

GÜNCEL PEDIATRİ

The Journal of Current Pediatrics

Cilt/Volume: 18 Sayı/Issue: 1

Nisan/April 2020

<https://dergipark.org.tr/pediatric>



Yılda 3 Sayı Çıkar. Başlangıç: 2003. Yayıncı: Bursa Uludağ Üniversitesi



e-ISSN 1308-6308

GÜNCEL PEDIATRİ

Journal of Current Pediatrics

Cilt 18 / Sayı 1 / 2020

Volume 18 / Issue 1 / 2020

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adına Sahibi
Anabilim Dalı Başkanı**

Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

Editör

Prof. Dr. Ömer TARIM

Yayın Kurulu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri

GÜNCEL PEDIATRİ

Journal of Current Pediatrics

Cilt 18 / Sayı 1 / 2020

Volume 18 / Issue 1 / 2020

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yayın Organıdır.

Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Dr. Birol Baytan (sekreter) / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sekreterliği / 16059 Nilüfer - BURSA

e-posta: baytanbirol@yahoo.com

Web sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatric>

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Birol Baytan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Özlem M. Bostan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Ergün Çil

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Osman Dönmez

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Erdal Eren

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Melike Sezgin Evim

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Nilgün Köksal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Hilal Özkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Betül Sevinir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Fahrettin Uysal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Cem Akin

Harvard Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Marco Danon

Miami Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Florida, Amerika Birleşik Devletleri

Doç. Dr. Thomas Eiwegger

Toronto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Marek Jutel

Wroclaw Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Wroclaw, Polonya

Prof. Dr. Fima Lifshitz

Santa Barbara Sansum Diyabet Araştırma Enstitüsü, California, Amerika Birleşik Devletleri

Doç. Dr. Steven Ringer

Boston Çocuk Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

Aurora Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Colorado, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Magdi Tofeig

Sheikh Khalifa Sağlık Şehri, Çocuk Kalp Cerrahisi Bölümü, Abu Dhabi, Birleşik Arap Emirlikleri

Prof. Dr. Abdullah Bereket

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Agop Çıtak

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sevinç Emre

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim

Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nermin Güler

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Şükrü Hatun

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bülent Karadağ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sevgi Mir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Cevdet Özdemir

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Semra Sökücü

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Zeynep Tamay

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. İlhan Tezcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet Vural

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

İÇİNDEKİLER

Orjinal Araştırma

1. Preterm ve Term İnfantlarda İn hale Nitrik Oksit Sonuçları: Üçüncü Düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Dört Yıllık Deneyim

İpek GUN EY VARAL , Pelin DOĞAN1-14

2. Prematüre Bebeklerde Hemoglob in Düzeyi İle Bronkopulmoner Displazi İlişkisi

İpek GUN EY VARAL 15-28

3. Down Sendromlu Çocukların Günlük Yaşamdaki Fonksiyonel Düzeyinin Ve Yaşının Annelerin Yaşam Kalitesine Etkisi

Bilge BAŞAKÇI ÇALIK , Sebahat Yaprak ÇETİN , Mustafa Can KILIÇ , Ferruh TAŞPINAR , Ümmühan BAŞ ASLAN 29-40

4. Erken Çocukluk Çağında Wilson Hastaların Tanısal Zorlukları

Fatma DEMİRBAŞ , Ayça EFENDİOĞLU AĞAYEV , Gönül ÇALTEPE , Ayhan Gazi KALAYCI ..41-52

5. Febril Nöbette Hiponatreminin Önemi

Beril DİLBER , Elif ACAR ARSLAN, Sevim ŞAHİN, Gülnur ESENÜLKÜ, Pınar ÖZKAN KART, Ali CANSU 53-62

6. Hekimler Diş Sürme Dönemi Semptomları İçin Kehribar Takı Kullanımını Tavsiye Ediyor Mu?

Burcu GÜÇYETMEZ TOPAL , Sıdıka Beril FALAY63-73

7.Hemofilide Problem Davranışlar ve Aşırı Koruyucu Annelik Tutumları

Melike SEZGİN EVİM , Arzu ÇIRPAN KANTARCIOĞLU..... 74-84

8. Kronik Ürtiker'li Çocuklarda Serum Otolog Deri Testi: Hastalığın Ağırılığı İle İlişkisi Var Mı?

Deniz ÖZÇEKER , Esra ÖZEK YÜCEL , Sevgi SİPAHİ ÇİMEN , Fatih DİLEKÇİ , Nermin GÜLER, Zeynep TAMAY.....85-94

9.Pediyatrik Akut Enfeksiyöz Miyozitlerin Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri: 26 Hastanın Değerlendirilmesi.

Aysegül DANIŞ, Özlem YAYICI KÖKEN, Hülya KAYILIOĞLU, Özge DEDEOGLU,

Ayşe AKSOY, Deniz YUKSEL.....

.....95-103

10. Suriye Ve Iraklı Göçmen Çocuklarda D Vitamini Eksikliği

Eyüp Sarı.....104-113

11. Serebral Palsili Çocuğa Sahip Annelerin Anksiyete, Depresyon Ve Yaşam Kalitesi Düzeyleri

Merve GEMİKÖZ , Merih ÖZGEN , Fezan MUTLU114-124

12. Hemofagositik Lenfhistiyositozisile Tedavi Edilen Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Aytül TEMUROĞLU, Melike SEZGİN EVİM, Betül SEVİNİR, Birol BAYTAN, Salih GÜLER, Adalet MERAL GÜNEŞ.....125-133

Derleme

13. Yeni Coronavirüs 2019 Enfeksiyonları Güncel Durum

Edanur YEŞİL , Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU 134-139

Değerli Okurlar ve Yazarlar;

Güncel Pediatri Dergimizi yaklaşık üç yıldır Dergipark platformunda, amatör bir heyecan ve özveriyle, geliştirerek yayınlamaya devam ediyoruz. Dergimize ilgi gösteren bütün okur ve yazarlarımıza, Dergipark'a ve katkı sağlayan hakemlerimize çok teşekkür ediyoruz. Makalelerin hakem değerlendirme aşamasından dizgisine kadar bütün yayın sürecini sekreter desteği almadan sürdürüyoruz. Bu nedenle olabilen bazı aksaklıkların hoş görüldüğünü umuyoruz. Bu süreçte en büyük yardımı sağlayan Prof. Dr. Birol Baytan'a ayrıca teşekkür ediyorum.

Dergimizin ulusal ve uluslararası indekslerde daha kolay taranabilmesi, daha görünür kılınması ve 'impact' faktörünün yükselerek yeni indekslere girebilmesi için yazım kurallarında bazı değişiklikler yaptık:

1. Makale gönderimi sırasında yazarların 'ORCID' numaralarını eklemesi özellikle önem arz etmektedir.
2. Makaleler Galenos firmasının sağladığı 'Journal agent' sistemi üzerinden yüklenmelidir.

Diğer değişiklikleri lütfen 'Yazım Kuralları' bölümünde inceleyiniz. Bu konuda özen gösterilmesi değerlendirme sürecini hızlandıracaktır.

Bu vesileyle, 2020 yılının hepinize sağlık, mutluluk ve akademik başarılar getirmesini diliyorum.

Prof. Dr. Ömer Tarım
Baş Editör

Prof. Dr. Birol Baytan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Özlem M. Bostan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Ergün Çil

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Osman Dönmez

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Erdal Eren

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Melike Sezgin Evim

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Nilgün Köksal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Hilal Özkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Betül Sevinir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Fahrettin Uysal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Cem Akin

Harvard Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Marco Danon

Miami Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Florida, Amerika Birleşik Devletleri

Doç. Dr. Thomas Eiwegger

Toronto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Marek Jutel

Wroclaw Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Wroclaw, Polonya

Prof. Dr. Fima Lifszitz

Santa Barbara Sansum Diyabet Araştırma Enstitüsü, California, Amerika Birleşik Devletleri

Doç. Dr. Steven Ringer

Boston Çocuk Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

Aurora Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Colorado, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Magdi Tofeig

Sheikh Khalifa Sağlık Şehri, Çocuk Kalp Cerrahisi Bölümü, Abu Dhabi, Birleşik Arap Emirlikleri

Prof. Dr. Abdullah Bereket

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Agop Çıtak

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sevinç Emre

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nermin Güler

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Şükrü Hatun

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bülent Karadağ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sevgi Mir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Cevdet Özdemir

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. İsmail Reisli

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

Prof. Dr. Semra Sökücü

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Zeynep Tamay

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. İlhan Tezcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet Vural

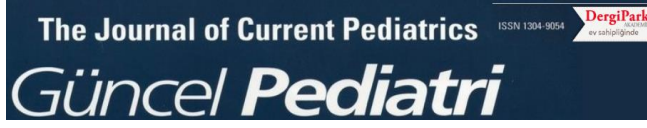
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



GÜNCEL PEDIATRİ YAYIN KURULU

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı,
Edirne, Türkiye

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım
Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Baş Editör: Prof.Dr. Ömer Faruk Tarım

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-posta: drotarim@gmail.com

Sekreter: Prof.Dr.Birol Baytan

E-posta: baytanbirol@yahoo.com

Güncel Pediatri Dergisi'nde; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile ilgili konularda özgün araştırma (orijinal makale), derleme, olgu sunumu ve editöre mektup yazıları yayınlanır.

GENEL KURALLAR

1- Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; önemli, orijinal, bilimsel ve akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.

2- Yayınlanan bütün yazıların içerikleri yazarların görüşlerini yansıtır, hiçbir şekilde editörler, yayın kurulu ve yayıncı sorumlu değildir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.

3- Yayınlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimizin yazım kurallarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki danışman (hakem) tarafından değerlendirildikten sonra yayınlanması uygun görülürse dergide basılır. Editör konunun özelliğine göre gerekli gördüğünde, yazıyı yayın kurulunda yer alan hakemler dışında hakemlere gönderebilir.

4- Yayın Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek veya kısaltmak üzere yazarlara geri göndermek, ayrıca yazıları biçim olarak düzenlemek yetkilerine sahiptir. Yazarlar; Türkçe ve İngilizce dili açısından, metinde anlam

değişikliği yapmamak kaydı ile düzeltmelerin gereğinde editörlerce de yapılmasını kabul etmiş sayılır.

5- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm Türkçe yazı içeriklerinde Türk Dil Kurumu "yazım kılavuzu" kurallarına sadık kalınması esastır (www.tdk.gov.tr).

Sayılar da kesirler virgül ile ayrılır (örnek; 15,2 veya 5,26). Anatomik terimlerin Latinceleri kullanılmalıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okundukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Kısaltmalar yazı içinde ilk geçtiği yerde açıklandıktan sonra yazı içinde kısaltma şeklinde verilebilir.

6- Yazılar Word dosyasına, standart A4 ebatında, 11 punto ile Times News Roman karakterinde, çift aralıklı olarak yazılmalı; sayfanın her iki tarafında 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın alt kısmına yazılmalıdır. Tablo, grafik ve fotoğraflarla birlikte e-posta ile gönderilmelidir.

7- Özet, tablolar ve kaynaklar hariç orijinal makaleler ve derlemeler 4500 kelimeyi, olgu bildirimleri 3000 ve editöre mektuplar 1500 kelimeyi geçmemelidir.

8- Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın ikiden fazla eseri basılamaz.

9- DeneySEL, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara uygun etik kurul kararı alınmalıdır. Ayrıca birey veya velisinden izin alınmış olduğu belirtilmelidir. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da ayni yardımların hangi kurum, kuruluş veya ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dip not olarak belirtilmelidir.

10- Yazarlar, araştırma insan deneyi içeriyorsa, metin içerisinde, insan üzerine deney yapılma etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2013 yılında revize edilen 1964 Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğunu ve hastaların onayının alındığını belirtmelidir. DeneySEL hayvan araştırmalarda, yazarlar yapılan uygulamaların (prosedürlerin) hayvan haklarına uygun olduğunu belirtmeli (Guide for the care and use of laboratory animals; www.nap.edu/catalog/5140.html), etik kurul onayı alınmalıdır.

11- Dergiye yayınlanmak üzere yazı gönderilirken editöre başvuru yazısında yazının daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğu belirtilmelidir. Yayınlanması kabul edilen yazıların dergiye baskısı öncesinde dergi sekreterliğinden bir “Telif Hakkı Devri” (yazarların hakları korunarak hazırlanmış) formu tüm yazarlara imza için gönderilecektir.

YAZI BÖLÜMLERİ

A- Başlık Sayfası

- Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı metne uygun ve kısa olmalıdır.
- Ayrıca 40 karakteri geçmeyen Türkçe bir kısa başlık yazılmalıdır.
- Yazarların açık adı ve soyadları yazılmalı, akademik ünvanları ise dipnot halinde gerekirse yıldız koyularak belirtilmelidir.
- Çalışmanın yapıldığı kurum, klinik, enstitü veya kuruluşun adı ve adresi belirtilmelidir.
- Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise belirtilmelidir.
- Yazışma adresi: Yazışmaların yapılacağı kişinin adı ve soyadı, posta adresi, sabit ve mobil telefon, faks numarası, elektronik posta adresi yazılmalıdır.
- Gerek duyuluyor ise teşekkür yazısı bu kısımda verilmelidir.

B- Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

Özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme yazılarında 250 kelimeyi geçmeyen Türkçe ve İngilizce özet yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık 130 karakteri geçmemelidir. İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Özet, çalışma ve araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulgular varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla belirtilmelidir. Özgün araştırmaların Türkçe özetinde giriş, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç, İngilizce özetlerde ise “Introduction, materials and methods, results, conclusions” alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunumlarında ise; giriş, olgu sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir.

Olgu sunumlarının İngilizce özetinde ise; "Introduction, case report, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Derleme yazılarında özet konunun içeriğini açıklayacak şekilde olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetin altında "Medical Subject Headings" e (MeSH) uygun olarak en fazla beş adet olmalıdır. MeSH içeriğinde yeni terimler yoksa var olan terimler kullanılabilir.

C- Ana Metin

Özgün araştırmalarda giriş, gereç ve yöntem(ler), bulgular, tartışma, kaynaklar; olgu sunumlarında giriş, olgu (ların) sunumu, tartışma, kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Derlemelerde konuya uygun alt başlıklar ve kaynaklar yer almalıdır.

Özgün Araştırmalar

- 1- Giriş:** Makalenin amacı, çalışma veya gözlemin gerekçesi belirtilmeli, çalışmanın verilerine veya varılan sonuçlarına burada yer verilmemelidir.
- 2- Gereç ve Yöntem:** Deneysel ve klinik araştırmalar için etik kurul kararı varlığı belirtilmelidir. Yerleşmiş yöntemler için kaynak gösterilmeli, yeni yöntemler için kısa açıklama verilmelidir.
İstatistiksel Analiz: Yöntem bölümünün son paragrafında, kullanılan istatistiksel analizler ayrıntılı olarak belirtilmelidir.
- 3- Bulgular:** Elde edilen bulgular açık bir şekilde metinde verilmeli ve gereğinde kullanılan istatistiksel yöntemler belirtilmelidir. Metin içinde tablonun tamamının aynen tekrarı yazılmamalıdır. Tablo veya şekiller (çizim, grafik ve fotoğraflar), başlık ve dipnotları ile birlikte her biri ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalıdır. Standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Bir başka yazarın daha önceki yayınından aynen alındı ise kaynak belirtilmeli ve yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır.
- 4- Tartışma:** Elde edilen bulgular daha önceki mevcut literatür bilgileri, çalışma sonuçları veya orijinal hipotezler ile ilgisi vurgulanarak karşılaştırılmalı ve yorumları yapılmalıdır.

- 5- **Çalışmanın kısıtlılıkları:** Bu bölümde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.
- 6- **Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

Yararlanılan kaynaklar yazıdaki geçiş sırasına göre parantez içerisinde verilmeli, kaynaklar yazının alındığı dilde aşağıdaki gibi düzenlenmelidir. Kullanılacak kısaltmalar Index Medicus'a ve Science Citation Index'e uygun olmalıdır.

Periyodikler

Periyodiklerin kısaltmaları Index Medicus'un her yılın Ocak sayısına göre yapılır. Yazar sayısı altı ve daha az olan makalelerde tüm yazarlar yazılır. Yazar sayısı yedi ve fazla ise ilk altısı yazılır ve ark./ et al. ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, dergi ismi (kısaltma kurallarına uygun olarak), yıl, cilt ve sayfalar sıralanır. Örnek: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. Allergy 2003;58:624-8.

Kitaplar

Kitap bölümü: Kaynaklar şu sırayı takip etmelidir: İlk üç yazarın ismi, bölüm başlığı, editörler, kitap başlığı, varsa cilt ve baskı sayısı, şehir, yayınevi, yıl ve ilgili sayfalar.

Örnek: Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniosynostosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). Craniosynostosis: Diagnosis and Management. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. p.249-95.

Kitap: Örnek: Norman IJ, Redfern SJ, (eds). Mental Health Care for Elderly People. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996. Tek yazarlı kitap için özgün sayfa numarası kullanılır.

Örnek: Cohn PF: Silent Myocardial Ischemia and Infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p.33.

Kongre bildirileri; aşağıdaki örnekte olduğu gibi verilmelidir:
İldırım İ, Köksal N, Canitez Y: Yenidoğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Tez: Kanpolat Y. Trigeminal Gangliona Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmaz. Yayına kabul edilmiş ancak henüz yayınlanmamış yazılara kaynaklarda “baskıda” sözcüğü belirtilerek yer verilebilir. Diğer çeşitli kaynak yazımları konusundaki geniş bilgi “International Committee of Medical Journal Editors” web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

E- Tablolar, Şekiller ve Fotoğraflar

Tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Tablo, şekil ve grafikler tasarım ve çizim olarak anlaşılır olmalı, fotoğraflar uygun baskı kalitesi için yeterli olmalıdır.

EK KURALLAR

- 1- Derlemeler: En son yenilikleri kapsayacak şekilde ve/veya literatür bilgilerine dayalı olarak yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 50 ile sınırlı kalmalıdır.
- 2- Olgu Sunumları: Özellikli ve eğitici olmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 25 ile sınırlandırılmalıdır. Yazı metni; giriş, olgu (ların) sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir.

3- Editöre Mektuplar: Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yönünü ya da eksikliğini tartışır. Başlık ve bölümleri yoktur, 5'ten fazla kaynak gösterilmez. Sonunda yazarın adı ve tam adresi bulunur. Mektuplara cevap değerlendirmesini orijinal yazının yazarları ve/veya doğrudan editör kararlaştırır.

4- Tüm yazarların iletişim bilgileri ve ORCID numaraları eksiksiz olarak başlık sayfasında yer almalıdır

5- Tüm yollanan çalışmalar intihal programı tarafından tarandıktan sonra hakemlere yollanmaktadır.

**PRETERM ve TERM İNFANTLARDA İNHİLE
NİTRİK OKSİT SONUÇLARI: ÜÇÜNCÜ DÜZEY
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ DÖRT
YILLIK DENEYİM**

**Outcomes of Inhaled Nitric Oxide in Preterm and
Term Infants: A Four-Year Experience in a Tertiary
Neonatal Unit**

İpek Güney Varal¹ (0000-0002-3298-066X), Pelin Doğan¹ (0000-0003-4926-7657)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada pulmoner hipertansiyon (PH) kliniği ile karakterize olan preterm ve term infantların, inhale nitrik oksit (iNO) tedavisine yanıtlarındaki etkinliğin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma kohortu 2015-2019 yılları arasında iNO tedavisi alan hastalardan oluşmuştur, hastalar gestasyon haftaları ve PH tanısının zamanına göre sınıflandırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya toplamda 56 vaka dahil edilmiştir. iNO öncesi ve iNO sonrası ortalama hava yolu basıncı değerleri ve oksijenasyon indeksi preterm infantların grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Erken PH tanısı alan grupta ortalama gestasyon haftası (GH) ve doğum ağırlığı (DA) daha yüksek bulundu. iNO tedavisine yanıt veren grupta GH'ları ve DA'nın belirgin yüksek olduğu izlendi ($p < 0.05$). iNO tedavisine yanıt alınamayan hastaların genellikle tanıları term bebeklerde diafragma hernisi iken pretermelerde sepsisdi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Term infantlarda iNO tedavisine daha iyi yanıt alınmakla beraber pretermelerde de iNO tedavisine erken başlanması ile daha iyi yanıt alınabilir.

Anahtar Kelimeler: inhale nitrik oksit, preterm, pulmoner hipertansiyon

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

Sorumlu yazar yazışma adresi:

İpek Güney Varal: Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim
Dalı Bursa Türkiye

E-mail: ipekguneyvaral@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 16.01.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(1):1-14

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study aimed at assessing the data of term and preterm neonates with pulmonary hypertension (PH) to characterise patients and the effectiveness of inhaled nitric oxide (iNO).

MATERIALS and METHODS: The study cohort treated with iNO between 2015 and 2019 was categorized into two groups according to the gestational age (GA) and timing of PH.

RESULTS: Overall 56 neonates were enrolled. Pre-iNO, post-iNO mean airway pressure values, and oxygenation index were significantly higher in the preterm group ($p < 0.05$). Mean GA and birth weight of the infants who had early PH diagnosis were higher. Positive responders were more likely to have higher GA as well as higher birth weight ($p < 0.05$). Non-responders were mostly diagnosed with diaphragmatic hernia in term infants and with sepsis in preterm infants

CONCLUSIONS: Despite term infants have higher positive response rate to treatment, initiating early treatment will increase the rate of positive response in preterm infants.

Key words: inhale nitric oxide, preterm, pulmonary hypertension

INTRODUCTION

Nitric oxide (NO) molecule was found out 30 years ago and shortly after the discovery of NO, known as endothelial-derived relaxing factor, studies showed that it is a pulmonary-specific vasodilator (1). NO administered via inhalation (iNO) is a fat soluble, unstable, free radical gas. It is a small molecule that can be easily transferred through cell membranes; its half life is short and is expressed in seconds (2). Endogenous NO synthesis in neonates is induced by various events such as birth, stress, oxygen increase, or sepsis and formed via nitric oxide synthase, and it causes vasodilatation in smooth muscle cells via cGMP. iNO provides selective vasodilation in the pulmonary veins with its selective effect characteristic, and it also increases blood flow in the alveoli by decreasing the ventilation perfusion mismatch with its micro-selective effect (3).

The use of iNO improves oxygenation in neonates with persistent pulmonary hypertension (PH) (4). Persistent PH arises in neonates either as a primary or secondary condition to respiratory distress syndrome, meconium aspiration, sepsis, or birth asphyxia. (5-7). It is characterized by persistently increased pulmonary vascular resistance and arterial pressure that is associated with extrapulmonary right-to-left shunting leading to hypoxemic respiratory failure in tertiary neonatal intensive care units (NICUs). iNO is an effective but costly therapy which was approved for only late preterm and term infants with PH; however, off-label use of iNO has become widespread as 5%–7% cases in preterm infants. (8, 9). In term and preterm infants, iNO is used to treat PH caused by various reasons (10). Cochrane review reported that iNO use improves oxygenation in term and late preterm infants, whereas it does not have an effect on mortality and length of hospital stay and is also ineffective in smaller preterm infants (11, 12).

The primary objective of this study is to characterize the term and preterm cases in whom we used iNO for 4 years in the neonatal intensive care unit. The secondary objective is to identify factors associated with improved outcomes and favourable response to iNO therapy and to evaluate our iNO practice.

MATERIALS and METHODS

A retrospective-cohort study was conducted at the University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Teaching Hospital between 2015 and 2019 after approval of the study by the local ethics committee. We included term and preterm infants treated with iNO in our NICU. Infants who had major congenital cardiac as well as other major anomalies were excluded. The infants were categorized into two groups: Group 1, gestation age (GA) <34 weeks and Group 2, GA $\geq$ 34 weeks. iNO treatment was initiated under inadequate oxygen supply conditions with conventional mechanical ventilation strategies or severe respiratory failure [mean airway pressure (MAP) of $\geq$ 10 or oxygenation index of $\geq$ 25]. Oxygenation index (OI) was calculated as $(\text{MAP [cm H}_2\text{O]} \times \text{fraction of inspired oxygen [FIO}_2\text{]} \times 100)/\text{partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO}_2\text{) (mmHg)}$. Measured oxygen saturation difference between the pre-ductal and post-ductal points in all infants was above 10%. Echocardiography (ECHO) was performed in some patients to measure PH and make a definite diagnosis and exclude the diagnosis of congenital heart diseases. iNO treatment was continuously administered intratracheally during mechanical ventilation. The treatment was started at a dose of 20 ppm, and patients who had FiO₂ reduced to $\geq$ 0.20 during the 1st hour of treatment were considered as positive responders. In positive responders, the treatment was kept at 20 ppm until OI reached <10 and FiO₂ reached <60; thereafter, weaning was decreasing every 4 to 6 hours. After 1 hour, if FiO₂ level did not change or decreased to <0.10 despite the treatment, the treatment was terminated according to the protocol. The patients were classified into two groups according to the initiation time of iNO treatment as early (iNO initiation at $\leq$ 3 days of age) or late (at >3 days of age).

The following data were recorded: maternal medical history, prenatal demographics, antenatal steroid administration, GA, birth weight, gender, mode of delivery, Apgar score at 1st and 5th min, diagnoses, hospital stay durations, and mortality data. In addition, data related to iNO use; initiation time, treatment responses, treatment duration and MAP before (pre-iNO) and 2 hours after (post-iNO), FiO₂, and OI were recorded. Based on these values, intra- and inter-group comparisons were performed to determine the “iNO responder” group.

Statistical analyses: Statistical analyses of the data were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All the continuous values were presented as the median (interquartile range, IQR) and mean $\pm$ standard deviation, where suitable. The categorical values were presented as the frequency and percentage. Chi-square analysis and Fisher's exact test was used for comparing categorical variables among the groups. Student's t-test was used for continuous variables and Mann–Whitney U was used for comparing nonparametric variables. Binary logistic regression (forward logistic regression) was used in the multivariate analysis to determine the factors associated with positive responders. Variables included in the analyses were gestational age, birth weight, sex, early PHT, PHT-definite, pre-iNO MAP, pre-iNO oxygenation index, duration of ventilation and oxygen treatment days, length of hospital stay and mortality. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Overall 56 neonates received iNO at the NICU during the 4-year study. After excluding infants meeting the exclusion criteria, 44 neonates were included in the final analysis. A total of 33 (75%) cases were classified as definite PH based on echocardiography results. Of the analysed patients, 32 (72%) were in the early PH group, whereas 12 (28%) were in the late PH group. Although mean gestational age and birth weight of the infants diagnosed with early PH were higher, no significant difference was observed. Clinical diagnoses of early and late PH groups are shown in Table 1.

Table 1: Neonatal and maternal characteristics of early and late pulmonary hypertension groups

	Early PH (n=32)	Late PH (n=12)	P
GA at birth, wk median (IQR)	36 (32-38)	32 (26-38)	0.07 ^a
BW, g median (IQR)	2528±936	1857±1129	0.05 ^b
Sex, n (%)			
Male	20 (62)	6 (50)	0.4 ^c
C/S delivery, n (%)	23 (72)	6 (66)	0.8 ^c
Apgar score, median (IQR)			
Minute 1	6 (5-7)	5 (4-6)	0.2 ^a
Minute 5	7 (6-8)	6(5-7)	0.2 ^a
Antenatal steroid, n (%)	6 (19)	3(25)	0.8 ^c
Maternal risk factors			
Hypertension	4 (13)	3 (25)	0.3 ^c
Gestational diabetes	3 (9)	1 (8)	0.9 ^c
Abruptio placentae	3 (9)	1 (8)	0.9 ^c
PPROM	4 (13)	4 (33)	0.1 ^c
Diagnosis			0.1 ^c
MAS	2 (6)		
Sepsis	8 (25)	2 (17)	
Diaphragmatic hernia	9 (28)	3 (25)	
HIE	5 (16)	2 (17)	
RDS	6 (19)		
BPD		4 (33)	
TTN	2 (6)	1 (8)	

^a Mann-Whitney U test, ^b Student t test, ^c Chi Square test

PH: pulmonary hypertension; GA: gestational age; wk: week; IQR: interquartile range; BW: birth weight; g: gram; C/S: cesarean section; PPRM: preterm prolonged rupture of membranes; MAS: Meconium aspiration syndrome HIE: hypoxic ischemic encephalopathy, RDS: Respiratory distress syndrome, BPD: bronchopulmonary dysplasia; TTN: Transient Tachypnea of the Newborn

After the infants were classified according to birth weeks, 17 (39%) were at <34 gestation weeks (group 1) and 27 (61%) were at >34 gestation weeks (group 2). After comparing these groups, pre-iNO, post-iNO, MAP, pre-iNO, and OI values were found to be significantly higher in group 1. Age at PH was significantly different with averages being at the third day in Group 1 and first day in Group 2 (p = 0.04). As we expected, length of stay was longer in Group 1 (p = 0.03). Furthermore, iNO response was better among infants with higher gestational age (p = 0.04). Clinical and laboratory findings of the groups are presented in Table 2.

Table 2: Clinical and laboratory findings of the groups

	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=26)	p
Received surfactant, n (%)	16 (89)	10 (39)	0.001^a
Duration of ventilation (days)	16 (9-35)	9 (7-11)	0.005^b
Duration of O ₂ treatment (days)	22 (9-56)	10 (8-14)	0.01^b
Age at PH (days)	3 (1-15)	1 (1-2)	0.07 ^b
PH- definite	13 (72)	20 (77)	0.7 ^a
Duration of iNO use (hours)	84 ± 40	88 ± 42	0.7 ^c
HFO at ino	7 (39)	11 (42)	0.8 ^a
Pre-iNO mean airway pressure (cmH ₂ O)	13 (13-14)	12 (11-13)	0.01^b
Pre iNO FiO ₂	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.7 ^b
Pre iNO OI	32 (29-40)	30 (26-37)	0.04^b
Post-iNO mean airway pressure (cmH ₂ O)	13 ± 1	12 ± 1	0.03^c
Post-iNO FiO ₂	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.9 ^b
Post-iNO OI	25 ± 6	22 ± 8	0.1 ^c
İNO responsiveness	7 (39)	18 (69)	0.04^a
Pulmonary hemorrhage	4 (22)	4 (15)	0.8 ^a
≥ Grade 3 intraventricular haemorrhage	4 (22)	1 (4)	0.06 ^a
Length of hospital stay (days)	24 (9-69)	15 (9-19)	0.04^b
Early PH	10 (56)	22 (84)	0.03^a
Mortality	6 (33)	6 (23)	0.4 ^a

^aChi Square test, ^bMann-Whitney U test, ^cStudent-T test. PH: pulmonary hypertension, iNO: inhaled nitric oxide, HFO: high frequency ventilation, FiO₂: fraction of inspired oxygen, OI: oxygenation index

When the infants born with gestational age before 34 weeks were compared according to the iNO initiation day, duration of ventilation days, and O₂ treatment days were significantly less ($p = 0.004$ and $p = 0.02$ respectively) in the early PH group. In early PH group, nine (90%) cases were classified as definite PH based on echocardiography results and only one (10%) from the documented pre-iNO pre-post ductal saturation difference ($p = 0.02$). Although there was no statistical significance, positive response rate was higher in the early PH group [5/10 (50%) vs. 2/8 (25%)]. Mortality was less in the early PH group compared to the late PH group (Table 3).

Table 3: Clinical and laboratory findings of the preterm infants

	Early PH (n=10)	Late PH (n=8)	p
Received surfactant, n (%)	9 (90)	7 (88)	0.9 ^a
Duration of ventilation (days)	13 ± 10	57 ± 48	0.04^c
Duration of O ₂ treatment (days)	23 ± 20	61 ± 53	0.04^c
Age at PH (days)	1(1-3)	17 (9-50)	0.001^c
PH- definite	9 (90)	3 (38)	0,02 ^a
Duration of iNO use (hours)	75 ± 42	94 ± 38	0.3 ^c
HFO at ino	3 (30)	4 (50)	0.4 ^a
Pre-iNO mean airway pressure (cmH ₂ O)	13 ± 2	13 ± 1	0.8 ^b
Pre iNO FiO ₂	1 (1-1)	1 (0.9-1)	0.8 ^c
Pre iNO OI	33 ± 6	32 ± 7	0.8 ^b
Post-iNO mean airway pressure (cmH ₂ O)	13 ± 1	12 ± 1	0.6 ^b
Post-iNO FiO ₂	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.6 ^b
Post-iNO OI	25 ± 6	24 ± 5	0.9 ^b
Pulmonary hemorrhage	2 (20)	2 (25)	0.8 ^a
≥ Grade 3 intraventricular haemorrhage	2 (20)	2 (25)	0.8 ^a
Length of hospital stay (days)	16 (5-56)	35 (18-23)	0.1 ^c
İNO responsiveness	5 (50)	2 (25)	0.3 ^a
Mortality	2 (20)	4 (50)	0.2 ^a

^aChi Square test, ^bStudent-T test, ^cMann-Whitney U test, PH: pulmonary hypertension, iNO: inhaled nitric oxide, HFO: high frequency ventilation, FiO₂: fraction of inspired oxygen, OI: oxygenation index

When all patients were evaluated, positive response rate to iNO treatment was 57%, whereas in term infants, positive response rate was 70%. Positive responders were more likely to be with higher GA and higher birth weight (Table 4).

Table 4: Comparison of baseline characteristics of positive responders

	Positive responder (n=25)	Non-responder (n=16)	P
GA at birth, wk median (IQR)	36 (33-39)	31 (26-37)	0.02^a
BW, g median (IQR)	2525 ± 790	2100 ± 1253	0.04^b
Sex, n (%) Male	15 (60)	11 (58)	0.9 ^c
Early PH	20 (80)	12 (63)	0,2 ^c
PH-Definite	20 (80)	13 (68)	0,4 ^c
Pre-ino mean airway pressure	12 (11-14)	13 (12-13)	0,3 ^a
Pre-ino OI	28 (26-30)	34 (30-40)	0.04^a
Duration of ventilation (days)	9 (7-12)	12 (8-28)	0,1 ^a
Duration of O ₂ treatment (days)	12 (8-17)	15 (9-31)	0,4 ^a
Length of hospital stay (days)	15(11-28)	19 (9-35)	0.6 ^a
Mortalite	4 (16)	8 (42)	0.04^c

^aMann-Whitney U test, ^bStudent-T test, ^cChi Square test GA: gestational age; wk: week; IQR: interquartile range; BW: birth weight; g: gram; PH: pulmonary hypertension, iNO: inhaled nitric oxide, OI: oxygenation index;

According to forward binary logistic regression results, only GA and birth weight were significant factors for positive responders. GA was significant risk factor with odds ratio [OR] = 1.869 [95% confidence interval (CI): 1.204–2.901; p = 0.005], whereas birth weight was preventive factor with OR = 0.998 (CI: 0.996–0.999; p = 0.036) for positive responders. When the clinical diagnoses of patients who did not respond to iNO treatment were examined, it was observed that the non-responders ‘rate was the highest in the diaphragmatic hernia (4/8) group in term infants and in sepsis (4/11) group in preterm infants.

DISCUSSION

Inhaled NO therapy effectively improves oxygenation in term infants with hypoxic respiratory failure and persistent PH (4, 13). However, the indication for iNO therapy is not well defined in preterm infants. Furthermore, the characteristics and diagnoses of infants responding to iNO treatment are not clear. In this study, we aimed to identify our iNO experience in term and preterm infants admitting at our neonatal intensive care unit throughout 4 years, the characteristics of our patient groups, and the factors associated with favourable response to iNO therapy.

The neonatal pulmonary vascular system is generally unstable. The maturation of endothelial cell function, release of vasoactive mediators, vascular wall remodelling, and smooth muscle cell differentiation are involved in the maturation process (14). Neonatal PH is caused by a variety of factors including maternal anemia, fever, lung disease, diabetes mellitus, meconium- stained amniotic fluid, perinatal asphyxia, fetal distress, and sepsis (15). iNO is a selective pulmonary vasodilator and is used for treating early persistent PH in term infants. In preterm infants, it is especially used in respiratory failure, respiratory distress syndrome (RDS), or bronchopulmonary dysplasia (BPD) that does not respond to conventional treatments (16). In our study, GA and birth weight of the neonates in early PH group were higher than the late PH group. The most frequent diagnosis in the early PH cohort was diaphragmatic hernia, whereas the most frequent in the late PH cohort was BPD.

The National Institutes of Health consensus panel and the American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn has reported that there is no sufficient evidence to recommend the routine use of iNO in preterm infants with GA <34 weeks (17, 18). However, in the guideline published by the American Heart Association and the American Thoracic Society, it was reported that iNO therapy can be beneficial especially for EMR and oligohydramnios infants with PH secondary to hypoxemia in preterm (19). In the recent years, there have been studies showing that iNO use is effective in preterm infants at least as much as in term infants (20). Due to these conflicting reports, we evaluated our own patient group. Majority of our patient group was formed by infants with GA >34 weeks. Early PH diagnosis was apparently defined more for infants with GA >34 weeks. This was most probably caused by the diagnoses of the patients in this group with hypoxic ischemic encephalopathy and diaphragmatic hernia encountered with early PH clinic. As expected, received surfactant rate,

duration of ventilation days, length of hospital stays and iNO responsiveness of the group with GA <34 weeks were higher. When the OI and MAP values of the groups before and after iNO were compared, it was observed that pre-iNO MAP and OI values were higher in the infants with GA <34 weeks. This made us consider that we may have been late in starting the iNO treatment in preterm infants which decreased our iNO treatment success in preterm infants. In a recently published study, it was shown that patients between OI 15–25 have better clinically significant improvements and mortality compared to the OI of >25 group (21). Further studies are needed with large case series comprising various OI groups to prove this hypothesis.

In preterm infants, unlike term neonates, we observed pulmonary diseases to be a secondary particularly to RDS. The prevalence of RDS causing oxygenation failure has now decreased after antenatal steroids and postnatal surfactant therapy (22). In preterm infants, other than RDS, sepsis, persistent fetal circulation, or BPD can damage the pulmonary vascular structure which may clinically encountered PH. (10). In animal studies, it was shown that NO synthase expression decreases in the epithelium of small airways as well as in the endothelium of the distal pulmonary artery in chronic pulmonary disease (23). At the same time tracheal aspirate analysis in hypoxemic PH preterm infants with PPRM or sepsis has shown a transient defect in endogenous nitric oxide generation (22). In our study, RDS along with PH secondary to sepsis in the early period and PH associated with BPD in the late period were detected in the preterm infants. In compliance with the literature, PPRM and oligohydramnios prevalence were higher in the preterm group due to the need for iNO. Due to this treatment is off-label in preterm infants with GA <34 weeks, there are very few studies concerning this area (6,10,16). In our study, early PH group with GA <34 weeks were monitored with less oxygen treatment and ventilation days and definite-PH diagnoses were more. This was caused by the late PH group consisting mostly of the BPD diagnosis and these being started with the treatment without the need for definite diagnosis with ECHO.

iNO response in PH treatment is associated with gestational age in neonates. Cochrane meta-analysis states that iNO therapy in term and near-term infants, OI decreased by a mean of 15.1 within 30–60 min after the start of therapy (12). However, Cochrane meta-analysis states that in preterm infants, early routine use of iNO did not appear to be effective but later use of iNO to prevent BPD could be effective (11). In our study, the positive response rate to iNO treatment was 57% in patients who received iNO and 70% for term infants. The evaluation of factors associated with iNO responsiveness according to forward binary logistic regression

analysis showed that only GA and birth weight were significant factors for positive responders. GA was significant risk factor, whereas birth weight was preventive factor for positive responders. Moreover, preliminary OI values and mortality rates in the iNO responder group were lower. When the clinical diagnoses of the patients who were non-responders to the iNO treatment were evaluated, it was observed as consistent with the literature that the worst responses were in the diaphragmatic hernia group in term infants and the sepsis group in the preterm infants.

There are limitations of this study where first one is its retrospective design; however, we were able to use a highly reliable neonatal database that identified all the infants with PH. As a second one, we did not have a control group of untreated infants, so we cannot confirm the impact of iNO on neonatal outcomes. In addition, we could not determine subgroups of different pre-iNO OI and MAP values which is the third limitation. As a final one, our sample size was relatively small due to iNO use which is limited in the NICU and even less in preterm infants. Despite these limitations, there are powerful strengths of our study that are an important addition to the limited clinical study data available in preterm infants with PH and provide valuable insight into the actual use of iNO.

Conclusion: In conclusion, iNO is used for treating neonatal PH in term and preterm infants. As it is an off-label treatment in preterm infants, the parameters for iNO treatment initiation decision are quite high. This can decrease iNO treatment success in neonates in critical condition who would not have the chance to be given ECMO, such as preterm infants. Thus, iNO use should be optimized in preterm infants. Therefore, there is a need for large case series-studies with subgroups of various diagnoses and pre-iNO parameters.

Conflict of Interest: No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding: No funding was received.

REFERENCES

- 1.Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
- 2.Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4.
- 3.Sokol GM, Konduri GG, Van Meurs KP. Inhaled nitric oxide therapy for pulmonary disorders of the term and preterm infant. *Semin Perinatol*. 2016;40(6):356-69.
- 4.Roberts JD, Jr., Fineman JR, Morin FC, 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(9):605-10.
- 5.Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. *Semin Perinatol*. 2005;29(1):8-14.
- 6.Dani C, Corsini I, Cangemi J, Vangi V, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(11):1461-8.
- 7.Chandrasekharan P, Kozielski R, Kumar VH, Rawat M, Manja V, Ma C, et al. Early Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: Is there a Rationale for Selective Approach? *Am J Perinatol*. 2017;34(5):428-40.
- 8.Ellsworth MA, Harris MN, Carey WA, Spitzer AR, Clark RH. Off-label use of inhaled nitric oxide after release of NIH consensus statement. *Pediatrics*. 2015;135(4):643-8.
- 9.Soraisham AS, Harabor A, Shivananda S, Alvaro R, Ye XY, Lee SK, et al. Trends and Variations in the Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *Am J Perinatol*. 2016;33(7):715-22.
10. Baczynski M, Ginty S, Weisz DE, McNamara PJ, Kelly E, Shah P, et al. Short-term and long-term outcomes of preterm neonates with acute severe pulmonary hypertension following rescue treatment with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(6):F508-F14.
- 11.Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD000509.
- 12.Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD000399.

13. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study G. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 1997;336(9):597-604.
14. Sood BG, Wykes S, Landa M, De Jesus L, Rabah R. Expression of eNOS in the lungs of neonates with pulmonary hypertension. *Exp Mol Pathol.* 2011;90(1):9-12.
15. Simpson CM, Smolich JJ, Shekerdemian LS, Penny DJ. Urotensin-II contributes to pulmonary vasoconstriction in a perinatal model of persistent pulmonary hypertension of the newborn secondary to meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 2010;67(2):150-7.
16. Chock VY, Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Kendrick DE, et al; NICHD Neonatal Research Network. Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. *Am J Perinatol.* 2009;26(4):317-22.
17. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics.* 2011;127(2):363-9.
18. Kumar P, Committee on F, Newborn, American Academy of P. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133(1):164-70.
19. Abman SH, Ivy DD, Archer SL, Wilson K, Committee AAJGfPPH. Executive Summary of the American Heart Association and American Thoracic Society Joint Guidelines for Pediatric Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(7):898-906.
20. Suzuki S, Togari H, Potenziano JL, Schreiber MD. Efficacy of inhaled nitric oxide in neonates with hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension: the Japanese experience. *J Perinat Med.* 2018;46(6):657-63.
21. Rhine WD, Suzuki S, Potenziano JL, Escalante S, Togari H. An Analysis of Time to Improvement in Oxygenation in Japanese Preterm and Late Preterm or Term Neonates With Hypoxic Respiratory Failure and Pulmonary Hypertension. *Clin Ther.* 2019;41(5):910-9.
22. Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, Perhomaa M, Hallman M. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Pediatr.* 2012;161(3):397-403 e1.
23. MacRitchie AN, Albertine KH, Sun J, Lei PS, Jensen SC, Freestone AA, et al. Reduced endothelial nitric oxide synthase in lungs of chronically ventilated preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281(4):L1011-20.

PREMATÜRE BEBEKLERDE HEMOGLOBİN DÜZEYİ İLE BRONKOPULMONER DİSPLAZİ İLİŞKİSİ

The Association between Hemoglobin Levels and of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants

İpek Güney Varal¹ (0000-0002-3298-066X)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bronkopulmoner displazi (BPD) pretermelerde sık görülen bir kronik akciğer hastalığıdır. Bu çalışmada, farklı zamanlarda alınan kapiller hemoglobin (Hb) düzeyinin BPD gelişimi ile ilişkisini göstermek ve BPD gelişimini öngörmeye bir belirteç olarak araştırılması hedeflendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Retrospektif kohort tarzında düzenlenen çalışmaya hastanemiz yenidoğan ünitemizde yatan 32 gestasyon haftasının altında doğan preterm bebekler dahil edildi. Yatışı sırasında bronkopulmoner displazi tanısı alan hastalar grup 1, diğer hastalar grup 2 olmak üzere 2 grup belirlendi. Hastaların kapiller Hb düzeyleri doğdukları ilk gün, 7. ve 14. günde olmak üzere toplam 3 kez kayıt edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 189 preterm bebek alınmış olup dışlanma kriterlerine göre değerlendirildikten sonra 65'i BPD, 93'ü BPD olmayan toplam 158 hasta dosyası incelemeye alındı. Grupların hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında BPD gelişen grubun doğum hemoglobin ve 7. gün hemoglobin düzeylerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Doğum kapiller Hb değeri için ROC analizi uygulandığında "cut-off" değeri 18mg/dl belirlendiğinde; bu değer için duyarlılık %55, özgüllük %66 ve AUC değeri 0.61 olarak saptandı ($p < 0.05$). Yedinci gün kapiller Hb değeri için ROC analizi uygulandığında "cut-off" değeri 16.3 mg/dl belirlendiğinde; bu değer için duyarlılık %86, özgüllük %51 ve AUC değeri 0.74 olarak saptandı ($p<0.05$).

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

Sorumlu yazar yazışma adresi:

İpek Güney Varal: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Bursa Türkiye

E-mail: ipekguneyvaral@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.01.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):15-28

TARTIŞMA ve SONUÇ: Biz bu çalışmada doğumda ve 7. günde ölçülen Hb seviyesi düşük olan pretermelerde BPD gelişiminin daha fazla olduğunu gözlemledik. Böylece Hb seviyesinin farklı mekanizmalarla akciğer dinamiklerine ve solunum sistemine etkisi olabileceğini değerlendirdik. Tüm bunlar sonucunda, yaşamın ilk günlerindeki Hb düzeyi ile risk altındaki bebekler erken tespit edilerek, erken koruyucu tedaviler için değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: bronkopulmoner displazi, preterm, hemoglobin

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a common preterm chronic lung disease. Objective of the study was to investigate relationship of BPD and hemoglobin (Hb) concentrations in preterms.

MATERIALS and METHODS: In this retrospective cohort study, preterm infants <32weeks followed in our neonatal intensive care unit were included. Patients diagnosed as BPD were categorized as group 1 where others were as group 2. Capillary Hb levels were collected at 1st, 7th and 14th day of their life.

