

Çocukluk Çağı Siklik Kusma Sendromlu Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Clinical and Demographic Characteristics of Cyclic Vomiting Syndrome in Childhood: Single Center Experience

Ömer BEKTAŞ¹, Veli KORKMAZ², Serap TEBER³, Arzu Meltem DEMİR⁴, Zarife KULOĞLU⁴, Aydan KANSU⁴, Gülhis DEDA³

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Siklik kusma sendromu genellikle günler süren ve intravenöz sıvı tedavisi ihtiyacı olan ağır kusma atakları ile karakterizedir. Bu sendrom çocukların yaklaşık %2'sini etkiler. Biz merkezimizde tanı alan siklik kusmalı hastaların klinik ve demografik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalına başvuran ve siklik kusma tanısı alan 24 hastanın geriye dönük taranması şeklinde yapıldı. Hastaların tanısında Roma III kriterleri kullanıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, ailede migren öyküsü, atak süresi, atak sıklığı ve kullanılan tedavi yöntemi kaydedildi. Ayrıca tüm hastalara kraniyal MRG ve EEG yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 9'u (%37.5) kız, 15'i (%62.5) erkekti, ortalama yaşları 10.9±3.8 (aralık: 5-17 yaş)'dı. Hastaların ortalama takip süresi 39.4±21.2 aydı. Hastaların MRG'leri normaldi. 7'sinin (%29.2) EEG'sinde yaş dalgası paroksizmi mevcuttu, 17'sinin (%70.2) EEG'si normaldi. Toplam 24 hastanın 11'inde ailede migren öyküsü vardı. 10 hasta flunarizin, 4 hasta valproik asit, 1 hasta topiramet, 3 hasta topiramet+valproik asit, 1 hasta valproik asit+flunarizin, 5 hastaya profilaksi verilmeden takip edildi.

Sonuç: Siklik kusma sendromlu hastaların tanısında gastroenterolojik, nörolojik ve metabolik değerlendirme ile birlikte, ataklar arasında hastaların tamamen semptomsuz olması, tipik kusma paterninin klinik belirtileri gerekmektedir. Erken tanı ve doğru yaklaşım hastaların yaşam kalitesini belirgin bir şekilde düzeltebilir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Profilaksi, Siklik kusma sendromu, Tanı

ABSTRACT

Objective: Cyclic vomiting syndrome is usually characterized by severe episodes that last for days and often require intravenous fluid therapy. This syndrome affects approximately 2% of children. We aimed to present the clinical and demographic characteristics of patients diagnosed with cyclic vomiting at our center.

Material and Methods: Our study was designed as retrospective screening of 24 patients diagnosed with cyclic vomiting at Ankara University's Pediatric Neurology Department. The Rome III criteria were used in the diagnosis of the patients. Gender, age, family history of migraine, attack duration, attack frequency, and the treatment of the patients were recorded. In addition, cranial MRI and EEG was performed for all patients.

Results: A total of 24 patients were evaluated. The average age of onset of the symptoms was 6.1 ± 2.44 months, the mean age of diagnosis was 8.2 ± 2.62 months and the average follow-up period was 39.4 ± 21.15 months. The MRIs of the patients were normal. While there was slow wave paroxysm in the EEGs of 7 patients (29.2%), the EEG was normal in the remaining 17 patients (70.2%). Ten patients (41.7%) were administered flunarizine, 4 patients (16.7%) valproic acid, 3 patients topiramate+valproic acid, 1 patient valproic acid+ flunarizine, and 1 patient (4.2%) was given topiramate as prophylaxis. No drug was used for prophylaxis in 5 patients (20.8%).

Conclusion: Other than gastroenterologic, neurologic and metabolic evaluations, the diagnosis of CVS must be based on the detailed history of the clinical manifestations of the vomiting pattern with complete symptom-free intervals between the attacks. Early diagnosis and a proper approach can significantly improve the quality of life of these patients.

