

Editörden / Editorial

- Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Çocuklardaki Kazanılmış Aplastik Anemi Tedavisinde Transplantasyonun Yeri

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematürelde Konjenital Hipotiroidi ile İntraventricüler Kanama İlişkisinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Intraventricular Hemorrhage in the Very Low Birth Weight Infants
- Yenidoğanda Göğüs Tüpü Gerektiren ve Gerektirmeyen Pnömotoraks Olgularının Karşılaştırılması**
Comparison of Newborn with Pneumothorax According to Chest Tube Requirement
- Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli**
Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Acquired Aplastic Anemia
- Prematüre ve Zamanında Doğan Yenidoğanlarda Timpanik, Aksiller ve Rektal Vücut Sıcaklığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması**
Comparison of the Tympanic, Axillary and Rectal Temperature Measurements in Term and Preterm Newborns
- İlk Kez Afebril Nöbet Geçiren Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları**
Neuroimaging Findings in Children with New-Onset Afebrile Seizure
- Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Olan Çocukların Karaciğer Tutulumları ve Genetik Özellikleri**
The Liver Involvement and Genetics of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Children
- Ebeveynlerin HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Yaklaşımları**
Parents' Knowledge and Attitudes About Hpv Vaccination
- Tortikollis ve Altta Yatan Ciddi Hastalıklar**
Torticollis and Serious Underlying Conditions
- Akut Karaciğer Yetmezliği Olan Çocuklarda Tiroid Hormonlarının ve Hastalığın Seyri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Relationship Between Thyroid Functions and Disease Outcome in Children with Acute Liver Failure
- Wilson Hastalarının Nörolojik Bulguları**
Neurological Findings of Wilson Disease in Patients
- Yeme Sorunu Tanısı Alan Çocukların Ailelerinin Damgalanmışlık (Stigma) Algısı**
Perceived Stigmatization of Families of Children with Feeding Disorders
- PFAPA Sendromu, Tekrarlayan Tonsillofarenjit ve Enfeksiyöz Tonsillofarenjit Ayrımında Klinik ve Laboratuvar Özellikleri**
Distinguishing Clinical and Laboratory Features of Patients With PFAPA Syndrome, Recurrent Tonsillopharyngitis and Infectious Tonsillitis

Olgu Sunumları / Case Reports

- Çocuk Acil Polikliniğinde Adölesan Olguda Göğüs Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Spontan Pnömomediastinum**
A Rare Cause of Chest Pain in an Adolescent Patient in the Pediatric Emergency Department: Spontaneous Pneumomediastinum
- Rehabilitation is an Important Pillar of the Treatment in Patients with Niemann Pick Disease Type C: A Case Report**
Rehabilitasyon Niemann Pick Hastalığı Tip C Tanılı Hastalarda Tedavinin Önemli Bir Ayağıdır: Olgu Sunumu



Türkiye Çocuk Hast Derg
Turkish J Pediatr Dis

ISSN 1307-4490
E-ISSN 2148-3566



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 13 • Sayı/Number 2 • Mart/March 2019

- Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematürelde Konjenital Hipotiroidi ile İntraventricüler Kanama İlişkisinin Değerlendirilmesi**
Ufuk ÇAKIR, Halil İbrahim YAKUT, Cüneyt TAYMAN
- Yenidoğanda Göğüs Tüpü Gerektiren ve Gerektirmeyen Pnömotoraks Olgularının Karşılaştırılması**
Mehmet BÜYÜKTİRYAKI, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR, Nilüfer OKUR, Buse ÖZER BEKMEZ, Cüneyt TAYMAN
- Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli**
Pamir IŞIK, Namık Yaşar ÖZBEK
- Prematüre ve Zamanında Doğan Yenidoğanlarda Timpanik, Aksiller ve Rektal Vücut Sıcaklığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması**
Hasan Tolga ÇELİK
- İlk Kez Afebril Nöbet Geçiren Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları**
Altan GÜNEŞ, Dilek CEBECİ
- Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Olan Çocukların Karaciğer Tutulumları ve Genetik Özellikleri**
Aysel ÜNLÜSOY AKSU, Sinan SARI, Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN, Buket DALGIÇ
- Ebeveynlerin HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Yaklaşımları**
Esmal ALTINEL AÇOĞLU, Melahat Melek OĞUZ, Saliha ŞENEL
- Tortikollis ve Altta Yatan Ciddi Hastalıklar**
Melahat Melek OĞUZ, Esmal ALTINEL AÇOĞLU
- Akut Karaciğer Yetmezliği Olan Çocuklarda Tiroid Hormonlarının ve Hastalığın Seyri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi**
Zeren BARIŞ, Oya BALCI SEZER, Figen ÖZÇAY
- Wilson Hastalarının Nörolojik Bulguları**
Gülen GÜL MERT, Neslihan ÖZCAN, Şeyda BEŞEN, Duygu ÖZCAN GÜNERYÜZ, Gökhan TÜMGÖR, Özlem HERGÜNER, Faruk İNCECİK, Şakir ALTUNBAŞAK
- Yeme Sorunu Tanısı Alan Çocukların Ailelerinin Damgalanmışlık (Stigma) Algısı**
E. Bahar BİNGÖLER PEKİCİ, Ezgi ÖZALP AKIN, Funda AKPINAR
- PFAPA Sendromu, Tekrarlayan Tonsillofarenjit ve Enfeksiyöz Tonsillofarenjit Ayrımında Klinik ve Laboratuvar Özellikleri**
Fehime KARA EROĞLU



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

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organı
Official Journal of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital



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

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease



Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına Sahibi <i>Owner on behalf of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training Research and Hospital</i>	Emrah ŞENEL Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye
Yazı İşleri Müdürü/Manager	M. Akif AYDIN Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye
Yönetim Yeri/Head Office	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye Tel: +90 (312) 596 96 96 Faks: +90 (312) 347 23 30
Editör/Editor	Ersoy CİVELEK Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye
Baskı/Place of Printing	Üçüncü Kitap © bir Remres Araştırma Reklamcılık Danışmanlık Yazılım Tic. Ltd. Şti. markasıdır. Kavaklıdere Mah. Güfte Cad. No:12/4 Kızılay, Çankaya, Ankara, Türkiye Tel: +90 (312) 419 01 53
Yayın Türü/Publication Type	Ulusal süreli/National periodical Yılda altı kez yayımlanır: Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım Published four issues per year: January, March, May, July, September, November
Dergimiz asitsiz kağıda basılmaktadır <i>This journal printed on acid-free paper</i>	Basım Tarihi/Printing Date: 25.03.2019
Kapak Resmi/Cover Picture	İrem ÇAYIR (7 yaş / years)



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



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

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

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

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

ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

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

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

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

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



AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi (<http://dergipark.gov.tr/tchd>) Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından 2019 yılından itibaren yılda altı sayı olarak (Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım) yayınlanmaktadır.

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

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

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

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

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

Abonelik İşlemleri

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

Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Baş Editör, Editörler, Yardımcı Editörler, Yayın ve Danışma Kurulu üyeleri ve Yayımcı, dergide yayınlanan yazıların kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez. Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne aittir. Yazının yayına kabul edilmesi durumunda yazışma adresindeki yazarın e-postasına gönderilecek olan "Telif Hakkı Devir Formu" doldurulup tüm yazarlar tarafından imzalanarak e-posta yolu ile tchdergisi@gmail.com adresine veya +90 (312) 347 23 30 numaraya faks aracılığıyla gönderilmelidir.

Turkish Journal of Pediatric Disease (<http://dergipark.gov.tr/tchd>) is the periodical journal of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital published six times a year.

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

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

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

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

Journal is published on acid free paper.

Publication Rights

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

Subscription

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

Scientific and ethical responsibility

Scientific and legal responsibility of the published articles belongs to the authors. Chief Editor, Editors, Associated Editors or the publisher do not accept any responsibility for the published articles. The copyright of the articles accepted for publication belong to the Turkish Journal of Pediatric Disease. "Copyright Transfer Form" that will be sent to the e-mail of the corresponding author after acceptance of the manuscript for publication should be signed by all authors and sent via e-mail to tchdergisi@gmail.com or faxed to +90 (312) 347 23 30

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

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

5. BİLİMSEL SORUMLULUK

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

6. ETİK SORUMLULUK

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

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

Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kaynak sayfasında,

kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.

Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti

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

7. DEĞERLENDİRME AŞAMASI

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

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

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

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

8. YAZININ HAZIRLANMASI

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

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

Yazar Onay Formunun Hazırlanması

Yazı incelenmek üzere dergiye gönderilirken yazar onay formunda gönderilmelidir. Bu forma http://dergipark.gov.tr/tchd adresinden

ulaşılabilir. Yazının daha önce bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu ve gönderilen yazıya tüm yazarların onay verdiğini bildiren, makaledeki isim sırasına uygun biçimde yazarlarca imzalanmış bir üst yazı makalenin kaydı sırasında online değerlendirme sistemine yüklenebilir. İmzalı üst yazı ayrıca tarayıcı ile taranarak e-posta yolu ile tchdergisi@gmail.com adresine veya +90 (312) 347 23 30 faks numarasına faks aracılığıyla da gönderilebilir. İmzalı üst yazıda ayrıca tüm yazarların makale ile ilgili bilimsel katkı ve sorumlulukları yer almalı, çalışma ile ilgili herhangi bir mali ya da diğer çıkar çatışması alanı varsa bildirilmelidir.

Yazar onay formu tüm yazarlar tarafından imzalandıktan sonra ıslak imzalı orijinal sayfası Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Sekreterliği Ziraat Mah. İrfan Baştuğ Cad. Kurtdereli Sok., Altındağ, Ankara, Türkiye adresine gönderilebilir.

Teşekkür Bölümü

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

Başlık Sayfası

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

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

Özgün Araştırmalar

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

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

Derlemeler

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

Olgu Sunumları

Olgu sunumlarında Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar sözcükler,

Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumları 2000 kelime ve 20 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Kısa Raporlar

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

Editöre Mektuplar

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

Tablolar, Şekil, Grafik ve Resimler

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

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

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

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

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

Kaynak Yazımı

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

Kaynak dergi ise:

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi) kullanılmalıdır. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak dergi eki ise:

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt (Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası.

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

Kaynak kitap ise:

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

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

Kaynak kitaptan bölüm ise:

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı, adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak toplantıda sunulan bildiri ise:

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

Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

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

Kaynak elektronik dergi ise:

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

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

Kaynak web sitesi ise:

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

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

Kaynak tez ise:

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

any languages. Articles presented at a meeting or symposium are accepted if this is stated.

5. SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

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

6. ETHICAL RESPONSIBILITY

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

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

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

The Confidentiality and Privacy of Patients and Study Participants

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

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

7. REVIEW PROCESS

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

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

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

8. PREPARATION OF MANUSCRIPT

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

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

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

Preparation of Agreement Form

The Author Agreement form must be filled out and uploaded with the main manuscript. This form is available on www.tchdergisi.org author agreement form, signed by the authors in the same order of authors as stated in the article, declaring that the manuscript has not been published or is not currently submitted to another journal and that the manuscript is approved by all the authors should be e-mailed to tchdergisi@gmail.com after being scanned or should be faxed to +90 (312) 347 23 30 simultaneous with the online upload of the manuscript. The signed cover letter should include scientific contributions and responsibilities of each author, and whether there is a conflict of interest regarding manuscript.

Original form signed document shall be mailed to "Turkish Journal of Pediatric Disease, Ziraat Mah. İrfan Baştuğ Cad. Kurtdereli Sok., Altındağ, Ankara, Turkey" via post or cargo.

Acknowledgement

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

Title Page

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

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

Research Articles

Research Articles should include; Turkish title, Turkish structured abstract (limited to 300 words structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion), Turkish key words and English title, English structured abstract (limited to 300 words structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion), English key words. The other sections of the manuscript should include Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement (if required) and References. All sections of the manuscripts should start on a new page. Research articles are not referred to exceed 5000 words and 40 references.

Reviews

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

Case Reports

Case reports should include Turkish title, Turkish abstract, Turkish key words, English title, English abstract, English key words, Introduction, Case presentation, Discussion and References. Introduction and Discussion sections of the Case reports should be short and concise and the abstract should be prepared as one paragraph. Structured abstract is not required. Case reports should not exceed 2000 words and the number of references should not exceed 20.

Short Reports

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

Letters to Editor

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

Tables and Figures

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

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

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

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

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

References

Reference numbers should be indicated at the end of the sentences in the text as superscripts and references should be numbered consecutively in the order they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBİM/Turkish Medical Index". References should be typed in consistence with the following examples. Native references should be used as much as possible.

If the reference is a journal:

Author(s) surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "et al." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Year; Volume: First and last page number.

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

induced intermittent allergic rhinitis, but not in healthy controls. *Allergy* 2003;58:386-93.

If the reference is a journal supplement:

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

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

If the reference is a book:

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

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

If the reference is a book chapter:

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

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

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

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

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

If the reference is an online journal:

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

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

If the reference is a website:

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

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

If the reference is a thesis:

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

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

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 43 Editörden
Editorial
B.Barış KUŞKONMAZ

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- 45 **Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematürelde Konjenital Hipotiroidi ile İntraventriküler Kanama İlişkisinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Intraventricular Hemorrhage in the Very Low Birth Weight Infants
Ufuk ÇAKIR, Halil İbrahim YAKUT, Cüneyt TAYMAN
- 50 **Yenidoğanda Göğüs Tüpü Gerektiren ve Gerektirmeyen Pnömotoraks Olgularının Karşılaştırılması**
Comparison of Newborn with Pneumothorax According to Chest Tube Requirement
Mehmet BÜYÜKTİRYAKI, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR, Nilüfer OKUR, Buse ÖZER BEKMEZ, Cüneyt TAYMAN
- 57 **Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli**
Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Acquired Aplastic Anemia
Pamir IŞIK, Namık Yaşar ÖZBEK
- 63 **Prematüre ve Zamanında Doğan Yenidoğanlarda Timpanik, Aksiller ve Rektal Vücut Sıcaklığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması**
Comparison of the Tympanic, Axillary and Rectal Temperature Measurements in Term and Preterm Newborns
Hasan Tolga ÇELİK
- 67 **İlk Kez Afebril Nöbet Geçiren Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları**
Neuroimaging Findings in Children with New-Onset Afebrile Seizure
Altan GÜNEŞ, Dilek CEBECİ
- 73 **Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Olan Çocukların Karaciğer Tutulumları ve Genetik Özellikleri**
The Liver Involvement and Genetics of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Children
Aysel ÜNLÜSOY AKSU, Sinan SARI, Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN, Buket DALGIÇ
- 78 **Ebeveynlerin HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Yaklaşımları**
Parents' Knowledge and Attitudes About Hpv Vaccination
Esmâ ALTINEL AÇOĞLU, Melahat Melek OĞUZ, Saliha ŞENEL
- 83 **Tortikollis ve Altta Yatan Ciddi Hastalıklar**
Torticollis and Serious Underlying Conditions
Melahat Melek OĞUZ, Esmâ ALTINEL AÇOĞLU