RESULTS: A total of 189 preterm infants were assessed according to exclusion criteria and 158 of them were investigated as 65 of them BPD and 93 of them non-BPD. In comparison of groups' Hb concentrations, relationship was significant between 1st day and 7th day Hb concentrations of the BPD group ($p<0.05$). ROC analysis indicated that AUC of 1st day capillary Hb was 0.61 ($p<0.05$) and cut-off point optimized for sensitivity 55% and specificity %66 was determined as Hb level of 18mg/dl. ROC analysis indicated that AUC of 7st day Hb was 0.74 ($p<0.05$) and cut-off point optimized for sensitivity 86% and specificity 51% was determined as capillary Hb level of 16.3mg/dl ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: In this study, we observed that BPD development was higher in patients with low Hb concentrations measured at 1st and 7th days. We considered that Hb concentration might affect lung dynamics and respiratory system by means of different mechanisms. In conclusion, early preventive treatment might be started as determination of risky patients using the Hb concentrations at first days of life.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, hemoglobin, preterm

GİRİŞ

Bronkopulmoner displazi (BPD) pretermelerde sık görülen bir kronik akciğer hastalığıdır. İlk defa 50 yıl önce respiratuar distress sendrom tanısı konularak entübe edilmiş bebeklerde uzun dönem akciğer yetmezliği olarak tanımlanmıştır (1). BPD'nin patogeneze etki eden faktörlerin başında prematürite, düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon süresi, oksijen toksisitesi, enfeksiyon, patent duktus arteriosus ve genetik faktörler gelmektedir (2-4). Son yıllarda yenidoğan bakımındaki tüm gelişmelere rağmen daha küçük premature bebeklerin de hayata tutunmasıyla birçok prematürite problemi azalmış olmasına rağmen BPD halen önemli bir sorun olarak kalmaktadır. Türk Neonatoloji Derneği bu amaçla BPD'den korunma ve erken dönem tedavi edilmesi için güncel ve kanıta dayalı bir rehber çıkarmıştır (5).

Prematüre bebeklerde anemi sıkça görülen bir durumdur. Anemi yetersiz eritropoetin yanıtı, hızlı büyüme, sık kan alınması gibi birçok nedene bağlı olabilir. Klinik olarak taşikardi, bradikardi, solunum sıkıntısı, apne, kilo alımında azalma ve oksijen ihtiyacında artış gibi farklı bulgularla karşımıza çıkabilir (6). Prematüre bebeklerde hemoglobin seviyesinin düşük olmasının gerek mortalite gerek morbiditelerle ilişkisi bulunmaktadır (7, 8)

Biz de bu çalışmada BPD ile Hb seviyesi arasında bir ilişki olabileceğini iddia ettik. İlk günlerde ve ilk haftalardaki Hb düzeyi daha düşük olan prematüre bebeklerde BPD gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğunu ve Hb değerlerinin BPD için bir prediktör olarak kullanılabileceğini göstermeyi hedefledik.

MATERYAL ve METOT

Retrospektif kohort şeklinde düzenlenen çalışma Ocak 2017 – Ocak 2018 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 32 gestasyon haftasının altında doğan preterm bebekler dahil edildi. Yatışı sırasında bronkopulmoner displazi tanısı alan hastalar grup 1, diğer hastalar grup 2 olmak üzere 2 grup belirlendi. BPD tanımı 28 gün oksijen almış olup post menstrual 36. gestasyon haftasında halen oksijen ihtiyacı olan hastalar için yapıldı (9) Dışlanma kriterleri konjenital anomaliler, post menstrual 36. gestasyon haftasından önce ölenler ve

kan örnekleri alınmadan önce transfüze olan, maternal ya da ailesel hematolojik hastalığı olan bebekler olarak belirlendi.

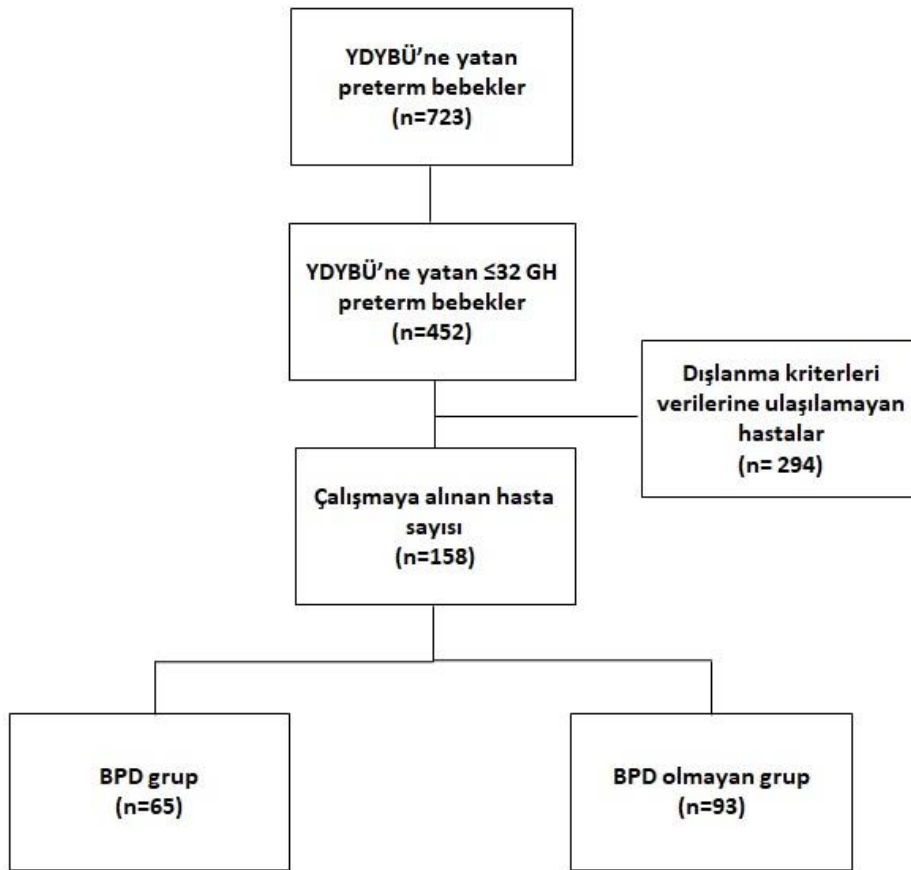
Hastaların demografik özellikleri gestasyon haftası, doğum kilosu, cinsiyet, doğum şekli, APGAR 1. ve 5. dakika değerleri ve antenatal steroid uygulamasının yapılması kayıt edildi. Annenin hipertansiyon, diyabet ve erken membrane rüptürü gibi durumları kayıt edildi. Bebeklerin yatışı sırasındaki surfaktan ihtiyacı, patent ductus arteriosus varlığı (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), premature retinopatisi (ROP) gelişimi, intraventriküler kanama (İVK) gelişimi, ventilatörde kalış süresi ve hastanedeki total yatış süresi kayıt altına alındı. Hastaların NEK tanısı modifiye Bell kriterlerine göre, ROP tanısı internasyonel ROP sınıflamasına göre yapıldı (10). İntraventriküler kanama tanısı aynı neonatolog tarafından seri ultrason takibi yapılarak PDA tanısı aynı pediatrik kardiyolog tarafından kondu.

Kapiller Hb için kan alınması (150 mikrolitre) heparinize kapiller tüplere yenidoğan yoğun bakım kan gazı alım prosedürüne uygun olarak minimal invaziv yöntemle alındı (Clinitubes, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Kan gazı cihazı çalışma süresi boyunca günlük kalibre edildi (ABL 800 Basic, Radiometer GmbH, Copenhagen, Denmark). Kapiller hemoglobin değeri g/dl olarak ölçülmektedir. Hastaların kapiller Hb düzeyleri doğdukları ilk gün, 7. gün ve 14. gün olmak üzere toplam 3 kez kayıt edildi.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Numerik değişkenler Ortalama +/- standart sapma ve medyan (25. persantil-75. persantil) ve) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student t testi ve Tek yönlü varyans analizi ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için Fisher's Exact ve Kikare analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon analizi Hb ve BPD ilişkisini araştırmak için uygulandı. Modele BPD'ye etki eden faktörler eklendi. Farklı değerlerin prediktif gücünü değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. P değeri <0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresinde hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine <32 gestasyon hafta 452 prematüre bebek yatırılarak tedavi gördü. Yetersiz veri ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirildikten sonra çalışmaya 65'i (%41) BPD, 93'ü (%59) BPD olmayan toplam 158 hasta alındı (Şekil 1).



Şekil 1: Çalışmanın Akış Şeması

Grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de gösterildi. BPD grubundaki hastaların doğum kilolarının ve gestasyon haftalarının anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p < 0.001$). Surfaktan kullanımı, ventilatörde kalma süresi, patent duktus arteriosus varlığı ve hastanede kalış süresi de BPD grubunda anlamlı düzeyde daha fazla görüldü ($p < 0.05$).

Tablo 1: Grupların neonatal ve maternal özelliklerinin karşılaştırılması

	BPD Grup (n=65)	Kontrol Grup (n=93)	P
GH, hf median (IQR)	28 (26-29)	29 (28-30)	<0.001^a
DA, g mean±SD	1022±230	1178±282	<0.001^b
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	29 (45)	53 (57)	0.1 ^c
Kız	36 (55)	40 (43)	
Sezeryan doğum, n (%)	50 (77)	73 (78)	0.8 ^c
Apgar skoru, median (IQR)			
1.dakika	7 (6-7)	6 (6-7)	0.2 ^a
5.dakika	8 (7-8)	7 (6-8)	0.2 ^a
Antenatal steroids n (%)	39(60)	77(82)	0.01^c
Maternal hipertansiyon, n (%)	18 (28)	19 (20)	0.3 ^c
Maternal diyabet, n (%)	12 (18)	15 (16)	0.7 ^c
Erken membrane rüptürü, n (%)	22 (34)	33 (36)	0.8 ^c
Surfaktan kullanımı, n (%)	53 (82)	48 (52)	<0.001^c
Ventilatörde kalma süresi >2hf, n (%)	54 (83)	26 (28)	<0.001^c
Patent duktus arteriyosus, n (%)	51 (78)	47 (50)	0.02^c
Nekrotizan enterokolit, n (%)	5 (7)	5 (5)	0.5 ^c
İntraventriküler kanama, n (%)	23 (35)	24 (25)	0.2 ^c
Hastane kalış süresi, (days)	74±27	43±20	<0.001^b

^a Mann-Whitney U test, ^b Student T test, ^c Chi Square test,

BPD: bronkopulmoner displazi; GH: gestasyon haftası; IQR: interquartile range; DA: doğum ağırlığı; hf: hafta

Grupların hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında BPD gelişen grubun doğum hemoglobin ve 7.gün hemoglobin düzeylerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.018$, $p=0.014$). Gruplar arasında 14. gün hemoglobin değerleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2). BPD'yi etkileyen faktörlerin incelenmesinde modele gruplar arasında farklı çıkan değişkenler ile doğum ve 7. gün Hb değerleri eklendi. Tek değişkenli olarak yapılan analizde doğumdaki Hb değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmasına rağmen modele koyulduğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 2 Grupların hemoglobin seviyelerinin karşılaştırılması.

	BPD grubu (n =65) Medyan(min;maks)	Kontrol grubu (n = 93) Medyan(min;maks)	P
Doğumda Hb	18.0 (11.3;22.0)	19 (13.7;24)	0.018^a
7. gün Hb	15.1 (9.4;18.0)	16.4 (12;19.8)	0.014^a
Δ Hb 7. gün	-0.2 (-0.5;0.2)	-0.1 (-0.4;0.2)	
14.gün Hb	12.5 (9.7;16.7)	13 (7.9;18.4)	0.635 ^a
Δ Hb 14. gün	-0.3(-0.5;0.1)	-0.3 (-0.6;0.1)	

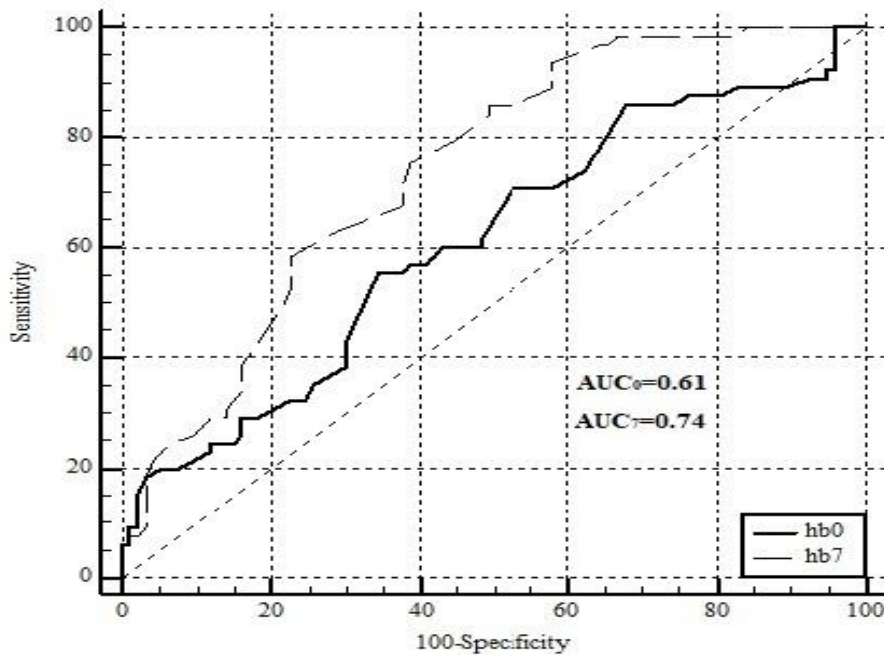
^aMann Whitney U test BPD: bronkopulmoner displazi; Hb: hemoglobin Δ tekrarlayan hemoglobin ölçümlerinin ilk ölçüme göre yüzde değişimi. ($\Delta=(\text{son ölçüm}-\text{ilk ölçüm})/\text{ilk ölçüm}$).

Lojistik regresyon analizinde 7. gün Hb düzeyinin diğer değişkenlerin etkisi düzeltilerek analize dahil edildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OR=0,468 %95CI (0,302-0,723), $p=0.001$). Aynı zamanda gestasyon haftasının, PDA varlığının, mekanik ventilasyon ve hastane kalış süresinin BPD için anlamlı bir prediktör olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 3).

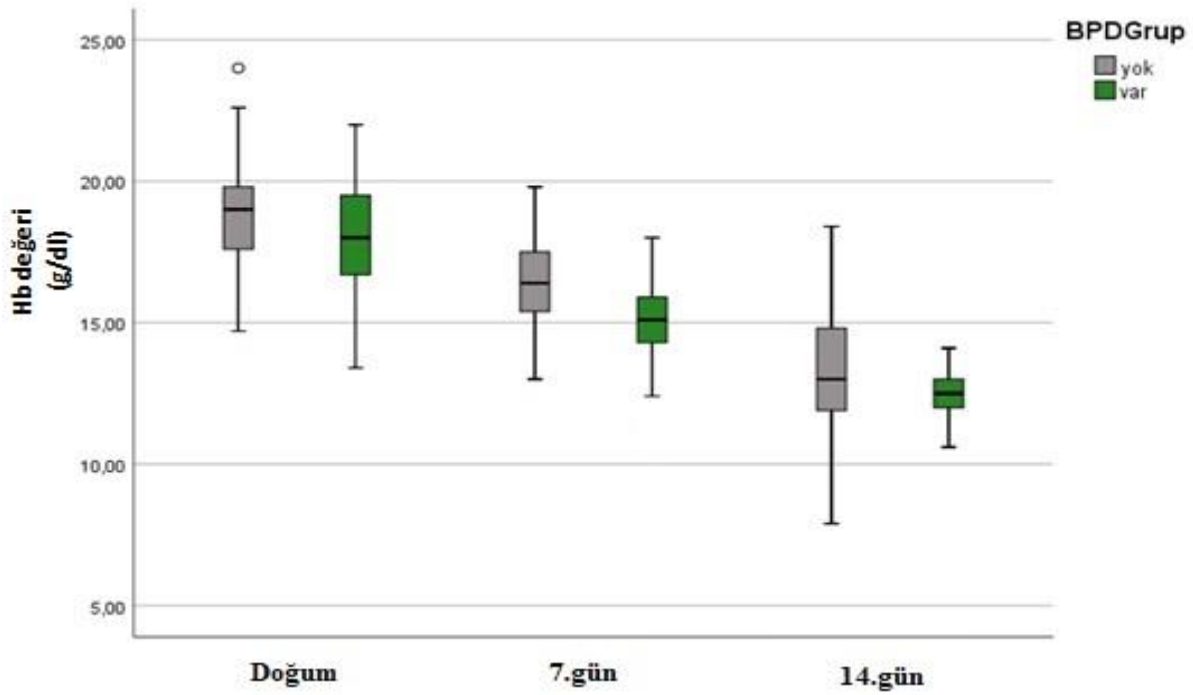
Tablo 3: Bronkopulmoner displazinin risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	odds oranı	95% Güven aralığı		P değeri.
		Alt sınır	Üst sınır	
Doğum Hemoglobini	1,082	,832	1,407	,558
Yedinci gün Hemoglobini	,468	,302	,723	,001
Surfaktan kullanımı	2,210	,408	,001	,358
Antenatal steroid	,400	,123	,358	,128
Patent duktus arteriosus	,094	,016	,128	,008
Mekanik ventilasyon >2 hf	7,133	1,671	,008	,008
Gestasyon haftası	,457	,265	,008	,005
Doğum ağırlığı	1,002	,998	,005	,314
Yoğun bakım yatış süresi	1,082	1,046	,314	,001

Doğum Hb değeri için ROC analizi uygulandığında “cut-off” değeri 18mg/dl belirlendiğinde; bu değer için duyarlılık %55, özgüllük %66 ve AUC değeri 0.61 olarak saptandı ($p < 0.05$). Yedinci gün Hb değeri için ROC analizi uygulandığında “cut-off” değeri 16.3 mg/dl belirlendiğinde; bu değer için duyarlılık %86, özgüllük %51 ve AUC değeri 0.74 olarak saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 2).

**Şekil 2:** Doğum ve 7. gün hemoglobin değerlerinin ROC analizi.

Doğum ve 7. Gün Hb ROC eğrileri birbirleri karşılaştırıldığında 7.gün Hb değerinin BPD'yi öngörmeye anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü ($p=0.009$) (Şekil 3)



Şekil 3: Grupların doğum, 7. gün ve 14. gün hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Son yıllarda perinatal bakımdaki ve neonatolojideki tüm ilerlemelere rağmen özellikle küçük bebeklerin de hayata tutunmasıyla BPD halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. BPD'nin etyopatogenezinde birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Biz bu çalışmada pretermelerde yaşamın ilk günlerinde ölçülen hemoglobin düzeylerinin BPD gelişimi ile ilişkisini gösterdik. Özellikle doğumda ve 7. günde ölçülen kapiller Hb seviyesi belli bir seviyenin altında olan bebeklerde BPD gelişiminin daha fazla olduğunu gözlemledik. Tüm bu bulgular bize, az miktarda kan örneğinde hastabaşında pratik bir şekilde çalışılabilen kapiller Hb değerinin BPD gibi önemli bir morbidite ve mortalite nedeninin erken tanınmasında ve etiyolojisinin anlaşılmasında önemli bir yol göstermektedir. Böylece, Hb düzeyi BPD gelişimi için risk oluşturabilmekte ve BPD gelişimi için prediktor olarak kullanılabilmektedir.

Pretermelerde kronik akciğer hastalığı olan BPD'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (11). Multipl faktörler sinerjistik veya additiv olarak BPD'deki hasarda etkilidir. Genel olarak BPD mekanik ventilatördeki, küçük gestasyon haftası ve doğum kilosundaki pretermelerde görülür. Akciğer yapısı henüz tam gelişimini tamamlamamış bebeklerde akciğer alveolar büyümenin ve pulmoner vasküler gelişimin bozulmasına neden olarak BPD gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (12). Bu bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya PDA eşlik etmektedir (13). Bizim çalışmamızda da BPD gelişen grupta hastaların gestasyon haftaları ve doğum kiloları düşüktü. Literatürle uyumlu olarak çalışma grubumuzda PDA görülme oranı da belirgin olarak yüksekti. Her ne kadar RDS ve surfaktan ihtiyacı, BPD için öncü olması vazgeçilmez değilse de yine de küçük bebeklerde sık görülen bir durumdur. Bizim çalışmamızda da BPD grubunda surfaktan ihtiyacı belirgin olarak daha fazla saptanmıştı. Beklenildiği üzere BPD'nin esas olarak oksidasyon ve ventilasyon bağımlı hasar nedeni ile ortaya çıkması hastalarımızda da BPD grubunda invaziv ventilasyon süresinin ve buna bağlı hastane kalış süresinin uzun olmasına neden oldu.

Yenidoğan döneminde hemoglobin ve hematokrit değerleri diğer yaş gruplarından daha yüksektir, ancak bu değerler yaşamın ilk haftasından itibaren azalmaya başlar. Bu azalmaya birden çok fizyolojik faktör etki eder. Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklere göre bu düşüş daha hızlı olmakta ve bebeklerin tolerasyonunda daha zor olmaktadır (14, 15) Pretermlerdeki hemoglobin değerlerindeki düşüklük IVH, NEK, BPD, ROP gibi birçok morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (7) Yine çok düşük ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada da doğumda Hb değeri 15 g/dl üzerinde olanlarda hipotansiyon, IVH ve mortalitenin daha düşük olduğu görülmüştür (8). Bununla beraber demir yüklenmesi veya sitokin üretimi gibi mekanizmalarla eritrosit transfüzyonu yapılan bebeklerde de BPD sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (16, 17). Süt çocuğu döneminde yapılan farklı birçok çalışmada anemi ve kronik solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki gösterilmiş olup büyük çocuklarda aneminin çocukluk çağı astımla ilişkisi olduğu ve atakları sıklaştırdığı iddia edilmiştir (18-20). Tüm bunlarda genel olarak düşük eritrosit hacminin oksijen taşınmasında pulmoner dinamiklere zarar vermesi, gaz değişimini bozması veya yetersiz kalması suçlanmıştır.

Son yıllarda 32 gestasyon haftasının altındaki pretermelerde yapılan iki benzer çalışmada ilk 3 gün ortalama Hb değerinin 15g/dl den az olmasının veya ilk 14 gündeki Htc değerinin %39'un altında olmasının BPD ile ilişkisi gösterilmiştir (21, 22). Çalışmacılar bunu hem aneminin akciğerlere oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya yol açmasına hem de immun yanıtı bozarak inflamasyona zemin hazırlamasına bağlamışlardır. Biz de bu çalışmada BPD grubunun doğumdaki ve 7.gündeki Hb değerlerinin BPD olmayan gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu gösterdik. Doğum kapiller Hb değeri <18 g/dl değerinin duyarlılık %55, özgüllük %66 ile, 7. gün kapiller Hb < 16.3 g/dl değerinin duyarlılık %86, özgüllük %51 ile BPD göstergesi olduğunu bulduk. Hemoglobin değerindeki düşme akciğerlere yetersiz oksijen taşınmasına ve anaerobik metabolizmanın artarak laktik asidoz gelişmesine neden olabilmektedir. Aynı zamanda solunum merkezinin yetersiz oksijenlenmeden etkilenerek takipne, dispne gibi solunum semptomlarını arttırmasına bu da ventilatörde kalma ve oksijen alma süresinin artmasına yol açabilmektedir. Aneminin immun yanıtı bozması ve inflamasyonu da arttırarak BPD gelişimine de zemin hazırlaması suçlanabilir. Doğum sonrası oksijen bağımlılığının plasentadan akciğere geçiş döneminde Hb düşüklüğünün adaptasyonu daha zorlaştırabileceğini bunun da akciğer hasarı yaparak BPD yapabileceğini düşünmekteyiz. Bununla beraber hemoglobin değeri düşük olan pretermeler uzun vadede daha çok transfüzyona ihtiyaç duymakta bu da demir yükü ve serbest radikaller ile BPD'ye neden olmaktadır. Sonuç olarak tüm bunların ışığında hemoglobin değerleri ilk günlerde düşük seyreden bebeklerde BPD gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu kanaatindeyiz. Bu riskli bebeklerin erken dönem tespiti inhaler ya da sistemik steroid tedaviye 1 aylık tanı süreci tamamlanmadan başlamamızı, kalıcı hasar ve fibrosis oluşmasına engel olmamızı sağlayacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına baktığımızda öncelikle retrospektif bir çalışma olup güvenilir ve kaliteli verilere ulaşma gücü gelmektedir. İkinci olarak venöz Hb ölçümü yerine kapiller Hb ölçümünün çalışmaya alınması sayılabilir. Son olarak her ne kadar BPD gelişimini etkileyen karıştırıcı faktörler dikkate alınsa da değerlendirmeye almadığımız ve BPD'yi etkileyecek başka etkenler de olabilir.

Sonuç: Çalışmamızda prematüre infantlarda kapiller Hb değerinin BPD yi öngörmeye önemli bir prediktör olduğu izlendi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki rutin takibi sırasında bakılan kan gazı

ölçümlerinde kapiller Hb düzeyi bakılmaktadır. Böylece kapiller Hb BPD açısından daha riskli bebeklerin erken dönemde tespit edilmesi, akciğer koruyucu stratejilerin ve tedavinin erken dönemde uygulanması için yol gösterici olacaktır. Çalışmamızın doğumlarda geç kord klemplemesi ve takipte az kan alınmasının öneminin vurgulanması, aynı zamanda seçilmiş bebeklerde erken inhaler ve sistemik steroid tedavinin uygulanması ve gelecekte kök hücre tedavi kararının alınması açısından olumlu olacağı kanaatindeyiz.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

- 1.Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967;276(7):357-68.
- 2.Hayes D, Jr., Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Respiration. 2010;79(5):425-36.
- 3.Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. Clin Perinatol. 2015;42(4):781-96.
- 4.Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. 2015;166(6):1488-92.
- 5.Arsan S, Korkmaz A, Oguz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):S138-S50.

- 6.Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(1):16-22.
- 7.Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC Med.* 2015;13:16.
- 8.Hosono S, Mugishima H, Kitamura T, Inami I, Fujita H, Hosono A, et al. Effect of hemoglobin on transfusion and neonatal adaptation in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2008;50:306-11.
- 9.Jobé AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
- 10.Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):179-201.
- 11.Michael Z, Spyropoulos F, Ghanta S, Christou H. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches. *Clin Med Insights Pediatr.* 2018;12:1179556518817322.
- 12.Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1946-55.
- 13.Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8(1):63-71.
- 14.Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev.* 2010;24:221-5.
- 15.Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(4):239-47.
- 16.Zhang Z, Huang X, Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep.* 2014;4:4340.
- 17.Collard KJ. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? *Med Hypotheses.* 2006;66(2):355-64.

- 18.Hussain SQ, Ashraf M, Wani JG, Ahmed J. Low Hemoglobin Level a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections (ALRTI) in Children. J Clin Diagn Res. 2014;8(4):PC01-3.
- 19.Barja S, Capo E, Briceno L, Jakubson L, Mendez M, Becker A. [Anemia and iron deficiency in children with chronic respiratory diseases]. Nutr Hosp. 2013;28(3):787-93.
- 20.Ramakrishnan K, Borade A. Anemia as a risk factor for childhood asthma. Lung India. 2010;27(2):51-3.
- 21.Duan J, Kong X, Li Q, Hua S, Zhang S, Feng Z, et al. Association between Hemoglobin Levels in the First 3 Days of Life and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. Am J Perinatol. 2016;33(10):998-1002.
- 22.Duan J, Kong X, Li Q, Hua S, Zhang S, Zhang X, et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Sci Rep. 2016;6:227.

**DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARIN GÜNLÜK
YAŞAMDAKİ FONKSİYONEL DÜZEYİNİN ve
YAŞININ ANNELERİN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ**

**The Impact of Functional Independence Level and
Age on the Quality of Life of Mothers with Down
Syndrome Children**

1.Pamukkale Üniversitesi Fizik
Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek
Okulu, Denizli

2Empati Özel Eğitim Ve
Rehabilitasyon Merkezi, Antalya

3Çağla Pınar Özel Eğitim Merkezi,
Aydın

4Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi Ve
Rehabilitasyon Bölümü, Kütahya

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Bilge Başakçı Çalık: Pamukkale
Üniversitesi Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Yüksekokulu,
Kınıklı, Denizli, Türkiye

E-mail: fztbilge@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.06.2017

Kabul tarihi/Accepted: 28.11.2019

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(1):29-40

Bilge Başakçı Çalık¹(0000-0002-7267-7622), Sebahat Yaprak
Çetin²(0000-0002-7467-1398), Mustafa Can Kılıç³, Ferruh Taşpınar⁴
(0000-0002-5084-2949), Ümmühan Baş Aslan¹(0000-0001-6483-503X)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma, Down sendromlu çocukların günlük
yaşamdaki işlevsel düzeyinin ve yaşının, annelerin yaşam kalitesi üzerine
etkisini incelemek amacıyla planlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya, yaş ortalaması 7,9±3,5 yıl olan
Down sendromlu 37 çocuk alındı. Çocukların işlevsel bağımsızlık düzeyi,
İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği ile, annelerin yaşam kalitesi Kısa Form-36 ile
değerlendirildi. İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği toplam puanı 36-90 arasında
olanlar, gözlem gerektiren Down sendromu grubu (n=18) ve 91-126
arasında olanlar bağımsız Down sendromu grubu (n=19) olarak iki gruba
ayrıldı. İstatistiksel incelemede Mann-Whitney U testi ve Spearman
korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR: Gözlem gerektiren Down sendromlu çocukların toplam
İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği puanları 73,7±15,4 iken, bağımsız Down
sendromu grubundaki çocukların puanları 106,7±11,6 bulundu. Her iki
grup açısından ailelerin Kısa Form-36 zihinsel, fiziksel ve toplam
puanları sırasıyla, gözleme ihtiyaç duyanların; 49,6±14,9, 53,1±25,1 ve
102,7±37,4 iken, bağımsızların; 62,1±13,9, 68,3±21,6 ve 130,5±33,7'dir.
Gruplar karşılaştırıldığında Kısa Form-36 Zihinsel ve Kısa Form-36
Toplam puanları bağımsız Down sendromlu çocukların aileleri lehine
anamlı iken (p<0,05), Kısa Form-36 Fiziksel puanı açısından fark
anlamsızdı (p>0,05). Bunun yanı sıra, çocukların yaşları ile annelerin
yaşam kalitelerinin tüm alt testleri arasında her iki grupta herhangi bir
ilişki bulunmadı (p>0,05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızın sonucu, Down sendromlu çocukların işlevsel bağımsızlık düzeyine bağlı olarak ailelerin yaşam kalitesinin etkilendiği ve yaşam kalitesindeki etkilenmenin zihinsel açıdan olduğunu düşündürmüştür. Çocuğun yaşı ile annenin yaşam kalitesinin ilişkili olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Anne, çocuk, Down sendromu, işlevsel düzey, zihinsel sağlık

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study was investigate the impact of level of functional independence and ages on the quality of life of the mothers in children with Down Syndrome.

MATERIALS and METHODS: Thirtyseven Down syndrome children (7.9±3.5 years) were included in this study. Functional independent level of children were evaluated by using Functional Independence Measure, mothers quality of life were evaluated by using Sort Form-36. Down syndrome children were classified according their Functional Independence Measure total score into two groups; need observation (36-90 scores) (n=19), and independent (91-126 scores) (n=18) groups.

RESULTS: Functional Independence Measure total scores of children in need obsevation group and children in independent group were 73.7±15.4, 106.7±11.6, respectively. Sort Form -36 Physical, Sort Form -36 Mental and Sort Form -36 Total scores of children in need obsevation group were 53.1±25.1, 49.6 ± 14.9 and 102.7±37.4 and children in independent group scores were 68.3±21.6, 62.1±13,9 and 130.5±33.7, respectively. When we compared Sort Form -36 Mental and Sort Form -36 Total scores of the groups were significant in favor of independent group (p<0,05), but the difference of Sort Form-36 Physical score was insignificant (p>0,05). In addition, it was found no relationships between the quality of life of mothers and children age in the all groups (p>0,05).

CONCLUSIONS: The results of our study suggested that functional dependence level of Down syndrome children effects on mothers' quality of life and affected domain of quality of life was mental health. It was seen that the age of Down syndrome children did'nt has effect on quality of life of mothers.

Key words: Children, Down syndrome, mothers, functional level, menthal health

GİRİŞ

Down Sendromu (DS), ekstra kromozom 21'in bulunduğu durumların ortalama %93'ünde meydana gelen çoklu konjenital anormallikten oluşan bir bozukluktur (1) .

Down sendromundaki problemleri başlıklar altında toplayacak olursak, motor gelişimde gecikme, duyuşal ve motor problemler, algısal bozukluklar, ciddi derecede entelektüel gerilik ve uyumsal davranışlarda bozukluklar şeklinde sıralanabilir(2).

Carr, Down Sendromlu çocuğun zihinsel gelişimine kıyasla motor gelişimi alanında daha az başarılı olduğunu bildirmiştir. Conolly ve Michael, Down Sendromlu çocuklar yürüme, denge, güç, göz-el koordinasyonu, genel kaba ve ince motor becerilerde belirgin derecede düşük bir hıza sahip olduklarını bildirmişlerdir (3,4). Bu nedenle, Down sendromlu çocuklarda meydana gelen motor ve zihinsel yetersizlikler çocukların günlük yaşamda bağımsızlıklarını etkileyebilmektedir.

Tarihsel sürece baktığımızda, engelli çocuğa sahip anne-babaların ve özellikle annelerin yaşamlarının olumsuz etkilendiğini gösterilmiştir(5-7). Olayın kronik olması nedeniyle, ailelerde benlik saygısının değiştiği, kendine güvenin azaldığı, depresyon, sosyal yalıtım, şiddetli emosyonel bozukluklar, evlilik problemlerinde artma, iş bulma ve işe devamlılıkta sorunlar yaşadıkları belirlenmiştir(8-10).

Down sendromlu çocuğun da aile sistemini birçok yoldan etkilemesi olasıdır. Birçok araştırmada Down sendromlu çocukların aile üzerindeki etkileri farklı açılardan ele alınmıştır(11). Bu etkilenimin Down Sendromlu çocuğun bilişsel ve davranışsal fenotipleri ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. Bunlar; bilgi işleme ve zayıflıktaki güçlüğün özel şekilleri olan sosyal etkileşim, ifade dili, algı becerisi, motor beceri ve güdülenmeyi içerir(12-14). Bu durumdaki zayıflıklar temel bakımdan sorumlu olan kişiler olan aile ve bakıcıları etkilerken; diğer taraftan bakım yükünün artması, ailenin bakım rolünde memnuniyetinin azalması ve yaşam içinde kariyer açısından fırsatların kaçırılması aileyi olumsuz yönde etkilemektedir(15-17). Down sendromlu çocuklardaki ebeveyn uyumuyla ilgili birçok çalışmada öncelikle stres üzerine odaklanılmıştır. Down sendromlu çocuklarda genel sağlık, eğitim ve gelişimsel geriliklerin birlikte olması nedeniyle ailelerde stres düzeyi daha fazladır.

Literatürde, engelli çocuğu sahip ailelerin ve özellikle annelerin psikolojik açıdan etkilendikleri belirtilmektedir(18-21). Yapılan bir çalışmada Down sendromlu çocuğun davranışlarının ve bakım taleplerinin annelerde zihinsel sağlığı oldukça etkilediği bildirilmiştir.

Çalışmamızın amacı Down sendromlu çocukların günlük yaşamdaki işlevsel düzeylerinin, ailelerin yaşam kalitesi üzerine etkisi olup olmadığını belirlemektir. Bunun yanı sıra çocuğun yaşının annenin yaşam kalitesiyle ilişkisini incelemektedir.

MATERYAL ve METOT

Analitik tipte olan bu çalışmaya, özel eğitim ve rehabilitasyon merkezlerinde eğitim alan, yaş aralığı 3-18 yıl ve yaş ortalaması $7,9 \pm 3,5$ yıl olan Down sendromu tanısı almış 37 çocuğun anneleri alındı. Çalışmaya alınma annelerin gönüllülük esasına ve çocuklarının Down sendrom tanısı almış olmasına dayanırken, iletişim kurulamayan ve gönüllü olmayan anneler çalışmaya alınmadı.

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nda değerlendirilerek, etik açıdan uygun bulundu (karar tarihi: 23.06.2013, karar numarası: 2013/09).

Çalışma kapsamında, çocuk ve annelere ait sosyodemografik bilgiler alındıktan sonra, hazırlanan soru formu ile ailedeki çocuk sayısı, anne ve babanın eğitim düzeyleri, meslekleri, gelir düzeyleri ve medeni durumları sorgulandı. Çocukların günlük yaşamdaki bağımsızlık düzeyi, işlevsel bağımsızlık ölçeği olan WeeFIM, ailelerin yaşam kalitesi ise Kısa Form-36 (KF-36) kullanılarak değerlendirildi.

İşlevsel Bağımsızlık Düzeyi (WeeFIM): Çocuğun günlük yaşam becerilerindeki bağımsızlık performansının derecesi İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği WeeFIM ile ölçülmektedir.

İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği altı ay ile yedi yaşları arasındaki özürlü çocuklar ile yedi yaşın altındaki bütün çocukların işlevsel bağımsızlığını değerlendirmek ve gelişimlerini izlemek için hem özürlü olanlarda hem de özürlü olmayan çocuklarda geçerli ve güvenilir bir testtir. Bu test gelişim geriliği olan çocuklarda 21 yaşına kadar da uygulanabilmektedir. On sekiz başlık altında çocuğun kendine bakımı, sıfınkter kontrolü, transfer etkinlikleri, hareket etkinlikleri, iletişim becerileri ve kognisyon becerilerini sorgulamayı amaçlamaktadır.

İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği alt maddelerinin puanlanmasında; yedi: tam bağımsız, altı: modifiye bağımsız, beş: gözlem ile, dört: en az yardım, üç: hafif yardım, iki: en fazla yardım ve bir: tam yardım olmak üzere birden yediye kadar çocuğun işlevleri puanlanır. Birden dörde kadar olan puanlar, çocuğun bir etkinliği tamamlamak için gereken yardım düzeyini gösterir. Beş puan çocuğun beceriyi yapabilmesi için gözlenmesi ya da yetişkinin verdiği ipucunu gösterir. Altı puan çocuğun etkinliği bağımsız olarak tamamlayabildiğini, ancak yardımcı bir araca gereksinim duyduğunu gösterir(22).

İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği çocuğun direkt gözlenmesi ile ya da çocuğun genel ve sürekli performansı hakkında bilgi verebilen bir kişi ile görüşülerek ya da bu ikisi birlikte uygulanabilir. Her madde puanlanır. Testten alınabilecek en düşük toplam puan 18 (bütün becerilerde tam bağımlı), en yüksek toplam puan ise 126'dır (tüm becerilerde tam bağımsız). İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği puanına göre Down sendromlu çocukların bağımsızlık düzeylerini gruplandırdığımızda; toplam puanı 36-90 arasında olanlar gözlem gerektiren Down sendromu grubu ($n=18$) ve 91-126 arasında olanlar bağımsız Down sendrom grubu ($n=19$) olarak iki gruba ayrıldı.

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi (SF-36): Down sendromlu çocuğa sahip annenin genel sağlık durumunun değerlendirilmesi amacıyla Kısa Form-36 (KF- 36) kullanıldı. Kısa Form-36 anketi yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve sıklıkla kullanılan bir ölçüttür. Fiziksel işlev, fiziksel rol

kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, sosyal işlev, zihinsel sağlık, canlılık ve genel sağlık olmak üzere sekiz alt ölçekte 36 soru içerir. Fiziksel bölüm ve zihinsel bölüm olmak üzere iki alt bölümü vardır. Fiziksel bölüm; fiziksel işlev, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık alt ölçeklerinden; zihinsel bölüm ise, canlılık, sosyal işlev, emosyonel rol ve zihinsel sağlık alt ölçeklerinden oluşur. Kısa Form-36 tıbbi alanda en çok kullanılan yaşam kalitesi ölçeği olup Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark24 tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 16, Chicago, IL, USA) 16 paket programı ile değerlendirildi. Çalışmanın sayısal değişkenleri ortalama±standart sapma (Ort±SS), sayı ve yüzde olarak (n, %) gösterildi. İki grubun sayısal değişkenler açısından karşılaştırılmasında nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Down sendromlu çocuğun yaşının annenin yaşam kalitesine etkisini incelemek amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiklerde p anlamlılık değeri 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Down sendromlu çocukların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı ile ilgili bilgiler Tablo 1’de verilmiştir. Down sendromlu çocukların yaş aralığı 3 ile 18 yıl olup, yaş ortalaması $7,9\pm3,5$ yıl ve çocukların %54,1’nin (n=20) cinsiyetinin kız olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya alınan anne-babalara ait demografik özellikler, eğitim ve meslek durumları, ailenin toplam aylık gelir dağılımı da Tablo 1’de yer almaktadır.

İşlevsel Bağımsızlık Ölçeği Wee-FIM toplam puanlarına göre; gözlem gerektiren Down sendromlu çocukların (n=19) toplam Wee-FIM puanları $73,7\pm15,4$ iken, bağımsız Down sendromlu grubundaki çocukların (n=18) Wee-FIM puanları $106,7\pm11,6$ bulundu. Grupların Wee-FIM alt testlerinin tamamı ve toplam puan gruplar arasında karşılaştırıldığında bağımsız Down sendromlu çocuklar lehine anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

Her iki gruptaki annelerin KF-36 zihinsel, fiziksel ve toplam puanları sırasıyla, gözleme ihtiyaç duyanların; $49,6\pm14,9$, $53,1\pm25,1$ ve $102,7\pm37,4$ iken; bağımsızların $62,1\pm13,9$, $68,3\pm21,6$ ve $130,5\pm33,7$ ’dir (Tablo 2).

Kısa Form-36 Zihinsel ($p=0,018$) ve KF-36 Toplam ($p=0,036$) puanları bağımsız Down sendromlu çocukların anneleri lehine anlamlı iken, KF-36 Fiziksel puanı açısından fark anlamsızdı ($p=0,062$) (Tablo 2).

Tablo 1. Down sendromlu çocukların sosyodemografik özellikleri

	Ort±SS
Yaş (yıl)	7,9±3,5 ^a
Cinsiyet	
Kız	20 (54,1) ^b
Erkek	17 (45,9) ^b
	40,1±6,1 ^a
Annenin yaşı (yıl)	
Ailenin toplam gelir düzeyi	
0-1 499 TL (düşük)	14 (37,8) ^b
1 500-2 500 TL (orta)	22 (59,5) ^b
2 500 TL ve üzeri (yüksek)	1 (2,7) ^b
Anne eğitim durumu	
İlkokul	17 (45,9) ^b
Ortaokul	9 (24,3) ^b
Lise	11 (29,7) ^b
Baba eğitim durumu	
İlkokul	9 (24,3) ^b
Ortaokul	6 (16,2) ^b
Lise	19 (51,4) ^b
Üniversite	3 (8,1) ^b
Anne iş durumu	
Çalışıyor	2 (5,4) ^b
Çalışmıyor	34 (91,9) ^b
Emekli	1 (2,7) ^b
Baba iş durumu	
Çalışıyor	31 (83,8) ^b
Çalışmıyor	5 (13,5) ^b
Emekli	1 (2,7) ^b
Anne baba birlikteliği	
Evli beraber yaşıyor	37 (100) ^b

^aOrt±SS: Ortalama±Standart sapma, ^bn(%)

Tablo 2. Down sendromlu çocukların Wee-FIM ve annelerin KF-36 sonuçları

Down sendromlu çocuklar	Gözlem gerektiren grup (n=19)		Bağımsız grup (n=18)		p*
	Endüşük-en yüksek	Ort±SS	En düşük-en yüksek	Ort±SS	
Wee-FIM					
Kendine bakım	7-33	20,8±7,8	23-44	35,7±5,4	0,001*
Sfinkter	2-14	7,7±5,2	10-14	13,5±1,0	0,001*
Mobilite	7-21	18,8±3,6	18-21	20,8±0,7	0,011*
Lokomasyon	7-14	12,6±2,0	12-14	13,8±0,5	0,008*
İletişim	2-13	6,4±2,9	4-14	10,1±2,6	0,001*
Sosyal iletişim	3-18	7,6±4,4	5-19	13,1±4,9	0,003*
Toplam puan	38-90	73,7±15,4	91-122	106,7±11,6	0,001*
KF-36					
Fiziksel	17,50-92	53,1±25,1	24-94	68,3±21,6	0,062
Zihinsel	10,50-71,75	49,6±14,9	34,25-86,25	62,1±13,9	0,018*
Toplam	30,50-163,75	102,7±37,4	58,25-167,75	130,5±33,7	0,036*

* Mann Whitney U testi

Gözlem gerektiren ve bağımsız grup Down sendromlu çocukların yaşları ile annenin KF-36 puanları arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Down sendromlu çocukların yaşları ile annelerin yaşam kalitesi arasındaki ilişki

Annelerin KF-36 puanları	Gözlem gerektiren grup (n=19)		Bağımsız grup (n=18)	
	r	p*	r	p*
Fiziksel	-,121	0,621*	-,154	0,542
Zihinsel	-,139	0,571*	-,088	0,727
Toplam	-,101	0,681*	-,140	0,578

*Spearman Korelasyon analizi

TARTIŞMA

Down sendromlu çocukların işlevsel düzeylerinin, annenin yaşam kalitesi üzerinde etkisini incelemek amacıyla yapılan bu çalışmada, çocuğun bağımsızlık düzeyindeki azalmanın annenin yaşam kalitesini etkilediği ve bu etkilenimin zihinsel açıdan olduğu belirlendi. Bunun yanı sıra Down sendromlu çocukların yaş artışının annelerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemediği görüldü.

Engelli ya da kronik hastalığa sahip çocukları olan ailelerin psikolojik açıdan yüksek stres yaşadıkları diğer çalışmalarda benzer sonuçlarla ifade edilmektedir (26-27).

Eisenhower ve ark. üç yaşındaki davranış problemi olan Down sendromlu çocuklar ile normal çocuğu karşılaştırmışlar ve iki yıl izlem sonunda Down sendromlu çocukta davranış problemlerinin arttığı ve bu durumun ailede stres oluşturduğunu bildirmişlerdir (28).

Bourke ve ark. Down sendromlu çocukların ailelerinin çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak zihinsel açıdan daha fazla etkilendiklerini, bu etkilenimin çocuğun davranışları ve bakım gereksinimiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir ve daha uyumsuz davranışı olan Down sendromlu çocuğa sahip annelerde stres seviyesinin daha fazla olduğu bildirmişlerdir (29). Ayrıca, aileler çocuklarının alışveriş yapma ve toplu taşıma araçlarını kullanma gibi günlük hayattaki işlevsel bağımsızlık düzeylerinin çocuğun var olan güncel sağlık problemlerinden daha fazla kendilerini etkilediğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bağımlı gruptaki çocukların kendine bakım, anlama becerileri ve sosyal iletişim aktivitelerinde belirgin düzeyde düşük puan aldıklarını ve bu grubun annelerinin zihinsel açıdan daha kötü oldukları görülmüştür.

Serebral paralizili çocuğa sahip ailelerde çocuğun bağımsızlık seviyesi artıka ailelerin iş yükünün azaldığını ve fiziksel sağlıklarının daha iyi olduğu gösterilmiştir(30). Ancak buna karşıt olarak çocuğun işlevsel düzeyi ile ailelerin fiziksel sağlığı arasında ilişki bulamayan çalışmalarda bulunmaktadır(31-34). Bizim çalışmamızda da çocuğun işlevsel düzeyi ile ailelerin zihinsel açıdan etkilendiği görölse de, fiziksel açıdan anlamlı düzeyde bir etkilenmenin olmadığı görülmüştür. Ayrıca bazı çalışmalarda da Down sendromlu çocuğa sahip ailelerin otizm, zihinsel engel ve etiyojisi bilinmeyen özür gruplarına sahip ailelerden daha avantajlı olduğu da bildirilmektedir.

