir derlemede Türkiye'deki 12 vakanın (10'u üriner, 1'i penil, 1'i vulvar miyazis) 7'sinde (%58.3) etkenin *P. albipennis* olduğu gösterilmiştir (6). Ülkemizde miyazis en fazla yaz ve sonbahar mevsiminde görülmektedir. Yatağa bağımlı hareketsiz hastalar, yaz aylarında üzeri açık uyuyan çocuk ve erişkinler sineklerin yumurtalarını genital bölgeye ve perineye bırakma riskine açıktırlar (7). Ülkemizde *P.albipennis* nedenli erişkin ürogenital miyazis olguları bildirilmiştir (3, 6, 7). Çocuklarda *P. albipennis*'e bağlı ürogenital miyazis çok daha nadirdir ve ülkemizden biri 10 yaşında kız, diğeri 15 yaşında erkek olmak üzere iki çocuk olgu bildirilmiştir (4, 8).

Hastalığın semptomlarının spesifik olmaması ve nadir görülmesi yanlış tanı konulmasına neden olabilmektedir. Hastalarda karın ağrısı, bulantı, kaşıntı, rektal kanama, kusma, yan ağrısı gibi genel semptomların yanısıra dizüri, pollaküri, hematüri ve idrarda larva görülmesi gibi spesifik semptomlar bulunabilir. Bazı olgularda tek bulgu idrarda sinek larvalarının görülmesi olabilmektedir. Özellikle çocuk olgularda bizim hastamızda olduğu gibi miyazis vakalarına yanlışlıkla *Enterobius vermicularis* tanısı konulduğu ve antiparaziter tedavi verildiği bildirilmiştir (4). Enfeksiyonun spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavide hijyen koşullarının düzeltilmesi ve larvaların mekanik olarak uzaklaştırılması önerilmektedir (1,3,5). Hastamızda

bol hidrasyon, kan şekeri regülasyonu ve hijyen koşullarının düzeltilmesi ile düzelme sağlanmıştır.

SONUÇ

Ürogenital miyazis çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Semptomlarının spesifik olmaması ve hekimler tarafından iyi bilinmemesi nedeniyle tanısında zorluklar yaşanmaktadır. Burada 16 yaşında, hijyenik koşulları kötü ve kontrolsüz tip 1 diabetes mellitus tanısı olan bir kız hastada nadir bir ürogenital miyazis olgusu sunulmuştur. Hastamıza başlangıçta yanlış E.vermicularis tanısı konularak albendazol tedavisi başlanmış ancak şikayetlerinde düzelme olmaması üzerine idrarında görülen larvaların mikroskopik incelemesi ile *P.albipennis*'in neden olduğu ürogenital miyazis tanısı konulmuştur. Kötü hijyenik koşullarda ve sineklerin bulunduğu kırsal alanlarda yaşayan hastalarda idrarda kurt görme şikayeti ile başvuran ve antiparaziter tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ayırıcı tanıda ürogenital miyazis de düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Faridnia R. Soosaraei M, Kalani H, Fakhar M, Jokelainen P, Emameh RZ, et al. Human urogenital myiasis: A systematic review of reported cases from 1975 to 2017. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 235: 57-61.
2. Rasti S, Dehghani R, Naeimi Khaledi H, Takhtfiroozeh SM, Chimehi E. Uncommon Human Urinary tract Myiasis Due to Psychoda Sp. Larvae, Kashan, Iran: A Case Report. Iran J Parasitol 2016;11: 417-21.
3. Culha MG, Turker K, Ozsoy S, Seferoglu EC. Urogenital myiasis caused by Psychoda albipennis. Saudi Med J 2016; 37:1401-3.
4. Doğan Demir A, Iraz M, Sayın İpek DN. Urogenital myiasis caused by Psychoda albipennis in a child. Turkish Archives of Pediatrics 2015; 50: 65-8.
5. Shimpi R, Patel D, Raval K. Human urinary myiasis by Psychoda albipennis: A case report and review of literature. Urology case reports 2018; 21:121-3.
6. Singh A, Kaur J. Occurrence of human urogenital myiasis due to neglected personal hygiene: a review. Trans R Soc Trop Med Hyg 2018; 00:1-7.
7. Yenice MG, Demir T, Babür C, Nalbantoğlu S, Kılıç S. Psychoda albipennis'in (Diptera: Nematocera) Neden Olduğu Ürogenital Miyazis Olgusu. Mikrobiyoloji bülteni 2011;3:558-64.
8. Çiçek M, Diker Aİ, Sayın İpek DN, Tekin A, Dal T. Psychoda albipennis'in Sebep Olduğu Bir Ürogenital Myiasis. Turkiye Parazitol Derg 2012; 36:51-3.