Akut Karaciğer Yetmezliği Olan Çocuklarda Tiroid Hormonlarının ve Hastalığın Seyri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

87

Evaluation of the Relationship Between Thyroid Functions and Disease Outcome in Children with Acute Liver Failure

Zeren BARIŞ, Oya BALCI SEZER, Figen ÖZÇAY

Wilson Hastalarının Nörolojik Bulguları

95

Neurological Findings of Wilson Disease in Patients

Gülen GÜL MERT, Neslihan ÖZCAN, Şeyda BEŞEN, Duygu ÖZCAN GÜNERYÜZ, Gökhan TÜMGÖR, Özlem HERGÜNER, Faruk İNCECİK, Şakir ALTUNBAŞAK

Yeme Sorunu Tanısı Alan Çocukların Ailelerinin Damgalanmışlık (Stigma) Algısı

101

Perceived Stigmatization of Families of Children with Feeding Disorders

E. Bahar BİNGÖLER PEKÇİCİ, Ezgi ÖZALP AKIN, Funda AKPINAR

PFAPA Sendromu, Tekrarlayan Tonsillofarenjit ve Enfeksiyöz Tonsillofarenjit Ayırımında Klinik ve Laboratuvar Özellikler

107

Distinguishing Clinical and Laboratory Features of Patients With PFAPA Syndrome, Recurrent Tonsillopharyngitis and Infectious Tonsillitis

Fehime KARA EROĞLU

Olgu Sunumları**Case Reports****Çocuk Acil Polikliniğinde Adölesan Olguda Göğüs Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Spontan Pnömomediastinum**

112

A Rare Cause of Chest Pain in an Adolescent Patient in the Pediatric Emergency Department: Spontaneous Pneumomediastinum

Damla HANALIOĞLU, Funda KURT, Doğuş GÜNEY, Serhat EMEKSİZ Kivanç TERZİ, Halil ÖRTLEK, Tülin KÖKSAL

Rehabilitation is an Important Pillar of the Treatment in Patients with Niemann Pick Disease Type C: A Case Report

116

Rehabilitasyon Niemann Pick Hastalığı Tip C Tanılı Hastalarda Tedavinin Önemli Bir Ayağıdır: Olgu Sunumu

Ayşegül ERTUĞRUL, Süleyman Ekrem ALBAYRAK, İlnur BOSTANCI



14 Mart Tıp Bayramı ve Tıbbiyyeli Ruhu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ülkemizin sağlık temalı ilk devlet üniversitesi olduğu gibi dünyanın da en büyük sağlık üniversitesidir. Üniversitemiz, Sultan II.Abdülhamit Han tarafından yaptırılan binada, "Geçmiş ile Geleceğe, Gelenekçi ancak Yenilikçi" anlayışıyla ülkemizin ilk modern tıp okulu olan Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane'nin devamı olarak kurulmuş olup İstanbul, Ankara, Somali ve Sudan'daki külliyelerde eğitim faaliyetlerini sürdürmektedir.

Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane, 1903-1909 yılları arasında önce sadece Askeri Tıp Mektebi iken, daha sonra sivil tıp mektebi olarak da hizmet vermiştir. Karşısında bulunan Haydarpaşa Asker Hastanesi, yeraltı tüneli ve raylı sistemle mekteple bağlantı sağlanarak öğrenciler için eğitim hastanesi olarak kullanılmıştır.

1918 yılında biten Birinci Dünya Savaşı'nın ardından Mondros Mütarekesi imzalanmış, itilaf devletleri İstanbul'u işgal etmişti. İşgal kuvvetlerine ait gemiler Marmara Denizi'nde konuşlanırken, o sırada Haydarpaşa'daki Tıbbiyye'de ders gören öğrenciler bu manzarayı okulun pencerelerinden hüznünlü gözlerle izliyorlardı. Dersin hocası Tevfik Salim Sağlam öğrencilerine dönerek telaşlanmalarını söyledi. Çünkü bu milletin ordusu asla mağlup olmamıştı. Ancak işgal kuvvetleri kısa süre içerisinde İstanbul'daki resmî kurumlara asker yerleştirmeye başlamış, Tıbbiye binası da İngilizler tarafından işgal edilmişti. Okula yerleşen İngiliz askerleri, yatılı eğitim alan askeri öğrencilerin yatakhanelerini boşalttıracak binanın bu bölümünü karargâh olarak kullanmaya başladılar. Üstelik öğrencilerin karyolarına da el koymuşlardı. Öğrenciler çatı katını yatakhaneye dönüştürerek yer döşeklerini oraya taşıdılar. Çok sayıda öğrencinin ancak sıkışık bir vaziyette konaklayabildiği bu mekân öğrenciler arasında daha sonra Hangar Palas olarak anılacaktı.

İngilizler bununla da yetinmeyerek askeri öğrencilerin derslere üniformalarıyla katılmasını yasaklamıştı. Savaştan yeni çıkmış bir milletin evlatları olarak çoğu askeri tıbbiyyelinin üniformadan başka üstüne giyebileceği başka bir kıyafeti yoktu. Öğrenciler çaresizce derslere pijamalarıyla devam etmek zorunda kaldılar. Bu durum asker bir milletin asker tabip adaylarının gururuna dokunuyordu.

Birinci Dünya Savaşı boyunca cephelerde görev alan Tıbbiyyeliler onca emek sonrasında şimdi memleketin işgal edilmiş olmasından, vatani işgal edenlerin kendilerini düşürdükleri bu onur kırıcı durumdan rahatsızlık duyuyorlardı.

Üzerlerindeki baskıya karşı koymak, baş kaldırmak istiyorlar ancak en ufak bir itirazda bulunanların işgal kuvvetleri tarafından tutuklanıyor, hatta sürgüne gönderiliyor olmasından dolayı temkini de elden bırakamıyorlardı.

İçinde buldukları durumu daha da kötüleştirmeden tepkilerini göstermek için bir yol arayan Tıbbiyyeliler, eğitime 1827 yılında başlayan Tıbbiyye'nin 92. kuruluş yıldönümünü kutlama toplantısı tertip etmeye karar verdiler.

Tıbbiyye'nin kuruluş yıldönümü o vakte kadar hiç kutlanmamış değildi. Ancak işgal kuvvetleri öğrencilerin gruplar halinde bulunmasını yasakladığından, öğrencilerin bir araya gelmesi ancak böylesi bilimsel temelli bir program vesilesi ile mümkün olabilirdi. Öğrenciler 14 Mart 1919 tarihinde hocaları ile birlikte Darülfünun Konferans Salonu'nda toplandılar. Programa İngiliz-Amerikan-Fransız Kızılhaç temsilcileri, Fransız Sıhhiye Müfettiş-i Umumis'i'ni de davet etmişlerdi. Program tıbbiyyeli Kemal Bey'in okulun kısa bir tarihçesini anlatmasıyla başladı. Kemal Bey konuşmasında tıp eğitiminin Fransızca yerine Türkçe yapılmasını sağlayan Kırmızı Ağzı Bey ve diğer hocaların hizmetlerinden de bahsetti. Amerika'da tahsil görmüş olan Dr. Memduh Necdet Bey kurulduğu günden itibaren Tıbbiyye'den 607 Türk, 240 Rum, 170 Ermeni, 79 Musevi, 11 Sırp-Bulgar mezun verildiğini ifade edip, Tıbbiyye'nin Birinci Dünya Savaşı'na katkılarını rakamlarla dile getirdi. İstanbul'un içinde bulunduğu buhranlı duruma dikkat çektikten sonra, sözlerini "Buradayız burada kalacağız... İstanbul bizimdir, çünkü istiklal buradadır" diyerek tamamladığında salon alkışlarla inliyordu.

Tıbbiyyeliler bu toplantı ile işgalcilere her koşulda bir araya gelebildiklerini göstermişler, bu vatani düşmana bırakmayacaklarını mesajını vermişlerdi. Tıbbiyye'nin açılış yıldönümü sonraki yıllarda da kutlanmaya devam etti. Tıbbiyyelilerin övgünlük için mücadeleleri sadece Tıp Bayramı ile sınırlı kalmadı. Onlar, Millî Mücadele'nin başlatılmasına ve başarıyla kazanılmasına da destek vererek vatanın bağımsızlığa kavuşmasında önemli görevler üstlendiler.

1919 yılından bu yana Tıbbiyyeliler Bayramı aralıksız olarak kutlanmakta, her yıl 14 Mart'ta tüm tıbbiyyeliler bir araya gelmeyi sürdürmektedirler.

Bu anlayışla bizler de tıpkı 14 Mart 1919'da işgale tepki gösteren öncü meslektaşlarımız gibi, 15 Temmuz hain darbe girişimi gecesinde Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane'nin iki saat kulesi arasına Al Bayrağımızı çekerek aynı ruh ve aynı heyecanla Tıbbiyyelilerin hiçbir işgal ve ihanet girişimine boyun eğmeyeceğini gösterdik.

Tıbbiyye'nin, İstanbul'un ve hatta tüm vatanın işgaline karşı baş kaldıran, birlik olan ve mücadele eden Tıbbiyyeliler, taşıdıkları Tıbbiyyeli ruhu ile bugün de vatanımızın bağımsızlığının teminatı olmaya devam etmektedir.

Prof. Dr. Cevdet ERDÖL
REKTÖR



March 14 Feast of Medicine and The Spirit of Medics

University of Health Sciences is both the first health-themed state university in Turkey and the greatest health university of the world. Our university was founded in the facilities built by Sultan Abdülhamit Han II with the vision, "Transitioning from the past into the future" and "Traditionalist but innovative", and with the mission of founding the first modern medical school, Mektebi Tıbbiye-i Şahane. Our university conducts educational activities in two cities - Istanbul and Ankara - in Turkey in addition to Somalia and Sudan campuses abroad and provides health education on an international level.

While it first served as a military medical school between 1903-1909, Mektebi Tıbbiye-i Şahane later became a civil medical school. The military Hospital of Haydarpaşa which was located opposite to these facilities, was linked to the school with an underground tunnel and rail system and used as a training hospital for the students.

After the World War I ended and the Mondros Armistice Agreement was signed in 1918, the Allies invaded Istanbul. While the ships of the invading forces were being deployed in the Marmara Sea, the medical students in Haydarpaşa were watching this scene from the windows of the school with sadness. Their instructor, Dr. Tevfik Salim Sağlam turned to the students and told them not to worry, as the army of this nation had never been defeated.

However, the English forces had started to place their soldiers in the official institutions in Istanbul immediately, and had also invaded the buildings of the Mektebi Tıbbiye-i Şahane. The English soldiers emptied the dormitories of the boarding military students and decided to use that part of the building as their headquarters. They even confiscated the bedsteads of the students. The students converted the loft into a dormitory and moved their mattresses there. Later on, this place was called "Hangar Palace" by the students, as a lot of students could only be accommodated in a very cramped area.

The English also forbade the military students to participate to lessons with their uniforms. As the sons of a nation that had just been out of the war, most of the military medics did not have any clothes to put on other than their uniforms. The students had to attend the classes in their pyjamas. This situation hurt the pride of the prospective military doctors of the soldier-nation.

The medics who were on the front line during the First World War, were uncomfortable with the occupation of their nation and being put in a dishonorable situation by the occupiers. Even though they wanted to resist the pressure that was put on them and to rebel, they chose to proceed cautiously due to the fact that people who raised little objections were being arrested and were being sent into exile by the occupation forces.

The medics who were seeking a way to react without making the situation worse, decided to hold a celebration meeting for the 92nd anniversary of the foundation of the Medicine School which started education in 1827.

The anniversary of the foundation of the School of Medicine had never been celebrated until that time. As occupation forces forbade students to be in groups, it could be only possible for students to come together only with the pretext of such a scientific-based program. On March 14, 1919 the students gathered in the conference hall of Ottoman University with their professors. They invited British, American and French Red Cross representatives and a French general who was in charge of Sanitary Inspection Department. The program started with the speech delivered by Mr. Kemal who was a medical student on a brief history of the school. In his speech, Mr. Kemal also stated the services of the Crimean Aziz Bey who started the medical education in Turkish instead of French and talked about the contributions of the other professors. Then, Dr. Memduh Necdet who studied medicine in the United States, stated that 607 Turkish, 240 Greek, 170 Armenian, 79 Jewish and 11 Serbian and Bulgarian students had graduated from the School of Medicine since its foundation. He also reminded the contributions of the School of Medicine to the First World War with figures. After pointing out the depressive situation in Istanbul, he ended his speech by saying "We have been here, and we will be here... Istanbul belongs to us because our independence is here..." After this statement he received a standing ovation. With this meeting, the medics demonstrated that they could come together under any circumstances. Also, they conveyed this very important message that they would not abandon their country to the occupants. The anniversary of the opening of the School of Medicine continued to be celebrated in the following years. Medical students' fight for independence was not only limited to the Medical Feast. They also played a fundamental role in the independence of the country by supporting the initiation and success of the War of Independence.

Since 1919, the Medical Feast has been celebrated and every year on March 14, all medics continue to come together.

Just like our pioneer colleagues who reacted to the occupation on March 14, 1919 by raising the Turkish flag between the two clock towers of Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane, with the same spirit and the same persistence, we raised our flag once again on the night of July 15, 2016 to resist the treacherous coup attempt. We have shown that medics will not surrender to any occupation and betrayal attempt.

Medics who rebelled and fought against the invasion of Istanbul and homeland, continue to be the guarantee of our independence with the same spirit.

Prof. Dr. Cevdet ERDÖL
RECTOR

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Çocuklardaki Kazanılmış Aplastik Anemi Tedavisinde Transplantasyonun Yeri

B. Barış KUŞKONMAZ

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



Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çeşitli kanserler, kan hastalıkları, immünyetmezlikler, bazı kalıtsal metabolizma hastalıkları ve otoimmün hastalıklarda küratif tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır (1). İlk başarılı transplantasyon 1968 yılında immünyetmezlikli bir hastada yapılmıştır (2). Bunu izleyen yıllarda, transplantasyonun çoğunlukla lösemi ve aplastik anemide yapıldığı görülmektedir. Lösemide ilk başarılı transplantasyon 1970'de, kazanılmış aplastik anemide (KAA) ise ilk başarılı transplantasyon 1972'de yapılmıştır (3). Takip eden yıllarda pek çok hastalıkta transplantasyon yapılmaya başlanmıştır; lenfomada 1977'de, kalıtsal metabolik hastalıklardan Hurler sendromunda 1980'de, talasemi majorde 1982'de, otoimmün hastalıklardan sistemik lupus eritematozusta 1997'de ilk başarılı transplantasyon rapor edilmiştir (2, 3).

"Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation" grubunun 2015 yılında yayınlanan verilerine göre, 1985 yılına kadar dünya çapında yapılan transplantasyon sayısı 10.000 iken bu sayının 2012 yılında yaklaşık 1.000.000 olduğu rapor edilmiştir. HKHN, uygulanmaya başlandığı ilk yıllarda az sayıda ülkede yapılırken, 2012 yılı sonu itibarıyla 75 ülkede transplantasyon yapıldığı bildirilmiştir (4). Yine aynı grubun 2016 yılında yayınlanan verilerine göre, 2012 yılında tüm dünyada uluslararası organizasyonlarca kayıt edilen transplantasyon sayısının 68.146 olduğu rapor edilmiştir (5). "European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)" üyesi 50 ülkede, 2017 yılında transplantasyon yapılan hasta sayısının 41.000, transplantasyon sayısının ise 45.418 olduğu bildirilmiştir (6). Aynı yıl içerisinde ağır aplastik anemi nedeniyle nakil yapılan hasta sayısının 584 olduğu raporlanmıştır. Ülkemiz, EBMT üyeleri arasında en çok nakil yapılan ülkeler arasında yer almaktadır (6, 7). Çocuklarda yapılan transplanplantasyonlar, 2016'da yayınlanan EBMT verilerine göre, tüm transplantasyonların %10'undan fazlasını oluşturmaktadır (7).

Kazanılmış aplastik anemi, çocuklarda nadir görülen, pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği ile karakterize, hematopoetik kök hücre ve progenitor hücrelerin immün aracılı yıkımı sonrası ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır (8, 9). Yıllık insidansı milyonda 2-3'dür (10). Ağır KAA'de transplantasyon ve immünsüpresif tedavi (İST) uygulanmaktadır. HLA tam uyumlu kardeşi olan hastalarda, ilk tedavi seçeneği HKHN'dir ve çalışmaların çoğunda başarı oranının %90'ın üzerinde olduğu bulunmuştur (8). HLA tam uyumlu kardeşi olmayanlarda anti-timosit globülin ve siklosporinden oluşan İST ilk basamak tedavi olarak uygulanmakta ve yanıt oranının %50-70 arasında olduğu bildirilmektedir (8, 11). İST ile ilgili en önemli sorunlar; tedaviye yanıtızlık, hastalık tekrarı ve %10-20 oranında görülen klonal bozuklukların ortaya çıkması ve bunun sonucunda miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi gelişme riskidir (9, 11). Son yıllarda, akraba dışı tam uyumlu donörlerden yapılan transplantasyonlarda da, HLA tam uyumlu kardeşten yapılan transplantasyonlara benzer oranda başarılı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Günümüzde halen geçerli olan rehberlerde akraba dışı tam uyumlu donörden transplantasyonların İST ile başarılı sonuç elde edilemeyen hastalarda uygulanacağı bildirilmektedir. Bununla birlikte, gerek İST ile ilgili komplikasyonlar, gerekse akraba dışı uyumlu donörden yapılan transplantasyon elde edilen başarılı sonuçlar nedeniyle; çocuklarda ve genç hastalarda akraba dışı uyumlu donörlerden yapılacak transplantasyonların ilk basamak tedavi olarak düşünülmesi gerektiği görüşü ağırlık kazanmaktadır (8-10). Son dönemlerde akraba dışı kord kanı ve haploidantik transplantasyonlar ile de başarılı sonuçların elde edildiği bildirilmektedir. Fakat bu tip transplantasyonlar İST ile başarı

elde edilememiş hastalarda deneysel statüde uygulanmaktadır (9, 11).

Derginin bu sayısında, Işık P ve Özbek NY (12) tarafından yapılan yayında, KAA'li 10 hastada transplantasyon yapıldığı, sekizi tam uyumlu olmak üzere kardeş donörlerden yapılan bu transplantasyonlar sonucunda; az sayıda komplikasyon ile %90 yaşam oranının elde edildiği bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, et al. "Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries". Bone Marrow Transplant 2019 Feb 18 (Epub ahead of print).
2. Kersey JH. Blood and marrow transplantation: a perspective from the University of Minnesota. Immunol Res. 2007;38:149-64.
3. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med 2007;357:1472-5.
4. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol 2015;2:e91-100.
5. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. Bone Marrow Transplant 2016;51:778-5.
6. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. Bone Marrow Transplant. 2019 Feb 6 (Epub ahead of print).
7. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. Bone Marrow Transplant 2016;51:786-92.
8. Yoshida N, Kojima S. Updated Guidelines for the Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children. Curr Oncol Rep 2018 30;20:67.
9. Georges GE, Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Curr Opin Hematol 2016;23:495-500.
10. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Curr Treat Options Oncol 2017;8:70.
11. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2017;129:1428-36.
12. Işık P, Özbek NY. Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli. Türkiye Çocuk Hast Derg 2019;2:57-62.

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematürelde Konjenital Hipotiroidi İle İntraventriküler Kanama İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Intraventricular Hemorrhage in the Very Low Birth Weight Infants

Ufuk ÇAKIR¹, Halil İbrahim YAKUT², Cüneyt TAYMAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Düşük tiroid hormon düzeylerinin kanama, yüksek düzeylerin ise venöz tromboemboli riskini artırdığı bildirilmiştir. Ancak özellikle preterm bebeklerde konjenital hipotiroidizm (KH) ve intraventriküler hemoraji (İVH) arasındaki ilişki bilinmemektedir. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) preterm bebeklerde şiddetli intrakraniyal kanama ile KH arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ÇDDA hastaların verileri retrospektif olarak kayıt edildi. Hastaların gebelik haftaları (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid uygulaması, annede tiroid hastalığı, kraniyal ultrasonografi bulgusu, tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeylerini içeren verileri kayıt edildi. Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan hastalar demografik özellikler ve ciddi İVK açısından karşılaştırıldı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan ÇDDA bebeklerin verileri retrospektif olarak Ocak 2013 ile Aralık 2016 arasında kaydedildi. Gebelik haftası (GH), doğum ağırlığı (DA), cinsiyet, 1. ve 5. Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, maternal tiroid hastalığı, kraniyal ultrasonografi tetkik raporları ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri hastanın tıbbi kayıtlarından elde edildi. Demografik özellikler ve intraventriküler hemoraji, KH olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 581 ÇDDA bebeğin 26'sında (% 4.5) KH saptanmıştır. Gebelik haftası (27.3 ± 1.04 hafta) ve DA (978 ± 197 g), KH olan bebekler, KH olmayanlardan (GA 28.1 ± 1.2 hafta, DA 1073 ± 226 g) daha düşüktü (sırasıyla, p < 0.00, p = 0.037). KH olan (% 7.7) ve KH (% 6.5) olmayan gruplar arasında şiddetli İVH açısından anlamlı fark yoktu (p = 0.95). Ciddi İVK (evre ≥ 3) grubunda sT4 seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu (p = 0.018). Tiroid uyarıcı hormon sonuçları ciddi İVK olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi (p = 0.215).

Sonuç: Çalışmamızda ÇDDA prematürelde KH'nin ciddi İVK riskini artırmadığı sonucuna varıldı. Bununla birlikte, ciddi İVH grubundaki düşük sT4 seviyelerinin, kritik hastalığa ve beyin hasarına karşı hipotalamik yanıtızsızlığa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Çok düşük doğum ağırlığı, Konjenital hipotiroidi, Serebral İntraventriküler kanama, Tiroid fonksiyon testi

ABSTRACT

Objective: High thyroid hormone levels have been declared to increase the risk of venous thromboembolism while low levels increasing the risk of bleeding. However, the relations between congenital hypothyroidism (CH) and intraventricular hemorrhage (IVH), especially in the preterm infants, is unknown. In our study, we aimed to investigate the relation between severe intracranial hemorrhage and CH in the very low birth weight (VLBW) infants.

Material and Methods: Data of the VLBW infants admitted to the neonatal intensive care unit were retrospectively recorded between January 2013 and December 2016. Gestational age (GA), birth weight (BW), gender, 1st and 5th minute Apgar score, antenatal steroid administration, maternal thyroid disease, cranial ultrasonography findings, thyroid

stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) levels were obtained from the hospital records. Demographic characteristics and IVH were compared between the groups with and without CH.

Results:CH was detected in 26 (4.5 %) of 581 VLBW infants. Gestational age (27.3 ± 1.04 weeks) and BW (978 ± 197 g) were lower in the infants with CH than without CH (GA 28.1 ± 1.2 weeks, BW 1073 ± 226 g) ($p < 0.001$ $p = 0.037$, respectively). There was no significant difference in terms of severe IVH between the groups with CH (7.7 %) and without CH (6.5 %) ($p = 0.95$). In the severe IVH group, the level of sT4 was found to be significantly lower ($p = 0.018$). Results for TSH were similar between the groups with and without severe IVH ($p = 0.215$).

Conclusion: We suggested that CH did not increase the risk of severe IVH in VLBW preterm infants. However, lower sT4 levels in severe IVH group, which was attributed to hypothalamic unresponsiveness to the critical disease and brain damage.

Key Words: Very low birth weight, Congenital hypothyroidism, Cerebral intraventricular hemorrhage, Thyroid function test

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidizm (KH), erken ve uygun tedavi edilmediği durumda nörolojik bozukluğa neden olabilen bir hastalıktır (1,2). Konjenital hipotiroidi, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; < 1500 g) prematürelde 10 kat kadar yüksek görülebilir (3-7). İmmatür hipotalamik-hipofiz-tiroid aks, tiroid depolarının doğum sonrası tükenmesi, tiroid dışı hastalıklar ve ilaçların uygulanması, prematürelde tiroid fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir (8). Konjenital hipotiroidinin olumsuz klinik sonuçlara neden olduğu raporlanmıştır (9-12).

Birçok çalışma, tiroid hormon düzeylerindeki düşüklüğün hemostatik sistemi hipokoagülabileye ve hiperfibrinolitik duruma doğru kaydırdığını, yüksek tiroid hormon düzeylerinin ise daha fazla koagülasyona ve daha az fibrinolize yol açtığını göstermiştir. Düşük seviyelerde tiroid hormonu bu nedenle daha yüksek kanama riskine yol açarken, yüksek seviyeler ise venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır (13). Prematüre bebeklerde intraventriküler kanama (İVK) oranı ve şiddeti, gebelik haftası (GH) ve doğum ağırlığı (DA) ile ters orantılıdır. Hemostaz ve otoregülyasyondaki dalgalanmalar ve değişen intratorasik basınçlar İVK'ya neden olabilmektedir (14).

Literatürde prematüre bebeklerde KH ve İVK ilişkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Tiroid hormon düzeyleri ile hemostatik sistem arasındaki ilişkiyle ilgili kısıtlı çalışmalara dayanarak, çalışmamızda, ÇDDA prematüre bebeklerde KH ile ciddi İVK ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan ÇDDA prematüre hastalar çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamıza yerel etik kuruldan onay (karar no: 160/2017, tarih: 19.12.2017) alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz YYBÜ izlemi süresince, her hastanın tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyleri postnatal 5-7. günde bakıldı. Beş-yedi günden önce kaybedilen, TSH ve sT4 düzeyleri olmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastanemiz YYBÜ'nde yatarak tedavi gören hastaların anormal tiroid fonksiyon testleri (TFT) tekrarlandı. İkinci alınan

kan örneğinde TFT değerleri anormal olan hastalar KH kabul edilerek tiroid hormon ($10-15 \mu\text{g/kg/g}$ levotiroksin) tedavisi başlandı. İkinci örnekte TFT normal olan hastalar normal tiroid fonksiyonu olarak tanımlanıp tedavi edilmedi. Yüksek TSH; > 20 uIU/L ve düşük sT4; < 0.7 ng/dl olarak tanımlandı. Konjenital hipotiroidi ise TSH > 20 uIU/L ile sT4 < 0.7 ng/dl konsantrasyonu olarak tanımlandı (15,16). Konjenital hipotiroidizm grubuna tedavi sonrası normal TFT sürdüreceği şekilde düzenli aralıklarla TFT tekrarlanarak ilaç dozu ayarlandı.

Konjenital hipotiroidizm tanısı alıp, tedavi edilen gruba tiroid ultrasonografisi (USG) yapıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı: İlk ve kontrol TFT'de hipotiroidi olup (geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olanlar hariç) kalıcı KH için tiroid hormon tedavisi başlananlar KH grubu olan ve tiroid hormon tedavisi almayan hastalar (kontrol TFT'si normal olan tüm hastalar; geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi dahil olmak üzere) KH olmayan olarak değerlendirildi.

Tiroid fonksiyon testlerinin belirlenmesi

Tiroid fonksiyon testleri, sT4 ve TSH konsantrasyonlarını belirlemek için elektrokemilüminesans immünoassay yöntemini kullanan Roche e601 (Roche diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile gerçekleştirildi. Kullanılan örnekler serum veya plazmadan alındı. Fonksiyonel duyarlılığı $0.014 \mu\text{IU} / \text{mL}$ ve bulma limiti $0.005 \text{ uIU} / \text{mL}$. sT4 için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla $15.4 \text{ pmol} / \text{L}$ ve $55.3 \text{ pmol} / \text{L}$ konsantrasyonlarında $\% 1.97$ ve $\% 2.98$ 'di. Tiroid stimulan hormon için VK' lar sırasıyla $3.4 \mu\text{IU} / \text{mL}$ ve $13.6 \mu\text{IU} / \text{mL}$ konsantrasyonlarda $\% 2.64$ ve $\% 2.42$ 'di.

İntraventriküler kanamanın değerlendirilmesi ve evrelemesi

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan her prematüre hastaya radyoloji uzmanı tarafından postnatal 1. ve 7. günde transfontanel USG yapıldı. Transfontanel USG bulguları Papile sınıflandırmasına göre İVK evresi değerlendirildi (17). İntraventriküler kanama grubuna Evre 3 ve 4 İVK'sı olan hastalar alındı. İntraventriküler kanama olmayan gruba İVK olmayan ve Evre 1 ya da 2 İVK olan hastalar dahil edildi.

Demografik ve laboratuvar özellikleri

GH, DA, cinsiyet, 1 ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid

uygulaması, annede tiroid hastalığı (hipertiroidi ve hipotiroidi), İVK evresi ile sT4 ve TSH düzeyleri kaydedildi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan (KH grubu) ve olmayan (KH olmayan grup) hastalar demografik özellikler ve İVK açısından karşılaştırıldı.

İstatistik analiz

Hastaların verileri bilgisayar ortamına aktararak kaydedildi. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 İstatistiksel Paket programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı.