Hauser-Cram ve ark. Down sendromlu çocuğa sahip ailelerin ailesel yükünü araştıran longitudinal bir araştırmada üç yaşından 10 yaşına kadar yedi yıl boyunca çocuklar izlenmiş ve ebeveynlerin ailesel yükünün çocuğun yaşıyla birlikte arttığı ve bu artışın bilinmeyen kökenli gelişimsel geriliği olan çocukların annelerinden ya da motor bozukluğu olan çocukların annelerinden daha fazla olduğu bulunmuştur(35).

Farklı etiyojilere sahip zihinsel engelli çocukların ebeveynler üzerindeki stres düzeylerinin araştırıldığı diğer longitudinal bir çalışmada da çocuklar 12 aylık olduğunda Down sendromlu çocuğa sahip ailelerin stres düzeyleri, diğer özüre sahip ailelerden daha düşük düzeyde bulunurken; çocuklar 45 aylık olduğunda yapılan değerlendirmede gruplar arasında ailelerin stres düzeyleri arasında fark

olmadığı görülmüştür (36). Down Sendromlu çocukların annelerin stres düzeyindeki artışın çocuğun yaşının artışıyla motor gelişiminin yetersizliğinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise çocuğun yaşı ile annenin yaşam kalitesinin ilişkili olmadığı görülmüştür. Çocukların yaşlarının artması, annelerin yaşam kalitesine olumsuz bir etki yaratmamıştır. Hauser-Cram ve ark. ile Most ve ark. farklı sonuç bulmamızın nedeninin çalışmamızın örneklem büyüklüğünden ve diğer çalışmalardaki yaş aralıklarının bizim çalışmamızdan daha düşük olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, çocukların sadece işlevsel bağımsızlık düzeylerini değerlendirilmesi, ailelerin zihinsel sağlığını etkileyebilecek diğer etmenlerin incelenmemesidir ve ileriki çalışmalarda bu etmenlerin incelenmesi gerektiğine inanmaktayız.

Bizim sonuçlarımıza göre bağımsızlık düzeyi düşük olan Down sendromlu çocuğa sahip annelerin zihinsel sağlıklarının kötü olduğu gösterilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç Down sendromlu çocukların annelerin desteğe ihtiyaçlarının olduğunu göstermektedir.

Pourmohamadreza-Tajrishi ve ark. Down sendromlu çocukların annelerinde psiko-sosyal problemleri gidermeye yönelik uyguladıkları problem odaklı eğitim stratejisi ile annelerin çocuklarını anlama yöntemlerini geliştirerek kendi zihinsel sağlıklarının artabileceğini bildirmişlerdir(37). Douma ve ark. zihinsel engelli gençlerin ailelerinin %88,2'sinin çeşitli desteğe ihtiyaç duyduklarını ve bunların sıklıkla karşılanmadığını belirtmişlerdir (38). King ve ark. davranış problemi olan çocukların belirlenmesinde aile merkezli servislerin yararlı olacağını belirtmişlerdir (31). Raina ve ark. aynı şekilde, engelli çocuğa sahip ailelerin sağlığı için çocuğun davranış problemlerinin yanı sıra işlevselliğinin de aileleri nasıl etkilediğinin aile merkezli olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (30). Engellilik toplum içerisinde tipik bir yük olarak görülmektedir, Down sendromu olan bir çocuk ve ebeveynleri hakkında toplumun genelinin oldukça olumsuz görüşe sahip olması aile üzerindeki yükü daha da artırmaktadır. Down sendromlu çocukların problemlerine yönelik yapılacak müdahalenin çocuğun durumunu olumlu yönde değiştirerek, annelerin sağlığını da etkileyeceği düşünülmektedir. Mac Conachie ve Diggle erken müdahale çalışmalarının annelerin üzerinde olumlu etkisini vurgulamıştır(39).

Sonuç ve Öneriler: Tüm bu sonuçlar doğrultusunda Down sendromlu çocuğu sahip annelerin zihinsel sağlığının çocuğun işlevsel bağımsızlık düzeyi ile ilişkili olduğu ancak çocuğun yaşından etkilenmediğini görmekteyiz. İleriki çalışmalarda, annelerin zihinsel sağlığını etkileyebilecek diğer durumların irdelenmesi ve annelerin zihinsel sağlığının desteklenmesi için uygun yaklaşımların yapılmasını önermekteyiz.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

- 1.Lauteslager PEM. Down Sendromlu çocuklarda motor gelişim ve müdahalesi, Baskı Evi Matbaa, Hollanda, 2004.
- 2.Leonard S, Msall M, Bower C, Tremont M, Leonard H. Functional status of school-aged children with Down syndrome. J Paediatr Child Health. 2002; 38: 160–5.
- 3.Carr J. Mental and motor development in young mongol children. J Ment Defic Res. 1970; 14: 205-20.
- 4.Connolly BH, Michael BT. Performance of retarded children, with and without Down's syndrome, on the Bruininks Oseretsky test of motor proficiency. Phys Ther. 1986; 66: 344-8.
- 5.Damrosch S, Perry L. Self-reported adjustment, chronic sorrow, and coping of parents of children with Down syndrome. Nurs Res. 1989; 38: 25– 30.
- 6.Olshansky S. Chronic sorrow: A response to having a mentally defective child. Soc Casework. 1962; 43: 190–3.
- 7.Wikler L, Wasow M, Hatfield E. Chronic sorrow revisited: Parents vs. professional depiction of the adjustment of parents of mentally retarded children. Am J Orthopsychiat. 1981; 51: 63–70.
- 8.Olsson MB, Hwang PC. Depression in mothers and fathers of children with intellectual disability. J Intellect Disabil Res. 2001; 45: 535–43.
- 9.Spangenberg J, Theron J. Stress and coping in parents of children with Down syndrome. Stud Psychol. 2000; 43: 41– 8.
- 10.Seltzer MM, Greenberg JS, Floyd FJ, Pettee Y, Hong J. Life course impacts of parenting a child with a disability. Am J Ment Retard. 2001; 106: 265– 86.
- 11.Hodapp RM. Families of persons with Down syndrome: New perspectives, findings, and research and service needs. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007; 13: 279-87.
- 12.Fidler DJ. The emergence of a syndrome-specific personality profile in young children with Down syndrome. Downs Syndr Res Pract. 2006; 10(2): 53-60. doi: 10.3104/reprints.305.
- 13.Fidler DJ, Hepburn S, Rogers S. Early learning and adaptive behaviour in toddlers with Down syndrome: Evidence of an emerging behavioural phenotype. Downs Syndr Res Pract. 2006; 9(3): 37-44.

- 14.Silverman W. Down syndrome: cognitive phenotype. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007; 13: 228-36.
- 15.Scorgie K, Sobsey D. Transformational outcomes associated with parenting children who have disabilities. Ment Retard. 2000; 38(3): 195-206.
- 16.Van Riper M. A change of plans: the birth of a child with Down syndrome doesn't have to be a negative experience. Am J Nurs. 2003; 103: 71-4.
- 17.Van Riper M. Families of children with Down syndrome: Responding to "a change of plans" with resilience. J Pediatr Nurs. 2007; 22: 116-28.
- 18.Baker BL, McIntyre LL, Blacher J, et al. Pre-school children with and without developmental delay: Behavior problems and parenting stress over time. J Intellect Disabil Res. 2003; 47: 217– 30.
- 19.Hedov G, Anneren T, Wikblad K. Swedish parents of children with Down's syndrome. Scand J Caring Sci. 2002; 16: 424– 30.
- 20.Lam L, Mackenzie A. Coping with a child with Down syndrome: The experiences of mothers in Hong Kong. Qual Health Res. 2002; 12: 223– 37.
- 21.Olsson MB, Hwang PC. Influence of macrostructure of society on the life situation of families with a child with intellectual disability: Sweden as an example. J Intellect Disabil Res. 2003; 47: 328– 41.
- 22.Msall ME, DiGaudio K, Duffy LC, LaForest S, Braun S, Granger CV. WeeFIM: normative sample of an instrument for tracking functional independence in children. Clin Pediatr. 1994; 33: 431–8.
- 23.Wong V, Wong S, Chan K, Wong W. Functional Independence Measure (WeeFIM) for Chinese children: Hong Kong cohort. Pediatrics 2002; 109 (2): E36
- 24.Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)' nın Türkçe versiyonunun Güvenilirliği. İlaç ve Tedavi Dergisi. 1998; 12: 102-6.
- 25.Tabachnick B, Fidell L. Computer-Assisted research Design and Analysis. Boston: Allyn and Bacon; 2001.
- 26.Esdaile SA, Greenwood KM. A comparison of mothers' and fathers' experience of parenting stress and attributions for parent child interaction outcomes. Occup Ther Int. 2003; 10: 115-26.
- 27.Glidden LM, Schoolcraft SA. Depression: its trajectory and correlates in mothers rearing children with intellectual disability. J Intellect Disabil Res. 2003; 47: 250-63.

28.Eisenhower AS, Baker BL, Blacher J. Preschool children with intellectual disability: Syndrome specificity, behavior problems, and maternal well-being. J Intellect Disabil Res. 2005; 49: 657-71.

29.Bourke J, Ricciardo B, Bebbington A, Aiberti K, Jacoby P, Dyke P, et al. Physical and Mental Health in Mothers of Children with Down Syndrome. J Pediatr. 2008; 153: 320-6.

ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞINDA WILSON HASTALARIN TANISAL ZORLUKLARI

Diagnostic Challenges of Wilson Disease in Early Childhood

Fatma Demirbaş¹(0000-0003-1788-2559), Ayça Efendioğlu Ağayev²(0000-0003-0441-1977), Gönül Çaltepe¹(0000-0001-8525-6352), Ayhan Gazi Kalaycı¹(0000-0003-2104-6801)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Wilson Hastalığı (WH), ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif geçişli, bakır metabolizması bozukluğudur. Bu çalışmada beş yaşından önce tanı alan hastaların geri dönüşüm incelemesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2005-Aralık 2018 tarihleri arasında bölümümüzde 13'ü ≤ 5 yaş olan 64 WH'nin klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi ve prognozları açısından retrospektif olarak analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmamızdaki 64 hastanın 33'ü erkek ve ortalama tanı yaşı 9,38±3,37 yıl (3y5a-16,3 yıl) idi. Bu hastaların 13'ü (% 20,3) ≤5 yaş altı hastadan (7 kız, 4,1±0,6 yıl) oluşmaktaydı.

Beş yaş altı hastaların başvuru anında %38,4'inde hepatomegali, % 53,8'inde ailede benzer hikaye, %76,9'unda AST ve ALT yüksekliği %76,9'unda seruloplazmin düşüklüğü,%53,8'inde idrarda bakır atılımı, %50'sinde artmış karaciğer bakırı mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde > 5 yaş hastalar ile kıyaslandığında ≤5 yaş olan hastaların başvuru anındaki AST değeri yüksek, total billubin, direk billuribin, idrar bakırı düzeyleri düşük saptandı (sırasıyla p=0,023, 0,009, p=0,040, p=0,011). Karaciğer biyopsisi yapılan ≤5 yaş hastaların (n: 10) portal alanda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%80), makrovesiküler yağlanma (%50) ve parankim nekrozu (%50) olduğu görüldü. Karaciğer kuru bakır ağırlığı ortalaması ≤5 yaş hastaların 405 ±101,3 µg/gr iken >5 yaş hastaların 615,9±56,4µg/gr saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde 5 yaş üstü hastalarda karaciğer kuru bakır ağırlığı, karaciğer biyopsisinde çatı bozulması ve köprüleşme nekrozu daha fazlaydı (sırasıyla p=0,03, p=0,01, p=0,005).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda da görüldüğü gibi hastaların erken dönemde tanı alma şansı gün geçtikçe artmaktadır. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemiz gibi ülkelerde WH tanısında tek bir testle tanı koymak zorlaşmakta birçok testin bir arada yapılması gerekmektedir. Erken tanı ve tedavi prognoz üzerinde etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Bakır, Erken çocukluk çağı, Wilson hastalığı

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Samsun

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Fatma DEMİRBAŞ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Kurupelit SAMSUN 5520, Türkiye

E-mail:

fatmademirbas81@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.01.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):41-52

ABSTRACT

INTRODUCTION: Wilson's Disease (WD) is an autosomal recessive inherited copper metabolism disorder caused by mutations in the ATP7B gene. The aim of this study was to retrospectively evaluate the patients diagnosed prior to the age of five.

MATERIALS and METHODS: Between January 2005 and December 2018, the clinical and laboratory characteristics, treatment and prognostic features of 64 WD patients, 13 of whom were ≤ 5 years old, were analyzed retrospectively.

RESULTS: Of the 64 patients in this study, 33 were male and the mean age at the time of diagnosis was 9.38 ± 3.37 years (3yr 5mo-16yr 3mo). Thirteen (20.3%) of these patients were ≤ 5 years of age (7 girls, 4.1 ± 0.6 years). Of patients ≤ 5 years of age 38.4% presented with hepatomegaly, 53.8% with similar family history, 76.9% with elevated AST and ALT levels, 76.9% with low ceruloplasmin level, 53.8% with increased urinary copper excretion, and 50% with an increased liver copper quantification. When patients ≤ 5 years of age compared with < 5 years of age patients at the time of admission, there was a statistically significant increment on AST levels but decrement in the levels of total bilirubin, direct bilirubin, and urinary copper ($p=0.023$, 0.009 , $p=0.040$, $p=0.011$, respectively). Of patients ≤ 5 years of age ($n=10$) who underwent liver biopsy, mononuclear inflammatory cell infiltration (80%), macro-vesicular steatosis (50%), and parenchymal necrosis were observed in portal areas. While liver copper quantification was $405 \pm 101.3 \mu\text{g} / \text{gr}$ in patients ≤ 5 years of age, that value evaluated as $615.9 \pm 56.4 \mu\text{g} / \text{g}$ in patients > 5 years of age. The amount of liver copper quantification, framework distortion and bridging necrosis on liver biopsy were statistically at increased levels in patients > 5 years of age ($p = 0.03$, $p = 0.01$, $p = 0.005$, respectively).

RESULTS: As seen in this study, the chance of early diagnosis of patients with WD increasing steadily. In countries like Turkey where consanguineous marriages are common, it is difficult to diagnose WD with a single test and many tests should be performed jointly

CONCLUSIONS: . Early diagnosis and treatment having a great impact on prognosis.

Key words: Copper, Early onset, Wilson disease

GİRİŞ

Wilson Hastalığı (WH), ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bakır metabolizması bozukluğudur (1). Bakırın karaciğer, santral sinir sistemi, göz gibi çeşitli doku ve organlarda patolojik birikimi sonucu hastalık açığa çıkar. Otozomal resesif kalıtım paternine sahip WH'nin dünya genelindeki prevalansının 1/30 000 olduğu, heterozigot taşıyıcı sıklığının ise 1/90 olduğu edilmektedir (2-4). Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemiz gibi izole populasyonlarda görülme sıklığının çok daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (5).

Bakır metabolizmasında görevli ATP7B geninin mutasyonları sonucu karaciğer, beyin, göz dahil pek çok doku ve organda toksik düzeyde bakırın birikimi ile klinik belirtiler ortaya çıkar. Hastalık genellikle 5-40 yaşları arasında belirti ve bulgu verir. Erken çocukluk döneminde hepatik tutulum ön planda iken ilerleyen dönemlerde nefrolojik, nörolojik, hematolojik tutulum bulguları ya da psikiyatrik bulgular ile ortaya çıkabilir. Karaciğer tutulumu belirtisiz karaciğer enzim yüksekliğinden akut hepatit, kronik hepatit, siroz, fulminan karaciğer yetersizliğine kadar değişkenlik gösterebilir (1). Tanıda multisistemik klinik bulguların yanı sıra, serum seruloplazmin düzeyi, gözde Kayser-Fleicher halkası (KF) varlığı, idrar bakır atılımının artması ve karaciğer biyopsisinde artmış bakır birikimi olması yol göstericidir (6).

Hastalığın tedavisi ömür boyu olup, fulminan karaciğer yetmezliği ile başvuran hastalar dışında tüm vakalarda diyet ve ilaç tedavisidir (7). Erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal yaşam mümkündür, fulminan yetmezlik dışında, ileri karaciğer hasarı olan hastalarda bile düzelme gözlenmektedir. Bu çalışmanın amacı ≤ 5 yaş WH tanısı ile takip edilen hastaların geriye dönük olarak incelenmesi yoluyla, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, kullanılan tanı ve tedavi yöntemlerinin sorgulanması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda, Ocak 2005-Aralık 2018 tarihleri arasında WH tanısı ile izlenen 64 hastanın geriye dönük analizi yapıldı. Tanı alma yaşı ≤ 5 yaş ve > 5 yaş olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Wilson Hastalığı tanısı karaciğer hastalığına ek olarak, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olmasıyla konuldu (8):

1. Pozitif aile hikayesi,
2. Düşük serum seruloplazmini ($<20\text{mg/dl}$),
3. Artmış karaciğer doku bakırı ($>250 \mu\text{g /gr}$ kuru ağırlık),
4. Kayser-Fleicher halkası varlığı,

5. Artmış bazal 24 saatlik idrar bakır atılımı ($>100 \mu\text{g}/24\text{saat}$),
6. D-penisilamin uyarı testine yanıt olarak artmış idrar bakır atılımı ($1500\mu\text{g}/24\text{saat}$),
7. Coombs negatif hemolitik anemi

Hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi bilgileri incelenerek, hastaların demografik verileri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntülemeleri, karaciğer biyopsi sonuçları kaydedildi. Karaciğer hastalığına neden olan enfeksiyöz, otoimmün, metabolik ve endokrin diğer nedenler; hepatit A, B, C belirteçleri testlerle dışlandı.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (OMÜ TAEK karar numarası 2016/84).

İstatistiksel analiz: Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon; normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (en küçük- en büyük) olarak verildi. İki grup arası ortalama değerler karşılaştırılırken önce Kolmogorov-Smirnov normallik testi yapıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili gruplar t testi ile karşılaştırıldı, ikili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılış göstermeyen verilerde ikili gruplar Mann- Whitney U testi yapıldı. Nitel veriler için yüzdeler karşılaştırılırken pearson ki-kare testi ve z testi yapıldı. p'nin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki 64 hastanın 33'ü erkek (%51,6) ve ortalama tanı yaşı $9,38 \pm 3,37$ yıl (3yaş 5ay-16,3 yıl) idi. Bu hastaların 13'ü (% 20,3) ≤ 5 yaş altı hastadan (7 kız, 6 erkek) oluşmaktaydı. Beş yaş altı hastaların ortalama tanı yaşı $4,1 \pm 0,6$ yıl (3 yaş 5 ay-5 yaş) tanı alma süreleri $2,6 \pm 0,6$ ay ve takip süresi $87,2 \pm 14,7$ aydı.

Beş yaş altı hastaların sadece 5'inde (%38,4) başvuru anında şikayeti (tesadüfi bakılan karaciğer enzim yüksekliği) var iken ailede benzer hikaye hastaların % 53,8'inde, hepatomegali 5 hastada ve splenomegali 1 hastada vardı. Biyokimyasal testlerde hastaların %76,9'unda AST ve ALT yüksekliği; %7,6'sında ALP ve %76,9'unda seruloplazmin düşüklüğü mevcuttu. İdrarda bakır atılımı bakılan 10 hastanın 7'sinde (%53,8), artmış karaciğer bakır ise 8 hastanın 4'ünde (%50) vardı. Seruloplazmin düzeyi normal olan 3 hastaya 24 saat idrar bakır sonrası D-penisilamin yükleme testi yapıldı ve hepsinde $1600 \mu\text{g}/24\text{saat}$ 'in üzerinde saptandı. Tüm hastalar, yarık lamba yöntemi ile KF halkası aranması amacıyla göz muayenesi yapıldı tüm hastaların normal saptandı (Tablo1-2).

Tablo 1. Beş yaş altı Wilson hastaların demografik özellikleri

Olgu No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Başvuru semptom	Alle hikâyesi	Başvuru AST	Başvuru ALT	Başvuru Total bil	Başvuru Direk bil.	Başvuru INR
1	4y 1a	K	Var	Yok	155	366	0,31	0,12	1
2	3y5a	K	Var	Var	479	636	0,25	0,15	1,06
3	4y10a	K	Var	Yok	232	322	0,50	0,23	1,1
4	4y10a	K	Yok	Yok	65	126	0,32	0,16	0,96
5	4y7a	E	Var	Yok	128	168	0,73	0,37	1,17
6	4y5a	E	Yok	Yok	57	79	0,58	0,14	1,05
7	4y3a	E	Yok	Var	44	20	0,31	0,06	1,12
8	4y5a	K	Yok	Var	31	11	0,23	0,07	1,1
9	5y	E	Yok	Var	78	112	0,26	0,09	1,08
10	3y7a	K	Yok	Var	37	44	0,32	0,09	1,11
11	3y7a	K	Yok	Var	59	73	0,35	0,17	1,09
12	3y9a	E	Yok	Var	47	33	0,2	0,13	1
13	5y	E	Var	Yok	215	424	0,35	0,14	1,05

Tablo 2. Beş yaş altı Wilson hastaların tanı sırasındaki değerlendirmeleri

Olgu no	Seruloplazmin	KC kuru bakır	İdrar bakır	Kayser-Fleischer halkası	Hepato megal	Spleno megal	Tedavi
1	7,5	-	230	-	+	-	Metal+çinko
2	6,5	1395	133	-	-	-	Metal+çinko-tirentin
3	7,3	462	229	-	+	+	Metal+çinko
4	7,2	160	36,5	-	+	-	Metal+çinko
5	11,7	975	254	-	-	-	Metal+çinko
6	9	-	59	-	+	-	Çinko
7	9	-	-	-	-	-	Çinko
8	21	-	580	-	-	-	Metal+çinko
9	21	90	182	-	-	-	Çinko
10	3,8	-	-	-	-	-	Metal+çinko
11	13	35	105	-	-	-	Metal+çinko
12	9	251	51	-	-	-	Metal+çinko
13	21	52	-	-	+	-	Metal+çinko

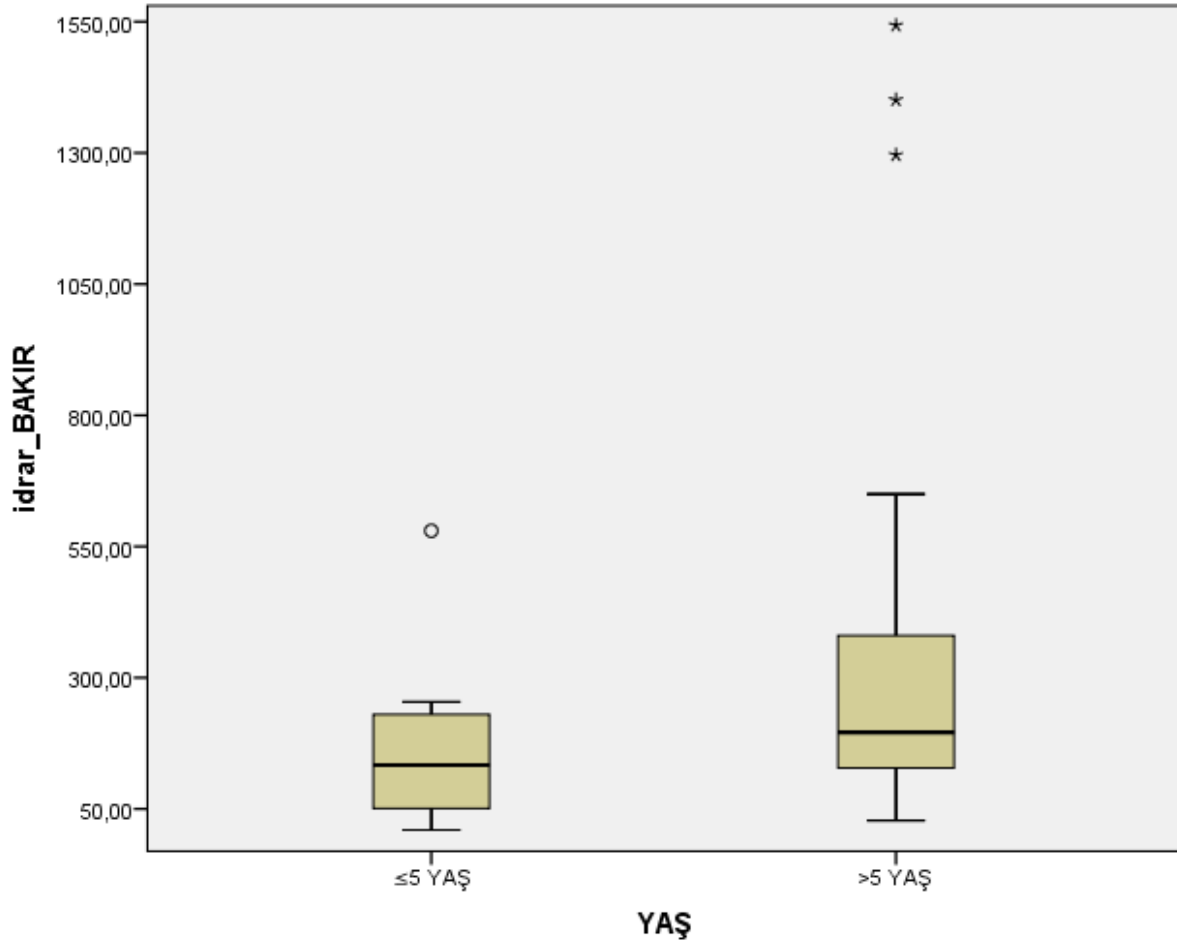
Beş yaş altı hastaların 7'sine mutasyon analizi yapılabildi. En sık görülen mutasyon p.1069Q idi, hepsinde bileşik heterozigotluk vardı.

İstatiksel olarak anlamlı düzeyde ≤ 5 yaş olan ve > 5 yaş hastalar ile kıyaslandığında ≤ 5 yaş olan hastaların başvuru anındaki AST değeri yüksek, total bilirubin, direk bilirubin., idrar bakır düzeyleri (Şekil 1) düşük saptandı ($p=0,023$, $0,009$, $p=0,040$, $p=0,011$, sırasıyla)(tablo3).

Tablo 3. Wilson hastaların demografik bulgularının karşılaştırılması

Total (n = 64)	≤ 5 yaş (n = 13)	> 5 yaş (n = 51)	P değeri
Yaş (yıl)	4,1 $\pm$ 0,6	10,6 $\pm$ 3,08	$<0,001$
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	7 /6	24 /27	0,662
Aile öyküsü (%)	%46,1	%23,5	0,168
Ağırlık Z Skoru	-0,29 $\pm$ 0,3	-0,29 $\pm$ 0,2	0,710
VKİ Z Skoru	-0,17 $\pm$ 0,17	-0,68 $\pm$ 0,24	0,112
AST U/L	279,3 $\pm$ 16,4	140,6 $\pm$ 20,7	0,023
AST U/L 6.ay	41,3 $\pm$ 12,4	56,1 $\pm$ 11,4	0,031
ALT U/L	186,1 $\pm$ 19,3	160,7 $\pm$ 21,7	0,091
ALT U/L 6. ay	52,9 $\pm$ 10,1	70,2 $\pm$ 12,5	0,034
Total bil.(mg/dl)	0,39 $\pm$ 0,05	1,97 $\pm$ 0,6	0,009
Albumin (gr/dl)	4,2 $\pm$ 0,07	3,7 $\pm$ 0,13	0,056
Direk bil.(mg/dl)	0,15 $\pm$ 0,02	1,32 $\pm$ 0,52	0,040
Seruloplazmin(mg/dl)	9,8 $\pm$ 2,0	10,9 $\pm$ 2,1	0,341
İdrar bakır(μ g /24saat)	181 $\pm$ 28,2	419,5 $\pm$ 35	0,011

VKİ: Vücut kitle indeksi Normal değerler; , AST, 8–46 (kadın), 8–40 (erkek); ALT, 0–35 (kadın), 0–40 (erkek); Total bilirubin, 0,1–1,5; Direk bilirubin, 0–0,4, Albumin; 0,1–3,5, Seruloplazmin, 20mg/dl; 24 saatlik idrar bakır atılımı $>100 \mu$ g /24saat.



Şekil 1. Wilson hastalarının 24 saatlik idrar bakırı değerlendirilmesi

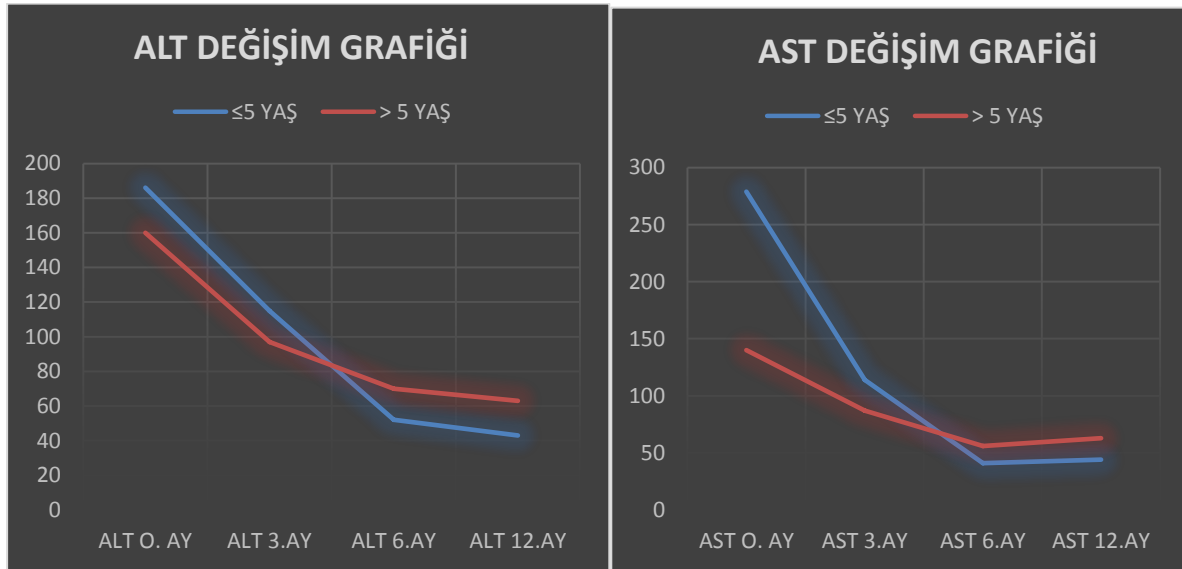
Kanama riski ya da aile onayı olmaması nedeniyle hastaların hepsine karaciğer biyopsisi uygulanamadı. Karaciğer biyopsisi yapılan ≤ 5 yaş hastaların (n:10) histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, 6 hastada (%60) kronik hepatit, 1'er hastada karaciğerde yağlanma, presiroz ve siroz tespit edildi. Biyopsi raporları ayrıntılı incelendiğinde en sık görülen histopatolojik bulguların sırayla, portal alanda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%80), makrovesiküler yağlanma (%50) ve parankim nekrozu (%50) olduğu görüldü. Rhodanine (n=4) ve orcein (n=1) yöntemleri ile toplam 5 hastada (%50) bakır birikimi görüldü.

Karaciğer kuru bakır ağırlığı ortalaması ≤ 5 yaş hastaların $405 \pm 101,3 \mu\text{g/gr}$ iken > 5 yaş hastaların $615,9 \pm 56,4 \mu\text{g/gr}$ saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde > 5 yaş üstü hastalarda karaciğer kuru bakır ağırlığı, karaciğer biyopsisinde çatı bozulması ve köprüleşme nekrozu daha fazlaydı ($p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,005$, sırasıyla).

Hastaların hiçbirinde Coombs negatif hemolitik anemiye rastlanmadı. Beş yaş üstü hastaların nörolojik tutulum %20,5'inde, portal hipertansiyon %36,3'ünde ve özefagus varisleri %43,75'inde saptanırken, ≤5 yaş hastaların hiçbirinde bu bulgular saptanmadı.

Tüm ≤5 yaş hastalara çinko (2 veya 3 dozda, 50 mg) ve bakırdan fakir diyet verildi. Dokuz hastaya (%69,2) D-penisilamin (20mg/kg/gün), 3 hastaya (%23) sadece çinko, 1 hastaya (%7,8) D-penisilamin tedavisine yan etki geliştirmesi nedeniyle trientin (20mg/kg/g) tedavisi başlandı.

Çalışmada hastaların 3. ay, 6. ay, 12. ay ve son kontrolleri değerlendirmeye alındı. Yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında 3. ay ve 12. aylarda istatistiksel olarak fark saptanmasa da (p=0,215, p=312, sırasıyla). Altıncı ay takiplerinde ≤5 yaş hastaların ortalama AST ve ALT değerleri daha düşük saptandı (p= 0,031, p=0,034 sırasıyla) (Şekil 2). Beş yaş altı tüm hastaların takiplerine devam edilirken, >5 yaş hastaların 6'sına karaciğer nakli uygulanırken 2 hastanın da takiplerinin 25. ayında ve 54. ayında ex olduğu görüldü.



Şekil 2. Wilson Hastaların AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bakır metabolizmasında doğumsal bir defektin var olduğu WH'de hastaların büyük çoğunluğu 5-35 yaşlarında prezente olmakta, klinik bulgular genellikle 5 yaştan önce ortaya çıkmamaktadır. Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 9,38 yıl iken, hastaların %20,3'ü 5 yaşın altında bulunmuştur. Arıkan ve ark.'ın (9) yayınladığı çalışmada, hastaların %17'sinin 5 yaşın altında olduğu görülmüştür. Wilson hastalığı, değişken karaciğer hastalığı belirtileri olan herhangi bir yaşta ortaya çıkabildiği için, karaciğer fonksiyon bozukluğu kanıtı bulunan herhangi bir çocukta WH değerlendirilmelidir (10,11). İzole yüksek serum aminotransferaz konsantrasyonları ile başvuran

WH'li çocukların yüzdesi %14 ile %88 arasında değişmektedir (10,12). Bakır çocukluk döneminde karaciğer dokusunda birikir, böylece anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçları semptomların başlamasından çok önce ortaya çıkabilir (1). Çalışmamızda anormal karaciğer fonksiyon testiyle başvuran hastaların %76,9'u iken başvuru anında hepatomegalisi olan hastalarımız %46 idi. Wiernicka ve ark (13) çalışmasında ise ≤ 5 yaş hastaların tümünde anormal karaciğer fonksiyon testleri vardı. Çalışmamızda ki bu farkın nedeni diğer hastalarımızın aile taramasıyla tanı almış olmalarından kaynaklanabilir.

Beş yaş altı hastaların anlamlı düzeyde > 5 yaş hastalar ile kıyaslandığında ≤ 5 yaş olan hastaların başvuru anındaki AST değeri yüksek, bilirubin, idrar bakır düzeyleri düşük saptanırken seruloplazmin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Wilson hastalığının tanısı, klinik, biyokimyasal, histolojik ve moleküler bulgulara dayanan tanısal skorlama sistemleri kullanılarak teşhis edilebilir (14,15). Bununla birlikte, seruloplazmin ve idrar bakır atılımları gibi çoğu yaygın testin duyarlılığı, ileriki yaşlarda olduğundan daha düşük görünmektedir. İdrar bakır atılımındaki bu farklı sonuçlar WH tanısındaki yaşla korele görünmekte ve zamanla bakır birikimi olduğunu göstermektedir (1,16). Kolestatik bozukluğu olan beş yaş üstündeki hastalarımızdaki farkın nedeni de bu birikimin zamanla olduğunu doğrulamaktadır. Beş yaş altı tanı alan hastalarımızın çoğunda aile taraması nedeniyle başvurusu bu hastaların daha erken tanı konulmasını sağlamış bu durumda idrar bakırın artmamasına neden olabilir. Aynı zamanda beş yaş üstü hastalarında saptanan bilirubin yüksekliği ve idrar bakır atılımının artmış olması erken yaşta WH'li hastaların önemli bir bölümünün hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu gösterebileceğini vurgulamaktadır.

Serum seruloplazmin konsantrasyonu WH'li hastaların %95'inde azalmıştır ve 20mg/dL'nin altındaki değerler WH'yi düşündürür (17). Çalışmamızda ≤ 5 yaş hastaların %23 'ünde seruloplazmin düzeyi normal saptandı. Perman ve ark. (18) çalışmalarında da hastaların %28'inde seruloplazmini normaldi. WH'li çocuk hastaların %15-36'sında seruloplazmin normal sınırlardadır (18). Bu nedenle serum seruloplazmini WH tanısını koymada veya tanıyı dışlamada tek başına kullanılamaz.

Wilson hastalarında *ATP7B* geninde 650'den fazla mutasyon bilinmektedir (20-21). Avrupa ülkelerinden gelen hasta serilerinde en yaygın mutasyonu %30 ile %60 allel sıklığıyla p.H1069Q olduğu bildirilmiştir (15-22). Çalışmamızda da benzer şekilde en yaygın mutasyonun, bileşik p.H1069Q heterozigot allelleri olduğu saptandı.

Tanıda kullanılan diğer önemli test ise karaciğer kuru bakır ağırlığının ölçümüdür. Çalışmamızda 10 hastanın karaciğer kuru bakır değerlendirilmiş ve %50 hastada artmış karaciğer bakır saptandı. Ferenci ve ark. (15) 114 yetişkin WH hastasının değerlendirildiği karaciğer biyopsilerinde, sadece 95'inin $> 250 \mu\text{g} / \text{g}$ bakır içeriğine sahip olduğunu saptadı. Çalışmamızda aynı zamanda anlamlı düzeyde 5 yaş üstü hastalarda karaciğer kuru bakır ağırlığı, karaciğer biyopsisinde çatı bozulması ve köprüleşme nekrozu daha fazlaydı. Beş yaş altı hastalarda en sık karaciğer biyopsi bulgusu ise mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%80) ve makrovesiküler yağlanmaydı (%50). Iorio ve ark.

(10) biyopsi yaptıkları çalışmada, 97 WH'li çocuğun %46'sında portal fibrozis ve yağlanma, %24'ünde yağlanma, %16'sında siroz ve yağlanma olduğunu kaydetmişlerdir. WH'nin presirotik evrelerindeki değişiklikler minimal olsa da hepatoselüler dejenereatif değişiklikler, yağlı metamorfoz, periportal atipik lipofuscin birikimi ve vakuollü nükleuslar çoğu vakada bulunur. Bu bulguların her biri non-spesifik olarak nitelendirilse de hepsinin, özellikle de çocuk veya genç erişkinde birlikte bulunması akla WH'yi getirmelidir (23). Beş yaş altı hastalarımızın hiçbirinde KF halkası ve nörolojik tutulum saptanmaz iken >5 yaş hastaların KF varlığı %36'sında, nörolojik tutulum %20,5'inde saptandı. Yapılan çalışmalarla nörolojik semptomların tipik olarak hayatın 2. veya 3. dekadında başladığı, çocukluklarda ise daha çok adolesan dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (24-25).

Tüm ≤5 yaş hastalara bakırdan fakir diyet ve çinko tedavisi verildi. Hastaların %69,2'sine D-penisilamin, %23'üne sadece çinko, %7,8'ne sonradan trientin tedavisi verildi. Ranucci ve ark. (26), 42 hastada yaptıkları çalışmalarında hepatik tutulumlu hastalardan 15'ine ilk tercih olarak çinko monoterapisi başlanmış ve 13'ünde (%87) hastalığın kontrol altına alındığını, iki hastada ise tedavi uyumsuzluğu bulunduğunu saptamıştır. D-penisilamin veya kombinasyon tedavisinden fayda görmeyen hastaların %60'ında, çinko başladıktan sonra düzelmenin görüldüğünü bildirdiler. Weiss ve ark (27), 288 WH tanılı hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri kohort çalışmalarında, hepatik tutulumda şelatör tedavinin çinko tedavisinden daha etkili olduğunu, çinko tedavisine yanıt vermeyenlere başlanan şelatör tedaviyle hepatik düzelmenin sağlanabildiğini bildirdiler. Pediatrik hastalarda genel görüş, çinkonun asemptomatik hastalarda ve idame tedavisinde kullanılabileceği yönündedir (28). İzlem süreleri boyunca değerlendirildiğinde altıncı ay takiplerinde ≤5 yaş hastaların ortalama AST ve ALT değerleri daha fazla düşme saptanmıştı. Beş yaş altı hastaların karaciğer tutulumunun daha hafif oluşu, aile hikayesi nedeniyle daha erken tanı konulmuş olmaları ya da ilaç tedavisine uyumlarının daha iyi olması nedeniyle olabilir. Hasta sayımızın azlığı, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle tüm hastalarımıza genetik mutasyon analizi yapılamaması, tüm hastalara karaciğer kuru bakırı ölçümünün yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, karaciğer, göz, beyin ve böbreklerde bakır birikimi ve bunun yarattığı hasarla ilişkili seyreden WH, erken çocukluk yaş döneminde daha çok hepatik formda görülmektedir. Çok küçük yaşlarda tek bir tanı testinden çok aile hikayesi, klinik, biyokimyasal, histolojik ve moleküler bulgulara dayanan testlerin kombinasyonu tanı koymada çok daha önemlidir. Akraba evliliğinin hala yüksek olduğu ülkemizde WH karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmakta ve açıklanamayan karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğunda erken yaşta da WH düşünülmelidir. Hastaların erken tanısının konulup tedavinin erken başlanması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

- 1.Ranucci G, Socha P, Iorio R. Wilson disease: what is still unclear in pediatric patients? Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014; 38: 268-72.
- 2.Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. Hepatology 1990;12:1234-9.
- 3.Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease in: R Wright, KGM Alberti, S Karran eds, Liver and Biliary Disease. Bailliere Tindall, London 1985:949-61.
- 4.Park R, McCabe P, Fell G, Russell R. Wilson's disease in Scotland. Gut 1991;32:15415.
- 5.Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. Ann Hum Genet 2005; 69:268.
- 6.https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history?search=wilson%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- 7.https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-treatment-and-prognosis?search=wilson%20disease&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
- 8.Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation. Liver Transplantation 2005;11:441-8.
- 9.Arikan Ç. 46 olgunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri ile birlikte tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Ege Pediatri Bülteni 2007;14:157-65.
10. Iorio R, D'Ambrosi M, Mazzarella G, et al. Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-old child with Wilson disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:637-8.
11. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease: a cohort study. Gut 2007;56:115-20.
- 12.O'Connor JA, Sokol RJ. Copper metabolism and copper storage disorders. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver Diseases in Children. New York, NY USA: Cambridge University Press; 2007:626-59.
- 13.Wiernicka A, Dądalski M, Jańczyk W, et al. Early Onset of Wilson Disease: Diagnostic Challenges. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 6:555-60
- 14.8th international conference on Wilson disease and Menkes disease. Leipzig, Germany, April 16-18, 2001. Z Gastroenterol 2001; 3:245-60.
15. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003; 23:139-42.
- 16.Nicastro E, Loudianos G, Zancan L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. J Hepatol 2009; 50:555-61.
- 17.Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. Semin Liver Dis 2011; 31:245-59.
- 18.Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, et al. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. J Pediatr 1979; 94:564-8.
- 19.Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology 2012; 56:671-85.

- 20.The Human Gene Mutation Database of the Institute of Medical Genetics in Cardiff. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ATP7B>. Accessed November 2018.
- 21.Aggarwal A, Chandhok G, Todorov T, et al. Wilson disease mutation pattern with genotype phenotype correlations from Western India: confirmation of C271* as a common indian mutation and identification of 14 novel mutations. *Ann Hum Genet* 2013; 77:299-307.
- 22.Brage A, Tomé S, García A, et al. Clinical and molecular characterization of Wilson disease in Spanish patients. *Hepatol Res* 2007; 37:18-26.
- 23.Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 12-24.
- 24.European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56:671.
- 25.Lin LJ, Wang DX, Ding NN, et al. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res* 2014; 36:157.
- 26.Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MI, et al. Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 1.
- 27.Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1189-98.
- 28.Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Current gastroenterology Reports* 2001; 3: 54-9.

FEBRİL NÖBETTE HİPONATREMİNİN ÖNEMİ**The Importance of Hyponatremia In Febrile Seizure**

Beril Dilber¹(0000-0002-7633-0060), Elif Acar Arslan²(0000-0002-3284-107X), Sevim Şahin²(0000-0001-5415-5874), Gülnur Esenülkü²(0000-0002-9423-6078), Pınar Özkan Kart²(0000-0001-5726-737X), Ali Cansu¹(0000-0002-1930-6312)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Febril nöbet çocukluk çağında en sık görülen nörolojik durumdur. Basit, komplike ve febril status olarak görülür. Uzun süreli febril nöbet ve komplike febril nöbet başta olmak üzere beyinde hasarlanmalar yaratır ve elektrolit bozuklukları bu durumun ağırlaşmasına ve nöbet tekrarlamasına neden olabilir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2014- 2018 yılları arasında çocuk bölümüne başvuran toplam 6-72 ay arası 537 çocuk (273 çocuk febril nöbet; 264 çocuk ise nöbet olmadan ateş) çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba; basit febril nöbet (BFN) ve komplike febril nöbet (KFN) olarak ayrıldı. BFN; tek nöbet 15 dakikanın altında fokalite göstermeyen; KFN ise >15 dakika ve fokalite gösteren 24 saat içinde birden çok kez tekrarlayan nöbet olarak alındı. Febril nöbetle başvuru anında elektrolit değerleri venöz kan örnekleri ile değerlendirildi.

BULGULAR: : Hastaların yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak lojistik regresyon analizi yapıldığında sodyum değeri <134,5 olanlara göre sodyum değeri $\geq 134,5$ olanlar febril nöbet riski açısından 10,13 kat daha riskli bulundu. Serum potasyum ve kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Febril nöbet geçiren hastaların %66,3'ünün ve de KFN geçiren hastaların %64'ünün sodyum değeri 134,5 mmol/L altında idi. Crosstabs sodyum için sensitivite %66,3 spesifite %83,7 pozitif prediktif değer %80,8 negatif %70,6 idi. Ilımlı hiponatremi değerleri (132-133) olan hastaların nöbet sıklıkları diğer sodyum düzeylerine göre nöbet sıklığındaki artışla orantılı idi ($r=0,389$, $r=0,434$, $p<0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmamızda; febril nöbette sodyum değerlerinin anlamlı olarak düştüğünü, komplike febril nöbeti olan çocuklarda sodyum düşüklüğünün belirgin olduğunu ve nöbetin tekrarlamasında belirleyici risk faktörü olduğunu gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Febril nöbet, hiponatremi, sodyum düzeyi ve nöbet tekrarı

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Çocuk Çocuk Nöroloji
Bilim Dalı Trabzon

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Çocuk Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Beril DİLBER: Karadeniz Teknik
Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim
Dalı 61020 Trabzon - Türkiye,

E-mail: beriltem@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 15.02.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(1):53-62

ABSTRACT

INTRODUCTION: Febrile seizure is most common neurological condition in childhood. It is seen as simple, complex febrile seizure and febrile status. Prolonged febrile seizure and electrolyte disturbances cause this condition to worsen and relaps.

MATERIALS and METHODS: Between 2014 and 2018, 537 children (273 children with febrile seizures and 264 children with fever without seizures) were included in the study. Patients were divided into two groups; simple febrile seizure (BFN) and complex febrile seizure (CFN). BFN; single seizure not showing focalness less than 15 minutes; CFN was taken as a recurrent seizure multiple times within > 15 minutes and 24 hours with focal. Electrolyte values were evaluated with venous blood samples at admission with febrile seizures

RESULTS: When logistic regression analysis was performed, regardless of age and gender, patients with sodium values <134.5 were found to be 10.13 times more risky for febrile seizures than those with sodium values >134.5. There was no significant relationship between serum potassium and calcium levels. 66.3% of patients with febrile seizures and 64% of patients with CFN had a sodium value below 134.5 mmol / L. The sensitivity and specificity for crosstabs sodium were 66.3% and 83.7%, and the positive predictive value was 80.8% and 70.6%, respectively. Seizure frequency of patients with moderate hyponatremia (132-133) was proportional to increase in seizure frequency compared to other sodium levels ($r = 0.389$, $r = 0.434$, $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: In this study; We showed that sodium levels decreased significantly in febrile seizure, low sodium was significant in children with complex febrile seizures and it was a determining risk factor for recurrence of seizures.