Astımlı Çocuklarda COVID-19 Etkisi

Impact of COVID-19 on Children with Asthma

Gülşah ŞEN, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

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

ÖZ

Akut şiddetli respiratuar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) kaynaklı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), özellikle akciğerleri tutarak ciddi ve ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir. Hastalığın çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyirli olduğu bildirilmiştir, ancak erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da kronik hastalıklar ciddi COVID-19 hastalığı için risk oluşturabilmektedir. Özellikle kronik akciğer hastalıkları risk faktörü olarak kabul edilirken, çocukluk çağında astımın COVID-19 için risk oluşturup oluşturmadığına dair net bir veri henüz yoktur. Bunun yanında, pandemi dönemindeki çevresel, toplumsal ve sağlık sistemindeki değişikliklerin pediyatrik astım hastalarının takibine ve hastalık kontrolüne olumlu ve olumsuz etkileri gözlenmektedir. Bu yazıda, astımlı çocuklarda COVID-19'un etkilerinin belirlenmesi ve bu süreçte pediyatrik astımın yönetimi için literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Astım, COVID-19, Çocuk

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), can give rise to serious and fatal consequences, especially by affecting the lungs. The disease has been reported to have a milder course in children compared to adults, however chronic diseases in children as well as in adults can pose a risk for severe COVID-19 disease. While chronic lung diseases are considered as risk factors especially, there is no clear data yet on whether childhood asthma poses a risk to COVID-19. Besides, changes in the environment, social and health system during the pandemic period have positive and negative effects on the follow-up and disease control of asthmatic children. In this article, the literature has been reviewed for determining the effects of COVID-19 in children with asthma and for the management of pediatric asthma in the pandemic.

Key Words: Asthma, Children, COVID-19

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları şeklinde ortaya çıkıp tüm dünyaya yayılan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), akut şiddetli respiratuar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) kaynaklı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020'de COVID-19 hastalığı, pandemi ilan edilmiştir. Ocak 2021 tarihi itibarıyla WHO verilerine göre, dünya çapında 85 milyonu aşkın kanıtlanmış COVID-19 vakası, 1 milyon 800 binden fazla COVID-19'a bağlı ölüm görülmüştür (1).

Çocuklarda daha çok asemptomatik veya hafif-orta hastalık şeklinde geçirilmektedir (2). Semptomatik çocuklarda ise ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları sık görülmektedir (3-5). Erişkinlere kıyasla çocuklarda akciğer tomografisi bulguları nonspesifik olup, periferde ve posteriorda yerleşimli lokalize buzlu cam görünümü, daha az lobüler tutulum, konsolidasyon, nadiren interlobüler septal kalınlaşma gözlenebilmektedir (6). Çocuklarda COVID-19 tedavisiyle ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır, daha çok erişkin çalışmalarına göre tedavi protokolleri belirlenmektedir. Klinik tablonun daha hafif seyirli olması ve ilaçların olası yan etkileri de göz önüne alınarak

ŞEN G : 0000-0002-2819-122X
DİBEK MISIRLIOĞLU E : 0000-0002-3241-2005

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* : Şen G, Dibek Mısırlıoğlu E. Astımlı Çocuklarda COVID-19 Etkisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:251-255.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Gülşah ŞEN
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: gulsah.altas@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 08.01.2021
Kabul tarihi / Accepted : 22.02.2021
Elektronik yayın tarihi : 21.05.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.856766

tedavinin her çocuk için ayrı değerlendirilmesi, ağır pnömonisi olan veya risk faktörü olup hafif hastalık geçirenlerde ilaç tedavisi önerilmektedir (7,8).