BULGULAR

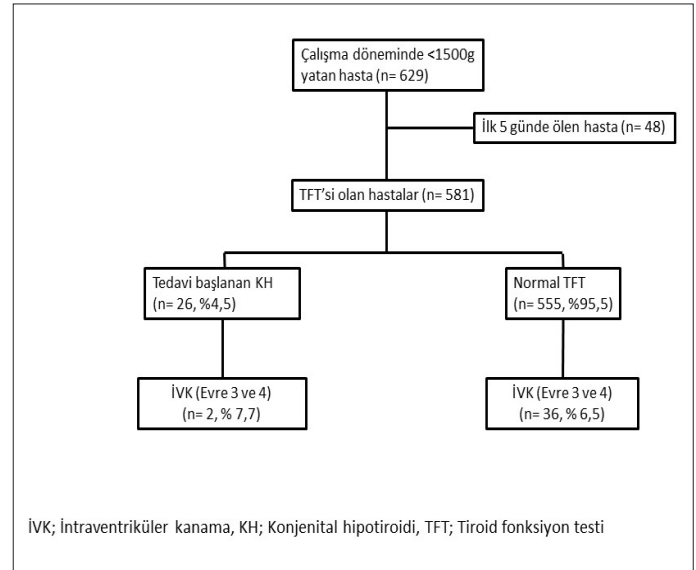
Çalışma sürecinde 629 ÇDDA hasta kaydı olup 5 günden önce kaybedilen 48 hastanın TFT verisine ulaşılamadı. Beş günden fazla yaşayan 581 ÇDDA hasta (GH: 27.5 ± 1.3 hafta, DA: 1043 ± 218 g) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 581 hastanın 26'sı (%4.5) KH tanısı aldı. Kırk yedi hasta (%8) geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olup bu hastaların kontrol TFT sonuçları normal olarak bulundu. Geçici TSH yüksekliği ve geçici hipotiroidi olan hastalar ile birlikte 555 hastanın kontrol TFT değerleri normaldi. Tüm KH olan hastaların tiroid USG normal olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ciddi İVK oranı %6.5 (38/581) olarak bulundu. Konjenital hipotiroidi grubunda ciddi İVK oranı %7.7 iken, KH olmayan grupta ciddi İVK oranı %6.5 olarak tespit edildi (Şekil 1). Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan gruplar arasında ciddi İVK açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.95$). Konjenital hipotiroidi olan grupta GH (27.3 ± 1.04 hafta) ve DA (978 ± 197 g), KH olmayan gruptaki GH (28.1 ± 1.2 hafta) ve DA'na (1073 ± 226 g) göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla, $p < 0.001$, $p=0.037$).

Konjenital hipotiroidi grubunda kız bebek oranı (%73) KH olmayan gruba (%49) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.017$). Diğer demografik özellikler açısından gruplar arasında sonuçlar benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo I). Ciddi İVK grubunda TSH düzeyi (3.56 ± 2.32 uIU/L), ciddi İVK olmayan gruptaki TSH düzeyi (3.49 ± 2.81 uIU/L) ile karşılaştırıldığında sonuçlar benzer bulundu ($p=0.215$). Ciddi İVK grubunda sT4 (0.92 ± 0.31 ng/dl) düzeyi, ciddi İVK olmayan gruptaki sT4 düzeyine (1.0 ± 0.33 ng/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.018$).

TARTIŞMA

Çalışmamızın birincil amacı olan KH olan ve olmayan ÇDDA bebek grupları arasında, ciddi İVK açısından fark bulunmadı. Ancak, ciddi İVK grubunda İVK olmayan hastalara göre sT4 düzeyi düşük bulundu. Ayrıca, ÇDDA hastalarda KH grubunda GH ve DA daha düşük, kız cinsiyet oranı daha yüksek bulundu.



Şekil 1: Verilerin Akış Şeması (Doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan hastalarda konjenital hipotiroidi ve intraventricüler kanama.)

Tablo I: Konjenital hipotiroidi olan ve olmayan grupların demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	KH grubu (n=26)	KH olmayan grup (n=555)	p
Gebelik haftası, hafta ^a	27.3 \pm 1.04	28.1 \pm 1.2	<0.001*
Doğum ağırlığı, g ^a	978 \pm 197	1073 \pm 226	0.037*
Kız cinsiyet, †	19 (73)	264 (49)	0.017*
1. dakika Apgar skoru ^b	5 (2-6)	5 (1-8)	0.177
5. dakika Apgar skoru ^b	7 (3-8)	8 (2-10)	0.284
Antenatal steroid tedavisi, †	15 (57.6)	384 (69.1)	0.843
Annede tiroid hastalığı, †	1 (3.8)	17 (3)	0.642
İVK (Evre 3 ve 4), †	2 (7.7)	36 (6.5)	0.955

* $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a Ortalama \pm SD, ^b Ortanca (minimum-maksimum), † n(%)

*İVK: İntraventricüler kanama, KH: Konjenital hipotiroidi, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, SD: Standart deviasyon.

Sonuçlarımız, KH sıklığının düşük GH ile DA ve kız cinsiyette daha yüksek oranda görüldüğü bilgisini desteklemektedir (16,18). Tiroid hastalığı olan anne bebeklerinde olumsuz neonatal sonuçlar olduğu bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda annede tiroid hastalığı öyküsü olmasının, KH açısından risk oluşturmadığı bulunmuştur. Antenatal steroid uygulanmasının TSH ve sT4 düzeylerini değiştirdiği rapor edilmiştir (2). Çalışmamızda olduğu gibi antenatal steroidlerin tiroid hormon düzeylerini etkilemediğini gösteren veriler de mevcuttur (21,22).

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda, tiroid hormon düzeylerinin kritik hastalıklarda azaldığı belirtilmiştir (9-11,23-27). Ayrıca tiroid hormon düzeyi düşüklüğünün kanama riskine yol açtığı ve yüksek seviyelerinin ise venöz tromboemboli riskini artırdığı bildirilmiştir. Tiroid hormonlarının hemostatik sistem ve klinik bulgular üzerine etkileri açısından literatürde fazla çalışma yoktur (13).

Araştırmalarda daha çok, KH olan yenidoğanlarda olumsuz nörogelişimsel sonuçlar vurgulanmıştır (2,8,28). Ciddi İVK için en önemli risk faktörlerinin düşük GH ve DA olduğu bilinmektedir (14). Ayrıca, prematüreliliğin KH riskini artırdığı bilinmektedir. İmmatür hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı, postnatal tiroid depolarının tükenmesi, tiroid hormon disfonksiyonu ve ilaçlara bağlı olabilir (8). Ancak, KH ve İVK birbiriyle ilişkisi halen bilinmemektedir.

Erişkin çalışmalarında tiroid fonksiyonlarının hemostatik sistem üzerine etkisi olduğu rapor edildiğinden, çalışmamızda KH ve ciddi İVK ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, KH ile ciddi İVK ilişkili bulunmamıştır. KH olan hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Yine İVK gelişiminde en belirgin risk faktörleri olan düşük GH ve düşük DA'da İVK gelişiminde rol oynamış olması olabilir.

Düşük sT4 düzeyi, hasta prematürelere görülebilen bir durumdur. Çalışmamız sonuçlarına göre, İVK olan grupta sT4 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Literatürde benzer şekilde sT4 düşüklüğü ve İVK olan prematürelere bildirilmiş olup, bunun beyin hasarına ikincil hipotalamik yanıtızsızlığa, tiroid bağlayan globülinin azalmasına ve hastalık şiddeti arttıkça metabolik hızı düşürmek amaçlı olabileceği belirtilmiştir (29,30). Ciddi İVK olan prematürelere sT4 düzeyi düşük olsa da, prematürelere profilaktik tiroid hormon takviyesinin, morbiditeleri değiştirmedeği raporlanmıştır (5).

Konjenital hipotiroidinin nörogelişimsel olumsuz sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. Erişkin ve çocuklarda kritik hastalık sırasında tiroid hormonlarının azaldığı gösterilmiştir. Az sayıda çalışmada İVK olanlarda düşük tiroid hormon düzeyleri saptanmıştır. Bu bilgilere ek olarak, tiroid hormonlarının hemostatik sistem üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ÇDDA prematürelere KH ile ciddi İVK arasında ilişki bulunamamıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde KH ve tiroid hormon düzeyleri ile İVK ilişkisinin araştırıldığı, ileriye yönelik kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

KAYNAKLAR

1. Belcari F, Placidi G, Guzzetta A, Tonacchera M, Ciampi M, Bartoli A, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the first days of life and perinatal factors associated with sub-optimal neuromotor outcome in preterm infants. *J Endocrinol Invest* 2011;34:e308-13.
2. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr* 2015;58:224-9.
3. Heidari Z, Feizi A, Hashemipour M, Kelishadi R, Amini M. Growth development in children with congenital hypothyroidism: the effect of screening and treatment variables-a comprehensive longitudinal study. *Endocrine* 2016;54:448-59.
4. Baysal BT, Baysal B, Genel F, Erdur B, Ozbek E, Demir K, et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. *Indian Pediatr* 2017;54:381-4.
5. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005948.
6. LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999;9:71-8.
7. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *PediatrNeonatal* 2018;59:3-14.
8. Vigone MC, Caiulo S, DiFrenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2014;164:1296-302.
9. Dhital R, Poudel DR, Tachamo N, Gyawali B, Basnet S, Shrestha P, et al. Ischemic Stroke and Impact of Thyroid Profile at Presentation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:2926-34.
10. Akirov A, Shochat T, Shechvitz A, Shimon I, Diker-Cohen T, Robenshtok E. Pre-admission TSH levels predict long-term mortality in adults treated for hypothyroidism. *Endocrine* 2017;58:481-7.
11. Weng CH, Chen YH, Lin CH, Luo X, Lin TH. Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMJ Open* 2018;8:e020194.
12. Suvarna JC, Fande CN. Serum thyroid hormone profile in critically ill children. *Indian J Pediatr* 2009;76:1217-21.

13. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J ThrombHaemost* 2018;16:634-645.
14. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:690-717.
15. Guy VV, Johnny D. Pediatric endocrinology. In: Sperling MA, editor. *Disorders of the thyroid in the newborn and infant*. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders P, 2014:186-208.
16. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatric* 2006;117:2290-303.
17. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
18. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015;42:155-65.
19. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol* 2013;178:731-40.
20. Hatipoglu N, Büyükkayhan D, Kurtoglu S. Yenidogan Dönemi Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:63-82.
21. Kantor MJ, Leef KH, Bartoszesky L, Getchell J, Paul DA. Admission thyroid evaluation in very-low-birth-weight infants: association with death and severe intraventricular hemorrhage. *Thyroid* 2003;13:965-9.
22. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoszesky L. Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:651-6.
23. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care* 2012;16:R11.
24. Suvarna JC, Fande CN. Serum thyroid hormone profile in critically ill children. *Indian J Pediatr* 2009;76:1217-21.
25. Kurt A, Aygun AD, Sengul I, Sen Y, Citak Kurt AN, Ustundag B. Serum thyroid hormones levels are significantly decreased in septic neonates with poor outcome. *J Endocrinol Invest* 2011;34:e92-6.
26. Taşçı Hİ, Erikoğlu M, Toy H, Karabrahimoğlu A. Course of sepsis in rats with thyroid dysfunction. *Turk J Surg* 2017;33:175-9.
27. Dembinski J, Arpe V, Kroll M, Bartmann P, Hieronimi G. Thyroid function in healthy and sick very-low-birth-weight infants thyrotropin and free thyroxine levels until the sixth week of age. *Biol Neonate* 2001;80:210-4.
28. Ryckman KK, Spracklen CN, Dagle JM, Murray JC. Maternal factors and complications of preterm birth associated with neonatal thyroid stimulating hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:929-38.
29. Paul DA, Leef KH, Voss B, Stefano JL, Bartoszesky L. Thyroxine and illness severity in very low-birth-weight infants. *Thyroid* 2001;11:871-5.
30. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoszesky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;101:903-7.

Yenidoğanda Göğüs Tüpü Gerektiren ve Gerektirmeyen Pnömotoraks Olgularının Karşılaştırılması

Comparison of Newborn with Pneumothorax According to Chest Tube Requirement

Mehmet BÜYÜKTİRYAKI, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR, Nilüfer OKUR, Buse ÖZER BEKMEZ, Cüneyt TAYMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Özellikle prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan pnömotoraks, çocukluk çağında en sık yenidoğan döneminde görülür. Amacımız, ünitemizde pnömotoraks tanısı konulan yenidoğanların değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında pnömotoraks tanısı olarak izlenen yenidoğan bebeklerin kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Radyolojik olarak pnömotoraks tanısı doğrulanmış yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Majör konjenital anomalisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Pnömotoraks sıklığı, tüm canlı doğumlar içerisinde %0.4, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibi yapılanlar arasında ise %2.6 olarak saptandı. Bebeklerin ortalama gebelik yaşı 34.2 ± 3.6 hafta ve doğum ağırlığı 2322 ± 841 gr'di. Pnömotoraks saptanan 67 yenidoğanın 49'u erkek (%73.1)'di ve 59'unun (%88.1) sezaryen ile doğduğu saptandı. Pnömotoraks gelişen bebeklerde altta yatan en sık primer akciğer hastalıklarının yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) (%38.8) ve respiratuar distres sendromu (RDS) (%31.3) olduğu belirlendi. Pnömotoraks tedavisi için göğüs tüpü ile 50 (%74.7) bebeğe drenaj tedavisi uygulanırken, 17 (%25.3) bebeğin göğüs tüpü gereksinimi olmadı. Drenaj gereken grupta gebelik yaşı ve doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Drenaj gereken grupta invaziv ve invaziv olmayan solunum desteği süreleri anlamlı olarak uzun iken, serbest oksijen gereksinimi de daha uzun olmakla birlikte anlamlı fark saptanmadı. Preterm morbiditeleri ve mortalite açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Yenidoğan döneminde pnömotoraks ile sık olarak ve genellikle ilk iki gün içerisinde karşılaşılır. Prematüre bebeklerde en sık altta yatan akciğer hastalığı RDS iken, term bebeklerde TTN' dir. Pnömotoraks gelişen yenidoğanların yaklaşık %4'üne göğüs tüpü takılarak drenaj tedavisi gerekir. Gebelik yaşı < 32 hafta olan bebeklerde pnömotoraks gelişmesi durumunda neredeyse tamamına göğüs tüpü takılması gerekmektedir. Drenaj gereken bebeklerde invaziv ve noninvaziv solunum destek süreleri ile hastanede kalış zamanı belirgin olarak uzamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Drenaj, Pnömotoraks, Prevelans, Yenidoğan

ABSTRACT

Objective: Pneumothorax, an important cause of morbidity and mortality especially premature infants, develops most commonly in the neonatal period during childhood. Our aim is to evaluate newborns diagnosed with pneumothorax in our unit.

Material and Methods: The records of newborn babies who were diagnosed as pneumothorax in the Neonatal Intensive Care Unit of Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital between January 1, 2015 and December 31, 2015 were analyzed retrospectively. Newborn infants who were diagnosed radiologically as pneumothorax were included in the study. Major congenital anomalies were excluded from the study.

Results: The incidence of pneumothorax was 0.4% in all live births and 2.6% in the neonatal intensive care unit. The mean gestation age of the babies was 34.2 ± 3.6 weeks and birth weight was 2322 ± 841 gr. Of the 67 newborns with pneumothorax, 49 were male (73.1%), and 59 (88.1%) were born by cesarean section. transient tachypnea of the newborn (38.8%) and Respiratory distress syndrome (31.3%) were the most common underlying pulmonary diseases in infants who developed pneumothorax. For the treatment of pneumothorax, 50 (74.7%) babies were treated with chest tube and 17 (25.3%) had no chest tube. Gestational age and birth weight were significantly lower in the drainage group ($p < 0.05$). The duration of mechanical ventilation and non-invasive respiratory support was significantly longer in the drainage group, but the free oxygen requirement was longer, but there was no significant difference. There was no difference between the two groups in terms of preterm morbidity and mortality.