Key words: Febrile seizures, hyponatremia, sodium levels and recurrence of seizures

GİRİŞ

Febril nöbetler; çocukluk çağıının en sık görülen, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği tarafından da; daha önce yenidoğan nöbetlerinin veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun neden olmadığı ateşli bir hastalıkla ilişkili, akut semptomatik nöbet kriterlerini karşılamayan, 1 aylıktan daha büyük çocuklarda meydana gelen provoke edilmemiş nöbet olarak tanımlanır (1). Sıklığı %2-5 arasında değişmekte olup, Japonya'da %6-9, Hindistan'da %5-10 arasında ve Guam'da ise %14 gibi yüksek sıklıkta görülebilmektedir (2,3). Basit, komplike ve febril status olmak üzere üç gruba ayrılır. Nöbetlerin çoğu basit febril konvülsiyondur ancak bir günde birden fazla görülen, fokal veya uzun süren nöbetler komplike olarak kabul edilir. Febril nöbeti olan vakaların yaklaşık %16'sında ilk 24 saat içerisinde nöbet tekrar eder (3). Her ne kadar ateşli nöbetlerin moleküler mekanizmaları henüz anlaşılmamış olsa da, gamma-aminobütirik asit A reseptörü ve sodyum kanalını kodlayan genlerde altta yatan mutasyonlar olduğu düşünülmektedir (4). Nöbet sayısı ve süresi arttıkça beyin hasarlanması gelişir ve en sık ve şiddetli hasarlanma limbik sistemde özellikle hipokampal bölgede olur (5). Hipokampal hasarlanma ve nöbet ilişkisi en iyi febril konvülsiyonlarda gösterilmiştir (6).

Vücudun ana elektrolit dengesi sodyum potasyum dengesidir. Serum sodyumu plazma osmolalitesini, hücrenin dönüşümünü ve su dengesini sağlar. Düşük sodyuma bağlı oluşan düşük ekstra sellüler osmolalite, hücrede şişme, ödem ve adaptasyon mekanizmalarında bozulmalara ve myelinizasyon kaybına neden olur (7). Hiponatremi de klinik pratikte de çok sık karşılaştığımız elektrolit bozukluğudur. Akut hiponatremi tedavi edilmesi gereken acil bir durumdur ve ölüm oranları normonatremik bir bireye göre altmış kez fazladır (8-10). Sodyum değişikliğinin diğer santral sinir sistemi hasarlanmaları yanında hiposmolarite ve hipereksitabilite yapıcı etkisi sayesinde epileptiform aktiviteye de neden olduğunu gösterilmiştir (11). Akut sodyum dengesindeki ılımlı ya da şiddetli bozulma özellikle limbik sistemin en önemli bölgesi olan hipokampal bölgeye etki etmektedir (12). Hipokampus hafıza, öğrenme, yön bulma, duygulanım gibi fonksiyonların en önemli merkezi olması nedeniyle komplike febril nöbeti olan çocuklarda korunması hayati önem arz eder (13-15). Dolayısıyla, uzamış febril nöbet ve hiponatremi birlikteliğinin bir tesadüf olmadığını, uzamış febril nöbet ve hiponatremi birlikteliğinin, hipokampal sklerozun aydınlatılamamış etyopatogenezinde başlangıç bulgusu olabileceğini düşünüyoruz. Klinik pratikte hipokampal hasarlanma değerlendirilmesi rutin laboratuvar verileri ile mümkün olmadığı için pratik bir yaklaşımla değerlendirmek istedik. Biz bu çalışma da komplike febril nöbeti olan çocuklarda sodyum düşüklüğünün belirgin olduğunu ve nöbetin tekrarlamasında ana belirleyici risk faktörü olduğunu gösterdik.

MATERYAL ve METOT

2014- 2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi çocuk bölümüne başvuran toplam 6-72 ay arası 537 çocuk (273 çocuk febril nöbet geçirerek; 264 çocuk ise nöbet olmadan ateş) çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalamaları $24,2 \pm 13,7$ aydı. Febril nöbetle gelen hastalardan febril nöbet geçirdikleri 24 saatlik zaman dilimi içinde hemogram ve serum elektrolit değerleri alınarak çalışıldı. Dışlanma kriterleri santral sinir sistemi enfeksiyonu olan, immün yetmezlik öyküsü olan ve takipte olan, büyüme gelişme geriliği olan, nörolojik ilerleyici hastalıkları olup refrakter epilepsi tanısı alan, febril deliryumu olan, katılma nöbeti olan, febril myoklonusu olan, anormal aminoasit metabolizma sonuçları olanlar, anormal magnetik rezonans görüntüleme bulguları olanlar, ishal ile başvuranlar ve kronik sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar iki gruba; basit febril nöbet (BFN) ve komplike febril nöbet (KFN) olarak ayrıldı. BFN; tek nöbet 15 dakikanın altında altında fokal özellik göstermeyen; komplike febril nöbet ise >15 dakika, fokal özellik gösteren ve 24 saat içinde birden çok kez tekrarlayan nöbet olarak alındı. Kontrol grubu ise ateşi olup nöbeti olmayan hastalardan oluşuyordu. Febril nöbetle başvuru anında bakılan biyokimyasal değerler bir tüp ile periferik sistemden alınan venöz kan örnekleri ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler: Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik veriler için sayı ve yüzde, interval veriler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. İnterval verilerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grubun interval verileri; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız üç grubun interval verileri; normal dağılım koşulu sağlandığında One-way ANOVA, sağlanmadığında Kruskal-wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Sodyum, potasyum ve kalsiyum değerlerinin febril konvulsiyonu öngörmede tanısal karar verdiriciliği Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Cut-off değerleri hesaplanarak sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleriyle birlikte verilmiştir. Çok değişkenli analizde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Febril nöbet ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1. de verildi. Febril nöbet geçirme yaşı 26.8 ± 13.6 aydı ve kontrol grubu ile aralarında bir fark yoktu. Basit ve komplike febril nöbet grupları cinsiyet açısından karşılaştırdığında erkek cinsiyette olma anlamlı idi. ($p < 0,05$).

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı

					P değeri	
Değişkenler	Kontrol grubu (n:264)	FN grubu (n:273)	BFN grubu (n:222)	KFN grubu (n:54)	FN ve kontrol	BFN ve KFN
Yaş (ay)	27.7 ± 13.8	26.8 ± 13.6	27.1 ± 13.3	25.9 ± 14.9	>0,05	>0,05
Cinsiyet						
Erkek	126 (%47.7)	168 (%61.5)	86 (%38.7)	33 (%62.7)	0,001	0,001
Kız	138 (%52.3)	105 (%38.5)	136 (%61.3)	21 (%37.3)		

FN: Febril Nöbet, BFN: Basit Febril Nöbet, KFN: Komplike Febril Nöbet NS: $p > 0.05$ anlamlı değil

Febril nöbeti olan hastalar ile ateş nedeniyle acil servise başvuran hastaların değerleri ve basit/komplike febril nöbet arasındaki farklı laboratuvar verileri Tablo-2.'de gösterildi. Yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak lojistik

Tablo 2. Febril nöbet/kontrol grubu ile basit/komplike febril nöbette laboratuvar verilerinin gösterilmesi

N/Grup	Sodyum (mEq/L)	Potasyum (mEq/L)	Kalsiyum (mg/dL)
Febril nöbet grubu (n:273)	134.8 ± 2.8	4.35 ± 0.56	9.52 ± 0.53
Kontrol grubu (n:264)	135.9 ± 2.6	4.61 ± 0.52	9.67 ± 0.62
BFN grubu (n: 219)	135.1 ± 2.6	4.33 ± 0.58	9.4 ± 0.62
KFN grubu (n:54)	133.8 ± 2.8	4.48 ± 0.46	9.51 ± 0.54
p^1, p^2	0.013, 0.010	>0.05	>0.05

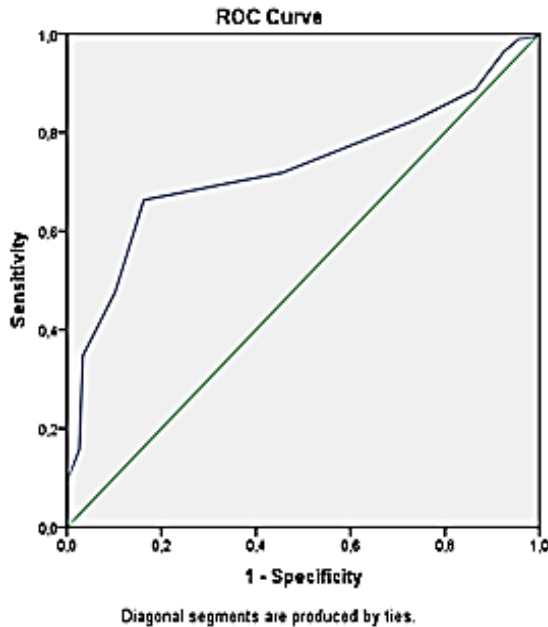
p^1 : Febril nöbet ile kontrol grubu arasındaki, p^2 : Basit ve komplike febril nöbet grubu arasındaki anlamlılık regresyon analizine göre sodyum değeri $< 134,5$ olanlar febril nöbet geçirme riski açısından 10,13 kat daha riskli bulundu.

Serum potasyum ve kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Komplike febril nöbet geçiren hastaların sodyum değeri; en yüksek 142 en düşük 129 mmol/L idi. Febril nöbet geçiren hastaların %66,3'ünün ve de komplike febril nöbet geçiren hastaların %64'ünün sodyum değeri 134,5 mmol/L altında idi. Komplike febril nöbette 134,5 altındaki hasta sayısı 35 idi. Crosstabs sodyum için sensivite %66,3 spesifite %83,7 pozitif prediktif değer %80,8 negatif %70,6 idi (Tablo 3.- Şekil 1).

Tablo 3. Sodyumun febril nöbet ile ilişkisinin lojistik regresyon analizi

Sodyum	Kontrol grubu		Febril nöbet grubu		OR (%95 CI)	P değeri
	n	%	N	%		
< 134,5	43	16,3	181	66,3	10,13 (6,65-15,44)	<0,001
≥ 134,5	221	83,7	92	33,7	1	
Cinsiyet						
Kız	138	52,3	105	38,5	1	0,002
Erkek	126	47,7	168	61,5	1,87 (1,25-2,80)	
*Modele koyulan değişkenler: Sodyum, MPR, yaş, cinsiyet						
HosmerLemeshow test p=0,548 Nagelkerke R ² = %34,5 Omnibus test p<0,001						

n: hasta sayısı, FN: febril nöbet, OR: oddsratio, CI: güvenirlilik aralığı, $p \leq 0.05$ anlamlı



Şekil 1. Sodyum değerinin ROC analizi ile gösterilmesi

Komplike febril nöbeti olan hastaların takiplerinde nöbet tekrarı sayısı ve sodyum düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında; 137-142 arasında toplam 9 komplike febril nöbet geçiren hasta ve nöbet tekrarı iki nöbet/gün; 135-136,9 arasında toplam 9 komplike febril nöbet geçiren hasta ve nöbet tekrarı iki nöbet/gün; 133-134,9 arasında toplam 20 komplike febril nöbet geçiren hasta ve nöbet tekrarı üç nöbet/gün; 132,9-129 arasında toplam 16 komplike febril nöbet geçiren hasta ve nöbet tekrarı >3 nöbet/gün idi. İlimli hiponatremi değerleri (132-133 mmol/L) olan hastaların nöbet sıklıkları diğer sodyum düzeylerine göre nöbet sıklığındaki artışla orantılı idi ($r=0,389$, $r=0,434$, $p<0,05$). Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı.

TARTIŞMA

Febril nöbetle elektrolit dengesinin ilişkisini irdeleyen, febril nöbeti etkileyen ve katkıda bulunan faktörler için yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (16). Bu çalışmamızda febril nöbeti olanlar ile febril nöbeti olmayan ateş nedeniyle başvuran çocuklar arasında hem de febril nöbet alt tipleri arasında febril nöbetin tekrarlamasını öngörebilecek faktörleri saptayabilmek amacıyla ucuz ve ulaşılabilir olan biyokimyasal bir incelemeyi gösteren laboratuvar analizlerinin sonuçlarını içermektedir.

Çalışmamızda kontrol grubu ile febril nöbet arasında, hem de komplike ve basit febril nöbet arasında erkek cinsiyet baskındı. Yiğit ve ark, Göksugur ve ark, Özaydın ve arkadaşlarının da çalışmasında olduğu gibi erkeklerde febril nöbet geçirme ve komplike febril nöbet görülme sıklığı daha fazla idi (17-19). Shawarat ve ; Liu Z ve arkadaşlarının çalışmalarının aksine febril nöbet geçirme yaş ortalaması ateş nedeniyle gelen çocuklara göre çalışmamızda anlamlı olarak daha düşüktü (20, 21). Zifman E. ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi biz de yaş açısından febril nöbeti olan ve olmayan hastaların sodyum değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir sonuç tespit edemedik. Ancak retrospektif çalışmalarında ishal ile ilişkili olan nöbetlerde hiponatremi olan çocuklarda gelişen febril konvülsiyonların, sodyum değeri normal olan çocuklara göre çok daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hafif-ılımlı hiponatreminin febril nöbeti olan hasta grubunun nöbet sayısında tekrarlama olduğunu gösterdik (16).

Febril nöbeti etkileyen faktörlerin patofizyoloji hala tam olarak anlaşılamamıştır. Uzamış febril nöbetli hastaların akut ve izlemdeki beyin manyetik rezonans görüntülerinin karşılaştırıldığı Febstat çalışmasında radyolojik olarak %30 oranında hipokampal hasarlanma gösterilmiştir (22). Uzamış febril nöbetler sonrasında hipokampal hasarlanmaya dair kanıtlar olsa da bu etkilenmenin patofizyolojisi ve bu etkiyi en aza indirecek stratejiler hala belirsizliğini korumaktadır. Uzamış nöbetlerin hipokampusta yaptıkları hasarla ilişkili mekanizmalar yapılan hayvan çalışmalarından öğrenilebilmektedir (23). Uzamış febril nöbet hikayesi ve fokal özellikteki febril nöbetler hipokampal sklerozun nedeni olarak suçlanmaktadır. Hipokampal sklerozlu hastalardaki retrospektif çalışmalarda,

olguların %30-50'sinde, cerrahi operasyon gerekenlerde ise %80'e kadar artan oranlarda, hayatın erken yıllarında geçirilmiş bir febril veya uzamış febril nöbet öyküsü bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da febril nöbetlerin %19.7'si komplike febril nöbet idi. Sodyum dengesindeki bozulmanın nöbet olmadan hipokampal hasarlanma ilişkisi özellikle hiponatreminin limbik sistemin hipokampusta antioksidan hasarlanmada ciddi artışa ve geri dönüşümsüz olarak apoptozise böylece hücre ölümüne neden olduğunu göstermişlerdir (24). Uzamış ve tekrarlayan febril nöbetle kognitif ve bilişsel olarak bu kadar önemli bir yapı olan hasarlanan hipokampusu korumanın gerektiğini deneysel bir çalışma ile veremesek de, bu çalışma ile febril nöbette bir tesadüf olmadığını düşündüğümüz hiponatreminin öneminin klinik olarak göstermek istedik. Sodyum dengesinin akut nöbetlerde sağlanması yani ılımlı hipernatremi yönünde olması koruyucudur. Komplike febril nöbet geçirenlerin sodyum değerleri, kontrol grubuna ve basit febril nöbet geçiren gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca <134.5 eşik değerine göre; komplike febril nöbet geçiren hastaların %64.8'inin serum sodyum düzeyi bu değerin altında idi. Ilımlı hiponatremi değerleri (132-133 mmol/L) olan hastaların nöbet sıklıkları, diğer sodyum düzeylerine göre nöbet sıklığındaki artışla orantılı idi. Sodyum dengesinde bozulmanın varlığında gelişen febril nöbetler hipokampal bölgede normonatremisi olan uzamış febril nöbeti olan çocuklardan veya sadece hiponatremi olan çocuklardan daha fazla hasarlanmaya neden olmaktadır. Bu nedenle biz, serum sodyum düzeyinin hücre ekstabilesine olan katkısından dolayı nöbet eşiğini düşürdüğünü ve bu yüzden hafif-ılımlı hiponatremik febril nöbetlerde akut dönemde idame dozdan sodyum desteğinin verilmesinin nöbet sıklığını azaltacağını ve hipokampal hasarlanmayı önlemede faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmamızda; febril nöbette sodyum değerlerinin anlamlı olarak düştüğünü, komplike febril nöbeti olan çocuklarda sodyum düşüklüğünün belirgin olduğunu ve nöbetin tekrarlamasında ana belirleyici risk faktörü olduğunu gösterdik.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. 5. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics. 2008;121(6):1281–6.
2. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. Pediatr Ann. 2013; 42(12):249-54
3. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr. 2008;167(1):17-27.
4. Sarnat HB, Scantlebury MH. Novel Inflammatory Neuropathology in Immature Brain: (1) Fetal Tuberous Sclerosis, (2) Febrile Seizures, (3) α -B-crystallin, and (4) Role of Astrocytes. Semin Pediatr Neurol. 2017 Aug;24(3):152-60.
5. Tuunanen, J., Lukasiuk, K., Halonen, T., Pitkänen, A. 1999. “Status epilepticus-induced neuronal damage in the rat amygdaloid complex: distribution, time-course and mechanisms”, Neuroscience, 94, 473-95.
6. Cansu, A., Serdaroğlu, A., Yüksel, D., Doğan, V., Ozkan, S., Hirfanoğlu, T., Senbil, N., Gücüyener, K., Soysal, S., Camurdan, A. Güner, Y.K. 2007. “Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls”, Seizure, 16, 338-44
7. Pasantes-Morales, H., Tuz, K. 2006. “Volume Changes in Neurons: Hyperexcitability and Neuronal Death”, Contrib Nephrol, 152, 221-40
8. Bhardwaj, A. 2006. “Neurological Impact of Vasopressin Dysregulation and Hyponatremi”, Ann Neurol, 59, 229–36
9. Anderson, R.J., Chung, H.M., Kluge, R., Schrier, R.W. 1985. “Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin”, Ann Intern Med., 102, 164-8.
10. Callahan, M.A., Do, H.T., Caplan, D.W., Yoon-Flannery, K. 2009. “Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study”, Postgrad Med, 121, 186-91
11. Saly, V., Andrew, R.D. 1993. “CA3 neuron excitation and epileptiform discharge are sensitive to osmolality”, J Neurophysiol, 69, 2200
12. Kim, J., Jung, Y. 2012. “Increased aquaporin-1 and Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 expression in choroid plexus leads to blood-cerebrospinal fluid barrier disruption and necrosis of hippocampal CA1 cells in acute rat models of hyponatremia”, J Neurosci Res, 90(7), 1437-44

13. Coras, R., Pauli, E., Li, J., Schwarz, M., Rössler, K., Buchfelder, M., Hamer, H., Stefan, H.B. 2014. “Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy”. *Brain*, 137,1945–57.
14. Navidhamidi, M., Ghasemi, M., Mehranfard, N. 2017. “Epilepsy-associated alterations in hippocampal excitability”, *Rev Neurosci*, 1, 28(3),307-34.
15. El-Hassar, L., Esclapez, M., Bernard, C. 2007. “Hyperexcitability of the CA1 hippocampal region during epileptogenesis”, *Epilepsia*, 48 (5), 131-9.
16. Zifman E, Alehan F, Menascu S, Har-Gil M, Miller P, Saygi S, Ozdemir B, Waternberg N. Clinical Characterization of Gastroenteritis-Related Seizures in Children: Impact of Fever and Serum Sodium Levels. *J Child Neurol*. 2011 Nov;26(11):1397-400
17. Y. Yigit, S. Yilmaz, A. Akdogan, H.C. Halhalli, A.E. Ozbek, E.G. Gencer. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017; 21: 554-9
18. Goksugur, S. B., Kabakus, N., Bekdas, M. & Demircioglu, F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile seizure types. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18, 3380–5
19. Ozaydin E, Arhan E, Cetinkaya B, Ozdel S, Değerliyurt A, Güven A, Köse G. Differences in iron deficiency anemia and mean platelet volume between children with simple and complex febrile seizures. *Seizure*. 2012;21(3):211-4.
20. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of Risk Factors Associated with First Episode Febrile Seizure. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:10-3
21. Liu Z, Li X, Zhang M, Huang X, Bai J, Pan Z, Lin X, Yu D, Zeng H, Wan R, Ye X. The role of Mean Platelet Volume/platelet count Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio on the risk of Febrile Seizure. *Sci Rep*. 2018;11;8:15123
22. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, Xu Y, MacFall J, Gomes WA, Moshé SL, Mathern GW, Pellock JM, Nordli DR Jr, Frank LM, Provenzale J, Shinnar RC, Epstein LG, Masur D, Litherland C, Sun S; FEBSTAT Study Team. , 2014, “Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. “, *Ann Neurol*. 75:178-85.
23. Navidhamidi, M., Ghasemi, M., Mehranfard, N. 2017. “Epilepsy-associated alterations in hippocampal excitability”, *Rev Neurosci*, 1, 28(3),307-34.
24. Baraban SC ve Schwartzkroin PA: 1998. “Effects of hyposmolar solutions on membrane current of hippocampal interneurons and mossy cells in vitro”. *J Neurophysiol*, 79, 1108

HEKİMLER DIŞ SÜRME DÖNEMİ SEMPTOMLARI İÇİN KEHRİBAR TAKI KULLANIMINI TAVSİYE EDİYOR MU?

Do The Physicians Recommend The Use of Amber Jewelry for Teething Symptoms?

Burcu Güçyetmez Topal¹(0000-0002-9932-9169), Sıdıka Beril Falay¹(0000-0003-2318-9398)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Son dönemlerde diş sürme dönemindeki şikayetlerin giderilmesinde kehribar takıların kullanımı özellikle sosyal medyanın da etkisiyle giderek artmaktadır. Pazarlayıcı firmalar tarafından, kehribarın analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliği olduğu ileri sürülmekte, bebeklerde kullanılması amacı ile kehribar takılar piyasaya sunulmaktadır. Çalışmamızda, kehribar kullanımı ile ilgili tıp ve diş hekimlerin tavsiyelerinin değerlendirilmesi ve bu konu ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma için, elektronik posta yoluyla gönderilmek üzere 10 soruluk bir anket formu hazırlanmıştır. Çalışmaya, bebeklerin diş sürme dönemindeki şikayetleri ile yakından ilişkili olan diş hekimleri, pedodontistler, pediatristler ve aile hekimleri dahil edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya, anket sorularını eksiksiz dolduran toplam 246 hekim (188 kadın, 58 erkek) dahil edilmiştir. Hekimlerin sadece %8,5'i diş sürme dönemindeki hastalarına kehribarı tavsiye ettiklerini bildirmişlerdir. Kehribarı, en fazla 20-30 yaş aralığındaki hekimlerin (%6,2) tavsiye ettiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Kehribarı, tıp hekimlerinin (%19,5) diş hekimlerine (%3,0) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla tavsiye ettiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bölüm olarak, aile hekimlerinin diğer hekimlere göre kehribarı daha fazla tavsiye ettikleri bulunmuştur($p<0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak, çalışmamızdaki hekimlerin büyük çoğunluğu diş sürme dönemindeki semptomlar için kehribarı tavsiye etmediğini bildirmiştir. Ebeveynlerin, bebeklerine geleneksel veya tamamlayıcı tıbbi yöntemler uygulamadan önce bu konuyla ilgilenen hekimlerin bilime dayalı tavsiyelerine başvurmaları, olası komplikasyonların önüne geçilebilmesi için önemlidir. Dolayısıyla, tüm sağlık çalışanlarının, kehribar takılar gibi etkinliği kanıtlanmamış, pazarlayıcı firmalar tarafından ebeveynlerin inançlarını suistimal eden, küçük çocuklarda kullanımı güvenli olmayan ürünler hakkında bilgi sahibi olmaları gerektiği ve bilimsel kanıta dayalı bilgileri yaymaktan sorumlu oldukları düşünülmektedir.

1 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı,
Afyonkarahisar, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Burcu Güçyetmez TOPAL:
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı,
Merkez/ Afyonkarahisar,- Türkiye,

E-mail:

dt.burcugucyetmez@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.12.2019

Kabul tarihi/Accepted: 12.02.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(1):63-73

Anahtar Kelimeler: Çocuk diş hekimliği, diş erüpsiyonu, kehribar

ABSTRACT

INTRODUCTION: Recently, the use of amber jewelery in the elimination of complaints during the period of tooth eruption has been increasing especially with the effect of social media. It is suggested that amber has analgesic, antipyretic and antiinflammatory properties and amber jewelery is offered to the market for use in infants. In this study, it was aimed to evaluate the recommendations of medical doctors and dentists related to the use of amber and to review the literature on this subject

MATERIALS and METHODS: A questionnaire consisting of 10 questions was prepared for the study. Dentists, pedodontists, pediatricians, and family physicians, who were closely associated with the complaints of infants during the period of teething, were included in the study.

RESULTS: A total of 246 physicians (188 females, 58 males) who completed the questionnaire completely were included in the study. Only 8.5% of the physicians reported that they recommended amber to their patients during teething period. The amber was recommended by physicians (6.2%) who were between 20-30 years old ($p < 0.05$). It was found that medical doctors (19.5%) recommended amber more commonly than dentists (3%) ($p < 0.05$). As a branch, it was found that family physicians recommended amber more than other physicians ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: As a result, the vast majority of the physicians in our study reported that they did not recommend amber for symptoms during the dental eruption period. It is important for parents to seek scientific advice from physicians before applying traditional or complementary medical methods to their babies, in order to avoid possible complications. As a result, it is believed that all health professionals should be aware of products that are not proven effective, such as amber, that abuse the parental beliefs by marketing firms, and that they are not safe to use in young children and are responsible for disseminating scientific evidence-based information.

Key words: Amber, pediatric dentistry, tooth eruption

GİRİŞ

Diş sürme dönemi, bir bebeğin büyüme ve gelişmesinin doğal bir parçası olan fizyolojik bir süreçtir. Ancak, özellikle ebeveynler tarafından, 3.-11. Aylar arasında başlayan, 18.-36. Aylar arasında kaybolan ateş, huysuzluk, ishal, kusma, tükürük salgısında artma, uykusuzluk, diş eti inflamasyonu, kulak kaşıntısı, ağız ülserasyonları ve deri döküntüleri gibi semptomların diş sürme dönemi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (1-4). Hekimlerin bu konudaki görüşleri ise ebeveynlerden bazı noktalarda ayrışmaktadır. Yapılan çalışmalarda, diş sürmesinin huzursuzluk, salya artışı, parmak emme, diş etini kaşıma, iştahsızlık ile ilişkili olduğu ancak, enfeksiyon, diyare, bronşit, ateş, döküntü, kasılmalar ve kulak kaşıntısı ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (4,5). Diş sürme dönemine bağlanan semptomlarla ilgili mevcut anlayışın, bu dönemde annenin pasif bağıışıklığının azalması ve bebeğin aktif bağıışıklığının oluşmasından dolayı bebeğin enfeksiyonlara yatkın hale gelmesiyle açıklamışlardır (6). Diş sürme dönemindeki rahatsızlıkları gidermek için geçmişten bu yana pek çok farmakolojik ve geleneksel yöntem başvurulmuştur. Farmakolojik olarak; topikal diş çıkarma jelleri, analjezikler ve antihistaminikler bu dönemde tercih edilen ilaçlardandır (3,7-9). Geleneksel yöntem olarak ise, soğutulmuş diş çıkarma halkalarının kullanımının, dondurulmuş emziklerin, soğuk uygulamanın, diş etlerine masaj yapmanın diş sürme döneminde bebeği rahatlattığı bildirilmiştir (3-10). Ayrıca günümüzde; kekik, sarımsak, adaçayı, papatya, karanfil gibi bitki ekstraktları, çay ağacı bazlı ve karanfil yağlı merhemler, akupunktur, aromaterapi ve kehribar kullanımı özellikle ebeveynler tarafından tercih edilmektedir (9,11).

Son dönemlerde ülkemizde, özellikle sosyal medyanın da etkisiyle diş sürme dönemindeki şikayetlerin giderilmesinde kehribar takıların popülaritesi artmaktadır (12). Kehribar (amber), kozalaklı ağaçların doğal reçinesinin fosilleşmiş hali olan organik bir taştır. Pazarlayıcı firmalar tarafından, kehribarın içerdiği süksinik asit sayesinde doğal bir ağrı kesici, ateş düşürücü ve antiinflamatuvar özelliği olduğu ileri sürülmekte, diş çıkarma dönemindeki bebeklerde kullanılması amacı ile kehribar takılar piyasaya sunulmaktadır. Günümüzde, bu takıların faydaları veya olası yan etkileri hakkında yeterli kanıt bulunmamasına ve hekimlerin bu konuda yayınlanmış herhangi bilimsel verilere dayalı bir tavsiyesi bulunmamasına rağmen, ebeveynler tarafından bebeklerde yaygın olarak kullanıldığı gözlemlenmektedir.

Çalışmamızda son dönem popülaritesi göz önüne alınarak, diş sürme dönemindeki semptomların giderilmesi için kehribar kullanımı ile ilgili özellikle küçük yaştaki çocuklarla ilgilenen tıp ve diş hekimlerin tavsiyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları ve bu konuda yapılmış önceki çalışmaların gözden geçirilmesi ile literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmanın etik kurul onayı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2019/201 sayılı karar). Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış olup, çalışmanın yapıldığı kurumdan ilgili etik kurul izinleri ve çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma için, elektronik posta yoluyla gönderilmek üzere 10 soruluk bir anket formu hazırlanmıştır. Ankete, sağlık çalışanlarının cinsiyeti (kadın,erkek), yaşı (20-30, 30-40, >40), çalıştıkları kurum, diş sürme dönemindeki şikayetler için ne kadar hasta muayene ettikleri (%1-10, %10-25, >%25), diş sürme döneminde karşılaştıkları semptomlar için uyguladıkları ve hastalarından olumlu geri bildirim aldıkları için tavsiye ettikleri farmakolojik tedaviler (analjezik ilaçlar, diş çıkarma jelleri), geleneksel tedaviler (Soğuk uygulama, masaj, çeşitli bitki ve ekstraktları) ve kehribar kullanımı gibi konular dahil edilmiştir. Çalışmaya, bebeklerin diş sürme dönemindeki şikayetleri ile yakından ilişkili olan diş hekimi, pedodontist (uzman veya uzmanlık eğitimi devam eden), pediatri (uzman veya uzmanlık eğitimi devam eden) ve aile hekimleri (pratisyen, uzman veya uzmanlık eğitimi devam eden) dahil edilmiştir.

Hazırlanan anket formu, elektronik posta yoluyla Türkiye'nin farklı bölgelerinden rastgele seçilmiş 500 sağlık çalışanına gönderilmiştir. Sağlık çalışanlarının elektronik postalarına kurumların internet sitelerinden veya meslek odalarından ulaşılmıştır.

Anket formlarını eksiksiz dolduran hekimlerin verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Hekimler; diş hekimi (diş hekimi, pedodonti uzmanlık eğitimi devam eden ve uzman pedodontist) veya tıp hekimi (pratisyen aile hekimi, aile hekimliği uzmanlık eğitimi devam eden ve uzman aile hekimi, pediatri uzmanlık eğitimi devam eden ve uzman pediatri) olarak ayrıca gruplandırılmıştır. Çalıştıkları kurumlar; 1. ve 2. basamak resmi sağlık kuruluşları (aile sağlığı merkezleri, ağız ve diş sağlığı merkezleri, halk sağlığı merkezleri, devlet hastaneleri vb.), 3. basamak resmi sağlık kuruluşları (eğitim ve araştırma hastaneleri, özel dal eğitim ve araştırma hastaneleri, üniversite hastaneleri) ve özel sağlık kuruluşları (özel klinik/hastane ve serbest muayenehane) olarak alt başlıklara göre gruplandırılmıştır.

İstatistiksel analizler IBM SPSS version 23 (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, 2015) yazılım paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler yüzde ve sayı olarak kaydedilmiş, çapraz tablo haline getirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ve $p<0,05$ anlamlılık seviyesine göre 'Ki kare testi' uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, 246 hekim (188 kadın, 58 erkek) dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hekimlerin anket sorularına verdikleri cevaplar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hekimlerin anket sorularına verdikleri cevaplar

		Hekim Sayısı n(%) (Toplam n=246)
CİNSİYET	Kadın	188 (%76,4)
	Erkek	58 (%23,6)
YAŞ	20-30 yaş	113 (%45,9)
	30-40 yaş	108(%43,9)
	>40 yaş	25(%10,2)
UZMANLIK	Pratisyen	170(%69,1)
	Uzman	76(%30,9)
BÖLÜM	Aile Hekimi	51(%20,7)
	Pediatrist	32 (%13)
	Diş Hekimi	91(%37)
	Pedodontist	72(%29,3)
ÇALIŞTIĞI KURUM	1. ve 2. Basamak	101(%41,1)
	3. Basamak	95(%38,6)
	Özel	50(%20,3)
GÖREV SÜRESİ	0-5. yıl	95(%38,6)
	5-10. yıl	94(%38,2)
	>10. yıl	57(%23,2)
HEKİMLERİN DİŞ SÜRME DÖNEMİNDEKİ ŞİKAYETLER İÇİN AYLIK ORTALAMA MUAYENE ETTİKLERİ HASTALARIN TOPLAM HASTALARA ORANI	Toplam hastaların %1-10’u	207 (%84,1)
	Toplam hastaların %10-25’i	24(%9,8)
	Toplam hastaların >%25’i	15(%6,1)
FARMAKOLOJİK YÖNTEMLERİ TAVSİYE EDENLER		173(%70,3)
GELENEKSEL YÖNTEMLERİ TAVSİYE EDENLER		237(%96,3)
KEHRİBAR KULLANIMINI TAVSİYE EDENLER		21(%8,5)

Hekimlerin %8,5'i diş sürme dönemindeki hastalarına kehribarı tavsiye ettiklerini, %91,5'i ise kehribarı tavsiye etmediklerini bildirmişlerdir. Kehribarı, kadın hekimlerin %9,6'sı, erkek hekimlerin ise %5,2'si hastalarına tavsiye ettiklerini belirtmiş, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hekimler yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında; 113 hekimin 20-30 yaş aralığında, 108 hekimin 30-40 yaş aralığında, 25 hekimin 40 yaş ve üzeri olduğu belirlenmiştir. Kehribarı, en fazla 20-30 yaş aralığındaki hekimlerin tavsiye ettiği tespit edilmiş (%6,2), diğer gruplar ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Hekimlere ne kadar süredir bu meslek grubunda çalıştıkları sorulmuş, 95 hekim 0-5 yıl, 94 hekim 5-10 yıl, 57 hekim ise 10 yıldan fazla olarak cevap vermişlerdir. Kehribarı en fazla, meslek hayatının 5-10. yılında olan hekimlerin (%18,1) tavsiye ettiği tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Çalışmaya, 164 diş hekimi ve 82 tıp hekimi dahil edilmiştir. Kehribarı, tıp hekimlerinin (%19,5) diş hekimlerine (%3,0) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla tavsiye ettiği bulunmuştur ($p<0,05$).

Pratisyen veya uzmanlık eğitimi devam eden 170 hekimin %6,5'i, 76 uzman hekimin ise %13,2'si kehribarı tavsiye ettiklerini bildirmiş, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hekimlerin bölümlerine göre dağılımları incelendiğinde, 51 aile hekiminin %27,5'i, 32 pediatristin %6,3'ü, 91 diş hekiminin % 4,4'ü, 72 pedodontistin % 1,4'ü kehribarı tavsiye ettiklerini bildirmişlerdir. Aile hekimlerinin diğer hekimlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kehribarı daha fazla tavsiye ettikleri bulunmuştur($p<0,05$).

Hekimler görev yaptıkları kuruma göre sınıflandırılmış, 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin (%16,8), diğer kurumlardaki hekimlere göre (sırasıyla %2,1, %4,0) kehribarı daha fazla tavsiye ettikleri bulunmuştur ($p<0,05$).

Pediatristlerin %21,9'unun, pedodontistlerin %18,0'inin, diş hekimlerinin %16,5'inin, aile hekimlerinin ise %7,8' inin muayene ettikleri hastaların aylık %10 ve daha fazlasını, diş sürme dönemi şikayetleri ile başvuran hastalar oluşturmaktadır ($p<0,05$). Kehribarı tavsiye eden hekimlerin tamamı, aylık baktıkları hastaların ortalama %1-10'unun diş sürme şikayeti nedeniyle başvurduğunu belirtmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hekimlerin %70,3'ü diş sürme döneminde farmakolojik yöntemleri tercih ettiklerini bildirmiş, bunların da %15,0'i analjezik ilaçları, %35,8'i diş çıkarma jellerini, %19,1'i ise her iki grup ilacı da tavsiye ettiklerini belirtmişlerdir. Kehribarı tavsiye eden hekimlerin %76,2'si diş sürme dönemindeki hastalarında farmakolojik yöntemleri de tercih ettiklerini bildirmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen hekimlerin %96,3'ü diş sürme döneminde geleneksel yöntemleri tercih ettiklerini bildirmiştir. Kehribarı tavsiye eden hekimlerin %33,3'ü dişeti bölgesine soğuk uygulanmasını, %90,5'i diş fırçası veya sert sebze/meyveler ile dişetine masaj yapılmasını, %19,1'i

sarımsak/soğanı, %9,5'i karanfil yağını, %4,8'i karadut özünü ve %4,8'i papatya ekstresini de tavsiye ettiklerini belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Diş sürme döneminde geleneksel uygulamalar geçmişten bu yana ebeveynler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Günümüzde ebeveynlerin birçoğu bebeklerin diş sürme dönemindeki semptomlarının geleneksel yöntemlerle çözümü için bir bilgi kaynağı olarak internete ve özellikle sosyal medyaya başvurmaktadır. Özellikle sosyal medyadaki reklamların etkisi ve doğal yaşama yönelik propogandaların sonucu, ülkemizde son yıllarda ebeveynler homeopatik yöntemlere yönelmiş, diş sürme dönemindeki şikayetler için de kehribar takıların popülaritesi artmıştır. Yapılan çalışmalarda, gelişmiş ülkelerde kehribar kolyelerin popülaritesinin 2009-2014 yılları arasında en yüksek değerde olduğu, Türkiye'nin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde ise 2017-2018 yılları arasında en yüksek değere ulaştığı rapor edilmiştir (1,12).

Kehribar takıların pazarlama politikası olarak özellikle süksinik asit içeriği üzerinde durulmakta; bu takıların immünostimülan ve analjezik etkisi olduğu, süksinik asitin ciltten kolayca emildiği ve kan dolaşımına katıldığı öne sürülmektedir. Ancak, bu konuda yapılan çalışmalarda bu iddiaları destekleyen herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Bu iddiaların aksine araştırmacılar, kehribarın %3-8 oranında süksinik asit içerdiğini ancak, bu süksinik asitin çoğunun ester bağları vasıtasıyla diğer bileşiklerin hidroksil grubuna bağlı olduğunu bildirmiştir (13-15).

Ayrıca, Nissen ve ark. (2019) kehribar boncuklardan salınan süksinik asit miktarını infrared spektroskopi cihazı ile ölçmüş, araştırmacılar laboratuvar koşullarında insan derisi ile ilgili ortam koşulları sağlandığında oktanol veya salin (37 C derece, Ph 5,5) içerisinde süksinik asit salınımına rastlamadıklarını belirtmiştir (16).

Kehribarın bazı inflamatuvar sitokinler üzerindeki antiinflamatuvar etkileri de araştırılmış, makrofajların süksinik asit ile tedavisinin, herhangi bir inflamatuvar sitokin salınımını azaltmadığı bulunmuştur (16). Bununla birlikte, inflamatuvar sitokinler üzerinde süksinik asitin etkisinin olabilmesi için çok yüksek konsantrasyonlarının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (17,18). Ancak, yüksek konsantrasyondaki süksinik asitin (10-30Mm) özellikle nötrofillerin fonksiyonunu azalttığı bulunmuş, nötrofillerin motilitesini ve fagositik fonksiyonunu inhibe ettiği ve immunsupresif etkisinin sonucu olarak artmış bakteriyel enfeksiyona yol açtığı bildirilmiştir (19). Bu sonuç, pazarlayıcı firmaların kehribar takıların immun sistemi uyarıcı etkisi olduğu iddialarıyla tamamen çelişmektedir.

Kehribar kullanımının diş sürme döneminde bilimsel olarak kanıtlanabilen hiçbir yararı olmamasının yanı sıra, literatürde zararlarına ilişkin çalışmalar da yer almaktadır. Cox ve ark., (2017) 4 aylık bir bebeğin yüzünde kehribar kolye kullanımı sonucu oluşan yaygın peteşiler olduğunu rapor etmişlerdir (20). Ayrıca dermatoloji bölümündeki bir çalışmada, kehribar kolyelerin üzerinde çok sayıda koagülaz

negatif stafilokok kolonizasyonları tespit edilmiş, saprofit olan bu bakterilerin çeşitli koşullarda patojen olabileceği konusunda uyarıda bulunulmuştur (21). Soudek ve ark. (2018), bu tarz kolyelerin mekaniklerini incelemiş ve klipslerinin kolayca serbest kalmadığını ve bu durumun boğulma riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (22). Literatürde, kolye takılması sonucu ölen ya da ciddi boğulma kazaları yaşayan çocukların vaka raporları yayınlanmıştır (20,23-26). Kanada Pediatri Derneği ve Amerikan Pediatri Akademisi olası riskleri göz önünde bulundurarak, ebeveynlerin özellikle 4 yaş altı çocuklarda boncuklu kolyelerden uzak durmalarını tavsiye etmektedir (27).

Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada, ebeveynlerin diş sürme döneminde kullanılan kolyelere bakış açısı değerlendirilmiştir. Ebeveynlerin özellikle analjezik etkisi için bu kolyeleri bebeklerinde yaygın şekilde kullandığı ve hiçbirisinin kehribar takıların olası risklerinin tamamını bilmediği belirtilmiştir (21). Ebeveynlere yönelik yapılan çalışmaların sonuçları, diş sürme döneminde kullanılan takılar konusunda daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını desteklemiştir.

Kehribar takıların yaygın kullanımı sağlık çalışanlarının bu takılarla sıklıkla karşılaşmasına ve ebeveynlerden bu konuya yönelik sorular almalarına neden olmaktadır. Kanada'da sağlık çalışanları ile yapılan bir anket çalışmasında katılımcıların % 91' i diş sürme döneminde kullanılan kolyeler ile ilişkili boğulma gibi risklerin farkında olduğunu belirtmiştir. Pediatristlerin %69'u son bir yılda diş sürme dönemi için takı takan bir bebek gördüğünü, % 13'ü aileler tarafından bu takıların kullanımına ilişkin sorularla karşılaştığını, %59'u ise ilgili riskleri ailelerle tartıştıklarını bildirmiştir (28). Bazı araştırmacılar, ebeveynleri boğulma gibi olası riskler hakkında bilgilendirmelerinin ardından, ailelerin bu kolyeleri kullanmaya devam ettiklerini bildirmişler, bu durumu ebeveynlerin çocuklarının ağrı hissettiğini görmektense olası riskleri göze almaları ile ilişkilendirmişlerdir (29).

Kehribar takıların ülkemizde de ebeveynler tarafından artan popülaritesi göz önüne alınarak, çalışmamızda özellikle küçük çocuklarla ilgilenen hekimlerin kehribar takılar konusundaki tavsiyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmamıza katılan hekimlerin sadece %8,5'i diş sürme dönemindeki hastalarının ebeveynlerinden kehribar kullanımı ile ilgili olumlu geri bildirim aldıklarını ve diş sürme dönemindeki hastalarına kehribarı tavsiye ettiklerini bildirmiştir.

Çalışmamızda, kehribarı tavsiye eden hekimlerin çoğunluğunun 20-30 yaş aralığında olduğu bulunmuştur. Bu durumun gençlerde sosyal medya kullanımının daha fazla olması ile dolayısıyla, kehribar ile ilgili popüler içeriklerle daha sık temasta bulunmasıyla alakalı olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda kehribarı tavsiye eden hekimlerin büyük çoğunluğunun mesleğinin 5-10. yılı arasında olduğu bulunmuş, meslekteki yılı fazla olan hekimlerin tecrübe ve bilgi birikimin daha fazla olması, uyguladıkları tedavilerin hastalarca geribildirimlerinin daha uzun süredir gözlemleniyor olması ile ilişkili olabileceği de düşünülmüştür.

Çalışmamızda kehribarı tıp hekimlerinin %19,5'i tavsiye ederken, diş hekimlerinin %3'ünün tavsiye ettiği bulunmuştur. Diş hekimlerinin kehribarı daha az tavsiye etmesi; diş hekimlerinin tıp hekimlerine göre diş sürme dönemi semptomları ve tedavisiyle daha sık ilgilenmek durumunda olması veya bu

konuda daha yoğun bir eğitim alması ile ilişkilendirilebilir. Kehribarın hekimler arasında en fazla aile hekimlerince tavsiye edildiği bulunmuştur. Bu sonuç, çalışmamıza dahil edilen pediatrist ve pedodontistlere kıyasla aile hekimlerinin çocuk hasta ile karşılaşma miktarının kısıtlı olması ve diş hekimlerine kıyasla ağız ve diş sağlığına yönelik sıkıntılarla daha nadir karşılaşmalarına bağlanabilir.