Şimdiye kadar COVID-19'un çocuk ve adolesanlarda erişkinlere göre daha hafif seyirli bir hastalık olduğu bildirilmiştir (3). Bunun mekanizmasıyla ilgili olarak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Çocukların havayollarında SARS-CoV-2'nin hücreye girmesini sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörü yapısal ve fonksiyonel olarak daha az gelişmiştir. Özellikle astımlı hastalarda ve inhale kortikosteroid kullananlarda bu reseptörün az olduğu da gösterilmiştir. Çocukluk çağında diğer koronavirüs türleri dahil çeşitli viral hastalıkların sık geçirilmesi nedeniyle antiviral savunma mekanizmaları daha güçlü olabilir. Diğer bir olası mekanizma da özellikle küçük çocukların havayollarında eş zamanlı başka virüsün bulunması durumunda SARS-CoV-2 ile yarışıp onun havayollarına tutunmasını engelleyebilir (9,10).

Ancak çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi kronik hastalıklar şiddetli ve ölümcül COVID-19 riskini artırabilmektedir. Özellikle astım gibi kronik akciğer hastalıklarının risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (5). Astımın çocukluk çağının en sık kronik hastalığı olması nedeniyle COVID-19 ile ilişkisi önem taşımaktadır (11).

COVID-19 ve Astım Birlikteliğinde Sıklık Nedir?

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) tarafından Nisan 2020'de yayınlanan raporda, 2572 pediyatrik hastadan 345'inin altta yatan hastalıkla ilgili bilgisi mevcut olup 80'inde en az bir hastalık varlığı bildirilmiştir. Bunların içinde de en sık olarak astım dahil kronik akciğer hastalığı (n=40) olduğu görülmüştür (5). Eylül 2020'de yayınlanan CDC raporunda ise, ABD'de 01.03.2020-19.09.2020 tarihleri arasında okul çağındaki çocuk ve adolesanlarda (5-17 yaş) laboratuvar tanılı 277.285 COVID-19 vakası saptanmıştır. En az bir komorbid hastalığı olan 7738 çocuğun içinde, en sık altta yatan hastalık %54,5 oranında kronik akciğer hastalığı (astım dahil) olarak bildirilmiştir (12).

Ülkemizden yayınlanan çalışmalarda, Diyarbakır'da 2020 Nisan-Haziran ayları arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tanılı COVID-19'lu 105 çocuk saptanmıştır. Komorbidite bildirilen 4 hastadan birinde kronik akciğer hastalığı mevcuttur. Yoğunbakım izlemi gerektiren 3 hasta (%2.9) bildirilmiş, mortalite gözlenmemiştir (13). Ankara'da ise 11.03.2020-23.06.2020 tarihleri arasındaki COVID-19 pozitif 220 çocuk içinde %9.5 oranında komorbid hastalık; %1.8'inde kronik akciğer hastalığı olduğu bildirilmiştir. Yoğunbakım izlemi gerektiren hasta oranı %1.4, mortalite oranı %0.9 olarak raporlanmış ve mortal seyreden vakaların biri Stevens-Johnson Sendromu tanılı, diğeri bilinen hastalığı olmayan vakalardır (14). İki çalışmada da kronik akciğer hastalığı içinde astım ayrımından bahsedilmemiştir.

Türkiye'nin de dahil olduğu 21 Avrupa ülkesinde yapılan bir kohort çalışmasında, 18 yaş ve altı PCR tanılı 582 vakanın 145'inde (%25) altta yatan hastalık mevcut olup en sık olarak kronik akciğer hastalığı (%5) saptanmıştır. Kronik akciğer hastalığı olan 29 çocuktan 16'sında (%55) astım olduğu bildirilmiştir (4).