Conclusion: In the neonatal period, pneumothorax is frequently encountered and usually within the first two days. The most common underlying lung disease in premature infants is RDS, while term infants is TTN. About ¼ of newborns developing pneumothorax should be treated by inserting a chest tube. In case of pneumothorax development in infants with gestational age of <32 weeks, a chest tube should be inserted in almost all of them. In infants who in need drainage, the duration of invasive and noninvasive respiratory support and the time of hospitalization are significantly longer.

Key Words: Drainage, Pneumothorax, Prevalance, Newborn

GİRİŞ

Pnömotoraks visseral ve paryetal plevra arasındaki boşlukta havanın olmasıdır (1). Çocukluk çağında en sık yenidoğan döneminde görülür. Term yenidoğanların %1-2'sinde, prematürelde ise %6 oranında görülmektedir (2). Yenidoğanda pnömotoraks görülme sıklığı, çeşitli faktörlere bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterir (3). Yenidoğan döneminde pnömotoraks altta yatan herhangi bir neden olmadan oluşabileceği gibi, respiratuvar distres sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), pnömoni, mekonyum aspirasyonu ve pulmoner hipoplazi gibi altta yatan pulmoner hastalığın olması durumunda insidansı artmaktadır (1-6). Ayrıca prematürite ve mekanik ventilasyon ile doğumda pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması da pnömotoraks gelişimi açısından önemli risk faktörleridir (2,4-7).

Pnömotoraks özellikle prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2,7,8). Yenidoğan döneminde pnömotoraks sıklıkla semptomatiktir ve bebeğin klinik durumunda ani bir kötüleşmeye neden olur (2). Bu nedenle acil tanı konulması ve tedavi edilmesi hayati önem arz etmektedir. Genellikle hemitoraksın %15-20'sinden daha azında olan pnömotorakslar kendiliğinden düzelerken, daha fazla olanlara ise müdahale gerekmektedir. Yenidoğan bebeklerde pnömotoraks gelişmesi durumunda tanının derhal konulabilmesi için risk faktörlerinin bilinmesi ve klinik olarak düşünülmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada amacımız, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde pnömotoraks tanısı alan yenidoğanlarda prevalans, altta yatan primer akciğer hastalıklarının ve pnömotoraks gelişme zamanının belirlenmesi, ayrıca tedavide göğüs tüpü ile drenaj tedavisi gereken ve gerekemeyenlerde demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında pnömotoraks tanısı alarak izlenen yenidoğan bebeklerin kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Pnömotoraks tanısı radyolojik olarak konuldu, radyolojik olarak doğrulanmayan ve majör konjenital anomalisi olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen bebekler, pnömotoraks nedeniyle göğüs tüpü takılması gereksinimi olanlar drenaj gereken grup, herhangi bir girişimsel işlem gereksinimi olmayanlar ise drenaj gerekemeyen grup olarak ikiye ayrıldı. Pnömotoraks büyüklüğü erişkinlerde çeşitli

yöntemlerle hesaplanabilmektedir ancak bunu çocuklara uygulayabilmek zordur. Bu nedenle ünitemizde drenaj uygulanıp uygulanmayacağına hastanın kliniğiyle birlikte karar verilmektedir. Gebelik yaşı 37 haftadan küçük olan bebekler prematüre, 37. gebelik haftasından büyük olanlar term doğum olarak kabul edildi. Cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, Apgar skorları, antenatal steroid kullanımı, annede koryoamniyonit varlığı, doğum sırasında kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi, altta yatan primer akciğer hastalığı, pnömotoraks zamanı, pnömotoraks lokalizasyonu ve pnömotoraksın düzelme zamanı, sürfaktan uygulaması, pnömotoraks tanısı öncesi ve sonrası oksijen ve solunum desteği tipi ve süreleri, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi gibi prematüre morbiditeleri, hastanede kalış zamanı ve mortalite varlığı kayıt edildi. Analizler SPSS 22. sürüm (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Uygun kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare veya Fisher exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerle ilgili gruplar arasındaki farklar, Student t testi veya Mann-Whitney U testi ile uygun olarak karşılaştırıldı. İki bağımlı grup arasındaki sayısal karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bir yıllık çalışma süresince yenidoğan bebeklerde pnömotoraks prevalansı, tüm canlı doğumlar içerisinde %0.4 (67/17704), yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibi yapılanlar arasında ise %2.6 (67/2516) olarak saptandı. Pnömotoraks saptanan 67 yenidoğanın 49'u erkek (%73.1)'di ve 59'unun (%88.1) sezaryen ile doğduğu saptandı. Hastaların 50'sinin (%74.7) gebelik yaşı 37 haftanın altında iken, 39'unun (%58.2) doğum ağırlığı 2500 gramın altındaydı. Bebeklerin ortalama gebelik yaşı 34.2 ± 3.6 hafta ve doğum ağırlığı 2322 ± 841 gr'dı (Tablo I). Pnömotoraks saptanan yenidoğanlar tedavi gereksinimleri açısından drenaj gerekenler ve gerekemeyenler olarak ikiye ayrıldı. Pnömotoraks tedavisi için göğüs tüpü ile 50 (%74.7) bebeğe drenaj tedavisi uygulanırken, 17 (%25.3) bebeğin göğüs tüpü gereksinimi olmadı. Drenaj gerekemeyen grupta, drenaj gereken guruba göre gebelik yaşı (36.5 ± 2.7 - 33.3 ± 3.5 , sırasıyla, $p = 0.006$) ve doğum ağırlığı (2860 ± 695 - 2205 ± 813 , sırasıyla, $p = 0.004$) anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (Tablo I). Benzer şekilde gebelik yaşı <32 hafta olan hastaların neredeyse tamamında [17/18 (%94.5)] ve doğum ağırlığı <1500 gr olanların ise hepsinde [14/14'ünde (%100)] drenaj gerektiği saptandı. Ancak

Tablo I: Pnömotorakslı yenidoğanların demografik ve klinik özellikleri.

	Toplam (n= 67)	Drenaj gerekten (n= 50)	Drenaj gerekmeyen (n= 17)	p
Gebelik yaşı, hafta*	34.2±3.6	33.3±3.5	36.5±2.7	0.006
≤31 ⁺⁶ hafta, n (%)	18 (26.9)	17 (34)	1 (5.9)	0.020
32 ⁺⁰ -36 ⁺⁶ hafta, n (%)	32 (47.8)	22 (44)	10 (58.8)	0.290
≥37 ⁺⁰ hafta, n (%)	17 (25.4)	11 (22)	6 (35.3)	0.330
Doğum ağırlığı, gr*	2322±841	2205±813	2860±695	0.004
<1500 gr, n (%)	14 (20.9)	14 (28)	0 (0)	0.010
1500-2499 gr, n (%)	25 (37.3)	18 (36)	7 (41.2)	0.700
≥2500 gr, n (%)	28 (41.8)	18 (36)	10 (58.8)	0.090
Erkek, n (%)	49 (73.1)	36 (72)	13 (76.5)	1.000
Sezaryen doğum, n (%)	59 (88.1)	46 (92)	13 (76.5)	0.180
APGAR 5. Dakika **	9 (8-9)	9 (8-9)	9 (8-9.5)	0.250
Antenatal steroid, n (%)	22 (32.8)	19 (38)	3 (17.6)	0.120
Koryoamniyonit, n (%)	2 (3)	2 (4)	0 (0)	1.000
Altta yatan pulmoner hastalık, n (%)				
Yok	9 (13.4)	3 (6)	6 (35.3)	0.060
RDS	21 (31.3)	21 (42)	0 (0)	0.001
TTN	26 (38.8)	17 (34)	9 (52.9)	0.160
Neonatal pnömoni	7 (10.4)	5 (10)	2 (11.8)	1.000
MAS	4 (6)	4 (8)	0 (0)	0.560

*ortalama ± standart sapma, **ortanca (çeyrekler arası aralık), **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **MAS:** mekonyum aspirasyon sendromu, **TTN:** Yenidoğanın geçici takipnesi

diğer gebelik yaşı ve doğum ağırlığı kategorileri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo I).

Pnömotoraks gelişen bebeklerde altta yatan en sık primer akciğer hastalıklarının TTN (%38.8) ve RDS (%31.3) olduğu saptandı. Respiratuvar distres sendromu olan tüm bebeklerin drenaj gereksinimi mevcuttu, drenaj gerekmeyen bebeklerin ise 6'sında (%35.3) altta yatan primer akciğer hastalığı yoktu (p=0.001 ve p=0.06, sırasıyla) (Tablo I). Pnömotoraks gelişen bebekler prematüre ve term olarak ayrıldığında altta yatan primer akciğer hastalıkları RDS [21 (%42) - 0 (%0), sırasıyla, p=0.001], TTN [18 (%36) - 8 (%47.1), sırasıyla, p=0.41], pnömoni [(5 (%10) - 2 (%11.8), sırasıyla, p=1.00)], mekonyum aspirasyon sendromu [1 (%2) - 3 (%17.6), sırasıyla, p=0.04] olarak belirlendi; 5 (%10) prematüre, 4 (%23.5) term bebekte ise altta yatan akciğer hastalığı saptanmadı (p=0.21).

Doğumda resusitasyon ve doğum odasında sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) gereksinimi açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Ancak drenaj gerekmeyen grupta surfaktan gereksinimi olmaz iken, drenaj gereken grupta 21 (%42) bebeğin surfaktan gereksinimi oldu (p=0.001) (Tablo II). Drenaj gereken grupta mekanik ventilasyon (MV) ve invaziv olmayan solunum desteği (NİV) süreleri anlamlı olarak uzun iken, serbest oksijen gereksinimi de daha uzun olmakla birlikte anlamlı fark saptanmadı. Preterm morbiditeleri ve mortalite açısından iki

grup arasında fark saptanmadı, hastanede kalış süresi ise drenaj gereken grupta anlamlı olarak daha uzun bulundu [ortanca 16 (11-35)- 9 (6-11) gün, p<0.001] (Tablo II).

Pnömotoraks tanısı konulmadan hemen öncesinde drenaj gerekmeyen grupta, serbest oksijen gereksinimi olan veya oda havasında izlenen hasta oranı, drenaj gereken gruba göre anlamlı olarak yüksekti [6 (%35.3) - 3 (%6), sırasıyla, p=0.006]. Ancak iki grup arasında MV ve NİV'de izlenen hasta oranı, drenaj gereken grupta daha fazla olmakla birlikte, aralarındaki fark anlamlı değildi (Tablo III). Pnömotoraks gelişmesi sonrası drenaj gereken grupta diğer gruba göre, MV desteğine geçiş anlamlı olarak yüksek bulundu [32 (%64) - 3 (%17.6), sırasıyla, p=0.002] (Tablo III). Çalışma grubunda pnömotoraks en sık olarak %53.7 (n=36) sağ akciğerde, sonra sırası ile solda % 31.3 (n=21) ve bilateral %14.9 (n=10) olarak saptandı (Tablo III). Pnömotoraksın ortaya çıkma zamanı açısından iki grup arasında fark saptanmaz iken, pnömotoraksın drenaj süresi, drenaj gereken grupta gerekmeyen gruba göre anlamlı olarak uzun olduğu saptandı [74 (45-108.5) saat - 25 (19-35.5) saat, sırasıyla, p<0.001] (Tablo III). Çalışma grubunda preterm bebeklerde pnömotoraksın ortaya çıkma zamanı 39 (25-44.5) saat ile, term bebeklerden [25 (4-40) saat] anlamlı olarak daha geçti (p=0.02). Pnömotoraksın drenaj süresi de prematürelere, term bebeklere göre daha uzun olmakla birlikte aralarında

Tablo II: Pnömotorakslı yenidoğanlarda erken solunumsal özellikler ve klinik sonuçlar.

	Toplam (n= 67)	Drenaj gereken (n= 50)	Drenaj gerekmeyen (n= 17)	p
Doğumda resusitasyon, n (%)				
Yok	40 (58.8)	30 (60)	10 (58.8)	0.930
PPV	26 (38.2)	20 (40)	6 (35.3)	0.730
Entübasyon+PPV	7 (10.3)	7(14)	0 (0)	0.170
Göğüs kompresyonu	1 (1.5)	1 (2)	0 (0)	1.000
İlk gün				
Doğum odasında CPAP, n (%)	46 (67.6)	36 (72)	10 (58.8)	0.310
FiO ₂ *	28 (26-31)	28.5 (27-32.5)	28 (25-30)	0.220
PaCO ₂ , mmHg*	54 (50-61)	53 (50-60)	55 (50-65)	0.140
Surfaktan gereksinimi, n (%)	21 (30.9)	21 (42)	0 (0)	0.001
Sonuçlar				
MV süresi, saat*	44 (0-76)	57.5 (25.5-97)	0 (0-12)	<0.001
NIV süresi, saat*	72 (38-110)	73.5 (46-116)	67 (2-85.5)	0.020
Serbest O ₂ süresi, saat*	59 (28-87)	71.5 (28-103.5)	56 (31.5-67.5)	0.420
PDA, medikal tedavi, n (%)	5 (7.5)	5 (10)	0 (0)	0.310
Orta-ağır BPD, n (%)	2 (3)	2 (4)	0 (0)	1.000
Grade III-IV İVH, n (%)	2 (3)	2 (4)	0 (0)	1.000
Tedavi gerektiren ROP, n (%)	2 (3)	2 (4)	0 (0)	1.000
Mortalite, n (%)	3 (4.5)	3 (6)	0 (0)	0.560
Hastanede kalış süresi, gün,n (%)	13 (9-22)	16 (11-35)	9 (6-11)	<0.001

* Ortanca (çeyrekler arası aralık), **BPD:** Bronkopulmoner displazi; **CPAP:** Devamlı pozitif hava yolu basıncı; **FiO₂:** Fraksiyone inspiratuvar oksijen; **İVH:** İntraventricüler hemoraji; **MV:** Mekanik ventilasyon; **NIV:** Non-invaziv ventilasyon; **PaCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **PPV:** Pozitif basınçlı ventilasyon; **ROP:** Prematüre retinopatisi.

anlamli fark saptanmadı [63 (38-96) saat - 42 (28.5-70) saat, sırasıyla, p=0.06]. Tüm çalışma grubunda 54 bebekte (%80.6) pnömotoraks ilk 48 saatten önce meydana geldi.

TARTIŞMA

Tek merkezli retrospektif çalışmamızda, yenidoğan bebeklerde pnömotoraks prevalans tüm canlı doğumlarda %0.37, hospitalizasyon gerekenlerde ise %2.6 olarak bulunmuştur. Pnömotoraksın sıklıkla sezaryen ile doğan bebeklerde ve ilk 48 saatlik dönem içinde ortaya çıktığı, en sık erkeklerde ve prematüre bebeklerde özellikle de sağ akciğerde olduğu gösterildi. Prematüre bebeklerde, altta yatan en sık primer akciğer hastalığının RDS, termlerde ise TTN olduğu saptandı. Ayrıca pnömotoraks gelişen bebeklerin tedavisinde göğüs tüpü ile drenaj gereksiniminin sıklıkla prematüre bebeklerde daha fazla olduğu ve bu durum ile bağlantılı olarak bu bebeklerde solunum desteği sürelerinin daha uzun olduğu gösterildi.