Çalışmamızda 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin, 3. basamak sağlık kuruluşlarına göre kehribarı daha fazla tavsiye ettikleri bulunmuştur. 3. basamak sağlık kuruluşlarında (eğitim ve araştırma hastaneleri, özel dal eğitim ve araştırma hastaneleri, üniversite hastaneleri) sağlık hizmetinin yanı sıra eğitim verilmesi ve akademik çalışmaların yoğun olarak yapılmasına bağlı olarak güncel literatürün daha yakından takip edilmesinin bu sonuca neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu; hazırlanan anketin elektronik posta yoluyla internet üzerinden hekimlere gönderilmesinden dolayı, anketi eksiksiz doldurarak geri dönüş yapan hekimlerin az olması ve bu durumdan ötürü gruplar arası homojenitenin bozulmasıdır. İleride bu konuda daha fazla sayıda sağlık çalışanı ve/veya ebeveyn ile yapılacak çalışmaların sonuçlarının kehribar takılar konusundaki şüphelerin sonuçlanmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmamızdaki hekimlerin büyük çoğunluğu diş sürme dönemindeki semptomlar için kehribarı tavsiye etmediğini bildirmiştir. Ebeveynlerin, bebeklerine geleneksel veya tamamlayıcı tıbbi yöntemler uygulamadan önce bu konuyla ilgilenen hekimlerin bilime dayalı tavsiyelerine başvurmaları, olası komplikasyonların önüne geçilebilmesi için önemlidir. Dolayısıyla, tüm sağlık çalışanlarının, kehribar takılar gibi etkinliği kanıtlanmamış, pazarlayıcı firmalar tarafından ebeveynlerin inançlarını suistimal eden, küçük çocuklarda kullanımı güvenli olmayan ürünler hakkında bilgi sahibi olmaları gerektiği ve bilimsel kanıta dayalı bilgileri yaymaktan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Hem meslek içi hem de halka yönelik eğitimlere ağırlık verilmeli, hekimler rutin sağlık kontrollerinde diş sürme döneminde kullanılan ürünlerin potansiyel riskleri hakkında ebeveynlere bilgi vermeli ve uygulanabilecek alternatif yöntemler konusunda yol göstermelidir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Wake M, Hesketh K, Allen M. Parents beliefs about infant teething: a survey of Australian parents. J Paediatr Child Health 1999;35:446–9.
2. Çelen R, Taş Arslan F. Bebeklerde diş çıkarma süreci ve bu süreçte karşılaşılan sorunlara yönelik uygulamalar. Güncel Pediatri 2018;16:181-6.
3. Bhavneet K. Awareness of parents towards teething. Bangladesh J Med Sci 2012;11:40-3.
4. Tasanen A. General and local effects of the eruption of deciduous teeth. Ann Paediatr Fenn 1968;14:1–40.
5. Markman L. Teething: facts and fiction. Pediatr Rev 2009;30:59-64.
6. Wray D. The torment of teething. Br Dent J 1990;169:7.
7. McIntyre G. Teething troubles? Br Dent J 2002;192:251-5.
8. Ashley MP. It's only teething... a report of the myths and modern approaches to teething. Br Dent J 2001;191:4-8.
9. Tsang AK. Teething, teething pain and teething remedies. SADJ 2010;12:48-61.
10. Meer Z, Meer A. Teething trouble and its management in children. Int J Dent Clin 2011;3:75-7.
11. Gürsoy OV, Gürsoy UK. Anadolu'da diş ve dişeti ile ilgili hastalıkların tedavisinde halk arasında yaygın olarak kullanılan bitkiler, kullanım şekilleri ve bitkisel özellikleri. Cumhuriyet Dent J 2004;7:64-7.
12. Strieder AP, Aguirre PE, Lotto M, Cruvinel AF, Cruvinel T. Digital behavior surveillance for monitoring the interests of Google users in amber necklace in different countries. Int J Paediatr Dent 2019;29:603–14.
13. Bogdasarov MA. Mineralogy of fossil resins in northern Eurasia. Geol Ore Deposit 2007;47:630–7.
14. Tonidandel L, Ragazzi E, Traldi P. Mass spectrometry in the characterization of ambers. II. Free succinic acid in fossil resins of different origin. Rapid Commun 2009;23:403-8.
15. Stout EC, Beck CW, Kosmowska-Ceranowicz B. Gedanite and gedano-succinite. In: Anderson KB, Crelling JC, eds. Amber, Resinite, and fossil resins. 1st ed. American Chemical Society; 1995.p.1212.

16. Nissen MD, Lau ET, Cabot PJ, Steadman KJ. Baltic amber teething necklaces: could succinic acid leaching from beads provide anti-inflammatory effects? *BMC Complement Altern Med* 2019;19:162.
17. Shapira J, Berenstein-Ajzman G, Engelhard D, Cahan S, Kalickman I, Barak V. Cytokine levels in gingival crevicular fluid of erupting primary teeth correlated with systemic disturbances accompanying teething. *Pediatr Dent* 2003;25:441–8
18. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha. *Nature* 2013;496:238–42.
19. Rotstein OD, Pruett TL, Fiegel VD, Nelson RD, Simmons RL. Succinic acid, a metabolic by-product of *Bacteroides* species, inhibits polymorphonuclear leukocyte function. *Infect Immun* 1985;48:402–8.
20. Cox C, Petrie N, Hurley KF. Infant strangulation from an amber teething necklace. *CJEM* 2017;19:400-3.
21. Machet P, Lanotte P, Giraudeau B, Leperlier M, Tavernier E, Maruani A. Amber necklaces: reasons for use and awareness of risk associated with bacterial colonisation. *Eur J Dermatol* 2016;26:580-5.
22. Soudek L, McLaughlin R. Fad over fatality? The hazards of amber teething necklaces. *J Paediatr Child Health* 2018;23:106–10.
23. Zigon G, Gregori D, Corradetti R. Child mortality due to suffocation in Europe (1980-1995): A review of official data. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26:154-61.
24. Tarrago SB. Prevention of choking, strangulation, and suffocation in childhood. *WMJ* 2000;99:43-6.
25. Chin N, Berns SD. Near-hanging caused by a toy necklace. *Ann Emerg Med* 1995;26:522-5.
26. Feldmann KW, Simms RJ. Strangulation in childhood: epidemiology and clinical course. *Pediatrics* 1980;65:1079-85.
27. Cyr C. Canadian Pediatric Society, Injury Prevention Committee. Preventing choking and suffocation in children. *J Paediatr Child Health* 2012;17:91–2.
28. Abdulsatar F, Matsui D, Miller M, Taheri S. Teething necklaces and bracelets pose significant danger to infants and toddlers. *J Paediatr Child Health* 2018;24:132-3.
- 29.** Taillefer A, Casasoprana A, Cascarigny F, Claudet I. Infants wearing teething necklaces. *Archives de pédiatrie* 2012;19:1058-64.

HEMOFİLİDE PROBLEM DAVRANIŞLAR VE AŞIRI KORUYUCU ANNELİK TUTUMLARI

Problem Behaviours and over Protective Maternal Attitudes in Hemophilia

Melike Sezgin Evim¹(0000-0002-4792-269X), Arzu Çırpan Kantarcıoğlu¹
(0000-0002-3425-7360)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Hemofili, çocuğun psiko-sosyal gelişimini ve annelerin duygu durumu ile çocuğa karşı tutumlarını olumsuz etkilemesi beklenen kronik hastalıklardandır. Bu çalışmanın amacı, ağır hemofili tanısıyla izlenen ergen ve annesinin psikolojik problemlerini incelemek ve annenin duygu durumu ile aşırı koruyucu tutumlarının ergenin davranışları üzerindeki etkisini incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma grubu 19 ağır hemofili A ve B hastası olan erkek ergen (11-16 yaş arası) ve annelerinden oluşmaktadır. 22 gönüllü sağlık personeli anne ve oğulları (11-16 yaş arası) çalışmaya kontrol grubu olarak alınmıştır. Veriler hem anne hem de ergenlerden tek oturumda psikometrik araçlarla toplanmıştır.

BULGULAR: Hemofili ile anksiyete, depresyon ve karşıt olma-karşıt gelme davranışları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Annenin aşırı koruyucu tutumları ile ergenlerin anksiyete, depresyon, karşıt olma-karşıt gelme davranışları ve annenin depresyon puanları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Her iki grubun toplam puanları karşılaştırıldığında, annelerin depresyon puanları ve aşırı koruyucu tutumları çalışma grubunda anlamlı olarak fazladır. Ergenlerin ise karşıt olma karşıt gelme, depresyon ve anksiyete puanları çalışma grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hemofili tanısı almış ergen ve annelerinde problem davranışların azaltılması için bazı önerilerde bulunulmuştur. İlk olarak anne, hastalık, tedavi ve aşırı koruyucu tutumları ile bilgilendirilmeli, sorumluluklarını paylaşmalıdır. Aile ve hasta çocuk, hemofili risklerini göz önünde bulundurarak, yapılabilecekler odaklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hemofili, ergen, psikolojik problemler, aşırı koruma, duygu durum

1 Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk
Hematoloji Bilim Dalı, Bursa,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Melike Sezgin EVİM: Bursa Uludağ
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Nilüfer / Bursa - Türkiye,

E-mail: melikevim@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 03.02.2020

Kabul tarihi/Accepted: 18.03.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):74-84

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hemophilia is expected to adversely affect the child's psycho-social development and mothers' mood and attitudes toward the ill children. The aim of the study was to investigate the psychological problems of both mother and adolescent and to found out if there was a relationship between mother's mood, overprotection and adolescents' problem behaviors.

MATERIALS and METHODS: The study group consisted of 19 male adolescents with severe Hemophilia A and B (between 11-16 years) and their mothers. 22 volunteer medical staff mothers and their sons (between 11-16 years) enrolled in the study as a control group. Data were collected from both mother and son with self-rated psychometric tools in one session.

RESULTS: There were positive correlation between diagnosed hemophilia and anxiety, depression and oppositional and defiant behavior. Over-protective behavior of mother and sons' anxiety, depression, oppositional and defiant behavior, and mothers' depression were positively correlated. When comparing the both group's total score, mother's depression, over-protective attitudes, were found significantly different. And adolescents' oppositional and defiant behavior, depression and anxiety score were found significantly different between groups.

CONCLUSIONS: Some suggestions were made in order to decrease the problematic behaviour in both hemophilic adolescents and their mothers. Mothers should be informed about the disease, treatment and their overprotective attitudes and mothers must be supported to share responsibilities in care of hemophilic children. The family and the hemophiliac child should focus on what can be done, taking into account the risks of hemophilia.

Key words: hemophiliac, adolescent, psychological problems, over-protection, mood disorders

GİRİŞ

Ebeveynlerin, kronik hastalığı olan bebeklerinin olması, bir aile olarak karşılaşılabilecekleri en zor problemlerden biridir. Özellikle doğum öncesinde hastalığın tanısının konulmadığı/bilinmediği durumlarda ebeveynler zihinsel, duygusal ve ekonomik olarak hazırlanma şansına sahip olmamaktadırlar. Bu durum gelecekte bir aile olarak karşılaşılabilecekleri problemleri de arttırabilmektedir (1).

Bu hastalıklardan biride hemofilidir. Hemofili, kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan Faktör VIII ve IX'un (kan pıhtılaşma faktörleri) kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan, genetik geçiş gösteren kadınların taşıyıcı, erkeklerin hasta olduğu kronik bir hastalıktır (2). Her ne kadar 1970'lerde sonra, faktör VIII ve IX konsantrelerinin tedavide kullanılmaya başlamasıyla birlikte, kontrol edilebilir bir hastalık haline gelse de çocukta ani ve öngörülemez zamanlarda meydana gelen kanamalar ailenin günlük yaşantısını oldukça kısıtlamaktadır (3).

Ebeveynler, fiziksel çevreyi, düşme ve çarpmayı en aza indirgeyecek biçimde düzenler, sosyal etkinliklerden en az hareket içerenleri seçerler ve birçoğuna da katılmazlar. Tedavilerinin yapılabilirdiği hastanelerden çok uzaklaşmak istemezler. Genelde anneler iş hayatına katılmaz, çocuğu yanlarından ayırmaz. Sonuçta normal aile yaşantısı da bu hastalık ve tedavisinden oldukça etkilenir (4).

Hemofili tanısı alan bir çocuk ise, düşme, çarpma ya da nedensiz ve zamansız kanama olasılığı nedeniyle devamlı kontrol edilen, gözlenen ve ciddi olarak kısıtlanan bir çocuktur. Hemen hemen hiçbir sportif etkinliğe katılmasına izin verilmez, arkadaşlarıyla zaman geçirmesi sınırlanır ve oyunları kısıtlanır (5). Erken dönemde meydana gelen bu tür yaşam deneyimleri, çocuğun çevreyi keşfetme, kas becerilerinin gelişmesi, yeni ve zor olanı denemesi, problem çözme becerilerinin ve kendine güvenin gelişmesi ve sosyal ortamlara girebilmesi gibi birçok gelişimsel alanda sorunlara neden olabilmektedir.

Daha önce yapılan bir çalışmada, hemofili tanısı almış çocukların annelerinin başka kronik ya da ciddi rahatsızlığı olan çocukların annelerine göre, bu koruma ve kollamayı, aşırı koruyuculuk (çocuğun gelişimsel düzeyine uymayan biçimde, korunmasının, bakımının ve yakınlığının aşırıya kaçılması) düzeyine taşıdıkları ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde duygu durum problemleri yaşadıkları gözlenmiştir (6). Annenin duygulanımının ve tutumlarının çocuğun davranışları üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu bilinmektedir (7). Dolayısı ile bu çalışmada, hemofili tanısı ile izlenen ergenlerin annelerinin aşırı koruyucu tutumlarının ve duygu durumunun, çocuğun duygulanımı ve davranışları üzerinde nasıl bir etkisi olabileceği incelenmiştir. Bu çalışma aşırı koruyucu ebeveyn tutumları ile hemofili ergenlerin anormal davranış ilişkisini inceleyen ve bilindiği kadarı ile literatürdeki ilk çalışmadır.

MATERYAL ve METOT

Katılımcılar: Bu çalışmaya hastanemizde tedavi gören 14 ağır hemofili A (Faktör VIII eksikliği) ve 5 ağır hemofili B (Faktör IX eksikliği) hastası olan toplam 19 ergen (11-16 yaşlar) ile anneleri dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı yaşlarda erkek çocuğu (11-16 yaşlar) olan 22 sağlık çalışanı anne alınmıştır. Veriler, hem anneler hem de ergenlerden psikolog odasında tek seferde toplanmıştır. Katılımcılara ait demografik özellikler tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

	N	Yaş	Eğitim	İş	Hemofili Tipi
Çalışma Grubu					
Anne	19	36,63 (36-45 yaşlar)	İlkokul (n=9, 42,10%) Lise (n=7, 36,84%) Üniversite (n=3, 15,7%)	Çalışıyor (n=10, 52,96%) Çalışmıyor (n=9, 47,37%)	
Ergen	19	13,26 (11-16 yaşlar)	İlkokul (n=12, 63,16%) Lise (n=7, 36,84%)		Hemofili A (n=14, 73,68%) Hemofili B (n=5, 26,32%)
Kontrol Grubu					
Anne	22	36,65 (36-45 yaşlar)	Lise (n=19, 86,37%) Üniversite (n=3, 13,63%)	Çalışıyor (n=22, 100%)	-
Ergen	22	13,72 (11-16 yaşlar)	İlkokul (n=14, 63,63%) Lise (n=8, 36,36%)		

Gereçler: Anneler, Kısa Semptom Envanteri (KSE), Aile Hayatı ve Çocuk Yetiştirme Tutumu Ölçeği (PARI) ve Turgay DSM IV Temelli Yıkıcı Davranım Bozuklukları Ölçeğini doldurmuşlardır. Ergenler ise Kovaks Depresyon Ölçeği ile Çocuklar için Anksiyete Ölçeğini doldurmuşlardır.

KSE: 53 maddeli ve 5’li likert tipi bir ölçektir. Psikolojik stres ve psikiyatrik bozuklukları değerlendirmektedir. Alt ölçekleri, somatizasyon, depresyon, anksiyete, hostalite ve olumsuz kendilik algısını değerlendirmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Şahin ve Durak (8) tarafından yapılmıştır.

PARI; Aile hayatı ve çocuk yetiştirme tutumunu ölçmek için Schafer ve Bell’in geliştirdiği, Compte, Compte ve Özer tarafından (9) Türkçe ’ye uyarlaması yapılmış olan Parental Attitude Research

Instrument (PARI) kullanılmıştır PARI dört alt ölçekten oluşmuştur; Aşırı koruyuculuk (16 madde), demokratik ve eşitlik (9 madde), annenin ev kadınlığını reddetmesi (13 madde) ve karı-koca geçimsizliği (6 madde) olmak üzere 44 maddeden oluşmaktadır. 4'lü likert tipi bir ölçektir. Ölçeği anne doldurmaktadır. Bu çalışmada yalnızca aşırı koruyuculuk alt ölçeği kullanılmıştır.

Turgay DSM IV temelli Yıkıcı Davranım Bozuklukları Ölçeği: Çocuk ve ergenlerde yıkıcı davranım bozukluklarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. 41 maddeli ve 4'lü likert tipi bir ölçektir. Dikkatsizlik, hiperaktivite/dürtüsellik, karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu (KOKG) ve davranım bozukluğunu değerlendirmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Ercan ve ark. (10) tarafından yapılmıştır.

Kovaks Depresyon Ölçeği: 27 maddeli bir ölçektir. Her bir madde 3 seçenekten oluşmakta ve bir maddenin seçilmesi istenmektedir. Depresyon, istem dışı fonksiyonlar, kendilik-değerlendirmesi ve kişiler arası davranışları değerlendirir. Alt ölçeklerin toplamı depresyon düzeyini belirler. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Öy (11) tarafından yapılmıştır.

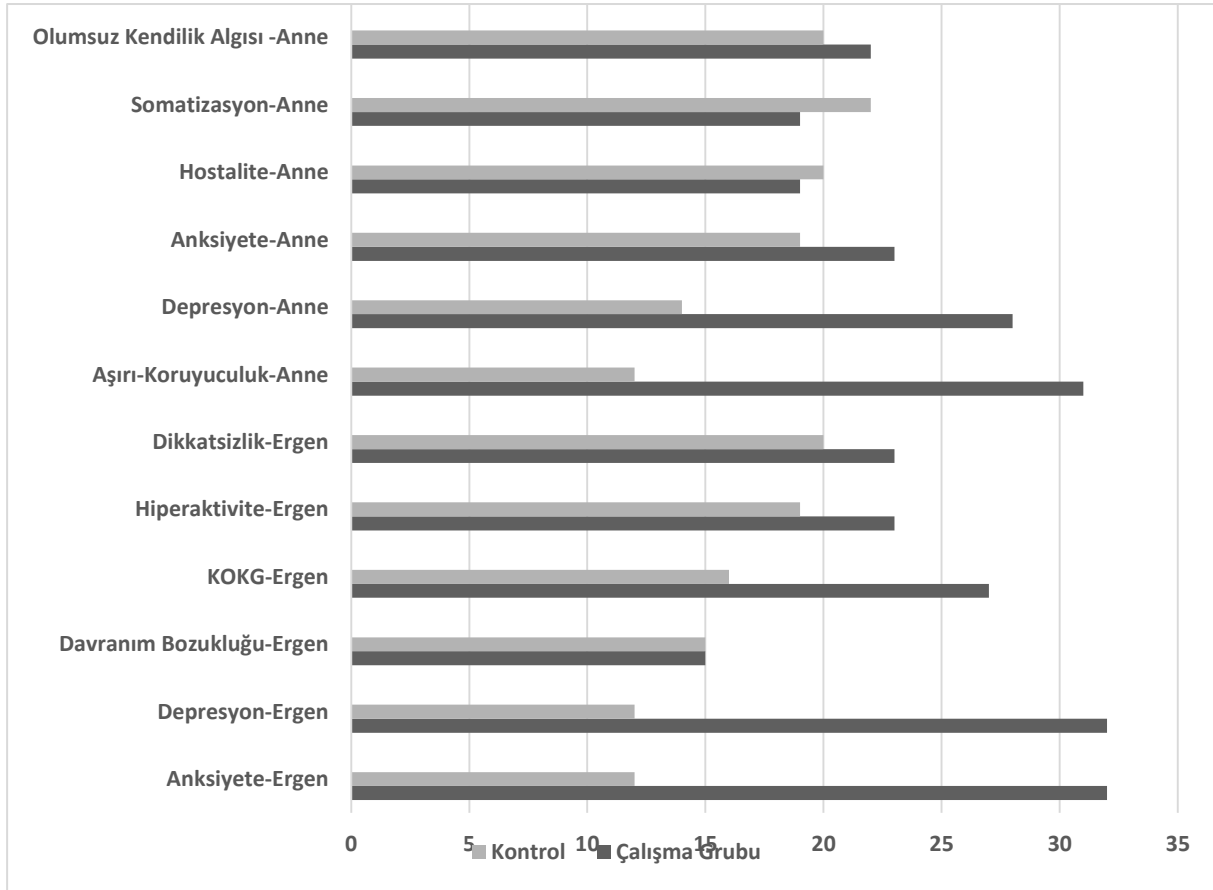
Çocuklar İçin Anksiyete Ölçeği: 41 maddeli ve 3'lü likert tipi bir ölçektir. Somatik, genelleştirilmiş, ayrılma, okul ve sosyal anksiyeteleri değerlendirerek toplam bir anksiyete düzeyi belirler. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Karaceylan Çakmakçı (12) tarafından yapılmıştır.

Bu çalışmanın, Helsinki Bildirgesine uygunluğu, UÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (2019-5/18) onaylanmıştır. Hem çalışma hem de kontrol grubundan katılımcılardan çalışmaya katılmak istediklerine dair onam formu alınmıştır.

Veri Analizleri: Verilerin normal dağılmadığı ve varyansların homojen olmadığı gözlemlendiğinden parametrik olmayan analiz yöntemleri (Spearman Korelasyon, ve Mann Whitney U) kullanılmıştır. Veriler SPSS 22 00 programıyla analiz edilmiştir. Değerler $p \leq .05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Verilerden elde edilen toplam puanlar incelendiğinde, çalışma grubu annelerinin, aşırı koruyuculuk, olumsuz kendilik-algısı, somatizasyon, hostalite, anksiyete ve depresyon düzeylerinin kontrol grubu annelerinden yüksek olduğu gözlenmiştir (somatizasyon ve hostalite alt testlerinde düşük puan olumsuz yorumlanmaktadır). Çalışma grubu ergenlerinde, dikkatsizlik, hiperaktivite/dürtüsellik, karşıt olma-karşıt gelme, davranım bozukluğu, depresyon ve anksiyete düzeyleri kontrol grubu ergenlerine göre yüksektir. Toplam puanlar şekil 1 de gösterilmiştir.



KOKG (Karşıt olma-Karşıt Gelme)

Şekil 1. Katılımcıların değişkenlerden aldıkları ortalama puanlar

Çalışmanın değişkenleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Sonuçlara göre hemofili tanısı ile anksiyete ($r=0,86$; $p\leq 0,01$), depresyon ($r=0,85$; $p\leq 0,01$) ve karşıt olma-karşıt gelme ($r=0,74$; $p\leq 0,01$) arasında olumlu bir ilişki vardır. Aynı zamanda, annenin aşırı koruyucu tutumları ile ergenlerin anksiyete ($r=0,64$; $p\leq 0,01$), depresyon ($r=0,64$; $p\leq 0,01$), karşıt olma- karşıt gelme ($r=0,52$; $p\leq 0,01$) ve annenin depresyon ($r=0,58$; $p\leq 0,01$) puanları arasında olumlu bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen veriler Mann-Whitney U analizi ile karşılaştırıldığında ise annelerin depresyon ($Z=-3,88$; sig., 0,00; $p\leq 0,001$) aşırı koruyuculuk ($Z=-5,02$; sig., 0,00; $p\leq 0,001$) puanları anlamlı olarak farklıdır. Bir başka deyişle, çalışma grubu annelerinin depresyon ve aşırı koruyuculuk düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Ergenlerin karşıt olma-karşıt gelme, ($Z=-,95$; sig., 0,00; $p\leq 0,001$) depresyon ($Z=-5,40$; sig., 0,00; $p\leq 0,001$) ve anksiyete puanları da ($Z=-5,47$, sig., 0,00; $p\leq 0,001$) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Diğer bir deyişle, çalışma grubu ergenlerinin, karşıt olma- karşıt gelme, depresyon ve anksiyete düzeyleri anlamlı olarak yüksektir. Sonuçlar tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grupların Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

	Ank.Erg	Dep.Erg	DB.	KOKG	HPR.	Dikk.	AKO	DepA	Ank.A.	HostA.	SomA.	OlszA.
Mann Whitney U	0,50	4,00	184,00	97,00	158,50	179,00	17,50	61,00	165,00	182,50	175,50	182,50
Wilcoxin W	253,50	257,00	437,00	350,00	411,50	432,00	270,50	314,00	418,00	372,50	365,50	372,50
Z	-5,47	-5,40	-1,07	-2,95	-1,33	-0,79	-5,02	-3,88	-1,15	-0,70	-0,88	-0,70
Asymp. Sig. (2- uçlu)	0,00*	0,00*	0,29	0,00*	0,18	0,43	0,00*	0,00*	0,25	0,49	0,38	0,49

*p ≤ 0.001

Ank.Erg; anksiyete-ergen, Dep.Erg; depresyon-ergen, DB; davranım bozukluğu-ergen, KOKG;karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu-ergen, HPR; hiperaktivite-ergen, Dikk.; dikkatsizlik-ergen, AKO; aşırı-koruyuculuk-ergen, Dep.A; depresyon-anne, Ank.A; anksiyete-anne, Host.A; hostalite-anne, SomA.; somatizasyon-anne, Olsz.A; olumsuz benlik-anne

TARTIŞMA

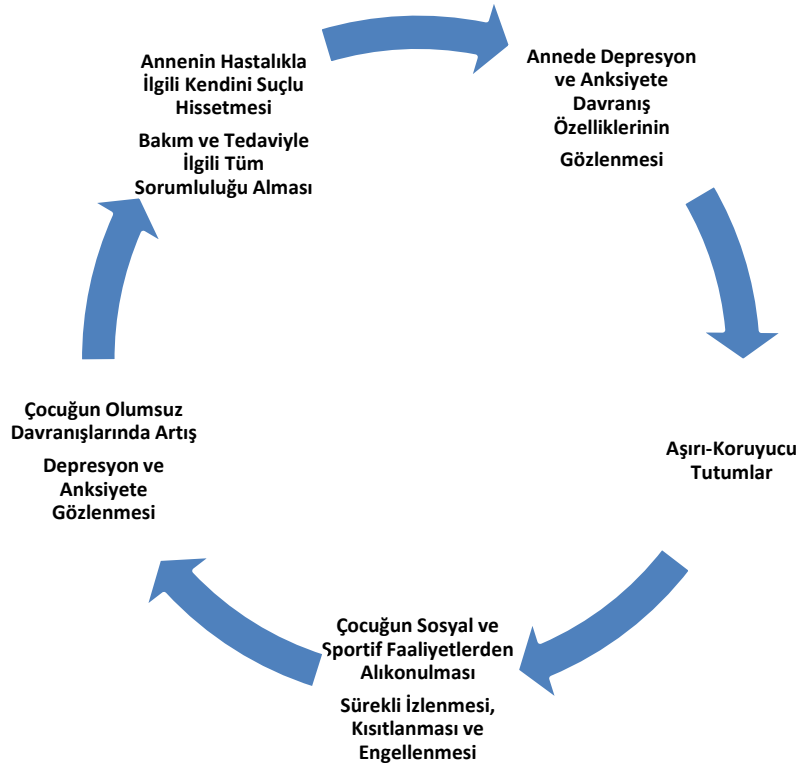
Aile hayatını olumsuz olarak etkileyebilecek durumların başında, kronik ve/veya ciddi bir hastalığın varlığı gelir. Ailenin bu hastalıkla ilgili zihinsel, duygusal veya ekonomik hazırlığı olmadığı durumlarda konu daha da ciddi bir hal alabilir. Bu hastalıklardan biri olan hemofilide, ailenin sıkıntıları, hastalığın farklı şiddetlerde görülmesine ve tedavinin biçimine bağlı olarak değişmektedir. Spontan gelişebilen, hayatı tehdit edici ve sakatlık bırakabilen kanamaların görüldüğü ağır hemofili alt tipiyle, daha hafif seyreden orta ve hafif hemofili alt tiplerinin aileye farklı düzeylerde sıkıntılar getirmesi beklenebilir (13). Ağır hemofili hastaları, okula devam etmekte, sportif etkinliklere katılmakta sorun yaşamaktadır. Akranlarıyla geçirdikleri zaman kısıtlıdır ve tedavilerinin yapılabildiği sağlık merkezlerinden çok uzağa gidememektedirler (14). Bu tür kısıtlılıkların çocuğun psiko-sosyal gelişimini (otonomi arayışı, kimlik gelişimi, kendi kararlarını alabilme, arkadaş seçebilme ve ilgi alanlarına yönebilme gibi) ve ailenin diğer üyelerini olumsuz etkileyebilmektedir (15).

Özellikle çocuk bakımını tamamen annenin üstlendiği toplumlarda, bu sıkıntılar ailede en çok anneyi etkileyebilmektedir. Çocuğun beslenmesi, hijyeni, okulla ilgili konular, sosyal ve sportif etkinliklere katılımının sağlanması ya da tedavinin takibi gibi konular da anne tüm sorumluluğu üzerine alabilmektedir. Dolayısı ile çocuğun hastalığı veya tedaviye bağlı sorunlar, kısıtlılıklar en çok anneyi etkileyebilmektedir (16).

Ülkemizde annelerin ebeveynlik stili, aileye bağımlılığı arttıran aşırı-koruyucu tipte olabilmektedir (17). Aşırı-koruyucu ebeveyn tutumlarının (bakım ve korumanın çocuğun gelişimsel düzeyine

uymayacak biçimde abartılması) çocuğun kronik veya ciddi bir hastalığı olduğunda arttığı gözlenmiştir. Bu tutumlar, çocuğun koruması ve güven verilmesinin ötesindedir. Çocuğun ileriki dönemlerde bireyselleşmesi, sorumluluk alması, kendi kararlarını verebilmesine, yakın arkadaşlıklar geliştirmesine engel olabilmekte, olumsuz benlik algısı, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğuna yol açabilmektedir (18,19,20). Önceki bir çalışmada, lösemi ve talasemi tanısı almış çocuğu olan annelere göre hemofili tanısı almış çocuğun annelerinde aşırı koruyuculuk fazla olduğu gözlenmiştir (6). Annenin, çocuğun fiziksel davranışlarını kısıtlanması ve fiziksel temasın abartılması, seçim yapmasına izin verilmemesi, çocuğun devamlı monitorize edilmesi gibi tutumlar, çocuğun ileride çevreye ve insanlara karşı endişeli-korkulu davranış özellikleri göstermesine yol açabilir. Bu çalışmada da annenin aşırı koruyucu davranışları arttıkça, çocuğun depresyon ve anksiyete düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda anneler de kontrol grubuna göre daha depresif ve anksiyözdür. Daha önce yapılan bir çalışmada, karışık olma-karışık gelme davranışları ile anksiyete ve depresyon arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (21). Hemofili tanısı almış ergenlerin kontrol grubuna göre KOKG davranışlarındaki anlamlı farklılık, kısıtlanma, gözlenme, seçim yapmanın engellenmesi ve akranlarıyla, sosyal ve sportif etkinliklere katılımın sınırlandırılmasıyla ilgili olabilir. Bu durumlarda, sosyal izolasyona ve depresif, anksiyöz tutumlara yol açabilir.

Hem annede hem de hemofili ergenlerde gözlenebilen duygusal ve davranışsal problemlerin şu şekilde gösterilmesi önerilmektedir.



Şekil 2. Anne ve Çocuğun Problem Davranışlar Geliştirmesi

Anneler hastalıkla ilgili kendini suçlu hissediyor, hastalıkla ilgili devamlı bir korku içinde ve kendini çocuğun bakımı konusunda yalnız hissediyorsa aşırı koruyucu tutumlar geliştirebilir. Diğer taraftan çocuk, normal sosyal çevreyi deneyimleyemiyor, akranlarıyla sınırlı zaman geçirebiliyor, annenin gözetiminden çıkamıyor ve seçim yapamıyorsa kendilik güveni hasar alabilir. Dış dünya bir süre sonra tehlikeli bir yer olarak şemalaştırılabilir. Bu ağır sosyal izolasyon ve anneye bağımlılık, depresif ve anksiyöz tutumları açıklayabilir.

Hemofili tanısı alan ergenler ve annelerinde gözlenebilecek bu tür duygusal ve davranışsal problemler annenin tutumlarının değiştirmesiyle azalabilir. Mümkün olan en erken dönemde anne, aşırı-koruyuculuk ve yol açabileceği olası problemlerle ilgili bilgilendirilmelidir. Hayatı tehdit edici durumlar ve normal olabilecek durumlar örneklenmeli, çocuğa mümkün olduğunca gelişim düzeyine uygun davranılması gerektiği anlatılmalıdır. Annenin kendini suçlaması engellenmeli ve çocuğun bakımı, tedavisi gibi konularda yardım alması desteklenmelidir. Çocuğun başarabildiği, ilgi ve becerisinin olduğu konuların bulunması ve o konulara yönlendirilmesi, arkadaş edinmesinin desteklenmesinin önemine değinilmelidir. Kanama anında annenin soğukkanlılığını mümkün olduğunca koruması, kanama riskine karşı çocukla birlikte plan yapılması, fikrinin alınması, çocuğun hastalığını kabul etmesine yardımcı olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Birden fazla merkezle benzer bir çalışmanın yapılması katılımcı sayısının artmasına ve sonuçların güvenilirliğine katkı sağlayacaktır. Böylece, incelenen değişken sayısında da artışa gidilebilir. Aynı zamanda çalışmaya babaların da dâhil edilmesi, annenin tutumlarının çocuğun davranışlarına olan etkisinin yanında diğer olası etkileri inceleme fırsatı verebilir. Çalışmamızdaki ergenlerin hepsi ağır hemofili idi. Bir sonraki çalışmaya orta ve hafif hemofilili ergenlerin ve annelerinin eklenmesi, katılan merkez sayısının artırılması ile hastalığın şiddetinin ergen ve anne ilişkisine olan etkisi daha iyi gözlemlenebilir.

Sonuç: Hemofili tanısı alan bir çocuğa sahip olmak aile için ciddi sıkıntılara neden olabilir. Çocuğun bakım ve tedavisi annenin sorumluluğundaysa bu sıkıntıları ailede en çok anne yaşayabilir ve annenin bu durumla baş etmek için aşırı-koruyucu tutumlar geliştirmesine neden olabilir. Hemofili tanısı alan çocuk ve annesinde duygusal problemler gözlenebilmektedir. Hemofili tanısı alan çocuk, okula ve sosyal faaliyetlere yeterinde katılamamakta, akranlarıyla yeterli zaman geçirememekte ve tedavinin yapıldığı merkezden uzaklaşmamaktadır. Tüm bu kısıtlılıklar çocuğun duygusal ve davranışsal problemler geliştirmesine yol açabilir. Annelerin, hastalık ve tedaviye karşı daha fazla bilgilendirilmesi, aşırı-koruyucu tutumların ileride hangi problemlere yol açabileceği konusunda uyarılması önerilmektedir. Hayatı tehdit edici durumlar ve normal olabilecek durumların örneklenmesi, çocuğa mümkün olduğunca gelişim düzeyine uygun davranılması gerektiği anlatılmalıdır. Çocuğun yapamayacağı değil, ilgi ve becerisinin olduğu ve imkân dâhilindeki alanlara yönlendirilmesi ve arkadaşlarıyla zaman geçirmesinin desteklenmesi önerilmektedir. Tedavide

çocuğun da sorumluluk alması ve kanama anında kontrollü tepkiler verilmesi çocuğun hastalığı kabulünü kolaylaştırabilir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Coffey JS. Parenting a child with chronic illness: a metasynthesis. *Pediatric nursing* 2006; 1 (32): 51-59.
2. Brummel Ziedins K, Mann KG. Overwiev of Hemostasis. In: Lee C, Berntorp E, Hoots K, eds. *Textbook of Hemophilia*. Great Britain: Wiley-Blackwell, 2010: 7-11.
3. Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. Oxford, UK: Blackwell Science, 2000.
4. Bottos AM, Zanon E, Sartori MT, Girolami A. Psychological aspects and coping styles of parents with haemophilic child undergoing a programme of counselling and psychological support. *Haemophilia* 2007; 13 (3): 305-310.
5. Barber BK, Olsen JE, Shagle SC. Associations between parental psychological and behavioural control and youth internalized and externalized behaviours. *Child Development* 1994; 65 (4): 1120-1136.
6. Kantarcıoğlu AÇ, Sezgin Evim M. Bursa’da Pediatrik Talasemi, Hemofili ve Lösemili Olgu Annelerinin Aşırı Koruyucu Ebeveyn Tutumları ve Duygu Durumlarının Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2018; 16 (3): 37-50.
7. Asbrand J, Hudson J, Schmitz J, Tuschen-Caffier B. Maternal parenting and child behaviour: An observational study of childhood social anxiety disorder. *Cognitive Therapy and Research* 2017; 41 (4): 562-575.
8. Şahin NH, Durak A. Brief Symptom Inventory-BSI: A study of the Brief Symptom Inventory in Turkish Youth. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994; 9 (31): 44-56.
9. LeCompte G, LeCompte A, Özer S. Üç sosyoekonomik düzeyde Ankaralı annelerin çocuk yetiştirme tutumları: Bir ölçek uyarlaması. (Parental child rearing attitudes of mothers among three socio-economical status) *Psikoloji dergisi* 1978; 1 (1): 5-9.
10. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu SA. Work for developing a test for attention deficit hyperactivity disorder and disruptive behaviours disorders. *Turk J Child and Adolesc Mental Health* 2001; 8: 132- 44.

- 11.Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1991; 2: 132-136.
- 12.Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi AD. (unpublished thesis, Kocaeli University School of Medicine , Child and Adolescent Psychiatry Department) Kocaeli.2004.
- 13.Callaghan MU, Kaufman RJ. Cellular processing of factor VIII and factor IX. In: Lee C, Berntorp E, Hoots K, eds. Textbook of Hemophilia. Great Britain: Wiley-Blackwell, 2010: 13-18.
- 14.Khair K, Klukowska A, Westesson LM, Kavaklı K, et al. The burden of bleeds and other clinical determinants on caregivers of children with haemophilia (the BBC Study). Haemophilia 2019; 1-8.
- 15.Balcells M, Ribalta T. Psychological examinations for the early detection of maturative dysfunctions in haemophiliac children: preliminary results. Haemophilia 2000; 6: 413.
- 16.Çırpan Kantarcıoğlu A, Evim Sezgin M, Baytan B, Meral Güneş A. Lösemi Tedavisi Gören Cocuklarda Öfke, Dissallastirma Problemleri ve Anne -Cocuk Iliski Ozellikleri ile Annelerinin Duygu-Durum ve Stres Davranislarinin Incelenmesi. Çocuk ve Gençlik RuhSağlığı Dergisi 2016; 23 (1): 29-40.
- 17.Sümer N, Gündoğdu Aktürk E, Helvacı E. Anne-Baba Tutum ve Davranışlarının Psikolojik Etkileri: Türkiye’de Yapılan Çalışmalara Toplu Bakış (Psychological effects of parenting styles and behaviors: A review of studies in Turkey). Türk Psikoloji Yazıları 2010; 13 (25): 42-59.
- 18.Kiel EJ, Buss KA. Protective Relations Among Fearful Temperament, Protective Parenting, and Social Withdrawal: The Role of Maternal Accuracy in a Moderated Mediation Framework. Journal of Abnormal Child Psychology 2011; 39: 953-966.
- 19.Burkhaouse KL, Gibb BE, Coles M E, Knopik VS, McGeary JE. Serotonin Transporter Genotype Moderates the Link Between Children’s Reports of Overprotective Parenting and Their Behavioral Inhibition. Journal of Abnormal Child Psychology 2011; 39: 783-790.
- 20.LeMoyne, T, Buchanan, T. Does “hovering” matter? Helicopter parenting and its effect on well-being. Sociological Spectrum, 2011; 31(4): 399–418.
- 21.Boylan K, Vaillancourt T, Boyle M, Szatmari P. Comorbidity of internalizing disorders in children with oppositional defiant disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007; 16: 484-494.

KRONİK ÜRTİKER'Lİ ÇOCUKLARDA SERUM OTOLOG DERİ TESTİ: HASTALIĞIN AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİ VAR MI?

Serum Autologous Skin Test in Children with Chronic Urticaria: Is it Related to The Severity of The Disease?

Deniz Özçeker¹(0000-0002-0032-6727), Esra Özek Yücel²(0000-0002-0597-6358), Sevgi Sipahi Çimen²(0000-0003-3026-0906), Fatih Dilek³(0000-0003-0700-5317), Nermin Güler²(0000-0002-9702-0491), Zeynep Tamay²(0000-0002-3200-5493)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızda Otolog serum testi pozitifliği ile çocukluk çağı kronik spontan ürtikerinin ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştıran kısıtlı sayıda çalışmaya katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kronik spontan ürtiker nedeniyle otolog serum testi yapılmış 87 çocuk hastanın verileri geriye dönük incelendi. Ürtiker ağırlığı ürtiker aktivite skoruna göre değerlendirildi.

BULGULAR: Hastalarımızın 19'sında (%21.83) otolog serum testi pozitif olarak tespit edildi. Otolog serum testi pozitif ve negatif olan hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; yaş, cins, semptomların başlama yaşı, total IgE ve eozinofil (%) açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Otolog serum testi pozitif olan hastaların ürtiker aktivite skorları anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p 0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda otolog serum testipozitif hastalarda ürtiker aktivite skoru daha yüksek bulunmuştur. Pozitif otolog serum testine sahip hastaların tedavi seçimi hastalığın daha şiddetli olabileceği ihtimalini dikkate alarak yapıldığında daha çabuksemptom kontrolünü ve hastaların yaşam kalitesinin düzelmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: çocuk, otolog serum testi, kronik spontan ürtiker, ürtiker aktivite skoru

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve
Alerji Kliniği

2 İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

3 Bezmi Alem Üniversitesi, Çocuk
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Deniz ÖZÇEKER: Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk
İmmünoloji ve Alerji Kliniği
İstanbul - Türkiye,

E-mail: denizozceker@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 09.11.2018

Kabul tarihi/Accepted: 11.02.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):85-94

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to contribute to the limited number of studies that investigated the association between autologous serum test positivity and the severity of childhood chronic spontaneous urticaria.

MATERIALS and METHODS: Eighty-seven pediatric patients who underwent autologous serum test for chronic spontaneous urticaria were retrospectively investigated. Urticaria severity was assessed according to urticaria activity score.

RESULTS: In 19 of our patients (21.83%), the autologous serum test was positive. When clinical and laboratory parameters of patients with positive and negative autologous serum test are evaluated; age, sex, onset of symptoms, total IgE and eosinophil (%) were not statistically significant. Patients with positive autologous serum test had significantly higher urticaria activity scores (p 0.001).

CONCLUSIONS: In our study, urticaria activity score was found higher in patients with autologous serum test positive. The choice of treatment for patients with a positive autologous serum test will ensure that symptoms and the quality of life of the patients will be improved faster if they are taken into consideration that the disease may be more severe.

Key words: children, autologous serum test, chronic spontaneous urticaria, urticaria activity score

GİRİŞ

Ürtiker her yaşta görülebilen, ani başlangıçlı, deride kaşıntılı kızarıklıklar ve kabartılarla ve/veya anjiyoödem ile seyreden bir hastalıktır. Lezyonların 1-24 saat içinde kendiliğinden kaybolması tipiktir (1). Çoğunlukla mast hücreleri ve bazofillerin aktive olması ile başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörler ve sitokinler salınarak deride vazodilatasyon, duysal sinir aktivasyonu ve damar dışına plazma sızıntısı ile gerçekleşir. Ürtiker, altı haftadan uzun sürerse ve hemen her gün lezyonlar batıp çıkmaya devam ederse kronik ürtiker (KÜ) olarak sınıflandırılır. Tetikleyici faktörlerin varlığına göre ise kronik ürtiker sınıflaması 'tetiklenebilir ürtiker' ve tetikleyicilerin tespit edilemediği 'spontan ürtiker' olarak iki ana guruba ayrılmaktadır (2). Kronik spontan ürtikerli (KSÜ) hastaların %70-80'inde etioloji tespit edilememektedir. (3). Bu gruptaki hastaların %30-40'ı yüksek afiniteli IgE (anti Fcε RI) reseptörüne karşı veya daha az sıklıkla IgE 'ye yönelik histamin salınımına neden olan oto antikorlara sahiptir ve bu hastaların ürtikerleri daha şiddetli olma eğilimindedir (4-6). Günümüzde hastaların serumunda fonksiyonel oto antikorların saptanması için altın standart test 'bazofil histamin salınım testi'dir. Ancak bu testi standardize etmek oldukça zor olduğundan bu test yerine in vivo bir yöntem olan ve anti Fcε RI ve / veya IgE'ye karşı oluşan dolaşımdaki oto antikorların varlığını gösteren otolog serum cilt testi (OST) kullanılmaktadır. OST'nin duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %80'dir (7, 8).

Çoğunluğu erişkin yaş grubunda yapılan OST pozitifliği ile hastalık ağırlığı arasında çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalar OST pozitif olan hastaların daha yüksek bir aktivite skoruna sahip olduğunu belirtirken, bazıları ise fark olmadığını belirtmektedir (3,9,10). Biz bu çalışmamızda çocuk yaş grubunda bu ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOT

Hastalar ve Laboratuvar Testleri: Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniğine başvuran ve KSÜ tanısı almış 87 hasta alındı. Tüm hastalara ait demografik özellikler, ürtikerin başlama yaşı, ailede atopi öyküsü, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, tam idrar analizi, serum total immunglobulin E (IgE) düzeyleri, T4, tirois stimulan hormon (TSH), anti tiroid peroksidaz (TPO), anti-tiroglobülin (TG), kompleman 4 (C4), anti nükleer antikor (ANA), Hepatit B antijeni (HBs Ag) ve Anti HCV, gaitada parazit ve Helicobacter pylori (H.pylori) tetkik sonuçları, besin ve aeroalerjenlerden oluşan deri delme test sonuçları, OST ve ürtiker aktivite skoru (ÜAS) hasta dosyalarından kayıt edildi. Anti nükleer antikor immün floransan yöntem ile çalışıldı ve 1/160 dilüsyon üzeri anlamlı kabul edildi.

Otolog Serum Testi; Test öncesinde hastanın kullanmakta olduğu klasik antihistaminlerin en az üç gün; uzun etkili antihistaminlerin, trisiklik antidepresanların ve fenotiyazin türevlerinin en az yedi gün önce kesildi. Venöz olarak heparinsiz tüpe alınan 5 ml kan 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 15 dakika 1500 devirde santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Ayrılan serum tüberkülin enjektörü ile hastanın ön kol iç yüzüne 45 derecelik açı ile 0,05 ml intradermal olarak uygulandı. Eş zamanlı olarak aynı miktarda ve şekilde negatif kontrol olarak serum fizyolojik ve pozitif kontrol olarak histamin (Stallergenes, Fransa) uygulandı ve 30 dakika sonra sonuçlar değerlendirildi. Otuz dakika sonra enjeksiyon yerinde oluşan kabarıklığın çapı > 3mm veya serum fizyolojik kabartısından $\geq 1,5$ mm ise test pozitif kabul edildi.

Ürtiker aktivite skoru; Hastalığın ağırlığı ÜAS'a göre belirlendi. Otolog serum testi yapıldığı gün, ilaç kullanmadığı dönemde hastanın kaşıntı ve ürtiker plaklarının sayısına göre ÜAS hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Ürtiker aktivite skoru (11)

Skor	Kabarıklıklar	Skor	Kaşıntı
0	Yok	0	Yok
1	20'den az	1	Hafif, (çocuğu fazla rahatsız etmiyor)
2	20-50 arası	2	Orta, (oyun oynamasını, günlük aktivitesini etkiliyor, gece uykusunu bozuyor)
3	50'den fazla veya sayıca az ama çok büyük kabarıklıklar	3	Yoğun, (günlük aktiviteyi ve gece uykusunu bozuyor; her şeyini etkiliyor)
TOPLAM GÜNLÜK SKOR (en fazla 6 olabilir)			

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmıştır (2018/193).