Astımlı Hastalarda COVID-19 Nasıl Seyrediyor?

Çin'in Wuhan kentinde erişkinlerde yapılan bir çalışmada yaş, cinsiyet ve komorbidite açısından eşleştirilmiş 21 astımlı ve 100 astımı olmayan COVID-19 hastası karşılaştırıldığında; astımlı grupta COVID-19 için yoğunbakım yatış oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca astımlı grupta interlökin 6 (IL-6), IL-8, prokalsitonin, lökosit, nötrofil, CD4+ T lenfositleri gibi inflamatuvar belirteçlerin ve organ hasarını gösteren D-dimer, laktat dehidrogenaz, troponin I gibi belirteçlerin de daha yüksek olduğu saptanmıştır (15). Ancak bu çalışmada astımlı hastaların ilaç kullanımlarıyla ilgili veri bildirilmemiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin COVID-19'lu hastalarda yapılan bir araştırmada ise 1526 vakada astımlı oranı %14.4 bulunmuş olup, astımlı olmanın veya COVID-19 tanısı sırasında inhale steroid, inhale steroid/uzun etkili beta agonist ya da sistemik steroid kullanıyor olmanın hastaneye yatış riskiyle ilişkili olmadığı saptanmıştır. Astımlı hastalar içinde yalnızca bir hastanın biyolojik ajan (omalizumab) kullandığı, COVID-19 nedeniyle yoğunbakımda izlendiği ve entübe edildiği bildirilmiş; ancak 16 gün sonra taburcu edilmiştir (16).

Çok merkezli bir çalışmada astımlı çocuklar içinde kesin COVID-19 tanılı 15 hastadan yalnızca birinde hastaneye yatış gerekmiş, hepsi tamamen iyileşmiştir. Bu hastalarda COVID-19 belirtisi olarak burun akıntısı/tıkanıklığı ve öksürük ön planda olup hışıltı ve dispne daha az oranda saptanmıştır (17). Çocuk hastaların değerlendirildiği Avrupa kohort çalışmasında ise, yoğunbakımda izlenen 48 hastada en sık eşlik eden hastalık %13 (n=6) oranında kronik akciğer hastalığı olarak bildirilmiştir (4). Eylül ayında yayınlanan CDC raporunda da, çocuklarda kronik hastalıkların COVID-19'la ilgili daha ciddi sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatırılan çocukların %16'sında, yoğunbakıma yatırılanların %27'sinde, ölenlerin %28'inde altta yatan en az bir hastalık olduğu görülmüştür (12). En sık komorbid hastalığın astım dahil kronik akciğer hastalığı olduğu bildirildiğinden, COVID-19 mortalite ve morbiditesi için astımın önemli olduğu söylenebilir.

Pandemide Astımlı Çocuk İzleminde Neler Değişti?

Pandemi döneminde sağlık hizmetleri sunumunda da değişiklikler yapılmaktadır. Sağlık merkezlerinde COVID-19 yükü artarken diğer hastalarla yüz yüze görüşmeler azaldı, alternatif uygulamalar devreye girdi. Pandeminin ilk aylarında 27 ülkeden 61 merkezle yapılan bir çalışmada, pediyatrik astım kliniklerinin pandemi dönemindeki tutumları, astım yönetimi değerlendirilmiştir. Katılımcı merkezlerde yeni hasta kabulünün, yüz yüze görüşmelerin kısıtlandığı, teletıp uygulamasının tercih edildiği; tanı ve tedavi yöntemlerinde de bulaşa neden olabilecek aerolizasyon yapan işlemlerin yerini astım kontrol testi, evde pefmetre takibi gibi uygulamaların aldığı belirtilmiştir. Yine de bu zorluklara rağmen pediyatrik astım vakalarının

Tablo I: ARIA-EAACI Durum Raporu.