En sık yenidoğan döneminde yoğun bakımda izlenen bebeklerde görülen pnömotoraksın sıklığı %1 ile %6 arasında değişmektedir (4). Çalışmamızda da bu oran literatür ile uyumlu olarak %2 olarak bulunmuştur. Tüm canlı doğumlar arasında

ise %0.08 ile %0.14 arasında oranlar bildirilmektedir (6,9). Bizim çalışmamızda ise tüm canlı doğumlar içindeki sıklığın literatüre göre daha yüksek olduğu (%0.37) bulunmuştur. Çalışmamızdaki sıklığın yüksek olması altta yatan hastalıkların farklı olmasına, solunum sıkıntısı bulgularının varlığı ve/veya artması durumunda radyolojik inceleme yapılmasındaki farklılığa ve solunum desteği şekli ile modundaki farklılıklara bağlı olabilir.

Pnömotoraks prematüre ve erkek bebekler ile sezaryen ile doğanlarda daha sık görülmektedir (10-14). Pnömotoraksın erkeklerde daha sık görülme nedeninin, RDS ve TTN'nin erkeklerde daha sık görülmesi olduğu düşünülmüştür (15,16). Benzer şekilde özellikle elektif olmak üzere sezaryen doğum da RDS ve TTN'ye predispozisyon yaratmaktadır (17). Prematüre bebeklerde termlere göre solunum problemlerinin daha sık olması ve dolayısı ile solunum desteğine daha çok gereksinim göstermeleride pnömotoraks gelişimi açısından risk oluşturur (3,6). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak pnömotoraks gelişen bebeklerin %73.1'inin erkek, %74.7'sinin prematüre ve %88.1'inin sezaryen ile doğmuş olduğu bulundu.

Çalışmamızda göğüs tüpü ile drenaj uygulanması gereken bebeklerde gebelik yaşı ve doğum ağırlığının anlamli olarak daha düşük olduğu bulundu. Ayrıca gebelik yaşı 32 haftanın altında olan bebeklerden biri hariç hepsinde, doğum ağırlığı 1500 gr

Tablo III: Pnömotoraks tanısı sırasındaki solunumsal ve klinik özellikler.

	Toplam (n= 67)	Drenaj gereken (n= 50)	Drenaj gerekmeyen (n= 17)	p
Pnömotoraks öncesi solunum desteği, n (%)				
Oda havası veya serbest O ₂	9 (13.4)	3 (6)	6 (35.3)	0.006
NİV	44 (65.7)	36 (72)	8 (47.1)	0.060
MV	14 (20.9)	11 (22)	3 (17.6)	1.000
Pnömotoraks sonrası solunum desteği, n (%)				
Serbest O ₂ ile devam	4 (6)	0 (0)	4 (23.5)	0.003
NİV'na geçiş	2 (3)	0 (0)	2 (11.8)	0.060
NİV ile devam	14 (20.9)	8 (16)	6 (35.3)	0.160
MV'na geçiş	35 (52.2)	32 (64)	3 (17.6)	0.002
MV ile devam	12 (17.9)	10 (20)	2 (11.8)	0.710
Pnömotoraks tanı anındaki FiO₂ *	48 (40-60)	49 (40-58)	48 (30-60)	0.170
Pnömotoraks tanı anındaki PaCO₂ *	61.5 (53-65.7)	62 (55-66)	62.7 (43-66.5)	0.530
Pnömotoraks yerleşim yeri, n (%)				
Sağ	36 (53.7)	22 (44)	14 (82.4)	0.006
Sol	21 (31.3)	19 (38)	2 (11.8)	0.040
Bilateral	10 (14.9)	9 (18)	1 (5.9)	0.430
Pnömotoraks gelişme zamanı, saat*	37 (19-43)	38.5 (25-42.5)	34 (5.5-47.5)	0.440
Pnömotoraksın drenaj süresi, saat*	60 (36-94)	74 (45-108.5)	25 (19-35.5)	<0.001

* Ortanca (çeyrekler arası aralık), **FiO₂**: Fraksiyone inspiratuvar oksijen, **MV**: Mekanik ventilasyon, **NİV**: Non-invaziv ventilasyon, **PaCO₂**: Parsiyel karbondioksit basıncı, **O₂**: Oksijen.

altında olan bebeklerin ise hepsinde pnömotoraks tedavisinde drenaj gereksinimi olmuştur. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok daha sık ve yoğun solunum desteği ihtiyaçlarının olması, bu bebeklerde pnömotoraks gelişmesi durumunda göğüs tüpü ile drenaj tedavisi gereksinimini arttırmaktadır (3,6,18). Farklı iki çalışmada da bu bulgularımız ile uyumlu sonuçlar rapor edilmiştir (6,18).

Pnömotoraks spontan olarak gelişebilmekle birlikte sıklıkla altta yatan bir primer akciğer hastalığı mevcuttur (1-6). Çalışmamızda en sık altta yatan primer akciğer hastalığının prematürelere RDS, termlerde ise TTN olduğu bulunmuştur. Özbek ve ark. (19) çalışmasında da term bebeklerde en sık altta yatan akciğer hastalığının TTN olduğu bildirilmektedir. Videbe ve ark. (6) geniş serilerinde ve Çördük ve ark. (14) çalışmalarında da en sık altta yatan akciğer hastalığının prematürelere RDS ve termlerde TTN olduğu rapor edilmiştir. Term ve terme yakın bebeklerde pnömotoraksta altta mekonyum aspirasyon sendromunun da sık olarak risk faktörü olduğu saptanmakla birlikte, bizim çalışmamızda sadece tüm hastaların %6'sında MAS mevcuttu ve bu hastaların hepsinde göğüs tüpü takılması gerekti. Videbe ve ark. (6) çalışmasında RDS'li bebeklerde pnömotoraksta büyük oranda göğüs tüpü takılması gerektiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm RDS'li bebeklerde gelişen pnömotoraksa göğüs tüpü ile drenaj gereksinimi olmuştur.

Pnömotoraks yenidoğan döneminde en sık ilk 3 gün içinde görülmektedir (3,6,20). Bizim çalışmamızda da tüm grupta pnömotoraks gelişme zamanı ortanca 37 (19-43) saati ve bebeklerin %80.6'sında ilk 48 saat içinde olduğu bulunmuştur. Drenaj gereken ve gerekmeyen grup arasında pnömotoraks gelişme zamanı açısından fark saptanmaz iken, prematüre bebeklerde termlere göre anlamlı olarak daha geç tanı konulmuştur. Bu durumun esas nedeni altta yatan akciğer hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Prematürelere daha sıklıkla görülen RDS ilerleyici bir hastalık iken, termlerde TTN yaşamın ilk saatlerinde en şiddetlidir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak pnömotoraksın en sık sağ akciğerde olduğu ve yaklaşık vakaların %15'inde bilateral olduğu görülmektedir (3,6,13,14,21).

Pnömotoraks denince akla daha çok mekanik ventilasyonda ciddi akciğer hastalığı olan veya solunum desteği gereksinimi olan prematüre bebekler gelmektedir. Mekanik ventilasyonun yenidoğanlarda pnömotoraks riskini arttırdığı bilinmektedir (7,8,22). Ancak bizim çalışmamızda pnömotoraks gelişimi öncesi bebeklerin büyük çoğunluğu NİSD (Noninvasiv Solunum Desteği) almakta iken, sadece %20.9'u MV desteği almaktaydı. Çünkü günümüzde önerilen öncelikli solunum desteği invaziv olmayan ventilasyondur. Noninvaziv solunum desteği alanlarda da daha az olmakla birlikte risk artışı söz konusudur (8,22,23). Prematüre bebeklerde erken nazal CPAP ile solunum desteği sağlanmasının pnömotoraks riskinde artışa neden olduğu COIN

çalışmasında bulunmasına rağmen, SUPPORT çalışmasında ve geniş bir seride yapılan çalışmada risk artışı saptanmamıştır (24-26). Çalışmamızda drenaj gereken ve gerekmeyen gruplar arasında pnömotoraks gelişmesi öncesinde MV ve NİSD uygulaması açısından anlamlı fark saptanmaz iken, drenaj gerekmeyen grupta oda havasında veya serbest oksijen alanların oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pnömotoraks gelişmesi sonrasında ise bebeklerin %52.2'sinin MV gereksinimi olmuş ve %17.9'unun solunum desteği mekanik ventilasyon olarak devam etmiştir. Bu durumla bağlantılı olarak drenaj gereken grupta, MV ve NİSD sürelerinin de anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir. Pnömotoraksli yenidoğanlarda drenaj gereken ve gerekmeyen grupların karşılaştırıldığı Videbe ve ark. (6) çalışma sonuçları da bu sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Özellikle prematüre bebeklerde pnömotoraks gelişimi prematüre morbiditelerinde ve mortalitede artışa neden olmaktadır (2,7,8). Ancak bizim çalışmamızda prematüre morbiditelerinde ve mortalitesinde belirgin bir yükseklik olmamakla birlikte, bu morbiditelerin ve mortalitenin hepsi drenaj gereken grupta gerçekleşmiştir. Bu durum drenaj gereken grupta gebelik yaşının ve doğum ağırlığının daha düşük olması ile birlikte, bu gruptaki hastaların daha ciddi hastalıklara sahip olması ile açıklanabilir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde pnömotoraks sık olarak gelişmekte ve genellikle ilk iki gün içerisinde karşımıza çıkmaktadır. Prematüre bebeklerde en sık altta yatan akciğer hastalığı RDS iken, term bebeklerde TTN'dir. Pnömotoraks gelişen yenidoğanların yaklaşık %75'inde göğüs tüpü takılarak drenaj tedavisi gerekmektedir. Gebelik yaşı <32 hafta ve doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerde pnömotoraks gelişmesi durumunda neredeyse tamamına göğüs tüpü takılması gerekmektedir. Pnömotoraks gelişmesi öncesi yenidoğanların 2/3'ü NİSD almakta iken, pnömotoraks gelişmesi sonrasında ise %50 bebekte MV gereksinimi doğmaktadır. Drenaj gereken bebeklerde MV ve NİSD süreleri ile hastanede yatış zamanı belirgin olarak uzamaktadır.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

KAYNAKLAR

- Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007;76:987-94.
- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-51.
- Aly H, Massaro A, Acun C, Ozen M. Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:402-6.
- Ogata ES, Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH. Pneumothorax in the respiratory distress syndrome: incidence and effect on vital signs, blood gases, and pH. *Pediatrics* 1976;58:177-83.
- Goldberg RN, Abdenour GE. Air leak syndrome. In: Spitzer AR, ed. *Intensive care of the fetus and neonate*. St. Louis, MO: Mosby-Yearbook; 1996:629-40.
- Vibede L, Vibede E, Bendtsen M, Pedersen L, Ebbesen F. Neonatal Pneumothorax: A Descriptive Regional Danish Study. *Neonatology* 2017;111:303-8.
- Watkinson M, Tiron I. Events before the diagnosis of a pneumothorax in ventilated neonates. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2001;85: F201-3.
- Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clin Perinatol* 2008;35:273-81.
- Trevisanuto D, Doglioni N, Ferrarese P, Vedovato S, Cosmi E, Zanardo V. Neonatal pneumothorax: comparison between neonatal transfers and inborn infants. *J Perinat Med* 2005;33:449-54.
- Katar S, Devecioğlu C, Kervancioğlu M, Ulkü R: Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborns. *Pediatr Surg Int* 2006;22:755-8.
- Esme H, Doğru O, Eren S, Korkmaz M, Solak O. The factors affecting persistent pneumothorax and mortality in neonatal pneumothorax. *Turk J Pediatr* 2008;50:242-6.
- Benterud T, Sandvik L, Lindemann R: Cesarean section is associated with more frequent pneumothorax and respiratory problems in the neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88: 359-61.
- Apiliogullari B, Sunam GS, Ceran S, Koc H. Evaluation of neonatal pneumothorax. *J Int Med Res* 2011;39:2436-40.
- Çördük N, Ürey T, Küçüktaşçı K, Özdemir ÖMA, Herek Ö, Büke AS, et al. Yenidoğan pnömotoraksli olguların değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2014;7:47-51.
- udehop DI, Smyth MH: Is 'transient tachypnoea of the newborn' always a benign disease? *Aust Paediatr J* 1979;15:160-5.
- Reynolds EO: Hyaline membrane disease. *Am J Obs Gynecol* 1970;106: 780-94.
- Kolås T, Saugstad OD, Daltveit AK, Nilsen ST, Øian P: Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1538-43.
- Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, Andan H, Akin K, Tatli MM. An abrupt increment in the respiratory rate is a sign of neonatal pneumothorax. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:583-7.
- Özbek AS, Kavuncuoğlu S, Ugan Atik S, Aldemir EY, Payaslı M, Sander S. 2004-2008 Yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde pnömotoraks tanısıyla izlenen olguların incelenmesi. *JOPP Derg* 2011;3:79-85.

20. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CJ: Identification of pneumothorax in very preterm infants. *J Pediatr* 2011;159:115–120.e1.
21. Zenciroglu A, Aydemir C, Bas AY, Demirel N. Evaluation of predisposing and prognostic factors in neonatal pneumothorax cases. *Tuberk Toraks* 2006;54:152–6.
22. Bhat Yellanthoor R, Ramdas V. Frequency and intensive care related risk factors of pneumothorax in ventilated neonates. *Pulm Med* 2014;2014:727323.
23. Klinger G, Ish-Hurwitz S, Osovsky M, Sirota L, Linder N. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:398–402.
24. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700–8.
25. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970–9.
26. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008;121:89–96.

Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli

Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Acquired Aplastic Anemia

Pamir IŞIK, Namık Yaşar ÖZBEK

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



ÖZET

Amaç: Pediatrik ağır edinsel aplastik anemide eğer hastanın HLA-özdeş bir aile içi donörü varsa hematopoetik kök hücre nakli ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Çalışmada edinsel aplastik anemi tanısı ile izlenen hastalarımızın allojenik kök hücre nakli sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2010-Temmuz 2017 tarihleri arasında merkezimizde allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile tedavi edilen 10 pediatrik edinsel aplastik anemi hastasının verileri hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ağır ve çok ağır edinsel aplastik anemi tanılı 10 hastaya toplam 12 allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sırasında ortalama yaş 10.9 ± 3.76 (min=4.6-max=16.1) yıl ve hastaların %80'i kızdı. Ortalama tanı-nakil arası süre 10.1 ± 7.65 (min=3-max=31) aydı ve vericilerin hepsi kardeşi. İnfüze edilen ortalama çekirdekli hücre sayısı $4.69 \pm 2.17 \times 10^8$ (min= 1.13×10^8 -max= 8.43×10^8) ve CD34+hücre sayısı $3.25 \pm 1.39 \times 10^6$ (min= 1.65×10^6 -max= 6.55×10^6)'di. Ortalama nötrofil engraftman zamanı 16.2 ± 0.8 (min=15-max=17) gün ve trombosit engraftman zamanı 26 ± 6.5 (min=16-max=37) gündü. Hiçbir hastada akut greft versus host hastalığı gözlenmedi, sadece bir hastada sınırlı kronik akciğer greft versus host hastalığı oluştu. Bir hastada primer greft yetmezliği, bir diğerinde ise sekonder greft yetmezliği gelişti. Takip süresince, yaklaşık 78 ay hiçbir hastada miyelodisplastik sendrom (MDS), lösemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) ve sekonder malignite gelişmedi. Bir hasta henüz engraftman olmadan nakil sonrası +16. günde intrakranial kanama nedeni ile kaybedildi. Hayatta kalan hastaların %66.7'sinde kimerizm karmaydı (mix) ve tüm hastalar halen tam hematolojik remisyonda olarak takip edilmektedir.