İstatistik: Veriler SPSS for Windows v 22 programına girildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), normal dağılıma uymayanlar ise medyan ve çeyrekler aralığı (ÇA) olarak verildi. Kategorik değişkenler Ki kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları ortalama $9,80 \pm 4,32$ yıl olan, toplam 87 hasta alındı. Hastaların %43,67 'si (n=38) kız idi. Semptomların başlangıç yaşı ortancası 94ay (ÇA; 60-127) olup diğer demografik özellikler Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Demografik bulgular	Ortanca (ÇA)
Başlangıç yaşı (ay)	94 (60-127)
İzlem süresi (ay)	6 (2-12)
Klinik Bulgular	% (n)
Anjiyoödem varlığı	33,33 (29)
Ailede atopi varlığı	25,28 (22)
Stres ile tetiklenme	63,21 (55)
Eşlik eden alerjik hastalık	20,68 (18)
Laboratuvar Bulguları	
	Ortanca (ÇA)
Serum total IgE (kIU/L)	107 (34,81-304,83)
Serum eozinofil (%)	1,92 (0,9-3,0)
	% (n)
Aeroallerjen duyarlılığı	28,73 (25)
Gaitada <i>Helicobacter pylori</i> antijen pozitifliği	2,29 (2)
Hbs Ag ve Anti HCV pozitifliği	0 (0)
Anti peroksidaz antikor ve/veya anti tiroglobülin antikor pozitifliği	2,29 (2)
ANA pozitifliği	6,89 (6)
Otolog serum testi pozitifliği	21,83 (19)
Karaciğer enzimlerinde yükselme	0 (0)
Tam idrar analizinde enfeksiyon bulgusu	0 (0)
Gaitada parazit pozitifliği	0 (0)

ÇA: Çeyrekler aralığı, Ig E: İmmünglobülin E, Hbs Ag: Hepatit B antijeni, HCV: Hepatit C antikor, ANA: Anti nükleer antikor

En az bir aeroalerjene duyarlılık %28,73 idi. Otolog serum testi ise %21,83 (n=19) hastada pozitif olarak tespit edildi. Hastalarımızın laboratuvar bulguları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Otolog pozitif ve negatif olan hastaların bazı laboratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	OST Negatif N= 68 % (n)	OST Pozitif N= 19 % (n)	p*
Anjioödem varlığı	36,76 (25)	21 (4)	0,274
Ailede atopi varlığı	26,47 (18)	21 (4)	0,770
Stres ile tetiklenme	64,70 (44)	57,89 (11)	0,600
Eşlik eden alerjik hastalık	16,17 (11)	36,84 (7)	0,061
Aeroalerjen pozitifliği	29,41 (20)	26,31 (5)	0,750
ANA pozitifliği	5,88 (4)	10,52(2)	0,608

* χ^2 ki kare

Otolog serum testi pozitif olan hastaların ÜAS’ları anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p =0,001).

Otolog serum testi pozitif ve negatif olan hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; yaş, cins, semptomların başlama yaşı, total IgE ve eozinofil (%) açısından anlamlı herhangi bir parametreye rastlanmadı (p=0,63 ve p=0,18). Diğer laboratuvar parametreleri Tablo 3’ de verilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde çeşitli hastalıkların seyri ve patogeneğinde rolü olabilen çeşitli oto antikorlar saptanmıştır. Bu oto antikorlar çok sayıda tanımlansa da hastalık ile doğrudan ilişkili olanlar daha az sayıdadır. Yüksek afiniteli IgE reseptörü ve IgE’ye karşı oluşmuş oto antikorlar (anti IgE) mast hücre ve bazofilleri aktive ederek histamin salınımına neden olmaktadır (11). Pemfigus vulgaris, SLE, ürtikeryal vaskülit gibi hastalıklarda farklı oranlarda anti Fcε RI saptansa da sadece kronik ürtikerde bu oto antikorların fonksiyonel olduğu tespit edilmiştir (4, 12,13). Kronik spontan ürtikerli hastalarda 'bazofil histamin salınım testi' fonksiyonel oto antikorları tespit etmek için altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir, ancak bu testi standardize etmek ve uygulamak oldukça zordur. Bu test yerine ilk kez Gratan tarafından uygulanan uygulaması daha kolay, ucuz ve standart bir test olan otolog serum testi kullanılmaktadır (5, 7). Kronik spontan ürtikerli çocukların %18-47’sinde oto reaktiviteyi gösteren otolog serum deri testi pozitifliği bildirilmiştir (14-16). Çalışmamızda da benzer olarak hastaların %18,7’sinde OST pozitif olarak tespit edildi. Erişkin ve çocuk çalışmalarının çoğunda OST

pozitifliği ile cinsiyet, hastalık süresi, ailede ve kendinde atopi öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (17-19). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet, kendisinde ve ailede atopi varlığı, ailenin ifadesi ile stresle tetiklenme açısından fark yoktu.

Laboratuvar çalışmalarında OST pozitifliği bulunan ve bulunmayan hastaların serum eozinofil yüzdeleri ve IgE düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (7,20-22). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. FcεRI ve IgE'ye karşı oluşan oto antikorların saptanması kronik spontan ürtikerli hastaların bir kısmında otoimmün mekanizmaların da semptom gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir ve otoimmün hastalıklarla birlikteliği ve artmış oranda romatoid faktör, anti tiroid antikorlar ve ANA pozitifliği bildirilmiştir (10,23,24). Mete ve ark. (25) yaptıkları çalışmada OST pozitif hastalarda daha yüksek oranda ANA pozitifliği saptamışlardır. Okba ve ark. (21) da otolog serum testi pozitif hastalarda tiroid otoantikor pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir. Krupashankar ve ark.(26) OST pozitif hastalarda H.pylori IgG ve tiroid oto antikor pozitifliğini daha yüksek oranda bulmuşlardır. Ancak bazı çalışmalarda böyle bir ilişki saptanmamıştır (3,7,22). Bizim çalışmamızda da ANA pozitifliği, tiroid oto antikor pozitifliği ve H. pylori IgG ile OST sonucu arasında ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın çalışma grubumuzun pediatrik hastalardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. H. Pylori'nin kronik spontan ürtiker patogenezindeki rolü tartışmalıdır, bizim de sadece iki hastamızda pozitiflik saptanmıştır. Yeterli sayıda H.pylori pozitif olgumuz olmadığından bu konuda istatistiksel bir çıkarımda bulunulamadı.

Kimi zaman KSÜ'e anjiyoödem de eşlik edebilmektedir. Otolog serum testi pozitifliği ile anjiyoödem varlığı açısından çoğu çalışmada fark bulunmamıştır (3,22,27). Bizim çalışmamızda da eşlik eden anjiyoödem ile OST pozitifliği açısından fark bulunmamıştır. Otolog serum testi pozitifliğinin daha ağır ve daha uzun süren ürtiker tablosu ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (3,8,9,10). Ancak Dilek ve ark. (28) çocuk yaş grubunda yaptıkları çalışmada OST pozitifliği ile ÜAS arasında fark bulmamıştır. Son yıllarda ÜAS ürtiker ağırlığının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmakta olup, daha objektif bir gösterge olarak değerlendirilmektedir. Otolog serum testi pozitifliği ile ÜAS arasındaki anlamlı ilişki gösteren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (3,8).Bizim çalışmamızda da OST pozitif hastalarda ÜAS daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; çalışmamızda çocukluk çağı KSÜ'lü hastalarda OST pozitif hastalarda ile ÜAS daha yüksek bulunmuştur. Otolog serum testi ürtiker ağırlığı açısından bize öngörü sağlayabilecek, kolay uygulanabilen, çabuk sonuçlanan bir testtir. Pozitif OST'ye sahip hastaların tedavi seçimi hastalığın daha şiddetli olabileceği ihtimalini dikkate alarak yapıldığında daha çabuk semptom kontrolünü ve hastaların yaşam kalitesinin düzelmesini sağlayacaktır.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Bernstein, JA, Lang, DM, Khan, DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. Practice Parameter. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1270-77.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69:868-87.
3. George M, Balachandran C, Prabhu S. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74:105-8.
4. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol 1996;106:1001-6.
5. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A Serological mediator in chronic idiopathic urticaria — A clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986;114:583-90.
6. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: A selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? J Clin Invest 1995;96:2606-12.
7. Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative Study of Positive Versus Negative Autologous Serum Skin Test in Chronic Spontaneous Urticaria and its Treatment Outcome. N Am J Med Sci 2016; 8:25-30.
8. Sabroe KA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:446-52.
9. Aktar S, Akdeniz N, Ozkol HU, Calka O, Karadag AS. The relation of autologous serum and plasma skin test results with urticarial activity score, sex and age in patients with chronic urticaria. Postepy Dermatol Alergol 2015; 32:173-8.

10. Caproni M, Volpi W, Giomi B, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004; 84:288-90
11. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-604.
12. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998 ; 101:243-51.
13. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G. Anti-FcepsilonRIalpha serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 2000; 55:951-4.
14. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:508-14.
15. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al. Chronic urticaria: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-30.
16. Kılıç G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-42.
17. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005; 60:256-8.
18. Altrich ML, Halsey JF, Altman LC. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:28-34.
19. Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, Harmanyeri Y. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011; 165:1205-9.
20. Kumaravel S, Manjula J, Balamurugan L, Sinhuja SD, Anandan H. Chronic autoimmune urticaria and efficacy of autologous serum therapy. *International Journal of Scientific Study* 2017; 11: 163-66.
21. Ashraf MO, Dina SS, Asmaa SM, Alyaa AS, Nesrine AM, Manar FA. Association between thyroid autoimmunity and chronic urticaria in patients versus healthy controls. *Egypt J Obes Diabetes Endocrinol* 2015; 1:84-89.
22. Jindal R, Roy S, Nagrani P. Chronic idiopathic urticaria and autoimmunity: frequency and association in patients with positive versus negative autologous serum skin test. *Int J Res Med Sci* 2017; 5: 1103-06.

23. De Swerdt A, Van Den Keybus C, Kasran A, et al. Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD 63. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:662-7
24. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11:16-20.
25. Mete N, Gülbahar O, Onbaşı K, Sin A, Kokuludag A, Sebik F. Otolog Serum Testi Pozitif Kronik İdiopatik Ürtikerli Hastalarda Otoantikörler. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2003; 5:61-6.
26. Krupashankar DS, Ramnane M, Rajouria EA. Etiological approach to chronic urticaria. *Indian J Dermatol* 2010;55:33-8.
27. Kumaran MS, Mangal S, Narang T, Parsad D. Autologous Serum and Plasma Skin Tests in Chronic Spontaneous Urticaria: A Reappraisal. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8: 94-9.
28. Dilek F, Ozceker D, Ozkaya E, et al. Elevated nitrosative stress in children with spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172 (1): 33-39 doi: 10.1159/000453334. Epub 2017 Feb 21.

**PEDİATRİK AKUT ENFEKSİYÖZ MİYÖZİTLERİN KLİNİK
ve LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ: 26 HASTANIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Clinical and Laboratory Properties Of Pediatric Acute
Infectious Myositis: Evaluation of 26 Patients**

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Dr.Sami Ulus Kadın
Doğum, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim
Dalı

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Dr.Sami Ulus Kadın
Doğum, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Ayşegül DANIŞ: Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Ankara Dr.Sami Ulus
Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim
Dalı Ankara - Türkiye,

E-mail: ayseguldanis7@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.09.2019

Kabul tarihi/Accepted: 09.01.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(1):95-103

Ayşegül Danış¹(0000-0003-0962-2116), Özlem Yayıcı Köken¹ (0000-0003-2112-8284), Hülya Kayılioğlu²(0000-0001-7335-1985), Özge Dedeoğlu² (0000-0002-7492-5255), Ayşe Aksoy² (0000-0001-7533-1638), Deniz Yüksel¹ (0000-0001-8990-023X)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Enfeksiyöz ve idiyopatik olarak iki ana grupta incelenen, inflamatuvar miyopatiler içinde etken ajanın tespit edilebildiği enfeksiyöz miyozitler; çocuklarda genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben 1-5 günlük dönemde ortaya çıkan, yaygın kas ağrısı, yürümede güçlük ile karakterize, çoğunlukla kendiliğinden düzelen selim tablolardır. Bu çalışmada amaç çocukluk çağı akut enfeksiyöz miyoziti tanısı ile takip edilen hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Polikliniğine son beş yılda başvuran ve akut enfeksiyöz ve idiyopatik miyozit tanısı alan hastalar retrospektif olarak dosya bilgileri ile incelendi.

BULGULAR: Ani başlayan yaygın kas ağrısı, yürümede güçlük şikayeti ile başvuran ortalama yaşları 79.6 ay ve %57.7' si erkek (n=15) toplamda 26 hastanın; %73.1' inde (n:19) yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Başvuruda bakılan ortalama kreatin fosfokinaz düzeyleri 2596 IU/L idi. Enfeksiyöz etken toplam 9 hastada (%26.9) tespit edilebildi. Bu etkenler; İnfluenza B (n=3), A grubu beta hemolitik streptokok (n=2), İnfluenza A/H1N1 (n=1) ve Mycoplasma pneumoniae (n=1) idi. 1 hasta Escherichia coli' ye bağlı ürosepsis, 1 hasta Metisilin dirençli Stafilococcus aureus' a bağlı sepsis tanısı aldı. Bulgular hastaların çoğunda en geç 48 saat içerisinde düzelmeye başlamakla birlikte ortalama iyileşme süresi 8.31± 5.8 gündü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocukluk çağı akut enfeksiyon ilişkili inflamatuvar miyozitinin rabdomiyoliz riski nedeniyle hızlı tanınıp yakın izlem gerektirmesi, akut güçsüzlükle başvuran hastaların ayırıcı tanısında mutlaka ilk akla gelen tanılardan olması nedeniyle çocuk hekimleri tarafından çok iyi bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: myozit, enfeksiyöz, viral

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inflammatory myopathies can be defined in two groups as infectious and idiopathic myopathies. Infectious myositis, in which active agent can be detected, is a benign condition that usually occurs spontaneously in childhood, characterized by generalized muscle pain and difficulty in walking. The aim of this study is to provide the clinical features of our pediatric patients with acute myositis.

MATERIALS and METHODS: A total of 26 patients with acute infectious and idiopathic myositis who were admitted to Health Sciences University Ankara Dr Sami Ulus Maternity, Child Health and Diseases Training and Research Hospital, pediatric neurology outpatient clinic for the last 5 years were retrospectively reviewed.

RESULTS: The patients with the mean age of 79.6 months, who had a sudden onset of muscle pain and difficulty in walking with a recent history of upper respiratory tract infection in 73.1% (n: 19) were evaluated. The mean creatine phosphokinase levels were 2596 IU / L. Infectious agents were detected in 7 patients (26.9%). These factors were influenza B (n = 3), group A beta hemolytic streptococci (n = 2), influenza A / H1N1 (n = 1) and Mycoplasma pneumoniae (n = 1). One patient was diagnosed as Escherichia coli induced urinary sepsis and 1 patient was diagnosed as sepsis due to Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Most of the patients started to recover within 48 hours, but the mean duration of healing was 8.31 ± 5.8 days.

CONCLUSIONS: Acute inflammatory myositis in childhood, which should be recognized rapidly due to the diseases requiring urgent treatment in the differential diagnosis, close follow-up in terms of the risk of rhabdomyolysis, is usually resulted with a good prognosis important.

Key words: myositis, infectious, viral

GİRİŞ

Miyozitler; enfeksiyonlar, otoimmünite, genetik hastalıklar, ilaç yan etkileri, elektrolit ve/veya endokrin bozuklukların neden olduğu, kas inflamasyonuna ikincil gelişen miyopatiler olup hastalar genellikle iskelet kaslarında ağrı, hassasiyet ve güçsüzlük semptomları ile hastaneye başvurmaktadır. Enfeksiyöz miyopatilerin; mikroorganizmaların doğrudan invazyonu veya enfeksiyona ikincil immünolojik mekanizmalarla invazyonu sonucu gelişebildiği gösterilmiştir. Viral, bakteriyel, paraziter ve mantar enfeksiyonları geçici miyozite neden olabilir. Prognozu genellikle iyi olan bu hastalıkta en sık rastlanan patojenler virüslerdir. Akut çocukluk çağı miyozitin en sık influenza virus enfeksiyonu ile ilişkili olarak, solunum yolu enfeksiyon belirtilerini takiben ortaya çıktığı görülmüştür. Klinik bulgular değişkendir. Hafif halsizlik, kas ağrısı ve hassasiyeti gibi semptomlarla sınırlı olabildiği gibi; analjeziklere yanıtızsız kas ağrısı, hassasiyeti ve güçsüzlüğünün belirgin olduğu olgular, rabdomyoliz nedeni ile böbrek yetmezliği gelişen, yoğun bakım desteği ihtiyacı duyan hastalar bildirilmiştir. Laboratuvar bulgular genellikle tanıyı destekleyici rol oynamakta ve ayırıcı tanı için yol göstermektedir. Serum kreatinin kinaz (CK) ilk 2 – 5 gün içinde belirgin yüksektir, daha sonra düşmeye başlar. Çoğunlukla bir hafta içinde semptomlar gerilerken CK düzeyleri de normale döner. Spontan iyileşme görülür, destek tedavi gerekebilir ancak çoğunlukla spesifik tedavi gerekmez. Rabdomyoliz ve rabdomyolize bağlı komplikasyonlar açısından izlem önemlidir.

Bu çalışmada akut çocukluk çağı enfeksiyon ilişkili miyozit tanısı ile hastanemizde izlenen 26 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek, tanı ve izlemde klinisyenlere yol gösterebilecek deneyimlerimiz vurgulanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Polikliniğine son beş yılda başvuran ve akut çocukluk çağı enfeksiyöz miyoziti tanısı alan 26 çocuk hasta dosya kayıtları, laboratuvar sonuçlarına ait kayıtlar ile retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya ait 2012-KAEK-15/1865 sayılı etik kurul kararı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 13 Mart 2019 tarihinde alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hastaların demografik verileri, hastane başvuru nedenleri, başvurudaki klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, enfeksiyöz etkene yönelik testleri ve sonuçları, izlemdeki klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin analizi için SPSS® 21 (IBM Inc, USA) yazılımı kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi frekans ve yüzde değerler ile, sayısal verilerin değerlendirilmesinde ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Ani başlayan yaygın kas ağrısı, hassasiyeti ve yürümede güçlük şikayeti ile başvuran 26 çocuk hastanın tamamının motor ve duyu muayeneleri normaldi. Ortalama yaşları 79.6 ± 40 ay (6.63 ± 3.33 yaş) olan hastaların % 57.7'si erkek (n=15) idi. Hastaların % 26.9'u (n=7) semptomlarının daha ağır olması ve yüksek CK değerleri nedeni ile yatırılarak izlendi ve tamamına intravenöz hidrasyon uygulandı. Ortalama yatış süresi 1 ± 0.7 gündü. Hastaların başvurusunda bakılan ortalama lökosit sayıları $5993 \pm 3271 /\text{mm}^3$ olup dört hastada (% 15.3) başvuruda lökopeni, 14 hastada lökositoz mevcuttu. Ortalama serum CK düzeyleri 2596 ± 2014 IU/l. LDH 6 hastada ölçülmüştü; ortalama 396 ± 118 IU/l (260 - 545) idi. 4 hastada CRP pozitifliği saptandı; bu hastaların tamamında geçirilmiş ÜSYE öyküsü mevcut olup, bir tanesi ürosepsis, bir tanesi sepsis tanısı almıştı.

Hastaların % 73.1'inde (n=19) yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Enfeksiyöz etken toplam 9 hastada (%34.6) tespit edilebildi. Bu etken patojenler influenza B (n=3), A grubu beta hemolitik streptokok (n=2), İnfluenza A/H1N1 (n=1) ve *Mycoplasma pneumoniae* (n=1) idi. Bir hasta *Escherichia coli*'ye bağlı ürosepsis, bir hasta Metisilin dirençli *Stafilococcus aureus*'a bağlı sepsis tanısı aldı.

Miyoglobinüri gelişen ve yoğun bakım ihtiyacı olan hasta olmadı.

Bulgular hastaların çoğunda en geç 48 saat içerisinde düzelmeye başlamakla birlikte ortalama iyileşme süresi 8.31 ± 5.8 gündü (2-20 gün). Serum CK düzeyleri semptomların başlangıcından itibaren ortalama 4.2 günde (2-10 gün) normal düzeylere geldi.

TARTIŞMA

İlk olarak 1905 yılında Leichtenstern tarafından influenza komplikasyonu olarak düşünülen uyluk, baldır hassasiyeti ve ağrısı bildirilmiştir. 1957'de, Lunderberg, okul çağındaki çocuklarda yüksek dereceli ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından 4 gün sonra ortaya çıkan, baldır kaslarında şiddetli ağrı ve yürüme zorluğu şeklindeki klinik tabloyu bildirerek; sendromu 'miyalji cruris epidemica' olarak tanımlandırılmıştır (1,2). Çocukluk çağında görülen akut miyozit; influenza enfeksiyonlarının özellikle de influenza B enfeksiyonunun en sık etken olarak bildirilmesi nedeniyle 'Çocukluk Çağının Akut Viral Miyoziti', enfeksiyöz etkenin tespit edilemediği idiyopatik, selim gidişli olgular göz önüne alınarak da 'Çocukluk Çağının Akut Selim Miyoziti' olarak da adlandırılmaktadır.

Tablo-1: Viral miyozitlerin etiyolojisi ve klinik bulguları ile ilgili Türkiye’den yapılan çalışmalar

	Ortalama Yaş (yıl)	Cinsiyet (E/K)	Laboratuvar Bulguları		Etkenler	Nörolojik Muayene Bulguları
n=26	6,63 (2,7-16)	1,36/1	ALT	128±86	3 İnfluenza B 1 İnfluenza A 2 AGBHS 1 Mikoplazma 1 E.Coli 1 MRSA	Yaygın kas ağrısı Yürüme güçlüğü
			AST	104±67		
			CPK	2596±2014		
			CRP	4 hastada pozitif		
			BK	5993±3271		
Sönmez ve Arkadaşları(2004) (n=6)	5,9 (3-9)	5/1	ALT	75±17	-	Yaygın kas ağrısı Yürüme güçlüğü Alt ekstremitelerde DTR’lerde azalma (1)
			AST	180±140		
			CPK	3083±3033		
			CRP	Negatif		
			BK	4750±1478		
Saltık ve Arkadaşları(2012) (n=15)	6,3 (3-10)	4/1	ALT	130 ±91	1 parvovirüs	Yaygın kas ağrısı Yürüme güçlüğü Alt ekstremitelerde DTR’lerde azalma (1)
			AST	-		
			CPK	2 970±2 190		
			CRP	Negatif		
			BK	3492± 1257		
Aktürk ve Arkadaşları(2016) (n=10)	5,75 (4-8,3)	4/1	ALT	66±30	6 İnfluenza B 4 İnfluenza A	Baldır ağrısı Yürüme güçlüğü (8)
			AST	161±98		
			CPK	3419±2392		
			CRP	3 hastada pozitif		
			BK	5628±2452		
Toker ve Arkadaşları(2018) (n=65)	7 (2-13)	2,6/1	ALT	43±27	2 Lyme 2 Mikoplazma 4 İnfluenza B 5 İnfluenza A 1 RSV 1 Adenovirüs	Baldır ağrısı Yürüme güçlüğü
			AST	99±70		
			CPK	3075±3421		
			CRP	Negatif		
			BK	4844±2400		
Hüdaoğlu ve Arkadaşları(2006) (n=1)	8	1/0	ALT	-	İnfluenza A	Baldır ağrısı Yürüme güçlüğü
			AST	144		
			CPK	3262		
			CRP	Negatif		
			BK	4100		
Yağcı ve Arkadaşları(2007) (n=1)	8	1/0	ALT	161	İnfluenza B	Baldır ağrısı Yürüme güçlüğü
			AST	722		
			CPK	20516		
			CRP	-		
			BK	Normal		

Akbulut ve Arkadaşları(2012) (n=1)	8	1/0	ALT	49	İnfluenza B	Baldır ağrısı Yürüme güçlüğü
			AST	46		
			CPK	1566		
			CRP	-		
			BK	9800		
Yıldırım ve Arkadaşları(2016) (n=1)	5	1/0	ALT	-	Toksoplazma	Baldır ağrısı Yürüme güçlüğü
			AST	-		
			CPK	809		
			CRP	-		
			BK	N		
Toroslu ve Arkadaşları(2018) (n=1)	7	0/1	ALT	332	İnfluenza B	Yaygın kas ağrısı
			AST	1007		
			CPK	26530		
			CRP	Negatif		
			BK	4000		

AGBHS: A grubu beta hemolitik streptokok, ALT: Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotranferaz, BK: beyaz küre, CPK: kreatinfosfokinaz, CRP: C-reaktif protein, MRSA: Metisilin rezistans staphylococcus aerous, RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

Çocukluk çağının akut selim miyoziti daha sıklıkla okul çağı çocuklarında bildirilmiş olup olgu serimiz bu bulguyu desteklemiştir. Yapılan diğer çalışmalarda erkek cinsiyetin yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilirken bizim çalışmamızda erkek cinsiyet 1.3 kat daha fazladır (3).

Genellikle hastaların geçirilmiş veya geçirilmekte olan üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olarak gelişen halsizlik, kas ağrısı ve hassasiyeti, yürümede güçlük gibi şiddet bakımından çok farklı bir yelpazede olan semptomlar ile prezente olan, CK yüksekliğinin eşlik ettiği (4,5), rabdomiyoliz açısından yakın izlem ve önlem alınması halinde selim seyirli bir hastalıktır. Klinisyen açısından en önemli komplikasyonlar rabdomiyoliz ve buna bağlı gelişen böbrek yetmezliğidir. Miyoglobininüri riski nedeniyle uygun hidrasyonun sağlanması önemlidir. İnfluenza enfeksiyonu sonrası böbrek yetersizliği gelişiminde en sık nedenin rabdomiyoliz olduğu gösterilmiştir (6). Prodromal süresi 5-10 gün olarak bildirilen hastalıkta kas hassasiyeti ve ağrısının gastroknemius, soleus ve hamstring kaslarında başladığı veya daha belirgin olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası yürüme bozukluğu gelişen 38 çocuk incelenmiş ve %81' inde izole gastrokinemius/soleus tutulumu olduğu görülmüştür (7). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı halsizlik, kas ağrısı ve hassasiyeti ile başvurmuş olup; gastroknemius kaslarında belirgin hassasiyet olduğu kaydedilmiştir.

Bir çalışmada, hastaların % 95' inde yüksek serum CK düzeyleri (ortanca: 4100 U / l) bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda serum CK düzeyleri 2 ile 20 kat artmış olarak saptandı. Başka bir çalışmada serum CK seviyeleri normalin üst sınırın 20 katına kadar yükseldiği bildirilmiş olmakla birlikte serum CK düzeyi normal olan olguların varlığı ayırıcı tanı bakımından klinisyene güçlük yaşatmaktadır (8). LDH, AST, ALT gibi kas enflamasyonuna sekonder yükselebilen diğer kas

enzimlerin yükselişi ve lökosit sayısında enflamasyon dönemine ait değişiklikler kaydedilmiştir ancak sensivite ve spesifiteleri düşüktür.

Çalışmamızdaki olguların yanı sıra ülkemizden bildirilen bazı olgu ve olgu serileri klinik ve laboratuvar özellikleri ile tablo-1' de özetlenmiştir (9-17). Bu tablo geniş hasta grupları değerlendirildiğinde en sık baldır ağrısı, yaygın kas ağrısı ve yürüme güçlüğüne sık semptomlar olduğunu göstermektedir. Ayrıca ülkemizde de en sık saptanabilen etkenin influenza B olduğunu ancak nadiren Toksoplazma, Parvovirus, RSV gibi etkenlerin de saptanabileceğini gösterirken, CK düzeylerinin genellikle çok yüksek olduğunu göstermektedir.

İnfluenza enfeksiyonlarına bağlı çeşitli süpüratif ve süpüratif olmayan komplikasyonlar bildirilmiştir (3). Respiratuvar sisteme ait otitis media, larenjit, trakeobronşit, pnömoni gibi komplikasyonların yanı sıra nadiren miyokardit, meningoensefalit, artrit ve miyozit gibi respiratuvar olmayan komplikasyonlar da görülebilir. Çocukluk çağının akut miyoziti ile ilişkili prevalans ve insidans verileri yetersizdir. İnfluenza' ya bağlı epidemi ve pandemilerde klinisyenlerin miyozit gelişimi açısından dikkatli olmaları gerekir. İnfluenza enfeksiyonları dışında ÜSYE yapabilen birçok etken (respiratuvar sinsityal virus, adenoviruslar, herpes simpleks virüsü, Epstein Barr virüsü, sitomegalovirüs, mikoplazma ve rotavirüs) miyozite yol açabilir. Bakteriyel miyozitler iskelet kasında fokal enfeksiyona neden olurken; viral veya paraziter patojenlere bağlı gelişen miyozitler yaygın iskelet kası tutulumu yapma eğilimindedir (18).

Güçsüzlük, ani gelişen yürümede güçlük, yürüyememe durumu ayırıcı tanıda en önemli nörolojik acillerden birisi olan Guillain-Barré Sendromu (GBS) için değerlendirmeyi gerektirir. Kas ağrısı her iki hastalık için ortak bir bulgudur. Nadiren viral miyozitte de arefleksi veya hiporefleksi görülebilirken; GBS' de reflekslerin korunduğu durumların da görülebilmesi tanıda yanıltıcı olabilir. Ülkemizden bildirilen olgular içinde DTR' nin hipoaktif olarak görüldüğü olgular bildirilmiştir (9,10). Ayırıcı tanıda serum CK düzeyi yüksekliği viral miyoziti GBS' den ayıran önemli bir laboratuvar bulgusudur. Ayırıcı tanıda bir diğer önemli hastalık grubu ise CK yüksekliği ile seyreden musküler distrofilerdir. Ailede kas hastalığı öyküsü olması ve izlemde CK düzeyinin normale gelmemesi hastayı nöromusküler kas hastalıkları açısından irdelemeyi gerektirir. Travma ve yaralanma, osteomyelit, romatoid artrit, derin ven trombozu, dermatomiyozit, polimiyozit ve intrakranial patolojiler ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu nedenle öyküde; ailede herhangi bir nöromusküler hastalık öyküsü olup olmadığı, yakın zamanda şiddetli egzersiz öyküsü, travma öyküsü, ilaç kullanımı, metabolik hastalıklar, tiroid hastalıkları hakkında bilgi alınmalıdır (19).

Merkezimizde takip edilen akut selim seyirli enfeksiyöz myozitlerin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile birlikte değerlendirildiği bu çalışma ile birlikte ülkemizde yapılan diğer tüm araştırma ve olgular da değerlendirilmiştir. İnfluenzanın en sık etken olduğu bu hasta grubunda klinik tanının önemi ve enfeksiyöz etkenin belirlenmesi için erken örnekleme yapılması gerekliliği tespit edilmiştir. Bizim hasta grubumuzda rabdomyoliz izlenmemiş olmakla birlikte bu durum CK yüksekliği olan

grubun erken dönemde intravenöz hidrasyon ile hastanede yatırılarak izlenmiş olmasına bağlanmıştır. Pediatrik hasta grubunda her ne kadar çoğunluğunun selim gidişli olduğu bilinse de hastaların yakın izlemi çok önemlidir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Leichtenstern, O. Malaria, influenza and dengue. Nothnagel's encyclopedia of practical medicine. 1905. P. 523-701.
2. Lundberg, Åke. Myalgia cruris epidemica. *Acta paediatrica*, 1957, 46.1: 18-31.
3. Agyeman, Philipp, et al. Influenza-associated myositis in children. *Infection*, 2004, 32.4: 199-203.
4. Tippet, Emma; CLARK, Ronald. Benign acute childhood myositis following human parainfluenza virus type-1 infection. *Emergency Medicine Australasia*, 2013, 25.3: 248-51.
5. Jain Sangeeta; KOLBER, Michael R. A stiff-legged gait: benign acute childhood myositis. *Cmaj*, 2009, 181.10: 711-13.
6. MIDDLETON, PeterJ; ALEXANDER, RosalieM; SZYMANSKI, MariaT. Severe myositis during recovery from influenza. *The Lancet*, 1970, 296.7672: 533-5.
7. WATANABE, Toru, et al. Renal involvement in children with influenza A virus infection. *Pediatric Nephrology*, 2003, 18.6: 541-4.
8. MOON, Jin-Hwa, et al. Neurological and muscular manifestations associated with influenza B infection in children. *Pediatric neurology*, 2013, 49.2: 97-101.
9. SONMEZ, Fatma Müjgan, et al. Benign acute childhood myositis. *Medical Principles and Practice*, 2004, 13.4: 227-9.
10. SALTİK, Sema; SURUCU, Murat; OZDEMİR, Oner. Benign childhood acute myositis: clinical and laboratory findings of 15 cases/Cocukluk caginin selim akut miyoziti: 15 olgunun klinik ve laboratuvar bulgulari. *Turkish Pediatrics Archive*, 2012, 52-6.
11. AKTURK, H., et al. Benign acute childhood myositis associated with influenza: A cluster of cases from a single centre in the 2013-2014 cold season. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 2016, 23.3: 186-91.

12. TOKER, Rabia Tütüncü; BODUR, Muhittin; OKAN, Mehmet. Çocukluk Çağının Benign Akut Miyoziti Benign Acute Childhood Myositis. 2018.
13. HÜDAOĞLU, Orkide, et al. Benign Childhood Myositis: A Disease That Should Be Considered In The Differential Diagnosis Of A Child Who Acutely Refused To Walk. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006, 20.2: 113-4.
14. YAĞCI, Begül; TEKŞAM, Özlem; CENGİZ, Ali Bülent. İnfluenza B enfeksiyonuna bağlı çocukluk çağının benign akut miyoziti: bir vaka takdimi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 262-5
15. AKBULUT, Halil, et al. Acute benign myositis following upper respiratory tract infection in childhood. *Turkish Journal of Family Practice*, 2012, 15.4: 184-6.
16. YILDIRIM, Şule, et al. Benign acute childhood myositis due to toxoplasmosis. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2016, 83.7: 729.
17. TOROSLU, Ertuğ, et al. İnfluenza A (H3N2) ile ilişkili Akut Selim Çocukluk Çağı Miyoziti Olgusu. *Abant Tıp Dergisi*, 2018, 7: 22-5.
18. CRUM-CIANFLONE, Nancy F. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2008, 21.3: 473-94.
19. MACKAY, M. T., et al. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology*, 1999, 53.9: 2127-2137.

**SURİYE ve IRAKLI GÖÇMEN ÇOCUKLARDA
D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ****Vitamin D Deficiency in Syrian and Iraqi
Immigrant Children**

Eyüp Sarı (0000-0003-3020-5632)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocuklarda D vitamini eksikliğinin yaygın olarak gözlemlendiği özellikle de göçmenlerde bu oranın daha fazla olduğu bildirilmiştir. Biz de bu çalışmada Suriye ve Iraklı göçmen çocukların D vitamini düzeyleri ve yaş, cinsiyet, tanı ve uyruklarının D vitamini eksikliğiyle ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Ankara ili içerisindeki hastanelerde kan 25(OH)D vitamini seviyesi bakılan Irak ve Suriyeli göçmen çocuklar retrospektif olarak incelendi. 25 (OH) D vitamin seviyeleri <12 ng / mL eksikliği, 12-20 ng / mL yetersizliği, > 20 ng / mL normal olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya yaş ortalaması 10.1±5.3 olan, toplam 171 göçmen çocuk dahil edildi. Çocukların %25. 7' sinin normal (>20 ng/mL) 25(OH)D vitamini kan seviyesine sahip olduğu gözlenirken, %31.2 sinde hafif eksiklik, (12-20 ng/mL), %40.9 unda tedavi gerektiren D vitamini eksikliği (< 12 ng/mL) tespit edildi. Çocuklar cinsiyet, yaş grupları ve uyruklarına göre D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında kız çocukların (p=0.003) ve 10 yaş ve üzerindeki (p=<0.001) 25(OH)D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamız göçmen çocuklarda özellikle 10 yaş üstü ve kız çocuklarında yüksek oranda tedavi gerektiren D vitamini eksikliği olduğunu göstermektedir. Ciddi olumsuz sonuçları olabilecek D vitamini eksikliği ve yetersizliği açısından yüksek risk altında olan göçmen çocukların D vitamini takviyesi ve beslenme desteğine ihtiyaçları olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Göçmen çocuklar, Vitamin D, Vitamin D Eksikliği

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
ve Çocuk Hastanesi Ankara

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Eyüp SARI: Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Ankara Dr.Sami Ulus
Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi - Türkiye,

E-mail: doktoreyup@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 26.02.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(1):104-113

ABSTRACT

INTRODUCTION: Recent studies have suggested that vitamin D deficiency in immigrant children is widespread. The aim of this study was to establish the correlation between vitamin D levels, age, gender, diagnosis, and nationality of Syrian and Iraqi immigrant children with vitamin D deficiency.

MATERIALS and METHODS: Syrian and Iraqi immigrant children whose blood 25(OH)D levels were checked in hospitals in the province of Ankara in Turkey between the dates of 1 January 2015 and 31 December 2018. Vitamin levels of 25(OH)D were classified as <12 ng/mL deficiency, 12-20 ng/mL insufficiency, >20 ng/mL normal.

RESULTS: A total of 171 immigrant children with a mean age of 10.1 ± 5.3 years were included in the study. Of these children, while 25.7% were observed to have normal (>20 ng/mL) 25(OH)D blood level, 31.2% were established to have mild deficiency (12-20 ng/mL), and 40.9% were found to have vitamin D deficiency requiring treatment (<12 ng/mL). When compared the vitamin D levels of children according to their gender, age groups, and nationalities, girls ($p=0.003$) and children at the age of 10 and above ($p \leq 0.001$) were observed to have lower 25(OH)D vitamin levels.

CONCLUSIONS: The high frequency of vitamin D deficiency in immigrant children (especially girls older than 10 years) indicates a need for supplementation and nutritional support.

Key words: Immigrant Children, Vitamin D, Vitamin D Deficiency

INTRODUCTION

Vitamin D is also important for calcium and phosphate metabolism necessary for bone mineralization, and without vitamin D, only 10-15% of dietary calcium can be absorbed (1). In addition, it is of vital importance for the development, growth, and care of a healthy skeleton from birth until death (2). Bone tissue is constantly replenished for skeletal growth during childhood and adolescence both in terms of size and mineral density, and since bone mineral mass is reduced with ageing, studies underlined the importance optimal bone mineralization during childhood and adolescence (2,3). Therefore, it is very important to meet vitamin D and calcium needs at critical ages (3).

Vitamin D deficiency can cause growth retardation and skeletal deformations during childhood, and it may increase the risk of hip fracture later in life (1). The use of circulating 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] is recommended to assess vitamin D status in patients at risk of vitamin D deficiency, and it is well associated with the vitamin D stores of the body (4). Rickets, osteomalacia, and vitamin D and calcium deficiencies were reported as preventable global public health problems in infants, children, and adolescents by the consensus group representing 11 international scientific organizations (5).

Civil wars in Syria and Iraq in recent years have led to an immigrant crisis in a variety of countries, specifically in Turkey (6). According to the latest figures obtained from the Directorate General of Migration Management, there are more than 3.9 million foreign nationals seeking international protection in Turkish soil. Most of these individuals are Syrian nationals that have gained temporary protection status, and to a lesser extent they are asylum seekers and immigrants from Iraq, Afghanistan, and Iran (7).

Immigrant children are a population at risk of various health problems, and they face developmental retardation and numerous health problems due to poor living conditions, nutritional problems, and lack of access to health services (8,9). Studies report that vitamin D deficiency is common in children and is even more prevalent among immigrants (10-12). In a study conducted by the Oslo Immigrant Health Profile on 5 immigrant groups from Turkey, Sri Lanka, Iran, Pakistan, and Vietnam, the prevalence of vitamin D deficiency was reported as high (13).

In this study, we aimed to establish the correlation between vitamin D levels, age, gender, diagnosis, and nationality of Syrian and Iraqi immigrant children between the ages of 1 and 18 with vitamin D deficiency.

METHODS

Study design, setting and participants: The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Ankara Oncology Health Services Practice and Research Center (SUAM) dated 19.05.2019 date and approval No: 2019-05/296. All procedures were applied in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Children under the age of 18 who migrated to Turkey from Iraq and Syria that underwent blood 25 (OH) D vitamin levels test in hospitals in Ankara were included in the study. Data were collected retrospectively, between January 2015 and 31 December 2018, the hospital information management system (HBYS-Alpdata Company, Ankara, Turkey) records of hospitals in Ankara. Age, sex, diagnosis, 25(OH)D levels and nationality of patients were recorded. Children with missing file records were excluded from the study. They were divided into 3 groups according to their ages, namely, under 3 years, between 3 and 10 years, and over 10 years. Vitamin D treatment requirement was divided into three groups based on the recommendation of the American Academy of Pediatrics (AAP) (5).

Values lower than 12ng/mL were accepted as deficiency requiring treatment, 12ng/mL to 20 ng/mL were considered as mild deficiency and values above 20 ng/mL were accepted as normal patients.

Vitamin D measurement of 25(OH)D in hospitals included in the research was studied by tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) using API 3200 (Applied Biosystem Sciex, Concord, Canada, L4K4V8) from venous blood samples. Based on the Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, Vitamin D levels of 25(OH)D were classified as <12ng/mL deficiency, 12-20ng/mL insufficiency, and >20ng/mL normal (5).

Statistical analysis: The obtained data were transferred anonymously to and a spreadsheet Excel table (MS-Excel 2007). The prepared data tables were used to conduct statistical calculations using SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp.). Cross tables were prepared for demographic data and analysed by chi-square test. Whether the numerical values matched normal distribution was calculated using Shapiro-Wilk test. Since age and vitamin D levels were not normally distributed, Mann-Whitney U test was used to compare the two groups, and Wilcoxon Sign test was used for the comparison of the 3 groups.

RESULTS

With the exclusion of 17 children with missing data, a total of 171 immigrant children were included in the study. The mean age of the children comprising 92 (53.2%) female and 79 (46.8%) male was 10.1 ± 5.3 years. Children were between 1 and 17 years old, median age was 9.9 years. The average of 25(OH)D levels of the children, 110 of whom were Syrian and 61 from Iraq was 16.9 ± 14.1 ng/mL (Table 1).

Table 1. Demographic Characteristics of Immigrant Children

Ages (Years) *		10.1±5.3	
Gender**	Male	79	46.2%
	Female	92	53.8%
Nationality**	Syria	110	64.3%
	Iraq	61	35.7%
Vit D level (ng/mL) *		16.9±14.1	

*Values are presented as the mean±standard deviation;

**Values are presented as n (%).

It was observed that 11.15% of the children were under 3 years of age, 39.2% were between 3-10 years, and 49.7% were over 10 years of age. When checked the 25(OH)D vitamin levels according to age groups, it was established that children aged 3 and below had 25.3 ± 14.9 ng/mL, aged between 3 and 10 had 19.4 ± 18.3 ng/mL and aged above 10 had 13.0 ± 7.6 ng/mL. When evaluated the treatment requirement depending on the vitamin D level, while 25.7% of the patients were observed to have normal (>20 ng/mL) 25(OH)D blood level, 31.2% were established to have mild deficiency (12-20 ng/mL), and 40.9% were found to have vitamin D deficiency requiring treatment (<12 ng/mL). Upon comparing the distribution of gender and age groups of children from both nationalities with their 25(OH) D levels, a significant difference was not established (Table 2).

Table 2. Comparison of demographic data and vitamin D deficiency levels of children according to nationality included in the study.

		Syria	Iraq	Total	p*
Age Group	≤ 3 Years	13 (11.8)	6 (9.8)	19 (11.1)	0.895
	>3, <10 years	42 (38.2)	25 (41.0)	67 (39.2)	
	≥10 years	55 (50.0)	30 (49.2)	85 (49.7)	
Gender	Male	46 (41.8)	33 (54.1)	79 (46.2)	0.123
	Female	64 (58.2)	28 (45.9)	92 (53.8)	
Deficiency Level	Deficiency				0.148
	Requiring treatment	48 (43.6)	24 (39.3)	70 (40.9)	
	Mild deficiency	30 (27.3)	25 (41.0)	55 (32.2)	
	Normal	32 (29.1)	12 (19.7)	44 (25.7)	

Values are presented as n (%); * chi-square test at $p < 0.05$;

Normal: 25(OH)D level at $>20\text{ng/mL}$, Deficiency requiring treatment; 25(OH)D level at $<12\text{ng/mL}$; Mild deficiency: 25(OH)D level at $12\text{--}20\text{ ng/mL}$.

When compared the vitamin D levels of children according to their gender, age groups, and nationalities, girls ($p=0.003$) and children at the age of 10 and above ($p \leq 0.001$) were established to have lower 25(OH)D levels (Table 3).

Table 3. Comparison of serum 25 (OH) D levels according to the demographic characteristics of the children

		Mean± SD (ng/mL)
Nationality	Syria	17.8±16.2
	Iraq	15.3±9.2
Gender	Male	18.9±12.1
	Female	15.2±15.5
Age Group	≤ 3 Years	25.3±14.9
	>3, <10 years	19.4±18.3
	≥10 years	13.0±7.6

25 (OH) D: 25-hydroxyvitamin D; SD: standard deviation

* mann-whitney U test

**Kruskal–Wallis test. $p\text{-value} < 0.05$ was accepted as statistically significant.

When examined the distribution of the reasons for presenting to the hospital, it was observed that they applied to the Endocrinology and Neurology outpatient clinics most frequently (Table 4).

Table 4. Distribution of children included in the study according to their reasons for presenting to the hospital,

	n	%
Endocrinology and Metabolism	47	27.4%
Nervous system	37	21.6%
Hematology	28	16.4%
Dermatology	23	13.5%
Otolaryngology	22	12.9%
Musculoskeletal system	16	9.4%
Respiratory System	12	7.0%
Urogenital	12	7.0%
Gastroenterology	10	5.8%
Infection	3	1.8%
Other	24	14.0%

Some patients applied more than one reason for presenting to the hospital,

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study is the first of its kind that investigates the vitamin D levels of Syrian and Iraqi immigrant children aged 1-18 and living in Turkey. These findings of our study are consistent with the study conducted on East African immigrant children living in Melbourne, Australia, and of 232 children, 103 (44%) were observed to have 25(OH)D levels of <25 nm/L (14). In another study conducted on immigrant children aged 3-17, 29% of boys and 31% of girls were reported to have moderate vitamin D deficiency (12). Our data show that serum 25 (OH) D levels are lower in children of 10 years and older in both nationalities. It was observed that 25(OH)D levels were 25.3 ± 14.9 ng/mL in children aged 3 and younger, 19.4 ± 18.3 ng/mL in children between the ages of 3 and 10, and 13.0 ± 7.6 ng/mL in children above the age of 10, and that 25 (OH)D levels dropped as the children grew older.

It's reported that vitamin D deficiency was higher among adolescents and the prevalence of vitamin D deficiency increased as children grew older(12,16).

Our study was consistent with previous studies, and Mansbach et al. established that mean serum 25 (OH) D levels of children aged between 1 and 11 were 68 nmol/L, and that it was lower in children aged 6-11 (66 nmol/l) compared to children aged 1-5 (70 nmol/L) (15). In another study, it was

reported that children aged 2 or above, specifically adolescents, had higher vitamin D deficiency, and that vitamin D deficiency prevalence increased as they grew (16). In a study conducted on 440 non-immigrant children and adolescents aged 0-16 years living in Ankara, it was found that 25 (OH) D levels in 40% of children were lower than 20 ng/mL. Similar to our results, vitamin D deficiency was found to be higher in girls, especially in the adolescent age group, compared to boys, and it was noted that this may result from the clothing preferences of Turkish girls and from spending less time in outdoor activities (17). Similarly, Hu et al (18) reported that children aged 12–14 and 15–17 had an increased risk of vitamin D deficiency, possibly due to the gradually increased schoolwork which occupied the time for outdoor activities. They found that there was a 1.31 times increase in vitamin D deficiency in girls compared to boys. In previous studies, it was reported that vitamin D deficiency risk may increase due to the fact that girls are exposed to sunlight less because of their clothing preferences due to cultural reasons (18). We believe that vitamin D deficiency is higher in Syrian and Iraqi refugee girls since they are exposed to sun less compared to boys for cultural and religious reasons.