1	COVID-19'un yaygın olduğu bölgelerde, kötüleşen solunum semptomları olan tüm hastalar COVID-19 açısından taranmalı ve kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır.
2	COVID-19'un yaygın olduğu bölgelerde, kesinlikle gerekmedikçe solunum fonksiyon testlerinden kaçınılmalıdır; astım takibi için teletıp yöntemi uygulanarak PEF (zirve ekspiratuar akım hızı) veya FEV1 (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) ölçen taşınabilir kişisel cihazlar kullanılabilir.
3	GINA'ya (Global Initiative for Asthma) uygun olarak hastalar kontrol edici inhale veya oral kortikosteroidlerine devam etmelidir. İnhale kortikosteroidleri kesmek ciddi sonuçlara neden olabilir.
4	Ağır astım tedavisinde kullanılması gerekebilen uzun dönem oral steroid tedavisi aniden kesilmemelidir.
5	Ağır astım ataklarında da oral steroid kullanılabilir.
6	SARS-CoV-2 ile enfekte semptomatik veya asemptomatik hastalarda, virüsün alt havayollarında birikme riskini artıran nebülizatör yerine aracı tüpler kullanılmalıdır.
7	NICE (National Institute for Health and Care Excellence) önerileri ile uyumlu şekilde SARS-CoV-2 ile enfekte olmayan astımlılarda, • Biyolojik ajanlar devam edilmelidir, çünkü astım tedavisindeki biyolojik ajanların immüniteyi baskıladığına dair kanıt yoktur. • Biyolojik ajan tedavisi için sürekli hastaneye başvuran hastaların tedavilerini kendilerinin uygulaması için eğitilmesi ya da evde tedavi uygulanması düşünülmelidir. • Biyolojik tedavinin rutin izlemi mümkünse uzaktan yapılmalıdır.
8	Enfekte olan hastalarda ise COVID-19 hastalığı iyileşene kadar biyolojik ajanlara ara verilmeli, iyileştikten sonra tekrar devam edilmelidir.

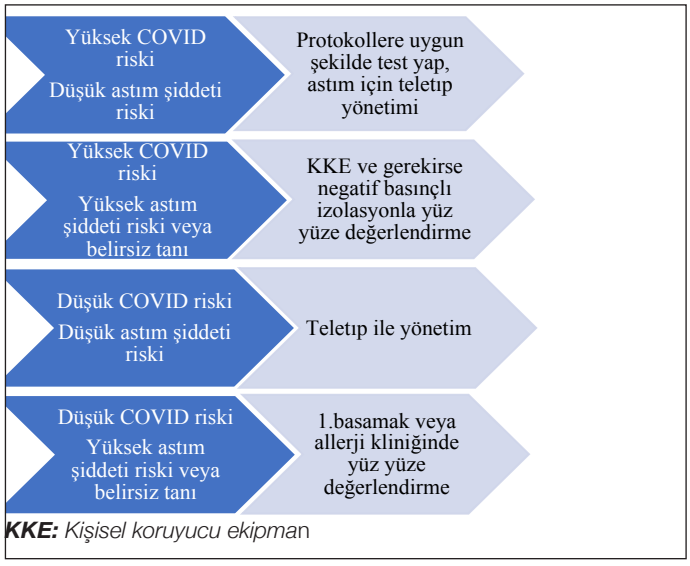
çoğunda kötüleşme görülmediği, tedaviye uyumun azalmadığı gözlenmiştir. Katılımcıların %42'si sanal vizitleri kabul edilebilir olarak değerlendirmiştir (17).