Key Words: Childhood, Prophylaxis, Cyclic vomiting syndrome, Diagnosis

GİRİŞ

Siklik kusma sendromu (SKS) çocukların yaklaşık % 0.04-2'sini etkiler (1-4). Bu sendrom rekürren, stereotipik, atak esnasında yoğun kusmanın olduğu ve altta yatan nedenin saptanamadığı kusma atakları ile karakterizedir. Ataklar hızlı başlar, saatler günler sürebilir, atak aralarında hasta semptomsuzdur (5,6). Ataklar kendi kendini sınırlayabilmesine rağmen, hastalar atak esnasında acil servislere başvurmak zorunda kalabilir, hatta hastanede yatmak zorunda kalabilir (5, 7). Çocuklarda okula devam sorunu oluşturabilir, sağlık ve bakım maliyetlerini artırabilir (7).

Yapılan çalışmalarda hem erişkinlerde hem de çocuklarda trisiklik antidepressanların profilaksinde yararlı olduğunu göstermektedir (8). Ayrıca diğer başka yayınlarda fenobarbital, coenzim-Q 10 ve proropronalol gibi migren profilaksisinde etkili olan ilaçların, SKS'de etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (8-13). Flunarizine non selektif kalsiyum kanal blokeridir. Amerika Birleşik Devletleri dışında diğer ülkelerde yaygın kullanılan migren profilaksisinde etkinliği daha önce gösterilmiş bir ilaçtır (14).

Biz bu çalışmamızda bölümümüzde SKS tanısı ile takip ettiğimiz hastaların demografik verileri, klinik bulgularını, profilakside kullandığımız medikasyonları sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Ocak 2006-Şubat 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalına başvuran ve siklik kusma tanısı alan 18 yaşından küçük 24 hastanın geriye dönük taranması şeklinde yapıldı. Hastaların hepsi gastroenteroloji ana bilim dalı tarafından kusmaya neden olabilecek organik etiyojileri dışlandı. Hem Kuzey Amerika Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğu Konsensüsü (NASPGHAN) ve hem de Roma 3 kriterlerini sağlayan hastalara SKS tanısı konuldu. 2008 öncesinde tanı alan olgulara Roma 3 kriterleri ile tanı konuldu, takiplerinde NASPGHAN kriterleri ile tekrar konfirme edildi. Bir yıl sonunda takibi yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

NASPGHAN tanı kriterleri:

1. Altı ay içerisinde en az üç atak ya da herhangi bir zamanda en az 5 atak,
2. En az bir hafta aralıkla meydana gelen 1 saat-10 gün arasında süren epizodik yoğun bulantı kusma atakları,
3. Hastalarda stereotipik semptom ve paternler,
4. Atak esnasındaki kusmaların en az bir atak için bir saatte 4 kez meydana gelmesi,
5. Ataklar arası tamamen sağlıklı olması,
6. Başka bir hastalığın olmaması.

Roma III tanı kriterleri:

1. Bir haftadan daha az sürede akut başlangıçlı stereotipik kusma atakları,

2. Son bir yılda birbirinden ayrı üç veya daha fazla atak,
3. Ataklar arası kusma ve bulantının olmaması,
4. Destekleyici kriter
 - a. Ailede migren bulunması.

Hastaların yaşı, takip süreleri, yandaş hastalık birlikteliği, epilepsi birlikteliği, aile öyküsü, nörolojik bulguları, kullandığı ilaçlar, ultrasonografi bulguları, MRG, EEG ve VEP bulguları kaydedildi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS/PC 16.00 IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değerlendirmeler için "ki-kare testi", "Fisher exact ki-kare testi" kullanıldı. Kolmorov-Smirnov (Lilliefors) normalite testi yapıldı. Normal dağılım aralığında olan; iki gruplu karşılaştırmalarda parametrik test olan "student t testi" kullanıldı. Normal dağılım aralığında olmayan verilere nonparametrik test olan "Mann-Whitney U testi" kullanıldı. Dağılım ortalaması \pm standart deviasyon olarak verildi. İstatistiksel yanılma düzeyi $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 9'u kız, 15'i erkekti; ortalama yaşları 10.9 ± 3.8 (aralık: 5-17 yaş) idi. Hastaların semptomlarının ortalama başlama yaşı 6.1 ± 2.4 (range: 3-12) yıl saptanırken, ortalama tanı yaşı 8.2 ± 2.6 (range: 3-14) saptandı. Ortalama takip süresi ise 39.4 ± 21.2 ay, en az takip süresi 12 ay, en uzun takip süresi 84 aydı (Tablo I). Hastaların MRG'leri normaldi. 7'sinin EEG'sinde yavaş dalga paroksisizmi mevcuttu, 17'sinin EEG'si normaldi. SKS tanısı konulan hastaların sendromla birlikte 3'ünde anksiyete semptomları, 3'ünde başağrısı ve 1'inde taşıt tutması vardı. Atakları tetikleyici olarak toplam 24 hastanın 1'si menstrual siklusu, 2'si emasyonel stres, 3'ü soğuk algınlığı, 1'i uyku bozukluğu olarak belirtildi. Ayrıca 4 hasta aurası olduğunu belirtti.