We observed that immigrant children in our study group were mostly referred to the Endocrinology and Neurology outpatient clinics (27.4%, 21.6%, respectively). Similar to our results, in a study investigating vitamin D levels in children admitted to the Endocrinology outpatient clinic, it was established that 23 (13.4%) of 171 patients had normal 25 OH D levels, while 25 OH D levels were lower in girls compared to boys and in pubertal children compared to pre pubertal children (19). Vitamin D deficiency is known to cause symptoms such as growth retardation, convulsions, bone deformities, muscle weakness, or joint pain in children (3,11). In addition, there are studies in the literature showing that vitamin D deficiency is associated with increased prevalence of metabolic syndrome, especially hypertension and insulin resistance, regardless of obesity or abdominal fat status . Previous studies showed that vitamin D deficiency is closely related to such common chronic diseases as metabolic disorders, cardiovascular diseases, and diabetes in addition to deformities in bone structure, and they also reported that 25 OH D deficiencies is also a risk factor for neuropsychiatric disorder and autoimmune diseases (20,21). Due to risks imposed by vitamin D deficiency, that children in our study had higher numbers of applications to Endocrinology and Neurology outpatient's clinics is an expected outcome.

Study Limitations: Since the study was retrospective, in addition to vitamin D levels of healthy children that did not present to hospital not being determined, that whether patients received vitamin D and their levels of exposure to sun were not known.

Our study shows that the immigrant children, specifically girls over the age of 10 had the higher incidence of vitamin D deficiency requiring treatment. We believe that immigrant children under high risk in terms of vitamin D deficiency and insufficiency that would pose serious negative outcomes need vitamin D supplementation and nutritional support.

REFERENCES

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-81.
2. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88(2): 296-307.
3. Caradonna P, Rigante D. Bone health as a primary target in the pediatric age. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13(2): 117-28.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
5. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 394-415.
6. UNHCR (2017) Global trends in forced displacement. Available from: <https://www.unhcr.org/statistics/unhcrstats/5943e8a34/global-trends-forced-displacement-2016.html>. Accessed in 2019 (July 31).
7. International Organization for Migration. MPM Turkey Migrants' Presence Monitoring - Situation Report (April 2019). Published on 30 Apr 2019. Available from: https://displacement.iom.int/system/tdf/reports/Turkey_Sitrep_04_Apr_19.pdf?file=1&type=node&id=5749. Accessed in 2019 (July 31).
8. Lane G, Farag M, White J, Nisbet C, Vatanparast H. Chronic health disparities among refugee and immigrant children in Canada. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018; 43(10): 1043-58.
9. Pavlopoulou ID, Tanaka M, Dikalioti S, Samoli E, Nisianakis P, Boleti OD, et al. Clinical and laboratory evaluation of new immigrant and refugee children arriving in Greece. *BMC pediatr* 2017; 17(1): 132.
10. Lips P, de Jongh RT. Vitamin D deficiency in immigrants. *Bone Rep* 2018; 9: 37-41.
11. Pedersen P, Michaelsen KF, Molgaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta paediatr* 2003; 92(1): 87-90.
12. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Muller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008; 138(8): 1482-90.
13. Holvik K, Meyer HE, Haug E, Brunvand L, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(1): 57-63.
14. McGillivray G, Skull SA, Davie G, Kofoed SE, Frydenberg A, Rice J, et al. High prevalence of asymptomatic vitamin D and iron deficiency in East African immigrant children and adolescents living in a temperate climate. *Arch Dis Child* 2007; 92(12): 1088-93.

15. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D?. *Pediatrics* 2009; 124(5): 1404-10.
16. Zhu Z, Zhan J, Shao J, Chen W, Chen L, Li W, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. *BMC public health* 2012; 12: 126.
17. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4(1): 25.
18. Hu Y, Chen J, Wang R, Li M, Yun C, Li W, et al. Vitamin D Nutritional Status and its Related Factors for Chinese Children and Adolescents in 2010-2012. *Nutrients* 2017; 9(9).
19. Vatanparast H, Nisbet C, Gushulak B. Vitamin D insufficiency and bone mineral status in a population of newcomer children in Canada. *Nutrients* 2013; 5(5): 1561-72.
20. Demiral M, Sirmagül B, Kirel B. Vitamin D Levels in Children Admitted to the Endocrine Outpatient Clinic. *J Curr Pediatr* 2016; 14(2).
21. Challa AS, Makariou SE, Siomou EC. The relation of vitamin D status with metabolic syndrome in childhood and adolescence: an update. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(11-12): 1235-45.
22. Szymczak-Pajor I, Sliwinska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients* 2019; 11(4).
23. Wang H, Chen W, Li D, Lips P, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging and disease* 2017; 8(3): 346-53.
24. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): 1678-88.

SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUĞA SAHİP ANNELERİN ANKSIYETE, DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ DÜZEYLERİ

Anxiety, Depression and Quality of Life Levels of Mothers with Children with Cerebral Palsy

Merve Gemiköz¹(0000-0002-2933-1511), Merih Özgen¹(0000-0002-8919-968X), Fezan Mutlu²(0000-0002-9339-4031)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızın amacı serebral palsili çocukların annelerinde anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi düzeyi ile serebral palsili çocukların motor bozukluk düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Serebral palsy tanıılı çocuğa sahip 98 anne çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri kaydedildi. Annelere Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu (WHOQOL-BREF-TR) uygulandı. Serebral palsili çocukların Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM), Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (KMFSS) ve Bimanuel İnce Motor Fonksiyon (BİMF) skorları kaydedildi.

BULGULAR: Serebral palsili çocukların KMFSS, BİMF ve WeeFIM skorlarındaki farklılıkların annelerin BAÖ ve BDÖ skorları ile ilişkili olmadığı bulundu ($p>0,05$). WeeFIM skoru ile WHOQOL-BREF-TR sosyal ilişkiler alt başlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). BİMF seviyeleri ile WHOQOL-BREF-TR genel sağlık, sosyal ilişkiler, çevresel sağlık alt başlıkları arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$). Çocukların KMFSS düzeyi ile annelerin yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Serebral palsili çocuklardaki fonksiyonel yeti yitimi annelerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Annelerin anksiyete ve depresyon düzeyi serebral palsili çocukların fonksiyonel düzeylerinden bağımsız olarak etkilenir. Serebral palsili çocuğa sahip annelerin fiziksel, psikolojik ve ekonomik olarak desteklenerek yaşam kalitelerinin artırılmasının anneler ve çocukları, aileleri, sosyal ve mesleki çevreleri için önemli olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Serebral palsy, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Ve
Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı,
Eskişehir

2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim
Dalı, Eskişehir

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Merve GEMİKÖZ: Eskişehir
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Ana
Bilim Dalı, Eskişehir - Türkiye,

E-mail: mrvgmkz@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 04.10.2019

Kabul tarihi/Accepted: 08.01.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):114-124

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to investigate the relationship between the levels of anxiety, depression and quality of life in mothers of children with cerebral palsy and motor impairment in children with cerebral palsy.

MATERIALS and METHODS: 98 mothers with children diagnosed with cerebral palsy were included in the study. Sociodemographic information of the participants was recorded. The Beck Anxiety Inventory(BAI), the Beck Depression Inventory (BDI) and the World Health Organization Short Form Turkish version (WHOQOL-BREF-TR) scale were applied to the mothers. The Pediatric Functional Independence Measurement (WeeFIM), the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) and the Bimanuel Fine Motor Function (BFMF) scores were recorded.

RESULTS: Differences in GMFCS, BFMF and WeeFIM scores of children with cerebral palsy were not related to BAI and BDI scores of mothers ($p>0,05$). There was a significant correlation between WeeFIM score and WHOQOL-BREF-TR social relations subtitle ($p<0,05$). There was a significant correlation between BFMF levels and WHOQOL-BREF-TR subtitles of general health, social relations and environmental health ($p<0,05$). It was observed that there was no significant relationship between GMFCS level of children and mothers' quality of life ($p>0,05$).

CONCLUSIONS: Functional disability in children with cerebral palsy negatively affects the quality of life of mothers. Depression and anxiety levels of mothers are affected independently of the functional levels of children with cerebral palsy. It was concluded that increasing the quality of life of mothers who have children with cerebral palsy with physical, psychological and economic support would be important for mothers and their children, their families, social and professional environments.

Key words: Cerebral palsy, anxiety, depression, quality of life

GİRİŞ

Serebral palsi (SP), gelişmekte olan ve fetal beyinde meydana gelen, ilerleyici olmayan, aktivitelerde limitasyona yol açan, kalıcı motor fonksiyon kaybı, hareket ve postür bozukluğu görülen nörolojik kaynaklı gelişimsel bir bozukluktur. SP'deki motor bozukluklara ek olarak epilepsi, duyu ve algı problemleri, entellektüel bozukluklar, iletişimsel, sosyal ve davranışsal problemler ve kas-iskelet sistemi problemleri görülür (1). SP çocukluk çağındaki motor bozuklukların en sık görülen nedenidir. Prevalansı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1,8 olarak bildirilmektedir (2). Türkiye için SP prevalansı ise 1000 canlı doğumda 4,4 bulunmuştur (3).

SP'li bir çocuğa bakmak, onu yetiştirmek ve gelişimi süresince ihtiyaçlarını karşılamak ailedeki bütün bireyleri etkiler (4). Ancak bu süreçte anneler genellikle çocuğa primer bakım veren kişi olduğundan bu durumdan daha fazla etkilenir (5). Genellikle zamanının çoğunu SP'li çocuğu için harcayan anneler hem aile hayatı hem de sosyal hayatta problemlerle karşılaşır (6). SP'li çocuğa primer bakım veren kişilerin sağlık durumu incelendiğinde çocuğun engellilik durumuna göre bakım verenin fiziksel ve psikolojik sağlığının değişik düzeylerde etkilendiği saptanmıştır. SP'li çocuğa bakım verenlerin sağlıklı çocuğa bakım verenlere göre daha fazla mental ve fiziksel zorluklarla karşılaştıkları görülmüştür (7).

Bu çalışmada; SP'li çocukların fonksiyonel düzeyleri ile onlara bakım veren annelerin anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planladık.

MATERYAL ve METOT

Polikliniğimize 01.07.2017- 01.07.2018 tarihleri arasında başvuran, 18 yaşından küçük SP'li çocuğa sahip ve primer bakım veren 98 anne çalışmaya dahil edildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmayı kabul eden her katılımcı yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen annelerin kişisel bilgi formu dolduruldu ve annelere anket uygulandı. Kişisel bilgi formuna çalışmaya dahil edilen her annenin yaşı, annelik yaşı, eğitim ve çalışma durumu, akraba evliliği varlığı, sosyal yardımların edinilmesi, çocuğun yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, kardeş sayısı, okula gitme ve özel eğitim alma durumu, yaşadığı yer, SP tipi, SP olası nedeni ve ev egzersizi yapma sıklığı kaydedildi.

Annelerin depresyon düzeyi Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), anksiyete düzeyi Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), yaşam kalitesi Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu (WHOQOL-BREF-TR) ile değerlendirildi. SP'li çocukların fonksiyonel bağımsızlığı Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM), kaba motor fonksiyon düzeyi Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (KMFSS) ve üst ekstremit motor fonksiyonu Bimanuel İnce Motor Fonksiyon (BİMF) ölçümü ile değerlendirildi.

BDÖ depresyonda görülen duygusal, somatik, bilişsel ve motivasyona dayalı belirtileri değerlendirmektedir. 21 maddeden oluşur. Her maddenin puanı 0-3 arasında değişmektedir. Puanın yüksek olması depresyon düzeyinin yüksekliğini gösterir. 0-11 puan: depresyon yok, 12-17 puan: hafif depresyon, 18-29 puan: orta şiddetli depresyon, 30-63 puan: şiddetli depresyon skoru olarak değerlendirilir (8).

BAÖ kişinin anksiyete ve bedensel belirtilerini sorgulayan 21 maddeden oluşmaktadır. Likert tipi 0-3 arası puanlanır. Puan Aralığı 0-63'tür. Ölçekte alınmış olan toplam puanların yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. 0-7 puan: minimum seviyede anksiyete, 8-15 puan: hafif düzeyde anksiyete, 16-25 puan: orta düzeyde anksiyete, 26-63 puan: ağır düzeyde anksiyete skoru olarak değerlendirilir (9).

WHOQOL-BREF-TR Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen ve yaşam kalitesini değerlendiren bu ölçek 27 sorudan oluşmaktadır. Fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevresel sağlık olmak üzere 4 farklı alanda yaşam kalitesini sorgular. Alan puanları 4-20 arasında hesaplanmaktadır. Puan arttıkça yaşam kalitesi de artmaktadır (10).

WeeFIM gelişimsel bozukluğu olan çocukların günlük yaşam aktivitelerindeki fonksiyonel bağımsızlığını değerlendirmek için kullanılır. Kendine bakım, sfinkter kontrolü, transferler, hareket, iletişim, sosyal ve kognitif durum olmak üzere 6 ana başlıktan oluşur. Puanlama 1 ile 7 arasında değişir (11).

KMFSS SP'li çocuklarda fonksiyonel düzeyi belirlemek amacıyla kullanılır. 5 seviyeden oluşur. Seviye 1; bağımsız yürüme, ileri kaba motor becerilerde limitasyonu, seviye 2; yardımcı araç olmadan yürüme, toplum içinde yürürken limitasyonu, seviye 3; yardımcı araçla yürüme, toplum içinde yürürken limitasyonu, seviye 4; kendi kendine mobilizasyonda limitasyon, transferlerde başkasına bağımlılığı ve seviye 5 ise tam bağımlılığı ifade eder (12).

BİMF üst ekstremite motor fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılır. 5 seviyeden oluşur. Seviye 1'e göre bir el kısıtlama olmaksızın kullanılır, diğer el ileri ince becerilerde kısıtlanma ile kullanılır. Seviye 2a'ya göre bir el kısıtlama olmaksızın kullanılır, diğer el yalnızca kavrama ve tutma yapabilir. Seviye 2b'ye göre her iki elde ileri ince becerilerde kısıtlanma mevcuttur. Seviye 3a'ya göre bir el kısıtlama olmaksızın kullanılır, diğer elde fonksiyonel beceri bulunmamaktadır. Seviye 3b'ye göre bir elde ileri ince becerilerde kısıtlanma mevcuttur, diğer el yalnızca kavrama yapabilir veya daha kötüdür. Seviye 4a'ya göre her iki elde yalnızca kavrama vardır. Seviye 4b'ye göre bir el yalnızca tutabilir, diğer el yalnızca tutabilir veya daha kötüdür. Seviye 5'e göre her iki elde yalnızca tutma yeteneği vardır veya daha kötüdür (13).

Bu çalışmada sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Spearman korelasyon uygulandı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 44 kız, 54 erkek SP'li hastanın annesi dahil edilmiştir. SP'li çocukların ve annelerinin demografik özellikleri tablo 1'de, SP'li çocukların eğitim durumları ve eğitime katılım şekilleri tablo 2'de, annelerin eğitim ve çalışma durumu tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. SP'li çocukların ve ailelerinin demografik özellikleri

		n	%
Yaş*		6,26±3,71	
Cinsiyet	Kız	44	44,9
	Erkek	54	55,1
Boy*		106,42±23,71	
Kilo*		19,61±9,79	
Kardeş sayısı	0	29	29,6
	1	44	44,9
	2	19	19,4
	3	4	4,1
	4 ve üzeri	2	2
Anne yaşı*		35,74±6,31	
Doğumdaki anne yaşı*		28,05±6,01	

* ortalama ± standart sapma

SP'li çocukların 78'i (%80,4) şehir merkezinde, 11'i (%11,3) ilçe merkezinde, 8'i (%8,2) köyde yaşıyordu. SP'li çocukların ailelerinin 45'i (%45,9) sosyal yardım (para yardımı, bağış, vergi indirimi, araç yardımı gibi) alıyor, 53'ü (%54,1) almıyordu. Akraba evliliği olanların 6'sı (%54,5) 1. dereceden, 5'i (%45,5) 2. derecedendi.

SP olası nedeni 52 (%55,9) hastanın prenatal, 26 (%28) hastanın perinatal, 15 (%16,1) hastanın postnataldı. SP'li çocukların 52'si (%53,1) spastik tetraplejik, 18'i (%18,4) spastik diplejik, 28'i (%28,6) spastik hemiplejik tipteydi.

SP'li çocukların KMFSS'ye göre 26'sı (%26,5) seviye 1, 12'si (%12,2) seviye 2, 19'u (%19,4) seviye 3, 17'si (%17,3) seviye 4, 24'ü (%24,5) seviye 5 idi. SP'li çocukların BİMF'ye göre 37'si (%37,8) seviye 1, 14'ü (%14,3) seviye 2a, 16'sı (%16,3) seviye 2b, 3'ü (%3,1) seviye 3a, 11'i (%11,2) seviye 3b, 8'i (%8,2) seviye 4a, 3'ü (%3,1) seviye 4b, 6'sı (%6,1) seviye 5 idi.

89 (%90,8) aile SP'li çocuklarına ev egzersiz programı uyguluyordu. Ev egzersiz programını haftada 1 kez uygulayan aile sayısı 26 (%29,2), her gün uygulayanların sayısı 30 (%33,7), günde 1'den fazla

uygulayanların sayısı ise 33 (%37,1) idi.

Tablo 2. SP'li çocukların eğitim durumları ve eğitime katılım şekilleri

		n	%
Okula gitme durumu	Gidiyor	35	35,7
	Gitmiyor	63	64,3
Okula gitme şekli	Kendi- bağımsız	20	55,6
	Yardımcı cihazla	6	16,7
	Tekerlekli sandalye	7	19,4
	Taşınarak	3	8,3
Özel eğitim	Alıyor	81	82,7
	Almıyor	17	17,3
Haftada aldığı özel eğitim gün sayısı *	1,83±0,66		

* ortalama ± standart sapma

Tablo 3. SP'li çocukların annelerinin eğitim ve çalışma durumu

		n	%
Anne eğitim durumu	Okuryazar değil	4	4,1
	İlkokul	28	28,6
	Ortaokul-Lise	56	57,1
	Yüksek lisans	10	10,2
Annenin çalışma durumu	Çalışıyor	18	18,4
	Çalışmıyor	80	81,6

SP'li çocukların annelerinin BAÖ ortalaması 11,38±12,46 idi. Annelerin BDÖ ortalaması 12,65±9,73 idi. Annelere uygulanan WHOQOL-BREF-TR skoru ortalaması, genel sağlık alt başlığında 54,84±19,46, fiziksel sağlık alt başlığında 64,50±16,46, psikolojik sağlık alt başlığında 63,47±16,68, sosyal ilişkiler alt başlığında 52,20±24,09, çevresel sağlık alt başlığında 59,30±16,18, ulusal soruda 2,20±0,95 bulunmuştur.

Tablo 4. Annenin yaşam kalitesi ile BDÖ ve BAÖ arasındaki ilişki

		WHOQOL-BREF-TR					
		Genel sağlık	Fiziksel sağlık	Psikolojik sağlık	Sosyal ilişkiler	Çevresel sağlık	Ulusal soru
BDÖ	r	-0,404	-0,535	-0,598	-0,411	-0,415	0,355
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
BAÖ	r	-0,460	-0,557	-0,474	-0,307	-0,500	0,346
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, WHOQOL-BREF-TR: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu

WHOQOL-BREF-TR ölçeğindeki annelerin yaşamındaki yakın kişilerle yaşadığı baskı ve kontrolle ilgili zorlukları değerlendiren ulusal soruya annelerin 28'i (%28,6) "hiç", 30'u (%30,6) "çok az", 32'si (%32,7) "orta derecede", 8'i (%8,2) "çokça" yanıtını vermiştir. "Aşırı derecede" yanıtını veren anne olmamıştır.

BAÖ'ne göre SP'li çocukların annelerinin 51'inde (%52) minimal, 22'sinde (%22,4) hafif, 13'ünde (%13,3) orta, 12'sinde (%12,2) ağır düzeyde anksiyete olduğu bulunmuştur.

BDÖ'ne göre SP'li çocukların annelerinin 53'ünde (%54,1) depresyonun olmadığı, 17'sinde (%17,3) hafif derecede, 24'ünde (%24,5) orta derecede, 4'ünde ise (%4,1) ağır derecede depresyon olduğu görülmüştür.

SP'li çocukların annelerinin yaşam kalitesi ile BAÖ ve BDÖ arasında korelasyon mevcuttu (tablo 4). SP'li çocukların KMFSS, BİMF ve WeeFIM seviyeleri ile annelerin BAÖ ve BDÖ arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 5).

Tablo 5. SP'li çocukların KMFSS, BİMF ve WeeFIM seviyeleri ile annelerin BDÖ ve BAÖ arasındaki korelasyonlar

		BDÖ	BAÖ
KMFSS	r	-0,152	0,072
	p	0,136	0,480
BİMF	r	0,010	0,179
	p	0,923	0,077
WeeFIM	r	0,025	-0,064
	p	0,810	0,534

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BİMF: Bimanuel İnce Motor Fonksiyon, KMFSS: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi, WeeFIM: Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü

SP'li çocukların KMFSS seviyeleri ile annelerin yaşam kalitesi arasında korelasyon yoktu ($p>0,05$). SP'li çocukların BİMF seviyeleri ile WHOQOL-BREF-TR genel sağlık, sosyal ilişkiler ve çevresel sağlık alt başlıkları arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). WeeFIM skoru ile WHOQOL-BREF-TR sosyal ilişkiler alt başlığı arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. SP'li çocukların KMFSS, BİMF ve WeeFIM seviyeleri ile annelerin WHOQOL-BREF-TR skoru arasındaki korelasyonlar

		WHOQOL-BREF-TR					
		Genel sağlık	Fiziksel sağlık	Psikolojik sağlık	Sosyal ilişkiler	Çevresel sağlık	Ulusal soru
KMFSS	r	-0,136	-0,071	0,082	-0,084	-0,043	-0,163
	p	0,183	0,490	0,422	0,410	0,675	0,110
BİMF	r	-0,199	-0,157	-0,183	-0,239	-0,301	-0,025
	p	0,049	0,122	0,071	0,018	0,003	0,805
WeeFIM	r	0,168	0,173	0,173	0,274	0,161	0,108
	p	0,098	0,089	0,089	0,006	0,114	0,289

BİMF: Bimanuel İnce Motor Fonksiyon, KMFSS: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi, WeeFIM: Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü, WHOQOL-BREF-TR: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu

TARTIŞMA

Zamanının çoğunu SP'li çocuğu için harcayan anneler hem aile hayatı hem de sosyal hayatta problemlerle karşılaşır (6). Çalışmamızın amacı polikliniğimize başvuran SP'li çocukların annelerinde anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesini değerlendirmek ve bunların çocuğun motor seviyesine göre değişip değişmediğini araştırmaktır.

Çalışmamızda SP'li çocukların 44'ü (%44,9) kız, 54'ü (%55,1) erkekti. Ülkemiz de dahil olmak üzere yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da erkek oranlarının daha fazla olduğu görüldü (14,15,16). Hastalarımızın annelerinin büyük bir kısmının (%57,1) ortaokul-lise mezunu olduğunu saptadık. Ribeiro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada annelerin çoğunun lise düzeyinde eğitim aldığını saptamışlardır (17). Yılmaz ve arkadaşları annelerin %57,8'inin, Erkin ve arkadaşları annelerin %64,4'ünün ilkökul mezunu olduğunu saptamışlardır (6,14). Ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında hastalarımızın annelerinin eğitim durumlarının bölgemizde daha yüksek olduğu kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızda SP'li çocuklara primer bakım veren kişiler olan annelerin anksiyete ve depresyon seviyeleri incelenmiştir. Çalışmamızda BDÖ'ne göre annelerin ortalama puanı $12,65 \pm 9,73$, BAÖ'ne göre annelerin ortalama puanı $11,38 \pm 12,46$ idi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara baktığımızda çalışmamızın BDÖ sonuçları Dilek ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerdi (18). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasındaki BDÖ ve BAÖ ortalaması ve Öneş ve arkadaşlarının çalışmasındaki BDÖ ortalaması bizim çalışmamıza göre daha yüksekti. Öneş ve arkadaşlarının BAÖ sonuçları bizim çalışmamızla benzerdi. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SP'li çocukların annelerinde sağlıklı çocukların annelerine göre anksiyete ve depresyon seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (5,6). Bizim çalışmamızda sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol grubu yoktur. Bu çalışmamızın eksik yönüdür. Bununla birlikte çalışmamıza katılan SP'li çocukların annelerinin anksiyete ve depresyon indekslerinin normalin üzerinde olduğunu gördük.

Çalışmamızda annelerin yaşam kalitesinin değerlendirildiği WHOQOL-BREF-TR skoru fiziksel sağlık alt başlığı ortalaması $64,50 \pm 16,46$, psikolojik sağlık alt başlığı ortalaması $63,47 \pm 16,68$, çevresel sağlık alt başlığı ortalaması $59,30 \pm 16,18$ idi. Mugno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fiziksel sağlık, psikolojik sağlık ve çevresel sağlık alt başlık skorları bizim çalışmamıza benzerdi (19). Literatürde bazı çalışmalarda yaşam kalitesi Nottingham Sağlık Profili (NSP) ile değerlendirilmiş ve SP'li çocukların annelerinde sağlıklı çocukların annelerine göre yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği bulunmuştur (5,18). Eker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaşam kalitesi Kısa Form-36 ile değerlendirilmiş ve SP'li çocukların annelerinin kontrol grubundaki çocukların annelerine göre daha düşük yaşam kalitesi skorlarına sahip olduğu saptanmıştır (20). Tüm çalışmalar SP'li çocukların annelerinin yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiğini göstermiştir.

Çalışmamızda annelerin anksiyete ve depresyon düzeyi yüksekliğinin annelerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini saptadık. Dilek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde annelerin depresyon düzeyi arttıkça yaşam kalitesinin bozulduğu saptanmıştır (18).

Çalışmamızda SP'li çocukların KMFSS düzeyi ile annelerin anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Öneş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçları çalışmamızla benzerdi (5). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise farklı olarak SP'li çocukların KMFSS seviyeleri ile annelerin anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (6). Altındağ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada annelerin depresyon seviyelerinin çocukların KMFSS skoru ile pozitif olarak korele olduğu bulunmuştur (21). Eker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SP'li çocukların KMFSS seviyeleri ile annelerin yaşam kalitesinin korele olduğu saptanmıştır (20).

Literatürde SP'li çocukların annelerinin depresyon düzeylerinin WeeFIM skoru ile negatif korele olduğu saptanmıştır (21). Çalışmamızda annenin anksiyete ve depresyon skorlarının yüksek olmasına rağmen çocuğun WeeFIM skoru ile ilişkili olmadığını saptadık.

Biz bu çalışmada SP'li çocukların annelerindeki anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi düzeylerini ve çocukların fonksiyonel durumuyla olan ilişkisini inceledik. Çalışmamızda annenin yaşam kalitesinin çocuğun WeeFIM ve BİMF değerlerinden etkilendiğini bulduk. Annenin anksiyete ve depresyon skorları ile çocuğun motor fonksiyon ve yaşam kalitesi arasında ilişkili olmadığını saptadık. SP'li çocuk annesi olmanın anksiyete ve depresyon indekslerini arttırarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini bulduk.

SP'li çocuklardaki fonksiyonel yeti yitimi annelerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Annelerin anksiyete ve depresyon düzeyi SP'li çocukların fonksiyonel düzeylerinden bağımsız olarak etkilenir. SP'li çocuğa sahip annelerin fiziksel, psikolojik ve ekonomik olarak desteklenerek yaşam kalitelerinin arttırılmasının, anneler ve bakım verdikleri çocuklar, aileleri, sosyal ve mesleki çevreleri için önemli olacağı düşünülmüştür. Çalışma sonuçlarımızın SP'li annelerin ülkemizdeki sosyal haklarının geliştirilmesinde kullanılmak üzere veri tabanına katkı sağlayacağı kanısındayız.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl 2007; 109:8-14.
2. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, et al. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. Dev Med Child Neurol 2016 Jan;58(1):85-92.
3. Serdaroglu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. Dev Med Child Neurol 2006;48(6):413-6.
4. Stevenson RD, Conaway M, Chumlea WC, Rosenbaum P, Fung EB, Henderson RC et al. Growth and health in children with moderate-to-severe cerebral palsy. Pediatrics 2006;118:1010-18.
5. Ones K, Yilmaz E, Cetinkaya B, Caglar N. Assessment of the quality of life of mothers of children with cerebral palsy (primary caregivers). Neurorehabil Neural Repair 2005;19:232-7.
6. Yilmaz H, Erkin G, Nalbant L. Depression and anxiety levels in mothers of children with cerebral palsy: a controlled study. Eur J Phys Rehabil Med 2013;49(6):823-7.

7. Brehaut JC, Kohen DE, Raina P, Walter SD, Russell DJ, Swinton M et al. The health of primary caregivers of children with cerebral palsy: how does it compare with that of other Canadian caregivers? *Pediatrics* 2004;114(2):e182-91.
8. Benedict RHB, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 393-6.
9. Ulusoy M, Sahin N, Erkmén H. Turkish version of Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An international quarterly* 1998;12:163-72.
10. Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser SY, Elbi H, Göker E. Psychometric properties of WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF. *3P Dergisi* 1999;7:23-40.
11. Aybay C, Erkin G, Elhan AH, Sirzai H, Özel S. ADL assessment of nondisabled Turkish children with the WeeFIM instrument. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:176-82.
12. El O, Baydar M, Berk H, Peker O, Koşay C, Demiral Y. Interobserver reliability of the Turkish version of the expanded and revised gross motor function classification system. *Disabil Rehabil* 2012;34:1030-3.
13. Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(5):309-16.
14. Erkin G, Delialioğlu SU, Özel S, Culha C, Sirzai H. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases. *Int J Rehabil Res* 2008; 31:89-91.
15. Thapa R. Symptom recognition and diagnosis of cerebral palsy in Nepal. *J Autism and Dev Disord* 2017;47(6),1739-48.
16. Yuan J, Wang J, Ma J, Zhu D, Zhang Z, Li J. Pediatric cerebral palsy prevalence and high-risk factors in Henan province, Central China. *J Rehabil Med* 2019 Jan 1;51(1):47-53.
17. Ribeiro MFM, Sousa ALL, Vandenberghe L, Porto CC. Parental stress in mothers of children and adolescents with cerebral palsy. *Rev. Latino-Am Enfermagem* 2014;22(3):440-7.
18. Dilek B, Batmaz I, Karakoç M, Sariyıldız MA, Aydın A, Cavas H et al. Assessment of depression and quality of life in mothers of children with cerebral palsy. *Marmara Medical Journal* 2013;26:94-8.
19. Mugno D, Ruta L, D'Arrigo VG, Mazzone L. Impairment of quality of life in parents of children and adolescents with pervasive developmental disorder. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007;5:22.
20. Eker L, Tüzün EH. An evaluation of quality of life of mothers of children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil* 2004;26:1354-9.
21. Altındag O, İscan A, Akcan S, Koksall S, Ercin M, Ege L. Anxiety and depression levels in mothers of children with cerebral palsy. *Turk J Phys Med Rehab* 2007;53:24.

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZİSİLE TEDAVİ EDİLEN OLGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Evaluation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Cases Treated

Aytül Temuroğlu¹(0000-0002-8943-6585), Melike Sezgin Evim²(0000-0002-4792-269X), Betül Sevinir³(0000-0002-3232-7652), Birol Baytan²(0000-0002-9375-2855), Salih Güler²(0000-0002-2398-0959), Adalet Meral Güneş²(0000-0002-0686-7129)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Hemofagositik lenfohistiyoitoz (HLH) monosit/makrofaj sistemindeki kontrolsüz proliferasyon sonucu oluşan nadir görülen enflamatuvar bir sendromdur. Ailesel (primer) ve sekonder olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği oranı %29.2 ile yüksek olduğu için HLH sıklığı da artmaktadır. Sekonder HLH her yaşta görülebilmekle beraber gerçek insidansı bilinmemektedir. Maligniteler, enfeksiyonlar ve inflamatuvar süreçlere eşlik edebilir. Major klinik bulgular persistan yüksek ateş, sitopeni, splenomegali ve/veya hepatomegalidir. İlk bulgu genellikle ateştir. Tedavide amaç anormal inflamasyonu durdurmak ve altta yatan nedeni tedavi etmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde 2010 ile 2019 yılları arasında tanı konulup tedavi edilen 15 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. İstatistiksel analiz kruskal- wallis testi ile yapıldı.

BULGULAR: Kliniğimizde tanı alıp tedavi edilen 15 hastanın ortanca tanı yaşı 18 aydı(1ay- 17 yaş). Olguların kız erkek oranı 6/9 idi. Ateş bütün hastalarda görüldü, hepatosplenomegali %80 oranında vardı. Ortalama ferritin değeri 33.927±51.461µl (964-201.074)idi. Hasta grubumuzda akraba evliliği oranı %53 (n=8) olup yüksekti ve enfeksiyona sekonder gelişen hastaların tümünde etken EBV idi. Olguların %33'ü (n=5) primer, %67'si(n=10) sekonderdi. Sekonder olguların %40'ında(n=4) etyolojide malignite, %50'sinde (n=5) enfeksiyon ve %10'unda (n=1) metabolik hastalık vardı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ülkemiz koşullarında persistan yüksek ateş,hepatosplenomegali ve ferritin yüksekliği ile gelen olgularda HLH düşünülmesi erken tanı açısından önemlidir. HLH tablosu ile gelen olgularda primer nedenler yanı sıra etyolojide malignite de unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik lenfohistiyoitoz, sitopeni, hepatosplenomegali

1 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

2 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

3 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Aytül TEMUROĞLU: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Bursa - Türkiye,

E-mail: drayultemuroglu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.02.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.02.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):125-133

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare inflammatory syndrome resulting from uncontrolled proliferation in the monocyte / macrophage system. It is divided into two classes as familial (primary) and secondary. Since the rate of consanguineous marriage in our country is high with 29.2%, the frequency of HLH is also increasing. Secondary HLH can be seen at any age, but its true incidence is unknown. It can accompany malignancies, infections and inflammatory processes. Major clinical findings are persistent high fever, cytopenia, splenomegaly and / or hepatomegaly. The first finding is usually fever. The goal of treatment is to stop abnormal inflammation and treat the underlying cause.

MATERIALS and METHODS: We retrospectively reviewed 15 patients diagnosed and treated in our clinic between 2010 and 2019. Statistical analysis was performed with kruskal-wallis test.

RESULTS: The median age of diagnosis of 15 patients diagnosed and treated in our clinic was 18 months (1 month-17 years). The female to male ratio was 6/9. Fever was seen in all patients, hepatosplenomegaly was 80%. The mean ferritin value was $33.927 \pm 51.461 \mu / l$ (964-201.074). In our patient group, consanguineous marriage rate was 53% (n = 8) and it was high and the factor was EBV in all patients who developed secondary to infection. 33% (n = 5) of the cases were primary and 67% (n = 10) were secondary. 40% (n = 4) of secondary cases had malignancy in etiology, 50% (n = 5) infection and 10% (n = 1) metabolic disease.

CONCLUSIONS: HLH is important for early diagnosis in cases with persistent high fever, hepatosplenomegaly and high ferritin conditions in our country. In cases presenting with HLH, malignancy should not be forgotten in etiology besides primary causes.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, cytopenia, hepatosplenomegaly

GİRİŞ

Hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) monosit/makrofaj sistemindeki kontrolsüz proliferasyon sonucu oluşan nadir görülen enflamatuvar bir sendromdur. İlk olarak 1952’de James Farquhar tarafından 9 haftalık sitopeni ve hepatosplenomegali olan bir bebekte tanımlanmıştır [1].

Primer ve sekonder olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Primer tip erken çocukluk çağında daha sık (1-6 ay pik) görülmekle beraber missense mutasyon varsa daha geç yaşta da bulgu verebilir [2]. Literatürde 62 yaşında tanı alan ailesel HLH vakası bulunmaktadır [3]. Otozomal resesif kalıtılmaktadır.

Sekonder HLH her yaşta görülebilmekle beraber gerçek insidansı bilinmemektedir. Maligniteler, enfeksiyonlar ve inflamatuvar süreçlere eşlik edebilir. Etiyolojide en sık enfeksiyonlar görülmektedir ve etken olarak en sık görülen Epstein–Barr virüsüdür (EBV). Ancak onun dışındaki birçok virüs, bakteri ve protozoa da HLH’e neden olabilir [4]. Maligniteye sekonder gelişen HLH iki şekilde görülebilir. Malignite sırasında alınan kemoterapiye sekonder olabilir veya hastalığın kendisinin tetiklediği tanı/relaps anında görülebilir. En sık T hücreli lösemi/lenfomaya eşlik eder. Bazı metabolik hastalıklarda lizinürik protein intoleransı ve multiple sulfataz eksikliği gibi biriken metabolik ürünler akkiz HLH’ye neden olabilmektedir [5,6].

Major klinik bulgular persistan yüksek ateş, sitopeni, splenomegali ve/veya hepatomegalidir. İlk bulgu genellikle ateştir. Tanı kriterleri tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: HLH 2004 tanı kriterleri

HLH 2004 Tanı Kriterleri
1. HLH ile uyumlu moleküler tanı (gösterilmiş genetik defekt)
VEYA
2. Aşağıdaki 8 kriterden en az 5 tanesinin karşılanması
-Ateş
-Splenomegali
-Sitopeniler (en az iki seride hgb<9 g/dl, trombosit<100.000/micl, nötrofil<1000/micl)
-Hipertrigliseridemi(>265 mg/dl) ve/veya hipofibrijonemi (<150 mg/dl)
-Hemofagositoz (kemik iliği, dalak ya da lenf nodunda)
Malignite kanıtı yok
-Ferritin> 500 µg/l
-sCD25 (Sıl-2 reseptör)>2400U/ml
-NK hücre aktivitesinde azalma veya yokluk

HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Tedavide amaç anormal inflamasyonu durdurmaktır ve altta yatan nedeni tedavi etmektir. Primer HLH tedavisinde HLH 2004 protokolü kullanılmaktadır.[7] Sekonder HLH’de tedavi altta yatan nedene göre değişebilir.

Bu çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde tanı konulup tedavi edilen hastaları irdelemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOT

Kliniğimizde 2010 ile 2019 yılları arasında tanı konulup tedavi edilen 15 hasta verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı kriterleri, demografik özellikleri, genetik mutasyonları, tedavi sonuçları kaydedildi.

Tanı kriterleri olarak HLH-2004 tanı kriterleri kullanıldı. İmmün yetmezliğe sekonder gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

BULGULAR

Kliniğimizde tanı alıp tedavi edilen 15 hastanın ortanca tanı yaşı 18 ay(1 ay-17 yıl)’dı. Hastaların kız erkek oranı 6/9’du. Hastaların demografik özellikleri, klinik gidişleri ve mutasyon tipleri tablo 2’de verilmiştir.

Olgularımızın %33’ü(5/15) primer %67’si (10/15) sekonderdi. Primer olguların ortanca tanı yaşı 12 ay, anne baba arasında akrabalık öyküsü %80 ve ailede HLH öyküsü%20 idi. Sekonder olguların ortanca tanı yaşı 27 ay, anne baba arasında akrabalık öyküsü %40 ve ailede HLH öyküsü %10’du. Ailede HLH öyküsü olan hasta lizinürik protein intoleransına sekonder gelişmişti. Tüm hastalarda akrabalık öyküsü %53 (n=8) oranında yüksekti. Primer olguların %60’ında (n=3) UNC13D mutasyonu %40’ında (n=2) SYNTAX11 mutasyonu tespit ettik.

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri, klinik gidişleri ve mutasyon tipleri

Hasta no	Yaş (ay)	Cinsiyet	Akraba evliliği	Aile öyküsü	Etyoloji	Mutasyon	Tedavi	HSCT	Klinik seyir
1	12	Kız	+	-	-	SYNTAX11	Hlh 2004	+	S/S
2	48	Erkek	+	-	-	UNC13D	Hlh 2004	+	S/S
3	168	Kız	-	-	-	SYNTAX11	Hlh 2004	+	S/S
4	60	Erkek	+	2 kardeş exitus	-	UNC13D	Hlh 2004	+	S/S
5	1	Kız	+	-	-	UNC13D	Hlh 2004	+	S/S
6	4	Erkek	+	1 kardeş exitus	Lizinürik protein intoleransı	-	IVIG ve prednizolon	-	Exitus
7	204	Erkek	-	-	Relaps ALL	-	Hlh 2004	-	Exitus
8	17	Erkek	-	-	EBV	-	Hlh 2004	-	S/S
9	192	Erkek	-	-	AML	-	IVIG	-	S/S
10	18	Kız	+	-	Aplastik anemi, enfeksiyon	-	IVIG	-	S/S
11	144	Erkek	+	-	T cell lenfoma	-	Hlh 2004	-	S/S
12	36	Kız	+	-	ALCL	-	IVIG steroid	-	S/S
13	9	Erkek	-	-	Enfeksiyon	-	IVIG steroid	-	S/S
14	36	Kız	+	-	EBV	-	Hlh 2004	-	Exitus
15	2	Erkek	-	-	Enfeksiyon	-	Siklosporin, steroid, IVIG	-	S/S

(ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, ALCL: anaplastik large cell lenfoma, HSCT: Hematopoetik stem cell transplantasyon)

Sekonder olguların etyolojisinde %50 oranında en sık enfeksiyon görüldü. 2. Sırada %40 malignite (ALL,AML, T cell lenfoma, ALCL) 4 olgu vardı. Tcell lenfoma ve ALCL olguları tanı anında HLH ile başvurmuştu. ALL olgusu relaps anında, AML olgusu ise tedavi sırasında HLH geliştirmişti. Hastaların%60'ına (n=9) HLH 2004 protokolüne uygun olarak tedavi verildi. 2 hasta sadece IVIG'le tedavi edilebilirken diğer 2 hastanın IVIG ve steroid ihtiyacı olmuştu. 1 hasta ise etoposit verilmeden HLH 2004 protokolü ile tedavi edildi. Bir hasta relaps ALL nedeniyle diğeri ise HLH tedavisinden sonra enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

HLH'e sekonder olarak sadece bir hastamızı kaybettik. Hastalarımızda tanı kriterlerinin görülme sıklığı tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların tanı kriterleri

	Primer HLH n=5	Sekonder HLH n=10
Ateş	5 (%100)	10 (%100)
Splenomegali	5 (%100)	5 (%50)
Anemi	4 (%80)	3 (%33)
Trombositopeni	5 (%100)	4 (%40)
Nötropeni	2 (%40)	5 (%50)
Hipertrigliseritemi	Ortalama: 370 ($\pm$ 180)	Ortalama: 160,5 ($\pm$ 63,5)
Ferritin	Ortalama: 14268 ($\pm$ 11955)	Ortalama: 31065 ($\pm$ 4065)
Fibrinojen	Ortalama: 143 ($\pm$ 109)	Ortalama: 89,5 ($\pm$ 24,5)
Hemofagositoz	3 (%60)	5 (%50)
SSS tutulumu	1 (%20)	0

Her iki gruptaki hastalar ferritin, fibrinojen, trigliserit seviyeleri ve sitopeni varlığı açısından karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ateş en sık klinik ve hiperferritinemi en sık laboratuvar bulgusuydu. Splenomegali, anemi ve trombositopeni primer grupta daha sıklıkla ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

TARTIŞMA

Hemofagositik lenfhistiositoz nadir görülen bir hastalıktır. İsveç'ten yapılan bir çalışmada insidans 50.000'de bir olarak bildirilmişken, [8] Türkiye'den yapılan bir çalışmada binde 7.5 olarak daha sık görülmektedir.[9] Sıklığın nedeni akraba evliliğinin ve EBV'nin daha sık görülmesinden kaynaklanmaktadır. Akraba evliliği bizim hastalarımızda da %53 oranında yüksekti ve etken gösterilebilen vakaların tamamında etken EBV idi. Kız- erkek arasında görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktur. Bizim hastalarımızın 9'u erkek 6'sı kızdı.

Ailevi HLH vakalarında perforin gen mutasyonu en sık görülür. Daha önce ülkemizden yapılan çalışmalara baktığımızda Kaya ve ark. yaptığı çalışmada ve 32 hastanın Türk kökenli olduğu Zur Stadt ve ark. nın yaptığı çalışmada perforin gen mutasyonu görülmüştü. [10,11] Hacettepe Üniversitesi'nden yapılan bir tez çalışmasında 37 hastanın 11'inde UNC13D, 10'unda PRF1 gen mutasyonu bildirildi. [12] Bizim çalışmamızda PRF1 hiç görülmedi üç hastada UNC13D iki hastada STX11 görüldü. Ailevi

HLH vakalarının çoğunluğu doğu anadolu ve biri Suriyeliydi. Mutasyon tiplerine göre bölgesel farklılık olduğu düşünülmüştür.

Ateş ve hepatosplenomegali HLH'li hastalarda görülen major bulgulardır. 2014 yılında yapılan bir derlemede bu bulguların görülme sıklığı %100, hiperferritinemi %70 sıklığında bildirilmişti. [13] Bizim hastalarımızın tamamında ateş ve hiperferritinemi , %80'inde hepatosplenomegali vardı. Hiperferritinemi ferritin değerinin 500 mg/dl'nin üzerinde olması kabul edilirken 2000'nin üzerindeki değerlerin kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir. [14] Bizim hastalarımızdan bir hasta hariç hepsinde ferritin 2000'in üzerindeydi.

Hemofagositik lenfositler SSS tutulumu bulguları kranial MR'da parankimal atrofi, beyaz cevherde diffüz anormal sinyal intensitesi, beyaz ve gri cevherde fokal hiperintens lezyonlar, miyelinizasyon gecikmesi ve parankimal kalsifikasyon olabilir. [15] HLH'de SSS tutulumu % 63 oranlarında görülebilir. [16] Bizim çalışmamızda 4 hastada radyolojik bulgular vardı. Ancak sadece bir hastanın bulguları HLH ile uyumluydu.

Maligniteye sekonder HLH en sık T hücreli lösemi/lenfomalarda görülür. Bizim hastalarımızdan 4/10 maligniteye sekonder HLH idi. Bunlar T hücreli lenfoma, pre B lösemi, AML ve anaplastik büyük hücreli lenfomaydı. Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve T hücreli lenfoma olan hasta tanı anında HLH tablosu ile gelmişti.

Hem familial HLH hem sekonder HLH tedavisinde amaç anormal inflamasyonu durdurma ve ikinci amaç tetikleyici durumun ortadan kaldırılmasıdır. Familial HLH'te kemik iliği nakli altın standarttır. Nakil için uygun verici bulununcaya kadar HLH-2004 tedavi rejimi kullanılır. Sekonder HLH'de tedavi altta yatan nedene göre değişebilir. Çoğu vakada agresif tedavi gerekebilir ancak klinik olarak çok ağır değilse veya infant değilse steroid ve intravenöz immünglobulin(IVIG) tedavisi verilip etoposid vermeden yakın izlemle gidilebilir [17].Bizde 2 hastaya sadece IVIG, 2 hastaya ise ıvıg ve steroid ve yakın izlemle remisyon elde ettik.