Amerika'da büyük bir çocuk hastanesine 2020'nin ilk 4 ayındaki acil servis başvuruları ile 2016-2019'un aynı dönem başvuruları incelenmiş, yerel ilk COVID-19 vakaları çıktıktan sonra astım nedeniyle acil başvurularının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca 2020 yılı içinde de COVID-19 vakasının görülmesinden sonraki dönemde, aynı yıl COVID-19 öncesine göre astım nedeniyle acile başvuru azalmıştır. İlginç bir şekilde çok acil/kritik durumdaki hastaların da başvurularında düşüş yaşanmıştır. Bu sonuçlar, astım hastalarının hastaneye başvurudan çekinmesinden değil; dış ortamdaki astım tetikleyicilerine maruziyetin ve atak riskinin azalmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (18). Yine bir başka çalışmada pediyatrik astım hastalarının pandemi döneminde hastane başvurusu yerine video teletıp uygulamalarını tercih ettiği bildirilmiştir, ancak burada da demografik özelliklere göre teletıp uygulamasında gruplar arası farklılıklar saptanmıştır. Poliklinikte astımlılara reçete edilen ilaçlar aynı yıl içinde pandemi öncesi döneme göre kıyaslandığında, sistemik steroidler dışında diğer ilaçlarda belirgin fark görülmemiştir. Pandemi döneminde sistemik steroid reçete edilmesi, ayaktan veya yatan tüm hastalarda pandemi öncesine göre azalmıştır. Aynı çalışmada solunum yolu virüslerinin saptanma oranı da değerlendirilmiş, astımlı çocuklarda rinovirüs sıklığında COVID-19 sonrasındaki dönemde son 5 yıla göre belirgin azalma saptanmıştır (19). Bu da COVID-19'la ilgili önlemlerin, astım hastalarının atağı tetikleyen en önemli virüslerden biri olan rinovirüsle karşılaşma ihtimalini ve dolayısıyla atak riskini azalttığını göstermektedir.

Pandeminin Astımlı Çocuklara Etkileri Neler ve Ne Yapılmalı?

Pandemi sürecindeki çevresel, toplumsal ve sağlık hizmetlerindeki değişikliklerin pediyatrik astım hastalarına olumlu ve olumsuz etkileri olmaktadır. Evde kalma, okula gitmeme uygulamaları nedeniyle astımlı çocukların diğer çocuklardan solunum yolu virüslerini kapma riski ve hava kirliliği, polenler gibi dış ortamdaki astım tetikleyicilerine maruziyeti azalırken, ev içi alerjenlere teması artmaktadır. Ayrıca astım için faydalı olan fiziksel aktivite, evde kapalı kalan çocuklarda kısıtlanmaktadır. Evde kalma uygulamasının diğer olumsuz etkileri olarak rutin aşılamada azalma, sağlık problemlerine müdahalenin gecikmesi ve mental sağlık üzerine etkiler sayılabilir. Pandemi nedeniyle yüz yüze görüşmelerin kısıtlanıp orta-ağır astımlılara kontrol vizitlerinde öncelik verilmesi, hafif astımlıların takibini azaltıp atak riskinde ve acil başvurusunda artışa neden olabilir. Teletıp uygulamaları hastalara hizmet sunma imkanı sağlarken, sosyoekonomik farklılıklar nedeniyle her kesim için uygun olmayabilir. Ayrıca düşük sosyoekonomik düzeyli evlerde yaşayan çocuklar, kötü koşullar ve daha fazla viral yüke maruz kalabilir. Bu nedenlerle okulların açılması bazı çocuklarda astım kontrolünü artırabilir. Ancak okullar açılırken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Ailelere astım kontrolü, astım eylem planı, influenza aşısı konusunda bilgi verilmeli, COVID-19 ve astım semptomları karıştırılabileceği için hızlı test imkanları sağlanmalıdır. Okullarda temizlik ajanları, yetersiz havalandırma, uygunsuz ısı-nem ve trafiğe bağlı hava kirliliği gibi astım tetikleyicilerine dikkat edilmelidir (20,21).

Pandemi döneminde ev tozu, hamamböceği, hayvan tüyü gibi ev içi allerjenlere maruziyetin artmasına yönelik de birtakım önlemler alınmalıdır. Ev sık temizlenmeli ve iyi havalandırılmalıdır. Nevresimler 2 haftada bir yıkanmalı, peluş oyuncaklar kullanılmamalıdır. Ancak ev temizliğinde dezenfektanların kullanımı astımlı çocuklarda atakları tetikleyebilir. Hatta dezenfektanlar tip 2 sitokinleri artırarak küçük çocuklarda astım gelişimine de neden olabilir. Pandemide dezenfektan kullanımı önerilmekle birlikte astımlı çocukların olduğu ortamda klor içermeyen dezenfektanlar kullanılmalıdır. Sprey yerine



Şekil 1: Pandemide astım atağına triyaj yaklaşımı.

dezenfektanlı mendillerin kullanımı veya mutlaka klor içeren dezenfektan kullanılacaksa günde bir kez kullanılıp ortamın iyi havalandırılması önerilir (22).