Sonuç: Yaklaşık 7 yıllık takip süresinde hastalarımızda %90 genel sağkalım elde ettik. Literatürde bildirilen çalışmalarda immünosupresif tedavi sonrası görülen yüksek relaps ve klonal hematopoez oranları dikkate alındığında özellikle HLA tam uyumlu aile içi vericisi varsa allojenik hematopoetik kök hücre naklinin çocuklarda aplastik anemi tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceğini düşündük.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Edinsel aplastik anemi, Kök hücre nakli

ABSTRACT

Objective: Hematopoietic stem cell transplantation is recommended as a first-line treatment in a pediatric severe aplastic anemia, if the patient has an HLA-matched family donor. In this study, we aimed to evaluate the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes of our patients who were followed with a diagnosis of aplastic anemia.

Material and Methods: From April 2010 to July 2017, 10 pediatric acquired aplastic anemia patients treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at our center were evaluated retrospectively from patient charts and computer records.

Results: A total of 12 allogeneic stem cell transplantations had been performed in 10 patients with severe and very severe acquired aplastic anemia. Mean age during transplantation was 10.9 ± 3.76 (min=4.6-max=16.1) years and 80% of the patients were female. Mean interval from diagnosis to transplantation was 10.1 ± 7.65 (min=3-max=31) months and all of the donors were siblings. The mean nucleated cell count was $4.69 \pm 2.17 \times 10^8$ (min= 1.13×10^8 -max= 8.43×10^8) and CD34+ cell count was $3.25 \pm 1.39 \times 10^6$ (min= 1.65×10^6 -max= 6.55×10^6). Mean neutrophil engraftment time was 16.2 ± 0.8 (min=15-max=17) days and platelet engraftment time was 26 ± 6.5 (min=16-max=37) days. Acute graft versus host disease was not observed in any patient and limited chronic pulmonary graft versus host disease was seen in only one patient. Primary graft failure developed in one patient and secondary graft failure in another patient. None of the

patients developed myelodysplastic syndrome (MDS), leukemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) or secondary malignancy during follow-up. One patient died due to intracranial hemorrhage on day +16 after transplantation. Mixed chimerism was present in 66.7% and all patients are now followed up with complete hematological remission.

Conclusion: We achieved 90% overall survival in our patients over a 7-year follow-up period. Considering the high rates of relapse and clonal hematopoiesis after immunosuppressive treatment in studies reported in the literature, we believe that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can be used as a first-line treatment in children with aplastic anemia, especially if there is an HLA-compatible family donor.

Key Words: Child, Acquired aplastic anemia, Stem cell transplantation

GİRİŞ

Edinsel aplastik anemi (EAA) hematopoetik öncüllerin azalması ve periferik kanda pansitopeni ile karakterize, farklı mekanizmalar sonucu gelişen, nadir ve hayatı tehdit eden bir kemik iliği (Kİ) yetmezliği durumudur (1,2). Etiyolojide viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve kimyasal maddeye maruz kalma sorumlu tutulsa da sonuç olarak bilinmeyen bir antijenik uyarana bağlı sitotoksik T hücre klonlarının aktivasyonu ve TNF-alfa, interferon-gama gibi sitokinlerin salınımı Kİ'de hasara neden olur (1). Batı ülkelerinde AA'nın yıllık insidansının yaklaşık milyonda 2 olduğu bildirilmiştir. Asya'da ise bu rakam 2-3 kat daha yüksektir (3).

Otuz-kırk yıl öncesine kadar ağır edinsel aplastik anemisi (AEAA) olan çocuk hastalar, etkili bir tedavi almadıklarında, ölümcül enfeksiyonlar ve/veya kanama komplikasyonları nedeniyle tanıdan 1-2 yıl sonra kaybedilmekteydi (2). Bugün EAA için antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin-A (CsA) içeren immüno-supresif tedaviler (İST) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) standart tedaviler olarak kullanılmaktadır. Bu tedaviler sayesinde son dekadlarda AEAA prognozu belirgin şekilde iyileşmiştir (1,4). Özellikle allojenik HKHN çocukluk çağındaki AEAA için devrim niteliğinde bir küratif yaklaşım olmuştur. İleri moleküler teknikler, gelişmiş hazırlama rejimleri ve graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksi seçenekleri birleştiğinde, eğer insan lökosit antijen (human leucocyte antigen; HLA) tam uyumlu kardeş verici (TUKV) mevcutsa HKHN çocuklardaki edinsel AA için altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (4,5). Farklı ülkelerden gelen veriler, TUKV ile nakil olgularında uzun süreli genel sağ kalımın (GSK) %90'ın üzerinde olduğunu göstermektedir (4). HLA uyumlu aile donörü olmayan çocuklarda ise IST terapötik bir seçenek olarak kullanılmaktadır (6). Bu çalışmada nadir, ancak tedavi edilmediğinde ölümcül bir hastalık olan AEAA ve çok ağır edinsel aplastik anemi (çAEAA) tanısı alan hastalarımızın merkezimizdeki allojenik HKHN sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, hastanemiz pediatrik kök hücre nakil bölümünde Nisan 2010-Temmuz 2017 tarihleri arasında allojenik HKHN ile tedavi edilen AEAA ve çAEAA tanısı olan 10 çocuk hasta retrospektif olarak analiz edildi ve çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı. Aplastik anemi tanısı literatürde tanımlanan kriterler baz alınarak Kİ aspirasyonu ve biyopsisi ile doğrulandı

(6). Kemik iliği hücreliliği <%25 olan hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması ile AEAA tanısı konuldu; 1) mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500/µL, 2) trombosit sayısı <20.000/µL, 3) mutlak retikülosit sayısı <20.000/µL. Yukarıdaki bulguların tümünü karşılayan hastalarda MNS <200/µL ise çAEAA tanısı konuldu. Tanı konur konmaz tüm hastalar için aile içi donör taraması başlatıldı.

Hastaların kişisel ve aile öyküsü, toksik ve/veya enfeksiyöz ajanlara maruziyeti dikkatlice değerlendirildi. Fizik muayenede café-au-lait lekeleri, tırnak distrofisi, mikrosefali, hipogonadizm ve lökoplaki gibi yapısal kemik iliği yetmezliği sendromlarını karakterize eden malformasyonlar ve diğer somatik anomaliler araştırıldı. Tedavi öncesinde Kİ örneğinde kromozomal anomaliler, özellikle de monozomi 7, 5q-, 20q- ve 8. kromozom trizomisi karyotipleme ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleriyle çalışılarak miyelodisplastik sendrom (MDS) dışlandı. Paroksizmal nöktürnal hemoglobinüri (PNH) tanısı akım sitometri ile çalışılarak konuldu ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalarda B12 vitamini, folik asit, hemoglobin F düzeyi ölçüldü ve viral nedenleri dışlamak için Epstein Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Hepatit A, B C, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Parvovirüs-B19 ve Herpes virus serolojisi çalışıldı. İmmün yetmezlik ve otoimmün hastalıkların dışlanması açısından kantitatif immüno-globülin düzeyleri, lenfosit alt tiplerinin mutlak sayıları, kompleman C3 ve C4 düzeyleri, ANA, Antids-DNA tetkikleri gönderildi. Diepeksibutan (DEB) ve/veya mitomisin-C ile kromozom kırık analizi yapılarak Fanconi aplastik anemisi dışlandı. Hastalarda Diskeratozis konjenita, Shwachman-Bodian-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan anemisi ve amegakaryositik trombositopeni şüphesinde ilgili laboratuvarlara genetik testler gönderildi. Fizik anomaliler için radyografik ve ultrasonografik incelemeler aplastik anemi için rutin bir tanı çalışması olarak uygulandı. Nakilden önce ATG içeren İST ile tedavi edilen ya da diğer alternatif tedavileri kullanan hastalar halen almakta iseler mikofonelat mofetil, eltrombopag, intravenöz immün globulin (İVG), oksimetolon, prednizolon, CsA, granülosit koloni büyüme faktörü (G-CSF) gibi terapötik ajanlar kesildi.

Hastalara hazırlık rejimi olarak 3 ayrı protokol uygulandı: 1)200 mg/kg siklofosamid (CY)+ ATG (50 mg/kg tavşan ya da 160 mg/kg at kaynaklı), 2)120 mg/kg CY+120 mg/m² fludarabin (FLU)+30 mg/kg ATG (tavşan kaynaklı), 3)150 mg/m² Fludarabin+140 mg/m² Melfalan (Mel)+30 mg/kg ATG (tavşan kaynaklı)+300 cGy TBI (total vücut ışınlanması). Kök hücre kaynağı olarak GVHH istenmediği için Kİ tercih edildi. Onsekiz yaşından

büyük vericilerin kendisinden, 18 yaş altında olanlar ve hastalar için yasal vasilerinden onam alındı. Genel anestezi altında ve HKHN gününde heparinize enjektörler ile donörün iliyak kres-tinden Kİ aspire edildi, verici/alıcı kan grubu uyumsuzluğu halinde plazma veya eritrosit uzaklaştırıldıktan sonra alıcılara damar yolu ile verildi. Vericinin kilosu alıcı kilosunun yarısından az ise nakil öncesi vericilere 2-3 gün (10 µg/kg/gün) recombinant G-CSF (Filgrastim; Neupogen®, Roche veya Lenograstim; GranoCY-te®, Eczacıbaşı) verildi. Nakil günü 0. gün olarak adlandırıldı. GVHH ile ilgili profilaksi için CsA 3 mg/kg/gün iv nakilden önce -1.günde başlandı. Kısa süreli metotreksat (Mtx) 10 mg/m²/gün +1, +3 ve +6. günlerde verildi. Siklosporin HKHN sonrası peri-yodda, GVHH gelişmemişse 6. ayın sonunda azaltılarak kesildi. Siklosporin kan düzeyine haftada 3 kez bakıldı ve 150-200 ng/mL aralığında tutuldu.

Hastaların tümü HEPA-filtreli odalarda takip edildi. Antimikro-biyal profilaksiste herpes zoster virüs ve varisella zoster virüs için asiklovir, fungal enfeksiyonları önlemek için flukonazol, Pneumocystis jiroveci enfeksiyonundan korunmak için trimet-hoprim-sulfamethoxazole ve antibakteriyel profilaksi için siprof-loksasin verildi. Febril nötropeni olgularında geniş-spektrumlu antibiyotikler tercih edildi. Parenteral beslenme hasta bazında uygulandı. Kan komponentleri hastalara ışınlanarak verildi. Sitomegalovirüs reaktivasyonu ilk 1. ayda haftada 2 kez kanti-tatif yöntem CMV-PCR (polimerize zincir reaksiyonu) ile ölçüldü. Sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısı alan hastalar en azından 21 gün veya kanda moleküler CMV bulgusu kayboluncaya kadar gansiklovir/valgansiklovir ile tedavi edildi.

Verici hücre engraftmanını tespit etmek için nakil sonrası kimerizm analizleri [verici/alıcı cinsiyeti farklı ise FISH, aynı ise kısa tandem PCR amplifikasyonu tekrarı (STR) yöntemiyle] uygulandı. Kimerizm analizi +30. günde kemik iliğinden, +60, +90, +120, +180,+270, +365. günlerde periferik kandan çalışıldı, sonrasında yılda bir tekrarlandı. Alıcının kemik iliği veya periferik kanında verici hücreleri ≥%95 ise tam kimerizm, %5-95 olduğunda ise miks (karma) kimerizm olarak yorumlandı.

Mutlak nötrofil sayısının >500/µL olduğu ardışık 3 günün ilk günü nötrofil engraftmanı olarak tanımlandı. Trombosit engraftmanı ise 7 gün trombosit desteği olmadan trombosit sayısının >20.000/µL ve bunu izleyen günlerde >50 000/µL olduğu ardışık 3 günün ilk günü olarak kabul edildi. Primer greft yetmezliği (GY), HKHN sonrası +28 güne kadar miyeloid engraftman olmaması olarak tanımlandı. Sekonder greft reddi, ilk engraftmandan sonra orta veya ağır akut GVHH (aGVHH) yokluğunda, verici kökenli hematopoezin tam veya kısmi olarak geri kazanımı ardından tekrarlayan pansitopeni ve belirgin hiposellüler Kİ olarak tanımlandı. Ölüm, primer veya sekonder GY ve nüks tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi. Transplant ilişkili ölüm (TİÖ) hastalık progresyonu olmaksızın ölüm, relaps ise primer hastalığın tekrarlama olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel veri analizi SPSS 16 versiyonu kullanılarak yapıldı. Değişkenler için tanımlayıcı istatistikler

aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum ve yüzde dağılımı olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 10 hastaya (6 AEAA, 4 çAEAA) toplam 12 allojenik HKHN yapıldı. Hastaların ortalama tanı yaşı 9.9±3.38 (min=4.4-max=15.2) yıl, nakil sırasındaki ortalama yaş 10.9±3.76 (min=4.6-max=16.1) yıldı. Hastaların %80'i kızdı. Kök hücre nakli öncesi hastalardan biri iki kez ATG+CsA içeren İST almıştı. Altı hastaya ise ATG içermeyen alternatif tedaviler verilmişti ve 7 hastanın hiçbirinde bu tedavilere yanıt alınmamıştı. Nakil öncesi hastalara ortalama 34±19.3 (min=13-max=80) kez trombosit ve 15.8±9.7 (min=6-max=34) kez eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Ortalama tanı-nakil arası süre 10.1±7.65 (min=3-max=31) aydı. Nakil öncesi hastaların temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm nakiller kardeş vericilerden yapıldı. Bir hastanın (No 2) ve-ricisiyle HLA uyumu 8/10, 9 numaralı hastanın her 2 naklinde verici olan 2 farklı kardeşiyle HLA uyumları 9/10 ve diğer 8 has-tanın vericileriyle HLA uyumları tamdı. Kök hücre kaynağı olarak 11 nakilde Kİ kullanıldı. İki numaralı hastaya yapılan nakilde ise vericisiyle HLA 8/10 uyumlu, tanı-nakil arası süre 31 ay olduğu ve hasta HKHN öncesi 2 kez İST aldığı için greft yetmezliğini ön-lemek için Kİ+periferik kan (PK)+mezenkimal kök hücre (MKH) kullanıldı. Bu hastaya 9x10⁶ mezenkimal kök hücre (1x10⁶ MKH/kg) verildi. Hastalara infüze edilen ortalama çekirdekli hücre sayısı 4.69±2.17x10⁸ (min=1.13x10⁸-max=8.43x10⁸) ve CD34+hücre sayısı 3.25±1.39x10⁶ (min=1.65x10⁶-max=6.55x10⁶) idi. GVHH profilaksisi için 12 naklin 11'inde CsA+kısa süreli Mtx, sadece 9 numaralı hastanın 2. naklinde tek başına CsA kullanıldı.