Ülkemiz akraba evliliğinin hala daha yüksek olduğu ülkelerden birisi olduğu için HLH sıklığı gelişmiş ülkelere göre daha yüksek oranda görülmektedir. Hasta sayımız az olsa da insidans çalışmalarına katkıda bulunabileceğimizi düşündük. Persistan yüksek ateşi olan hastalarda tanı anında şüphe edilmesi erken tanı açısından önemlidir. HLH tablosu ile gelen hastalarda malignite de unutulmamalıdır. Tanı konduktan sonra hızlı bir şekilde tedavi başlanması gerekmektedir. Tanı açısından farkındalık oluşturmak için klinik çalışmaların artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child. 1952; 27(136): 519- 25.
2. Orkin S.H., Fisher D.E., Ginsburg D., Histiocytoses. In:Nathan and Oski's Pediatric Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th edition. New York: Elsevier; 2015:2100-23
3. Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. 2007;92(7): 978-81.
4. Lankowsky P , Arceci J.R .Histiocytosis Syndromes. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. New York: Elsevier; 2011:567-98.
5. Duval M, Fenneteau O, Doireau V, et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. J Pediatr 1999; 134: 236-9.
6. Ikeda H, Kato M, Matsunaga A, Shimizu Y, Katsuura M, Hayasaka K. Multiple sulphatase deficiency and haemophagocytic syndrome. Eur J Pediatr 1998; 157: 553-554.
7. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Pediatr Blood Cancer 2007;48:124–31.
8. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand. 1991;80(4):428–35.
9. Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, Aslan D, Gümrük F, Cetin M et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. Pediatr Hematol Oncol. 2003;20(5):367-71.
10. Kaya Z, Bay A, Albayrak M, Kocak U, Yenicesu I, Gursel T. Prognostic Factors and Long-Term Outcome in 52 Turkish Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(6):165-73.
11. Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, Hennies HC. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. Hum Mutat. 2006;27:62-8

12. Burçin B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde izlenen familial hemofagositik lenfohistiyoitoz hastalarının değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi) Ankara: Hacettepe Üniversitesi;2013
13. George, Melissa R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of blood medicine* 5 (2014): 69.
14. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
15. Özdemir, M. A., Torun, Y. A., Yıkılmaz, A., Karakükcü, M., Çoban, D. Hemofagositik lenfohistiositozda kranial MR ve proton MR spektroskopik bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006; 49(4), 307-11.
16. Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327-35
17. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019 ;66(11):e27929

YENİ CORONAVİRÜS 2019 ENFEKSİYONLARI GÜNCEL DURUM

Novel Coronavirus 2019 Infections Current Status

Edanur Yeşil (0000-0002-8926-9959), Mustafa Hacımustafaoğlu (0000-0003-4646-660X)

ÖZ

Coronavirüsler zarflı, adlarını yüzeylerindeki dikensi çıkıntılardan (Corona; Taç) alan RNA virüsleridir. İnsan ve hayvanlarda, respiratuar, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilirler. İnsanlarda genellikle Alfa ve Beta tipleri görülür. İnsan Coronavirüsleri (HCoV) ilk defa 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır, ve bunlar genellikle 229E, NL63, OC43 ve HKU1 Coronavirüsleri olup insanlarda tipik hafif/orta solunum yolu hastalıklarına sebep olmaktadır. Ayrıca zaman zaman salgınlar yapan ve ağır seyirli Coronavirüs enfeksiyonları da (MERS-CoV, SARS-CoV) bildirilmiştir. Bunlardan farklı olarak Aralık 2019 da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinden başlayıp tüm dünyaya yayılma eğilimi gösteren yeni (novel) Coronavirüs enfeksiyonları (2019-nCoV, daha yeni tanımlarıyla SARS-CoV-2 veya COVID-19) bildirilmiştir. Bu derlemede bu yeni Coronavirüs enfeksiyonlarının epidemiyolojik seyri, genetik faktörleri, bulaş mekanizmaları, erişkin ve çocuk olgularda kliniği, tanı, tedavi, korunma yöntemleri ve ülkemizdeki durum ile ilgili güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Dünya'da 12 Şubat itibarıyla 45,171 kanıtlı vaka bildirilmiş olup 25 farklı ülke bu salgından etkilenmiştir. COVID-19 enfeksiyonunun ortalama inkübasyon süresi 5,2 gün (1-14 gün), fatalite hızı tüm olgularda ortalama %2,5, ancak yatan hastalarda ise %4,3-15 bildirilmiştir. Erişkin olgularda klinik olarak ateş, öksürük, halsizlik gibi non-spesifik üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bulgularla başlar. Ağır olgularda günler içerisinde pnömoni, ağır solunum yetersizliği gibi bulgular gelişir. Laboratuvar bulgularında; lenfopeninin dikkat çektiği, yatan/ağır olgularda, akciğer tutulumunun hemen tüm olgularda bilateral ve multilobuler ve/veya subsegmental konsolidasyon şeklinde olduğu gözlenmiştir. Çocuk olgularda genellikle asemptomatik ya da çok hafif üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde seyredip pnömoni nadir görülmüştür. Çocuk olgularda fatalite bildirilmemiştir. Korunmada damlacık izolasyon önlemleri ve el hijyeni önemli yere sahiptir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanmasının epidemik ve pandemilerin gücünün kırılmasında yararlı olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Coronavirüs, COVID-19, Çin, pandemi, SARS-CoV-2, 2019-nCoV.

1 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Edanur Yeşil: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa - Türkiye,

E-mail: eda_hacettepe@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.02.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.03.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):134-139

ABSTRACT

Coronaviruses are enveloped RNA viruses that take their name from the thorny protrusions (Corona; Crown) on their surface in electron microscopy. They can cause respiratory, enteric, hepatic, and neurological diseases in humans and animals. Human infections are usually caused by Alpha and Beta types. Human Coronaviruses (HCoV) were first described in the 1960s, and these are mainly 229E, NL63, OC43 and HKU1 Coronaviruses, causing typical mild/moderate respiratory diseases in humans. In addition, occasional outbreaks of different severe Coronavirus infections (MERS-CoV, SARS-CoV) have been reported. Apart from these, new (novel) Coronavirus infections (2019-nCoV, SARS-CoV-2 or COVID-19) have been reported which started in Wuhan, Hubei, China in December 2019 and tend to spread all over the world. In this review, it is aimed to present the epidemiological course, genetic factors, transmission, prevention of this novel Coronavirus infections with the clinical findings in adults and children, diagnosis, treatment, prevention methods and current information in our country. As of February 12, 2020, 45,171 proven cases have been reported in the world and 25 different countries have been affected by this epidemic. The average incubation period of COVID-19 infection was 5.2 days (1-14 days). The fatality rate was 2.5% on average in all cases, but 4.3-15% in severe or hospitalized patients. In adult cases, it begins clinically with non-specific upper respiratory tract infections such as fever, cough and weakness. In severe cases, symptoms such as pneumonia and severe respiratory failure develop within days. In laboratory findings; lymphopenia was observed in hospitalized patients, lung involvement was in almost all cases with bilateral and multilobular and/or subsegmental consolidation. Pediatric cases were usually asymptomatic or with mild upper respiratory tract infection findings. Pneumonia has been rarely seen. Mortality has not been reported in pediatric cases. Treatment of COVID-19 mainly consists of supportive therapy. Droplet isolation measures and hand hygiene play an important role in protection. Rigorous application of infection control measures is expected to be helpful in breaking the epidemics and pandemics.

Key words: China, Coronavirus, COVID-19, pandemic, SARS-CoV-2, 2019-nCoV

GİRİŞ

Coronavirüsler:

Coronavirüsler zarflı en büyük genoma sahip RNA virüsleridir. Yüzeylerindeki dikensi çıkıntılar nedeniyle, “Corona” yani Latince “taç” anlamına gelen taçlı virüs olarak adlandırılırlar. İnsan, yaras, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılar gibi evcil ve yabani hayvanlarda bulunabilirler. Başlıca Alfa, Beta, Gama ve Delta Coronavirüsler olmak üzere dört türü vardır 1.

Coronavirüsler insan ve hayvanlarda respiratuar, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilirler. İnsan Coronavirüsleri (HCoV) ilk defa 1960’lı yıllarda tanımlanmış olup, insanlarda hastalık yaptığı bilinen 7 Coronavirüs vardır. İnsan Coronavirüslerinden 229E (alfa Coronavirüs), NL63 (alfa Coronavirüs), OC43 (betacoronavirüs) ve HKU1 (betacoronavirüs) insanlarda tipik hafif/orta solunum yolu hastalıklarına sebep olmaktadır. İnsan Coronavirüsü OC43 ve NL63’ün çocuklarda daha sık görüldüğü, kış aylarında epidemiyoloji yaptığı, 229E’nin nadir görüldüğü bilinmektedir. Bir çalışmada 5 yaş altı çocuklarda 1.5/1000 oranında alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. İnsan Coronavirüsleri asemptomatik olan bebek ve çocuklarda solunum yollarında gösterilebilir, rhinovirüsler gibi koenfeksiyona neden olabilirler ve patojeniteleri düşüktür 2.

Yukarıda belirtilen ve genellikle hafif orta üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan insan Coronavirüsleri dışında zaman zaman salgınlar yapan ve ağır seyirli Coronavirüs enfeksiyonları da (MERS-CoV, SARS-CoV) bildirilmiştir. MERS-CoV (betacoronavirüs) ilk defa Eylül 2012’de Suudi Arabistan’da tespit edilmiş olup 27 ülkeyi etkilemiş, kanıtı 2494 olgu MERS-CoV ile enfekte olmuş ve 858’i (%34) kaybedilmiştir. SARS-CoV (betacoronavirüs) ise ilk defa Şubat 2003’te Asya’da görülmüş olup kanıtı 8096 vaka bildirilmiş ve 774’ü (%9.6) kaybedilmiştir. 2019-nCoV de betacoronavirüs olup yaras betacoronavirüsü ile yakın benzerliği olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu Coronavirüsün neden olduğu pnömoniye “Novel Coronavirüs ile Enfekte Pnömoni (NCIP)” denmiştir 3-7. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu Yeni Coronavirüs’e 2019-nCoV denilmekte iken 11 Şubat 2020 itibarıyla bazı genetik ve klinik benzerlikleri nedeniyle SARS-CoV-2 adı verilmiştir 8. Ayrıca aynı tarihte “Nature” haber bülteninde DSÖ’nün önerisiyle 2019-nCoV’ün yol açtığı hastalığa “2019 yılındaki Coronavirüs Hastalığı” anlamındaki COVID-19 (Coronavirus disease-2019) teriminin kullanılacağı açıklanmıştır 9. Bu yazımızda kullandığımız COVID-19, SARS-CoV-2 ve 2019-nCoV aynı anlamda düşünülmelidir. Aslında hastalığa COVID-19, hastalık etkenine SARS-CoV-2 demek daha uygun olacaktır.

COVID-19’un Genetik Özellikleri:

COVID-19’un genomik ve epidemiyolojik özelliklerini araştırmak için yapılan bir çalışmada COVID-19’un %86-89 oranında iki bat (yaras) SARS benzeri Coronavirüs izolatı bat-SL-CoVZC45 ile yakın ilişkili olduğu, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile yaklaşık %50 benzerliğe sahip olduğu bildirilmiştir 1, 10, 11. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda da Rhinolophus affinis (intermediate

horseshoe bat) adlı yarası türünde bulunan yarası CoV RaTG13 izolatı genomuna da %96 oranında benzerliği dikkat çekmiştir 12. Filogenetik analiz, COVID-19'un betaCoronavirus türünün Sarbecovirus alt türünden olduğu, SARS-CoV ile genetik olarak farklı da olsa benzer bir reseptör (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü) bağlanma alanı yapısına sahip olduğu bu nedenle de SARS-CoV'e benzer klinik bulgulara yol açtığı ortaya koyulmuştur. Filogenetik analiz, yarasaların bu virüsün orijinal konakçısı olabileceğini düşündürse de, Wuhan'daki deniz ürünleri pazarında satılan bir hayvan (Pangolin; bir tür karınca yiyen), virüsün insanlarda ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir ara konakçı olabilir 3, 11, 13, 14.

SARS ve MERS Coronavirüsler gibi COVID-19'un da zoonotik (hayvandan insana) geçiş yoluyla bulaşmış olabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV'ün doğal konağının misk kedileri olduğu tespit edilmiştir 15. MERS-CoV'de ise develerden insanlara geçiş gösterilmiş olup asıl konağının yine yarası olduğu gösterilmiştir 16. 2019 yılında yapılan bir çalışmada da yarasaların bundan sonra gelişebilecek Coronavirüs epidemi/pandemilerinden sorumlu olabileceği öngörülmüştür 17. COVID-19 için de genetik yapısal benzerlikleri nedeniyle orijinin yarası olduğu düşünülmektedir 12.

COVID-19 Epidemiyolojisi:

Coronavirüsler daha önceden de var olduğu bilinen, genellikle hafif-orta solunum yolu hastalıklarına neden olan virüslerdir. Tarihsel akışta Coronavirüsler 2003 yılında SARS-Coronavirüs (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) ve 2012 yılında MERS-Coronavirüs (Orta Doğu Solunum Sendromu) ile önem kazanmıştır.

COVID-19 in 2019 Aralık ayının son günlerinde Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları şeklinde başladığı ve bunların önemli bir kısmının Huanan deniz ürünleri pazarı ile bağlantısı olduğu tespit edilmiştir. 31 Aralık 2019'da ise bu kümelenme Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi'ne bildirilmiş ve 1 Ocak 2020'de marketin kapatılması sağlanmıştır. 7 Ocak 2020'de ise bu yeni ve ilk kez görülen etken tespit edilip Novel yani Yeni Coronavirus (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır. 10 Ocak 2020'de ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019-nCoV adıyla bir rehber yayınlanarak ülkelerin önlem alması tavsiyelerinde bulunmuştur. 12 Ocak 2020'de Çin COVID-19'un genetik sekansını, tanısal kit'lerin geliştirilebilmesi için tüm dünya ile paylaşmıştır. 23 Ocak 2020'de Wuhan şehrinde şehir dışı çıkış ve tüm uçuşlar iptal edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri yönetimi, vatandaşlarına Çin seyahatlerini ertelemelerini tavsiye etmiş ve British Airways Çin seferlerini durdurmuştur. 30 Ocak 2020'de DSÖ COVID-19 hakkında acil durum ilan etmiş ve başta Çin olmak üzere tüm dünyanın verilerini paylaşmasını ve kendi ülkelerinde oluşacak bir salgın durumunda hazırlıklı olmasını istemiştir. Ardından Google, İkea, Starbucks gibi uluslararası firmalar Çin'deki mağazalarını kapatmıştır 18, 19. 11 Şubat 2020'de Nature haber bülteni DSÖ'nün önerisiyle 2019-nCoV'ün yol açtığı hastalığa "2019 yılındaki Coronavirüs Hastalığı" anlamındaki COVID-19 teriminin kullanılacağını açıklamıştır 9. Yine aynı tarihte "online" olarak yayınlanan bir makalede, Dünyada Coronaviridae ailesi virüslerinin takson

isimlerinin (taksonomisinin) resmi sınıflandırmasını geliştirmekten sorumlu olan Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Coronavirus Çalışma Grubu, filogenetik, taksonomik ve klinik bulgularına dayanarak, 2019-nCoV ve SARS-CoV'lerini kardeş SARS-CoV'ler olarak tanımlayıp, 2019-nCoV'e COVID-19 adını vermiştir 8.

Bulaş yolu:

Epidemiyolojik olarak olguların %66'sının Huanan deniz ürünleri marketi ile ilişkili olduğu görülmekle birlikte, ilk fatal olgunun eşinin de market ile bir teması olmamasına rağmen hastalık bulgularının ortaya çıkması enfeksiyonun insandan insana bulaştığını düşündürmüştür. Şu an için yayınlanan seri olgu çalışmalarında çoğunlukla enfekte insandan insana bulaş söz konusudur. Fakat COVID-19 ile enfekte olmuş kişiler önemli semptomlar göstermeden önce de (inkübasyon döneminde) veya asemptomatik kişilerden de bulaşıcı olabilir 20. Mevcut verilere dayanarak, şu anda çoğunlukla semptomları olan insanlardan virüs yayılımı olduğu söylenebilir. Bulaş damlacık yolu ve yakın temas ile olabilir. Anneden bebeğe vertikal olarak ya da anne sütü ile bulaş durumu, 12 Şubat 2020'de Lancet'te yayınlanan bir yazıda 9 gebe kadında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada influenzanın aksine gebelikte klinik bulguların alevlenmediği gebe olmayan erişkinlere benzer şekilde seyrettiği gözlenmiş, ayrıca amniyon sıvısı, kord kanı, yenidoğan boğaz kültürü ve anne sütünde COVID-19 gösterilmemiştir. Bu kısıtlı sayıda olgu ile yapılan çalışmada intrauterin enfeksiyon ve vertikal geçişin şu ana kadar olmadığı söylenebilir 21.

Esas olarak ağır solunum yolu hastalığına sahip bireyler hastaneye başvurduğu için, Yeni Coronavirüs'ün (COVID-19) hafif veya orta solunum yolu hastalığına da neden olmuş olabileceği fakat bu kişilerin hastaneye başvurmamış ve tanı almadan için yurt içi/dışı seyahat ile hastalığı yaymaya devam ettikleri ve bu nedenle hastalığın SARS ve MERS'e oranla daha hızlı yayıldığı düşünülebilir.

COVID-19 ile enfekte kişilerden nozokomiyal bulaşlar sağlık personeli ve diğer temaslı hastalarda görülmeye başlanmış ve Wuhan'da bir sağlık personeli Dr. Lian Wudong hayatını kaybetmiştir. Çin'de SARS benzeri bir virüs salgını olduğunu farkedip hastalığın sosyal medya aracılığıyla meslektaşlarına duyuran Dr. Li Wenliang da hayatını kaybeden bir diğer sağlık personelidir. Sağlık personeline bulaş ve sağlık personelinden yayılım bazı olgu sunumlarında bahsedilmiştir 22. SARS-CoV-2 ile akraba olduğu düşünülen diğer ciddi coronavirus enfeksiyonlarından olan SARS ve MERS'te nozokomiyal bulaş oldukça sık görülmüş ve vakaların önemli bir kısmını oluşturduğu görülmüştür 23.

Temel vaka üreme sayısı (R_0 =Basic reproduction number):

Temel üreme sayısı (R_0 ; Basic reproduction number) bir bulaşıcı hastalığın duyarlı bir toplumda bulaştırıcılık değerini gösterir ve indeks vakanın ortalama kaç kişiye hastalık bulaştırabileceğini gösterir. COVID-19'un temel vaka üreme sayısı (R_0 değeri) kaynaktan kaynağa değişmekle beraber 1.4-2.5 arasında olduğu düşünülmektedir. Yani hasta bir kişinin sağlıklı 1.4-2.5 kişiyi enfekte ettiği

tahmin edilebilir 24-26. SARS-CoV'te R0 2-5, MERS-CoV'te ise sıfırın altında olarak verilmiştir²⁶. Ayrıca COVID-19 salgınında SARS ve MERS'e göre daha az sayıda sağlık çalışanının etkilendiği düşünülmektedir²⁷.

İnkübasyon süresi:

COVID-19 inkübasyon süresi ortalama 5,2 gün (1-12,5 gün aralığında) olarak tahmin edilmektedir. İnkübasyon süresinin 14 güne kadar uzayabileceği düşünülmektedir. Vaka ikiye katlanma hızı 7,4 gün olarak bulunmuştur²⁷. Ön bilgiler virüsün cansız yüzeyde birkaç saat hayatta kalabileceğini düşündürse de, COVID-19'un yüzeylerde ne kadar süre hayatta kaldığı hala bilinmemektedir. Basit dezenfektanlar virüsü öldürebilir²⁸.

Fatalite hızı:

12 Şubat 2020 tarihi itibarıyla COVID-19'un fatalite hızı genel olarak %2.5'tir (1115/45171). Ancak yatan olgularda pnömoniye bağlı olarak fatalite %4.3-15 gibi daha yüksek oranlarda da görülebilmektedir^{29, 22}. Ölüm genellikle altta yatan kronik hastalığı olan erişkin olgularda görülmektedir. Geçmişte sorun oluşturan salgınlar yapan diğer viral enfeksiyonlardan H7N9 kuş gribi enfeksiyonunda fatalite hızı %39, SARS-CoV pandemisinde %9.6, MERS-CoV'de %34.4, Ebola virüs (Batı Afrika) enfeksiyonunda %63, H1N1 enfeksiyonunda %0.02-0.4 saptanmıştır³⁻⁷.

Bunlardan MERS-CoV pandemisi Eylül 2012'de başlamış olup Türkiye'de ilk vaka 17 Ekim 2014'te görülmüştür³⁰. SARS-CoV Şubat 2003'te görülmeye başlanmış, ancak Türkiye'de görülmemiştir.

Dünya'da durum raporları:

Dünya Sağlık Örgütü 21 Ocak 2020 tarihinden itibaren günlük global COVID-19 durum raporu yayınlamaktadır. Buna göre 21 Ocak 2020 tarihinde toplam vaka sayısı 282 (%98,6's Çin'de) olarak belirtilmişken 12 Şubat 2020 itibarıyla bu rakam global olarak 45,171 (%99'u Çin'de olmak üzere) vakayı bulmuştur. 21 Ocak tarihinde Çin ve çevresindeki 4 ülkeyi etkilenmiş iken, 12 Şubat tarihinde Çin ve 24 farklı ülke bu pandemiden etkilenmiştir. Toplam mortalite ise 6'dan 1115'e yükselmiştir. Çin dışında sadece Filipinler'de bir olgu kaybedilmiş olup, vakaların da ölümlerin de önemli çoğunluğu Çin'de görülmüştür. COVID-19 Çin'in her bölgesine yayılmış olup Çin nüfusunun tamamı risk altındadır. Enfeksiyonun günlük seyrinde 21-26 Ocak tarihleri arasında günlük bir önceki güne göre %11-%85 aralığında artış hızı varken, 26-31 Ocak arası günlük artış hızı %12-64 olarak hesaplanmıştır. Daha sonraki haftalarda artış hızı tedrici olarak azalmış, relatif artış hızı 1-8 Şubat arası %11-22, 8-12 Şubat aralığında ise %5-8 oranında günlük artış göstermiştir ve üst düzey önlemlere rağmen artmaya devam etmektedir⁷.

26 Ocak 2020 tarihli durumda, kanıtlı COVID-19 olgu sayısı 2014 olup bunun 1985'i (%99) Çin menşelidir (Hong Kong, Tapei, Macau gibi özel idari bölgeleri dahil). Eksporte 29 vakanın ise 26'sının Wuhan şehrine seyahat öyküsünün bulunduğu bilinmektedir. Üç olgunun ise direkt olarak bu şehirle bir bağlantısı olmayıp ikisinin kesin tanıli olgularla temas öyküsü bulunmaktadır. Bu sonuç, COVID-19 enfeksiyonun insandan insana bulaştığının bir göstergesidir. Çin menşeli özel idari

bölgeleri dışındaki 1975 olgunun 324'ünde (%16,4) şiddetli hastalık (nefes darlığı, takipne, hipoksemi, ilk 24-48 saatte %50'den fazla progrese olan multilober pulmoner infiltrasyon) bulgularının olduğu 56 (%3) olgunun kaybedildiği öğrenilmiştir. DSÖ tarafından 12 Şubat 2020 itibarıyla tüm dünyada Çin dahil 25 farklı ülkede 45,171 kanıtlı vaka bildirilmiştir. Çin'de 8204'ü (%18) ağır olmak üzere 44730 kanıtlı vaka mevcut olup 1114 olgu kaybedilmiştir. Çin dışında görülen olgulardan yalnız birinin kaybedildiği bildirilmiştir 7.

COVID-19 Kliniği (Olgu Sunumlarına Dayanarak)

COVID-19 yeni bir enfeksiyon olduğu için klasik olarak belirlenmiş klinik bulguları henüz yoktur. İlk olgunun bildirilmesinden sonra yaklaşık iki ay içerisinde bildirilen ve kliniğin değerlendirildiği çalışma veriler aşağıda sunulmaktadır.

Huang ve arkadaşları Çin'in Wuhan şehrinde görülen 2019 COVID-19 enfeksiyonunun ilk kez epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini hastaneye yatan 41 hastada incelemiş ve Lancet dergisinde 24 Ocak 2020'de yayınlamıştır 29. Aynı gün DSÖ'nün bildirdiği 846 kanıtlı olgu mevcut olup 830'u (%98) Çin menşelidir. Bu yayında hastanede yatan 41 kanıtlı erişkin vakanın %73'ü erkek olup medyan yaşları 49 (IQR 41-58) saptanmış olup makalenin değerlendirilmesinde minimum yaşın 18 olduğu görülmüştür. Vakaların %32'sinin komorbid hastalığı saptanmıştır. Tüm hastalarda pnömoni kliniği görülmüştür. Yatan 41 olgunun %32'si (n=13) yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve 6'sı (%15) kaybedilmiştir. Solunum örneklerinden RT-PCR ve yeni nesil sekanslama yöntemi ile yeni virüs tespit edilmiş ve virüs 2019-nCoV olarak isimlendirilmiştir. Virüsün genomu uluslararası olarak tüm dünya ile paylaşılmıştır. Olgulara destek tedavisi verilmiş ve solunum izolasyonu ile takip edilmiştir. Olgularda dikkati çeken semptomlar yüksek ateş (%98), öksürük (%76), myalji/halsizlik (%44) ve özellikle semptomların başlamasından medyan 8 gün sonra oluşan dispne (%55) iken daha nadir olarak baş ağrısı, hemoptizi ve diyare görülmüştür. Olguların %63'ünde lenfopeni, %25'inde lökopeni görülmüş, genellikle lökosit, hemoglobin, trombosit, CK ve prokalsitonin seviyeleri normal izlenmiştir. Olguların %98'inde akciğerde bilateral tutulum gözlenmiş olup tipik akciğer tomografisi bulgularını bilateral multiple lobuler ve subsegmental konsolidasyon oluşturmuştur. Sık görülen komplikasyonlar ARDS, akut kardiyak hasar ve sekonder enfeksiyondur. Olguların %30'unda solunum sıkıntısı gelişmiş olup %10'una mekanik ventilasyon gerekmiştir. Olgular genellikle destek tedavisi ile takip edilip, inflamasyona bağlı akciğer hasarını önlemek için bazı olgulara steroid kullanılmıştır 29.

24 Ocak 2020'de Lancet dergisinde, 2019-nCoV (SARS-CoV-2/COVID-19) enfeksiyonunun bir ailede ateş ve solunum semptomlarının etkene maruziyetten 3-6 gün sonra geliştiği bildirilmiştir 13.

29 Ocak 2020'de DSÖ tarafından kanıtlı 6065 vaka bildirilmiş olup, o gün yayınlanan bir makalede Wuhan şehrinde Aralık 2019-Ocak 2020 tarihlerinde takip edilen kanıtlı 2019-nCoV ile enfekte 425 NCIP (Novel Coronavirus Infected Pneumonia) olgu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada NCIP vaka tanımını; ateş, radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni, düşük/normal lökosit veya düşük lenfosit

sayısı, 3-5 gün antimikrobiyal tedaviye rağmen semptomların gerilememesi, Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile epidemiyolojik bağlantı ya da benzer semptomlara sahip bireyle temas olarak 4 kriterden oluşturmuşlardır. Daha sonra bu epidemiyolojik kriter, Wuhan'a seyahat öyküsü veya hastalığın başlamasından önceki 14 gün içinde ateş veya solunum yolu semptomları olan Wuhan hastalarıyla doğrudan temas olarak olarak genişletilmiştir. 2019-nCoV tanısı solunum yolu örneklerinden, virüsün direk izolasyonu, gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ve 2019-nCoV ile genetik sekansın eşleşmesi durumunda konulmuştur. Olguların medyan yaşı 59 (15-89) ve %56'sı erkek olduğu, %55'inin Huanan Deniz Ürünleri pazarı ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Ortalama inkübasyon süresi 5,2 gün (95.persentil 12,5 gün) olup vaka ikiye katlanma hızı 7,4 gün olarak bulunmuştur. Özellikle yakın temaslarda insandan insana geçiş gösterilmiştir 27. 7 Şubat 2020'de DSÖ verilerine göre 31481 kanıtlı 2019-nCoV vakası olup Çin dışında 24 farklı ülke bu salgından etkililenmiş ve 638 (%2) olgu kaybedilmiştir 7. Aynı tarihte JAMA'da yayınlanan bir çalışmada Wuhan'da hastanede yatırılarak takip edilen yaşları 22-92 (medyan yaş 56) arasında değişen 138 NCIP olgusunun klinik bulguları değerlendirilmiştir. Olguların %41'inde bulaş nozokomiyal kaynaklı olup %29'u hastane personeli, %12.3'ü ise hastanede yatmakta olan diğer hastalar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen semptomlar ateş (%98.6), halsizlik (%69.6), kuru öksürük (%59.4) olup, laboratuvar bulgularında olguların %70.3'ünde lenfopeni (ortalama 800, 600-1100/mm³ aralığında), %58'inde uzamış protrombin zamanı (ortalama 13 sn, 12.3-13.7 sn aralığında), %39.9'unda laktat dehidrogenazda yükselme (ortalama 261, 182-403 U/L aralığında) görülmüştür. Tüm hastalarda bilgisayarlı tomografide bilateral yama tarzı infiltrasyonlar görülüp hastaların %26'sı ARDS, aritmi ve şok nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. İlk semptomdan solunum sıkıntısı gelişene kadar geçen medyan süre 5 gün, hospitalizasyonda 7 gün, ARDS'de ise 8 gün saptanmıştır. Yoğun bakımda izlenen olguların daha yaşlı (medyan yaş 66'ya 51), daha kaşektik olduğu ve daha fazla komorbiditelerinin olduğu belirtilmiştir. Mortalite %4.3 (6/138) görülmüş olup ortalama hastane yatışı 10 gün olarak kaydedilmiştir 22.

Özetle; 2019-nCoV enfeksiyonunun klinik çalışmalarının değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışmada, inkübasyon süresinin kabaca ortalama 4-6 gün olduğu, genel olarak tüm olgularda ateş, öksürük gibi non-spesifik viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olduğu, hastaneye yatan olgularda yüksek ateş, öksürük, myalji, halsizlik, dispne ve ağır pnömoni görüldüğü, lenfopeninin dikkat çektiği, prokalsitoninin normal saptandığı, akciğer tutulumunun olguların hemen tamamında bilateral ve multiple lobuler ve/veya subsegmental konsolidasyon şeklinde olduğu, antimikrobiyal tedaviye yanıtın olmadığı ve %4.3-15 mortalite ile seyrettiği söylenebilir.

Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonu

Wuhan, Çin Halk Cumhuriyeti'nin altıncı büyük şehri olup yaklaşık 10 milyon nüfusa sahiptir. 15 yaş altı çocuk grubu tüm Çin nüfusunun %18'ini oluşturur. Hastalıktan daha fazla etkilenen 15-64 yaş grubu ise popülasyonun %70'ini oluşturmaktadır 31. Ancak 2019-nCoV (COVID-19) saptanan

olgularda çocuk nüfusa kıyasla da çok daha az çocuk vaka (tüm olguların <%1'i gibi) bildirilmiştir. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun neden daha az görüldüğü veya çocuklarda neden daha az ağır olgular olduğuna dair literatürde henüz bir veri yoktur. Çocukların sık solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi, toplumda sık görülen 229E, NL63, OC43 ve HKU1 suşlarından biri ile erişkinlere göre daha yakın zamanda enfekte olmuş olması ve olası koruyucu antikor taşımaları COVID-19 enfeksiyonundan koruduğunu düşündürebilir. Çocuklarda hastalığın hafif seyirli veya subklinik olması saptanabilir vakanın az olmasına yol açabilir 10. Hastalık erişkin ve komorbiditesi olan grupta daha şiddetli seyretmektedir, çocuklarda eşlik eden komorbidite durumunun erişkine göre daha az olması ağır olguların daha görülmesinin bir nedeni olabilir. Çocuklarda mortalite bildirilmemiştir.

02 Şubat 2020'de DSÖ tarafından kanıtlı 14557 olgu olduğu bunların 305'inin (%2) kaybedildiği bilgisine ulaşıldı. Aynı tarihte World Journal of Pediatrics tarafından kabul edilen bir makalede yaşları 112 gün ile 17 yaş arasında değişen 20'nin üzerinde çocuk olgular değerlendirilmiştir. Buna göre çocuklarda COVID-19 ateş, burun akıntısı, halsizlik, balgamli öksürük, diyare, baş ağrısı gibi bulgularla başvurabilir. Ateş hafif ve orta düzeyde olabileceği gibi hiç ateşsiz de görülebilir. Genellikle hastalığın 1. haftasından sonra progrese olan olgularda sistemik toksik semptomlar (dispne, siyanoz, iştahsızlık, beslenememe, ciddi yorgunluk, aktivitede azalma gibi) görülür. Takiben 1-3 gün içinde solunum yetersizliğine ilerleyebilir. Septik şok, metabolik asidoz ve koagülopatiye bağlı kanamalar yapabilir. Olgularda CRP'nin normal veya yüksek olabileceği, prokalsitoninin de genellikle normal olduğu söylenmiştir. Akciğer görüntülemelerinde bilateral küçük yama tarzı infiltrasyonlar ve interstisyel görünüm dikkat çekmiştir. Akciğer tomografide buzlu cam opasiteleri ve özellikle akciğerin periferinde bilateral segmental konsolidasyon görünümü gösterilmiştir. Olgular genel olarak destek tedaviler ile gözlenmiştir. Şu anda çocuklar için etkili bir antiviral ilaç olmasa da ağır vakalar için interferon-α2b nebulizasyon ve lopinavir/ritonavir kombinasyonu denenmiştir. Bu çalışmada çocuk olgularda hasta kaybı görülmemiştir 10. Ancak çocuk vakaların popülasyondaki sıklığı, ağır seyir/hastaneye yatış gereken olguların oranı, fatalite oranı konusunda henüz yeterli veri yoktur.

30 Ocak 2020 tarihinde Çin Halk Cumhuriyeti'nde 9692 kanıtlı, 15238 şüpheli vaka olup 1527'sinde şiddetli hastalık bulguları gözlenmiştir. Bu tarihte Çin'de kanıtlı bildirilen toplam 28 çocuk olgu (%0,3) olup bu olguların COVID-19 tanısı, tedavi ve önlenmesi hakkında derleme yayınlanmıştır. Bu çalışmada 28 çocuk olgunun yaşları 1 ay ile 17 yaş arasında değişmektedir 32. Olgularda üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olup genellikle iyi seyirli olduğu gözlenmiştir. %1'den az olguda pnömoni gelişmiştir. Genellikle enfeksiyonun aile fertlerinden bulaştığı, enfekte bazı çocukların asemptomatik olduğu ya da hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olduğu görülmüştür. Olguların çoğu 1-2 hafta içerisinde iyileşmiştir. Çocuklarda fatalite saptanmamıştır. Laboratuvar değerlerinde erken dönemlerde normal ya da düşük lökosit sayısı, lenfopeni, karaciğer ve kas enzimlerinde artış, myohemoglobinde artış gözlenmiştir. Olguların çoğunda CRP ve sedimentasyon artarken prokalsitonin normal saptanmıştır. Bazı olgularda D-dimer seviyelerinde artış ve progresif lenfopeni

görülmüştür. Olgulara boğaz kültürü, nazofarengeal aspirat kültürü, balgam, gaita ya da serum aracılığıyla, PCR ya da genetik sekanslama yolu ile COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Olgulara semptomatik tedaviler ve destek tedavileri uygulanmış olup erken dönemde Interferon- α kullanımının viral yükü düşürerek faydalı olacağına dikkat çekilmiştir. Antibiyotik ve antifungal tedaviler, gerektiği zaman ve koenfeksiyon varsa tercih edilmiştir. Şiddetli semptomatik vakalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, dispne ve akciğer görüntülemelerinde hızlı progresyonu olan olgularda 3-5 gün glukokortikoidler denenmiştir. Ayrıca bu çalışmada Geleneksel Çin Tıbbi tedavilerine de yer verilmiştir. Fakat etkinliği ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Sık el yıkama, damlacık ve temas önlemlerine dikkat etme, kalabalık ortamlardan kaçınma, oyuncakların 30 dakika 56 °C'de ısıtılarak ya da % 75 alkol veya klor içeren dezenfektanlar veya ultraviyole ışınları ile düzenli olarak dezenfekte edilmesi önerilmiştir 32.

Çocuk olguların değerlendirildiği bu derlemede, COVID-19 vaka tanımlaması yapılmıştır 32. Epidemiyolojik (Son 14 gün içerisinde Wuhan'a ya da komşu bölgelere seyahat/ikamet eden; bu bölgelerden gelen ve bulgular başlamadan son 14 gün içerisinde solunum yolu semptomu olan kişi ile temas eden; COVID-19 enfekte vakalarla teması olan çocuklar; COVID-19 enfekte annelerden doğan yenidoğanlar) olarak en az bir, klinik (ateş, yorgunluk, kuru öksürük gibi semptomların olması; erken dönemde akciğer periferine yerleşimli multipl küçük plak tarzı, interstiyel akciğer görünümü, ilerleyen dönemlerde bilateral buzlu cam opasiteleri gibi akciğer görüntüleme bulgularının olması; lökosit sayısı normal/azalmış ve lenfopenik olması; klinik olarak başka mikroorganizma ile bu durumun açıklanamaması) olarak en az iki tanı kriteri olan olguların solunum yolu/kan örneklerinde RT-PCR ya da genetik sekanslama ile COVID-19 tanısı alması durumunda kesin tanı kabul edilmektedir 32.

14 Şubat 2020'de JAMA'da yayınlanan bir makalede 06 Şubat 2020 tarihi itibarıyla COVID-19 saptanan tüm infantil olgular (9 infant) değerlendirilmiştir. Yedisi (%64) kız olan olguların yaşları 1-11 ay arasında değişmekte olup, bu olguların en az bir aile üyesinde de infantlara bulaş öncesinde var olan COVID-19 pozitifliği saptanmıştır. Olguların dördünde ateş, ikisinde hafif solunum yolu enfeksiyonu semptomları mevcut olup bir olgunun asemptomatik olduğu gözlenmiştir. İki olguda semptomlar hakkında bilgi alınamamıştır. Hiç bir olguda mekanik ventilasyon ya da yoğun bakım desteği gerekmemiş olup ciddi komplikasyon görülmemiştir. Bu makale ile COVID-19'un özellikle 15 yaş ve üzerini etkilediği, infant dahil çocuk olgularda daha hafif belirti ve bulgulara sebep olduğu gösterilmiştir. COVID-19 olan aile üyelerinin ev izolasyonunda mutlaka cerrahi maske takmalarına, el yıkamalarına ve oyuncakların düzenli aralıklarla dezenfekte edilmesine dikkat edilmelidir 33.

Özetle; COVID-19 çocuk olgu sayısı erişkinlere göre çok daha azdır (yaklaşık %0.3). Genellikle erişkinden daha hafif ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile seyretmektedir ve çok az olguda pnömoni gelişmiştir. Lenfopeni, karaciğer ve kas enzimlerinde artış yapabilir, prokalsitonin değerleri normal olup CRP ile sedimentasyonda artış ile seyredebilir. Fatalitenin saptanmadığı görülmektedir.

Enfeksiyonun influenza gibi virüslerin aksine esas olarak erişkinden çocuğa ve muhtemel ev içi temas ile bulaştığı öngörülebilir. Ancak çocuk vakaların artmasıyla daha net bilgiler oluşacaktır.

Korunma Yöntemleri

Sağlık kurumuna başvuran hastalarda hastalığın yayılımını kontrol altında tutmaya yönelik olarak olguların mümkün oldukça hastanede ayrı alanlara başvurmaları sağlanmalı, ayrı personel tarafından sağlık hizmeti verilmeli, tetkiklerde öncelik verilmesi sağlanmalı, semptomatik hastalar ayrı bekleme alanında izlenmelidir 1.

Hastaların hastanede izlemi sırasında standart, damlacık ve temas izolasyon önlemlerine dikkat edilmelidir. Bir metreden yakın mesafede temas edecek sağlık personelinin, eldiven, sıvı geçirmez uzun kol önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu ve gözlük kullanmaları, damlacık/aerosolizasyona neden olan işlem sırasında N95/FFP2 maske kullanmaları önerilmektedir 1. Hastalar tek kişilik, mümkünse negatif basınçlı odada takip edilmelidir. Kullanılacak tıbbi malzemeler oda dışına çıkarılmamalıdır. Korunma önlemlerinin uygulanmasına hasta asemptomatik hale gelene kadar devam edilmelidir. Vakaların ölümü halinde standart defin işlemi uygulanmalıdır 1.

Vaka görülen ülkelere seyahat durumunda ise ateş, öksürük gibi solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan kişilerden en az 1 metre mesafe uzakta bulunulmalı, kalabalık ortamlardan uzak durup, gereği dışında sağlık merkezlerine başvurmamaları, sabun-su ya da alkol bazlı el dezenfektanı (ortalama %70 alkol içeren) ile el hijyenine dikkat edilmeli, çiğ süt ve hayvansal ürünler tüketilmemeli, yabani ve evcil hayvanlarla temastan kaçınılmalıdır 28. SARS-CoV ve MERS-CoV döneminde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak COVID-19'un ortalama %70 ve üzeri alkol bazlı dezenfektanlara, %1 iyot solüsyonlarına, klor içeren dezenfektanlara, peroksiasetik asit ve kloroforma duyarlı olduğu, klorheksidine daha az duyarlı olduğu düşünülmektedir 10.

Ülkemizde Durum

Türkiye'de vaka tanımı 2019-nCoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Rehberi'nde detaylıca tanımlanmıştır. Buna göre olası/kesin vaka tanımlandıktan sonra, vakaların yönetimi Vaka Takip Algoritması'na göre yapılmalıdır 1.

Buna göre son 14 gün içerisinde Çin Halk Cumhuriyeti'ne ziyarette bulunan, 2019-nCoV kanıtlı kişiyle teması olan, 2019-nCoV hastalarının tedavi olduğu hastanede bulunan, hastane ilişkili 2019-nCoV enfeksiyonu bildirilen bir ülkede sağlık tesisinde bulunan ve her hangi bir şiddette solunum yolu hastalığı bulguları bulunan olgular "olası vaka" olarak tanımlanmalıdır. Yatan olguların standart, damlacık ve temas izolasyon önlemleri alınmalı, tek kişilik odada izole edilmeli, bildirim yapıldıktan sonra uygun numune (balgam, trakeal aspirat, bronkoskopik örnek) Viral Tansport Besiyeri aracılığıyla Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Laboratuvarı'na en kısa sürede ulaştırılmalıdır. Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle 2019-nCoV saptananlar "kesin vaka" olarak adlandırılır 1. Yatış gerektirmeyen olgularda ise ev içinde damlacık önlemlerinin alınması ve el hijyenine özen gösterilmesi önerilir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı'nda MERS-CoV döneminden beri Pan-Coronavirüs PCR primerleri mevcuttur. Pan-Coronavirüs RT-PCR ve SYBR®Green RT-PCR ile Coronavirüs etkeni saptanıp, sekans analizi ile COVID-19 tanısı konulabilmektedir. Bu amaçla pozitif kontrol örneği ülkemize getirilmiştir. Ayrıca hızlı tanı konulması amacıyla COVID-19 hızlı tanı kiti aynı laboratuvara gelmiş olup gerektiği durumlarda çalışılacaktır.

COVID-19 Enfeksiyonunun Tedavisi

Coronavirüs enfeksiyonlarının kesin bir antiviral tedavisi olmayıp, SARS-CoV enfeksiyonlarında lopinavir ve ritonavir tedavisinin klinik yarar sağladığı bilinmektedir, COVID-19'un da SARS-CoV klinik ve genetik benzerliği nedeniyle tedavide fayda sağlayacağı düşünülmekte ve bu nedenle bir randomize kontrollü çalışma planlanmaktadır 29. Klorokin potent antiviral aktivitesi nedeniyle in vitro SARS-CoV'e etkili olabileceği düşünülmüştür fakat insan üzerinde etkinliği hiç gösterilmemiştir 34. İnterferon düşük moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olup konakta antiviral etki gösterebileceği düşünülerek bazı olgulara denenmiş fakat etkinliğinin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır 35. Bildirilen çalışmalarda hastaneye yatan ağır vakalarda destek tedavisi başta gelen tedavi yöntemi olup antibiyotik kullanımının yararı bildirilmemiştir. Yatan olgularda solunum sıkıntısı olunca 2-3 gün glukortikoid verilmiş olup etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Halen semptomatik yaklaşım ön plandadır. Değişik çalışmalarda bazı bitkisel tedaviler denenmiştir ancak etkinliğine yönelik sağlıklı veri yoktur.

Bulaşmayı önlemede el yıkama, enfekte nazal sekresyonların dikkatli yok edilmesi, klorheksidinli el dezenfektanlarının kullanılması, temas ve damlacık izolasyon önlemlerine uyulması önerilmektedir.

Sonuç olarak; Coronavirüs örneğindeki virüsler mutasyon ile yapısını büyük ölçüde değiştirerek yeni bir ajan olarak salgınlar yapabilir. Halk sağlığı riski oluşturabilir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanmasının epidemi ve pandemilerin gücünün kırılmasında yararı olması beklenmektedir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

- 1.T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019-nCoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Rehberi. 30 Ocak 2020. Ankara.
- 2.Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al. Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway. *J Infect Dis.* 2019;219:8:1198-206.
- 3.Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020.
- 4.Center for Disease Control and Prevention. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). <https://www.cdc.gov/sars/index.html>. Erişim Tarihi: 30 Ocak 2020.
- 5.Center for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome (MERS), <https://www.cdc.gov/Coronavirus/mers/index.html>. Erişim Tarihi: 30 Ocak 2020.
- 6.Center for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus, <https://www.cdc.gov/Coronavirus/index.html>. Erişim Tarihi: 30 Ocak 2020.
- 7.World Health Organization. Novel Coronavirus Situation Reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019/situation-reports>. Erişim Tarihi: 03 Şubat 2020.
- 8.Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group bioRxiv. 2020;937862.
- 9.Coronavirus latest: WHO officially names disease COVID-19. <https://www.nature.com/> Erişim Tarihi: 12.02.2020.
- 10.Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel Coronavirus. *World J Pediatr.* 2020.
- 11.Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel Coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020.
- 12.Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. Emerging novel Coronavirus (2019-nCoV) - Current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020: 1-12.
- 13.Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel Coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020.
14. Wong CM, Cregeen SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. bioRxiv. 2020:937862.
- 15.Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS Coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003;302:5643:276-8.
- 16.Alagaili AN, Briese T, Mishra N, et al. Middle East respiratory syndrome Coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio.* 2014;5:2:884-14.

- 17.Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic Coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
- 18.World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel Coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-Coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-Coronavirus-(2019-ncov)). Erişim Tarihi: 01 Şubat 2020.
- 19.Timeline of the Coronavirus outbreak's key events. <https://www.id-hub.com/2020/01/06/pneumonia-unknown-etiology-causing-cases-china/>. Erişim Tarihi: 08 Şubat 2020.
- 20.Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020.
- 21.Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. www.thelancet.com. 2020.
- 22.Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.
- 23.Chowell G, Abdirizak F, Lee S, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. BMC Med. 2015;13:210.
- 24.Zhao S, Musa SS, Lin Q, et al. Estimating the Unreported Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Cases in China in the First Half of January 2020: A Data-Driven Modelling Analysis of the Early Outbreak. J Clin Med. 2020;9:2.
- 25.Tuite AR, Fisman DN. Reporting, Epidemic Growth, and Reproduction Numbers for the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Epidemic. Ann Intern Med. 2020.
- 26.Mahase E. China Coronavirus: what do we know so far? BMJ. 2020;368:308.
- 27.Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020.
- 28.World Health Organization. Questions & Answers On Coronavirus. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019>. Erişim Tarihi: 08.02.2020.
- 29.Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel Coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020.
- 30.World Health Organization. Middle East respiratory syndrome Coronavirus, Turkey. <https://www.who.int/csr/don/24-october-2014-mers/en/>. Erişim Tarihi: 08.02.2020.
- 31.China Demographics. <https://www.worldometers.info/demographics/china-demographics/> - broad-age. Erişim Tarihi: 08.02.2020.

32. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel Coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020.
33. Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA.* 2020.
34. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome Coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:1: 264-8.
35. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel Coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020.