Pandemi sırasında evde izolasyon gibi önlemler, hastalık korkusu, panik durumu nedeniyle astımlı çocuklar psikolojik stres altında kalmaktadır. Astımda emosyonel stresle de tetiklenip ataklar görülebilir. Ebeveynlerde de benzer şekilde stresin artması çocukları olumsuz etkiler. Bu dönemde ebeveynlerin aşırı gergin olmaması, çocuklarla iletişimin artması için ev içinde aktivitelerin planlanması, çocukların pandemiyle ilgili sorularına basit cevapların verilmesi önerilir. Ebeveynlerin hastalık nedeniyle çocuklarından uzak kalması durumunda telefon, video görüşmeleri ile çocuklarla iletişim devam ettirilmelidir. Ciddi duygusal veya mental bozuklukları olan çocuklar için profesyonel destek alınmalıdır (22).

Pandemi Sürecinde Astım Takip ve Tedavisi Nasıl Olmalı?

Pandemi döneminde astım kontrolünün sağlanabilmesi için hastaların kullanmakta olduğu tedavilere devam etmesi önemlidir. Astım alevlenmesi ile COVID-19 semptomlarının karışabileceği veya COVID-19'un astım atağını tetikleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo I'de Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği (EAACI)'nin pandemi sürecinde astım takip ve tedavisiyle ilgili önerileri yer almaktadır (23).

İmmünoterapi ve biyolojik ajanlarla ilgili öneriler (24):

- Allerjik rinit için yeni immünoterapi başlanmaması önerilir (ancak anafilaksiye neden olan ve kaçınılması mümkün olmayan allerjenler hariç).
- İnhalan allerjen immünoterapiye devam etmekte olan hastalarda doz aralıklarının başlangıç fazındakiler için 2 haftaya, idame dönemi için 6 haftaya uzatılması veya pandemi döneminde tedavinin askıya alınması düşünülmelidir.
- Biyolojik ajanlara mümkünse evde sağlık hizmetleri gözetiminde başlanmalı, imkan yoksa ilk 1-2 doz hastanede yapılıp sonrasında evde devam edilmelidir. (Avrupa'da omalizumabın evde uygulanabilmesi için ilk 4 dozun klinikte yan etki gözlenmeksizin yapılmış olması gerekir.)

Allerji kliniklerinde ve hizmet sunumunda düzenleme önerileri (24):

- Astım kontrol altında olmalıdır. Kontrol edici tedavide basamak azaltılmaması (ancak hasta bazlı değerlendirmede kâr/zarar dengesi gözetilerek açıkça faydası varsa yapılabilir)
- Yüksek riskli hastaların bakımına öncelik tanınması (CDC/WHO tarafından tanımlanmış gruplar)
- Kontrolü bozulan veya akut ataktaki astım hastalarında hastalık şiddeti ne olursa olsun COVID-19 riskini ve test ihtiyacını belirlemek için tarama protokollerinin uygulanması; orta/ağır atak durumunda COVID-19 riskine göre yüz yüze görüşme gerekliliği ve bunun için uygun ortamın belirlenmesi (Şekil 1).
- Hafif/orta şiddette veya iyi kontrollü astımlılarda yüz yüze rutin takip vizitlerinin ertelenmesi, takiplerin devamı için sanal vizitlerin uygulanması
- Herhangi şiddetteki astım için son 6-12 ayda iyi kontrollü olan, acil servis başvurusu olmayan, son 6 ayda ≤1 oral steroid ihtiyacı/hastane yatışı olan, son 1 yılda ≤2 atak geçirenlerde yüz yüze görüşme yerine sanal vizitlerle takip sağlanması
- Son 3-6 ayda; acil başvurusu veya atak nedeniyle yatırılanlara, ≥2 kez oral steroid ihtiyacı veya ≥1 doz arttırımı/ilaç eklenme ihtiyacı olanlara vizitlerde öncelik verilmesi
- Klinik çalışmalara astım hastalarının alımının durdurulması