Toplam 24 hastanın 11'inde ailede migren öyküsü vardı. Grup 1'de 10 hasta, grup 2'de 9 hasta ve grup 3'te 5 hasta mevcuttu. 10 hastaya flunarizin, 4 hastaya valproik asit, 1 hastaya topiramate ile profilaksi verildi. Başlangıçta topiramate verilen 3 hastaya profilaksinin etkin olmaması nedeniyle valproik asit eklendi. Yine başlangıçta valproik asit başlanan profilaksinin etkin olmadığı 1 hastaya takibinde flunarizine eklendi. 5 hastaya profilaksi için ilaç verilmedi ve destekleyici önlemler anlatıldı.

TARTIŞMA

SKS karakteristik olarak tekrarlayan ağır bulantı, kusma atakları ile karakterize, ataklar arasında tamamen normal olan ve kusmanın kendi kendini sınırladığı bir hastalıktır (5,6). Ataklar arasında normal ve kendi kendini sınırlayan bir bozukluk olmasına rağmen, ataklarda safrazsız, yeti yitiminin eşlik ettiği yoğun kusmalar olur. Epizodik olmasına rağmen tüm yaşamını etkileyebilir

Tablo I: Siklik kusma sendromlu hastaların demografik verileri.

Yaş [ortalama (SD)]	10.9 (3.77)
Erkek [n (%)]	15 (62.5)
Kız [n (%)]	9 (37.5)
Takip Süresi/Ay [ortalama (SD)]	39.4 (21.15)
Başlangıç Yaşı [ortalama (SD)]	6.1 (2.4)
Tanı Yaşı [ortalama (SD)]	8.2 (2.6)
Ailede Migren Öyküsü [n (%)]	11 (45.8)
İlişkili Semptomlar [n (%)]	
Baş ağrısı	3 (12.5)
Taşıt Tutması	1 (4.1)
Anksiyete	3 (12.5)
Tetikleyici Ajanlar [n (%)]	
Emasyonel Stres	2 (8.3)
Menstrual Siklus	1 (11.1)*
Enfeksiyonlar	3 (12.5)
Uyku Düzensizliği	1 (4.1)
Auranın Varlığı [n (%)]	
Abdominal Ağrı	2 (8.3)
Baş ağrısı	2 (8.3)

*= Toplam 9 kız için.

ve tüm gün okula gitmemesine neden olabilir (15). Bu nedenle atakların önlenmesi ve profilaksi tedavisi önem kazanmaktadır. SKS etiyojisi ve patogenezi hâlâ bilinmemektedir. Ama semptomların benzerliği, migren tedavisinin etkinliği, SKS'li hastaların ailelerinde migren öyküsünün yüksekliği ve her iki durumun sık birlikteliği SKS ile migren arasında kuvvetli bir bağ olduğunu göstermektedir (7). Bu nedenle profilaktik tedavisinde migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar öne çıkmaktadır.

Tetikleyici ajanlar olarak çikolata, monosodyum glutamat içeren gıdalar, stres, düzensiz uyku ve enfeksiyonlar ön plandadır (16,17). Bazı yayınlarda ilaç kullanılmadan sadece yaşam düzenini değiştirecek önerilerle atakların %70 azaldığı bildirilmiştir (15). Bizim sadece yaşam stili değişiklikleri yaptığımız 5 hasta mevcuttu ve bu hastalarda kısmi olarak düzelme görüldü.

SKS profilaksisi için NAPSGAN 5 yaşın altındaki çocuklarda siproheptadini, 5 yaşın üstündekilerde amitriptilini önermektedir (5). Ayrıca profilakside propranolol, pizotifen, eritromisin, valproat, topiramet, karbamazepin ve L-karnitin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttu (8-13,18,19). Biz profilakside EEG'de paroksizmal bozukluk görülen hastalarda antiepileptikleri, diğer hastalara genellikle flunarizineyi tercih ettik.