Sonuç olarak literatürde, pediyatrik astımın COVID-19 için risk oluşturup oluşturmadığına dair net bir sonuç henüz bulunmamaktadır. Astımın çocukluk çağında sık görülmesi ve kronik bir akciğer hastalığı olması nedeniyle pandemi sürecinde astım kontrolü daha da önem kazanmaktadır. İşbirliği içinde ve bu süreçte en uygun koşullarda pediyatrik astım hastalarının sağlık hizmetlerine ulaşımı ve takibi sağlanmalıdır. Pandemi döneminde kazanılan olumlu tutumlar ve çevresel değişikliklerin bundan sonra da sürdürülmesi özellikle astım hastaları açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Erişim tarihi: 06 Ocak 2021. Available from: https://covid19.who.int/
2. 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.
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020;109:1088-95.

4. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020;4:653-61.
5. 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.
6. Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, Qin J. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. Eur Radiol 2020;30:4427-33.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Erişim Tarihi: 27 Aralık 2020. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66342/cocuk-hasta-yonetimi-ve-tedavi.html
8. Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, Gilio AE, de Sousa Marques HH, Ferranti JF, et al. Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. Clinics (Sao Paulo) 2020;75:e2353.
9. Uysal Soyer Ö. Childhood Asthma and Covid 19. Asthma Allergy Immunol 2020;18:11-4.
10. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rodriguez Del Rio P, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. Pediatr Allergy Immunol 2020;31:442-8.
11. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:1269-78.
12. Leeb RT, Price S, Sliwa S, Kimball A, Szucs L, Caruso E, et al. COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1410-5.
13. Yılmaz K, Gozupirinççioğlu A, Aktar F, Akın A, Karabel M, Yolbas I, et al. Evaluation of the novel coronavirus disease in Turkish children: Preliminary outcomes. Pediatr Pulmonol 2020;55:3587-94.
14. Cura Yayla BC, Özsürekçi Y, Aykaç K, Derin Oygar P, Laçinel Gürlevik S, İlbay S, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. Balkan Med J 2020;37:341-7.
15. Jin M, Chen C, Huang J, Zhang F, Dong T, Zhang M, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with asthma in Wuhan, China: a retrospective cohort study. J Asthma 2020;1-9. [published online ahead of print, 2020 Nov 30].
16. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol 2020;146:307-14.e4.
17. 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 Clin Immunol Pract 2020;8:2592-2599.e3.
18. Kenyon CC, Hill DA, Henrickson SE, Bryant-Stephens TC, Zorc JJ. Initial effects of the COVID-19 pandemic on pediatric asthma emergency department utilization. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:2774-6.e1.
19. Taquechel K, Diwadkar AR, Sayed S, Dudley JW, Grundmeier RW, Kenyon CC, et al. Pediatric Asthma Health Care Utilization, Viral Testing, and Air Pollution Changes During the COVID-19 Pandemic. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:3378-87.e11.
20. Oreskovic NM, Kinane TB, Aryee E, Kuhlthau KA, Perrin JM. The Unexpected Risks of COVID-19 on Asthma Control in Children. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:2489-91.
21. Abrams EM, McGill G, Bhopal SS, Sinha I, Fernandes RM. COVID-19, asthma, and return to school. Lancet Respir Med 2020;8:847-9.
22. China Association for Promotion of Health Science and Technology Child Allergy Professional Committee. Expert recommendations on the management of childhood bronchial asthma during the novel coronavirus pneumonia epidemic. J Thorac Dis 2020;12:4391-7.
23. 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.
24. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:1477-1488.e5.