Önceki çalışmalarda SKS'nin başlangıç yaşının ortalama 5-7, tanı yaşının 7-9 arasında olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşıldı (20,21). Önceki çalışmaların büyük çoğunluğunda SKS'nin kız çocuklarda daha fazla olduğu bulunmuştur (20). Sınırlı sayıda çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi erkek olgular fazlaydı (21). Ancak bu çalışmalarda, bizim gibi az sayıda olgu içeren çalışmalardır. Biz migren ekiva-

lanı olan SKS'nin kız cinsiyette fazla olduğunu düşünüyoruz. İlişkili semptomlar açısından bakıldığında önceki pediatrik çalışmalarla uyumlu olarak anksiyete ve baş ağrısı bizim çalışmamızda da ön plandaydı (21, 22). Yine tetikleyici ajanlar olarak literatüre benzer şekilde bizde de emasyonel stres ve enfeksiyonlar öne çıkıyordu. Literatürdeki çalışmalarda SKS'lilerin %80'inde ailede migren olduğu gösterilirken, bizim serimizde %45'di (8, 23). Bizde ailede migren bulunan SKS'lularda tedavi başarısı yüksekti, ancak bu fark anlamlı değildi.

Bu çalışma geriye dönük bir çalışmaydı, gerek literatürdeki önceki çalışmalar, gerekse bizim çalışmamız küçük gruplarda yapılmıştı. Ancak çok geniş çaplı çalışmaların olmadığı bu nadir sendromda bizim küçük hasta serimizin literatüre katkı yapabileceğini düşünüyoruz. Hastalığın iyi tanımlanabilmesi için, tedavi ve profilaksi şekillerini içeren daha ileri bir aşama olarak geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: A population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21: 454-8.
2. Li BU, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: A brain gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:997-1019.
3. Cullen K, Macdonald W. The periodic syndrome: Its nature and prevalence. *Med J Aust* 1963;5:167-73.
4. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: Population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:991-5.
5. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;4:379-93.
6. Hejazi RA, McCallum RW. Review article: Cyclic vomiting syndrome in adults-rediscovering and redefining an old entity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 263-73.
7. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: Population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:991-5.
8. Li BUK, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr* 1999;134:567-72.
9. Boles RG, Adams K, Ito M, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *Am J Med Genet A* 2003;120:474-82.
10. Prakash C, Clouse R. Cyclic vomiting syndrome in adults: Clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2856-60.
11. Anderson JM, Sugerman KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1997;100:977-81.
12. Lee WS, Kaur P, Boey CC, Chan KC. Cyclic vomiting syndrome in South-East Asian children. *J Paediatr Child Health* 1998;34:568-70.

13. Worawattanakul M, Rhoads J, Lichtman S, Ulshen MH. Abdominal migraine: Prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:37-40.
14. Lucetti C, Nuti A, Pavese N, Dell'Agnello G, Rossi G, Bonuccelli U. Flunarizine in migraine prophylaxis: Predictive factors for a positive response. *Cephalalgia* 1998;18:349-52.
15. Li BU, Balint J. Cyclic vomiting syndrome: Evolution in our understanding of a braingut disorder. *Adv Pediatr* 2000;47:117-60.
16. Chepyala P, Svoboda RP, Olden KW. Treatment of cyclic vomiting syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:273-82.
17. Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: What a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2832-40.
18. Vanderhoof JA, Young R, Kaufmann SS, Ernst L. Treatment of cyclic vomiting syndrome in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:387-91.
19. Van Calcar S, Harding C, Wolff J. L-carnitine administration reduces number of episodes in cyclic vomiting syndrome. *Clin Pediatr* 2002;41:171-4.
20. Hejazi RA, McCallum RW. Review article: Cyclic vomiting syndrome in adults rediscovering and redefining an old entity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:263-73.
21. Liao KY, Chang FY, Wu LT, Wu TC. Cyclic vomiting syndrome in Taiwanese children. *J Formos Med Assoc* 2011;110:14-8.
22. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: Population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:991-5.
23. Fleisher D. Cyclic vomiting and migraine (editorial). *J Pediatr* 1999; 134:533-4.