Nakil sonrası ortalama takip süresi 24.5±25 (min=0.5-max=78) aydı. Ortalama nötrofil engraftman zamanı 16.2±0.8 gün (min=15-max=17) ve trombosit engraftman zamanı 26±6.5 gündü (min=16-max=37). Hiçbir hastada akut GVHH gözlenmedi, sadece 1 nolu hastada sınırlı kronik akciğer GVHH (cGVHH) oluştu, ancak CsA ile kontrol altına alındı. Bu hasta nakil öncesinde 22 kez trombosit, 8 kez eritrosit süspansiyonu almıştı. Takip süresince hiç bir hastada MDS, lösemi, PNH ve sekonder malignite gelişmedi. Biri primer, diğeri sekonder greft yetmezliği olan 2 hastaya 2. kez nakil uygulandı. Primer greft yetmezliği olan hastaya (9 numaralı hasta) ilk nakil öncesinde 39 kez trombosit, 18 kez eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapılmıştı. Bu hastaya ilk nakilden 5 ay sonra HLA-9/10 uyumlu diğeri kardeşinden yapılan 2. nakilde de primer greft yetmezliği gelişti. Hasta başka bir nakil merkezinde annesinden haploidentik nakil oldu ve halen transfüzyon bağımsız olarak yaşamaktadır. Sekonder greft yetmezliği gelişen 10 numaralı hastaya ise ilk nakil öncesinde 39 kez trombosit, 25 kez eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapılmıştı. İlk nakilden 11 ay sonra hastaya yine aynı vericiden ikinci nakil yapıldı ve halen tam kimerizm ile transfüzyondan bağımsız ve komplikasyonsuz bir şekilde takip

Tablo 1. Allojenik HKHN yapılan edinsel aplastik anemili hastaların nakil öncesi özellikleri, nakil sırasında ve sonrasında bulguları.

Hasta no	1	2	3	4	5	6	7	8	9 (1.nakil)	9 (2.nakil)	10(1.nakil)	10(2.nakil)
Tanıda yaş (yıl)/ Cinsiyet	15.2/K	13.6/E	6.9/K	10/E	4.4/K	11.3/K	6.4/K	8.8/K	8.8/K	8.8/K	13.6/K	13.6/K
Nakil öncesi verilen IST ve diğer ilaçlar	IVIg	ATG+CsA+ MPZ (2 kez)	-	IVIg+ prednizolon+ levamizol	-	Prednizolon+ levamizol	IVIg+ HDMPZ	CsA+prednizolon+ levamizol	-	-	Levamizol	-
Nakil öncesi Plt/ ES tx	22/8	42/21	27/10	22/8	17/8	26/11	22/6	13/10	39/18	80/34	39/25	59/31
Tanı-Nakil arası süre (ay)	8	31	6	7	3	9	6	8	6	11	7.5	19
Nakilde yaş (yıl)	15.9	16.1	7.4	10.5	4.66	12	6.9	9.4	9.3	9.75	14.2	15.1
HLA uyumu	10/10	8/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	9/10	10/10	10/10
Hazırlama rejimi	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	FLU/CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	CY/ATG	FLU/CY/ ATG	CY/ATG	FLU/Mel/ATG/ TBI
Greft tipi	Kl	Kl+PK+ MKH	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl	Kl
İmmünosupresif tedavi	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx	CsA	CsA+ kısa Mtx	CsA+ kısa Mtx
Verilen CD34+ hücre (x10 ⁶)	4.71	6.55	2.25	2.94	3.54	3.41	2.56	4.32	2.10	1.93	3.10	1.65
Verilen çekirdekli hücre (x10 ⁶)	5.16	1.13	4.71	2.16	5.33	2.97	8.43	7.73	4.90	6.65	3.53	3.67
Nötrofil/trombosit engraftman günü	+16/+25	-/-	+16/+28	+15/+18	+17/+25	+16/37	+17/+29	+17/+32	-/-	-/-	+17/+24	+15/+16
Verici kimerizm (%)	100	-	81.5	82.6	79.2	84.1	77.6	100	0	0	82.5→0	100
Komplikasyon	cGVHH	SOS+İKK	Sepsis	-	-	Sepsis	Sepsis	Sepsis	Sepsis	Sepsis+he- morajik sistit	-	CMV+Sepsis+ İSOS
Mortalite	-	+16.gün (İKK)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nakil sonrası takip süresi (ay)	78	0.5 ay	33	22	32	14.5	12	22 ay	5	5.5	11	4
Hematolojik yanıt	Tam	-	Tam	Tam	Tam	Tam	Tam	Tam	Yok	Yok	Yok	Tam

***HDMPZ:** Yüksek doz metil prednizolon, **İSOS:** Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, **Mtx:** Metotreksat, **CsA:** Siklosporin-A, **CY:** Siklofosamid, **ATG:** Antitimosit globulin, **FLU:** Fludarabin, **Mel:** Melfalan, **Pk:** Periferik kan, **TBI:** Total vücut ışınlanması, **İKK:** İntrakranial kanama, **MKH:** Mezenkimal kök hücre.

edilmektedir. İki numaralı hasta nakil sonrası +16. günde, henüz engrafman gerçekleşmeden intrakranial kanama (İKK) nedeniyle öldü ve yedi yıllık takipte mortalite oranı %10 bulundu. Bu hasta tanıdan 31 ay sonra HLA 8/10 uyumlu kardeşinden haploidentik nakil oldu. Nakil öncesi 2 kez İST almıştı ve 42 kez trombosit, 21 kez eritrosit süspansiyon transfüzyonu ile en fazla transfüzyon yapılmış hastaydı.

Hastaların %66.7'sinde mix kimerizm izlendi. Hayatta kalan tüm hastalar tam hematolojik remisyonda, eritrosit ve trombosit transfüzyonundan bağımsız, MNS>1500/ μ L, trombosit>150.000/ μ L olarak takip edilmektedir. Nakil sırasında ve sonrasındaki hasta bulguları Tablo 1'de belirtilmiştir.

TARTIŞMA

1980'lerden beri AA'nin tanısında ve terapötik yaklaşımlardaki büyük ilerlemeler sayesinde hem HKHN, hem de İST'nin sonuçlarında önemli ölçüde iyileşmeler gözlenmiştir (6,7). Aplastik anemi tedavisinde ilk basamak olarak HLA tam uyumlu aile vericisinden (TUAV) kök hücre nakli ile çocuklarda genel sağ kalım oranı son 20 yılda % 90'ı aşmıştır (3,6,7). Tam uyumlu aile içi vericisi olmayan çocuklarda, at-ATG ve CsA kombinasyonu ile İST terapötik bir seçenek olarak kullanılır (5,6,8). Yanıt yokluğu, nüks ve klonal evrim İST'de sorun yaratırken, greft yetmezliği, akut ve kronik GVHH ve sekonder malignite HKHN başarısını sınırlamaktadır (6). Bizim nakil olan 10 hastamızdan 1 tanesi intrakranial kanama sonucunda nakil ile ilişkili mortalite nedeniyle kaybedildi ve % 90 GSK literatür ile uyumlu bulundu.

European Group of Blood and Marrow Transplantation SAA Working Party (EBMT-SAA WP) çocuklarda İST ile on yıllık GSK'ın, % 81'den % 87'ye çıktığını bildirmiştir. Bununla birlikte, İST sonrası olaysız sağ kalım (EFS) TUAV ile yapılan HKHN'den daha kötüdür (%33'e karşın %87, p=0.001) (3). Çalışmamızda HKHN öncesi İST alan veya diğer alternatif tedavileri kullanan 7 hastanın hiçbirinde bu tedavilere yanıt alınmadı. Aplastik anemi hastalarının %70-80'i İST'den sonra tam veya parsiyel hematolojik yanıtı erişebilmesine rağmen, bunların %5-35'de relaps ve %8-20'de ise MDS, akut miyeloid lösemi ve PNH gibi klonal hematopoez gelişimi görülür (3,5,6). İmmüno-supresif tedavinin aksine HKHN ile tedavi edilen hastalarda nadiren lösemi veya MDS gelişir (6). Uzun süreli takiplerinde hiçbir hastamızda MDS, lösemi, PNH veya sekonder malignite gelişmedi.

Pediyatrik ağır aplastik anemide mevcut algoritmada HLA tam veya iyi uyumlu bir aile donörü mevcut olduğunda ilk basamak tedavi kök hücre naklidir (6). Farklı otörler tarafından ileri sürülen EAA için HKHN'de survivalı pozitif yönde etkileyen bazı antiteler; daha kısa tanı-nakil aralığı, kök hücre kaynağı olarak K1 seçimi, daha küçük alıcı yaşı (<10 yaş), nakil öncesi transfüzyon sayısı<20 olması, nakil öncesi İST uygulanmaması ve TUAV transplantasyonudur (5,6). Tam uyumlu aile içi vericisi ile kemik iliği nakli (TUAV-HKHN) için 1990'lı yılların başından

bu yana standart hazırlama rejimi siklofosamid+ATG (CY+ATG) olmuştur (1,3,7). Günümüzde, CY+ATG kullanıldığında engrafman oranları %96 kadar yüksektir ve genel sağ kalım oranı çocuklarda %91 olarak tahmin edilmektedir (7). Biz çalışmamızda toplam 12 nakilin 9'unda CY+ATG hazırlık rejimini ve 12 nakilin 11'de GVHH profilaksisi için CsA+kısa süreli Mtx kullandık ve % 90 GSK elde ettik.

Tam uyumlu aile içi vericisi ile HKHN yapılan çocuklarda aGVHH % 20,4-30 ve cGVHH %10-44 oranlarında bildirilmiştir. Hamidieh ve ark.nın 65 pediyatrik hastada yaptıkları çalışmada HKHN'den önce 20'den fazla eritrosit süspansiyonu ile desteklenen hastalarda daha fazla yaygın cGVHH riski bulunmuştur (5). Bizim sınırlı akciğer cGVHH gelişen hastamız nakil öncesinde eritrosit ve trombosit süspansiyonu ile toplam 30 kez transfüze edilmişti. Pediyatrik malignitenin aksine EAA hastaları için başlıca tercih edilen kök hücre kaynağı K1'dir (7). Siklofosamid+at-ATG rejimi ve CSA+kısa süreli Mtx ile GVHH profilaksisi HLA-özdeş kardeş vericiler için kullanıldığında, cGVHH riski %10'dan azdır (9). Bizim çalışmamızda GVHH sıklığının literatüre göre daha az olduğu görüldü (%8). Hastalarımızın hiçbirinde aGVHH gelişmedi, sadece 1 hastada sınırlı cGVHH gelişti. Buna vericilerin hepsinin kardeş ve 12 nakilin 11'de kök hücre kaynağı olarak K1 kullanılmasının neden olabileceği düşünüldü.

Edinsel aplastik anemili hastalarda tam ve iyi uyumlu aile içi verici naklinden sonra primer GY oranları, önceki çalışmalarda %30 civarında iken günümüzde %10 düzeyine inmiştir (7). Bu kısmen tanı ile HKHN arasındaki sürede transfüzyon maruziyetinin azalmasına ve lökoredükte kan ürünlerinin kullanımının artmasına bağlıdır (8). Bizim toplam 7 yıllık takip süresinde yaptığımız nakillerdeki GY oranı %25 idi. Greft yetmezliği olan 2 hastanın nakil öncesi aldıkları transfüzyon sayısının diğer hastalara göre daha fazla olduğu gördük ve bu yüksek transfüzyon sayısının greft yetmezliğinde rol oynadığını düşündük. Aplastik anemi hastalarında transplantasyondan sonra immüno-supresif tedavinin 6 ay içinde azaltılarak kesilmesi sadece GVHH'yi önlemeye yardım etmez, ayrıca sekonder GY ve K1 aplazisinin nükssetmesini önler. Tam uyumlu aile vericisinden yapılan HKHN'dan sonra EAA hastaların %44-55'inde miks alıcı-verici kimerizmi ortaya çıkar. Ancak mix kimerizm malign hastalıkta olduğu gibi hızlı greft kaybını göstermez. Lösemide nakil sonrası standart yaklaşımın tersine, kimerizm düşen hastada seri kimerik analizler yapılmalı ve immüno-supresyon yeniden sağlanmalıdır (7). Çalışmamızda hastalarımızın %66.7'si mix kimerikti, ancak bunların hepsinde tam hematolojik yanıt mevcut olduğunu gördük.

Aplastik anemili çocukların 1/4'ü primer İST'ye cevap vermez. Tanıdan bu yana 3-6 ay içinde İST'ye yanıt vermeyen veya ilk yanıtta sonra erken nükseden hastalara tam uyumlu aile vericisi bulunamazsa, akraba dışı verici taraması derhal başlatılmak zorundadır. Çoklu İST kürleri ile başarısız olan, tam veya iyi uyumlu bir vericisi olmayan hastalar için, tam uyumlu olmayan akraba dışı verici, göbek kordonu kanı veya haploidentical HKHN de dahil olmak üzere alternatif verici transplantasyonları

kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir (3,4,10). Günümüzde engrafman ve GSK oranları haplo-HKHN'de önemli ölçüde iyileşmiş (9,11,12) ve GSK yaklaşık %64.6-79.7 düzeyine ulaşmıştır (4,13,14). Nadir, ancak tedavi edilmediğinde ölümcül bir hastalık olan edinisel AA tanısı alan hastalarımızda 7 yıllık takip süresinde HKHN ile %90 genel sağkalım ve literatüre göre nispeten düşük GVHH oranları (%8) elde ettik. Literatürde bildirilen immünoşüpresif tedavi sonrası görülen yüksek relaps ve klonal hematopoz oranları dikkate alındığında özellikle HLA tam uyumlu kardeş verici varsa allojenik hematopoetik kök hücre naklinin çocuklarda aplastik anemi tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabilceğini düşündük. Ancak tedavi yaklaşımlarını standardize etmek ve bir kılavuz oluşturmak için ideal olarak randomize kontrollü, çok sayıda hastayı içeren prospektif araştırmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells Mol Dis* 2015;55:40-7.
2. Sun Q, Wu B, Zhu Z, Sun C, Xu J, Long H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for severe aplastic anemia: Current state and future directions. *Curr Stem Cell Res Ther* 2017; Feb 27 (Epub ahead of print).
3. Kook H, Chung NG, Kang HJ, Kang HJ, Im HJ. Acquired aplastic anemia in Korean children: Treatment guidelines from the Bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology. *Int J Hematol* 2016;103:380-6.
4. Xu LP, Zhang XH, Wang FR, Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:381-7.
5. Hamidieh AA, Mozafari M, Noshad S, Hadjibabaie M, Ashouri A, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. Matched related donor hematopoietic stem cell transplantation results in a long-term follow-up of a pediatric acquired severe aplastic anemia subset: A stem cell source perspective. *Pediatr Transplant* 2015;19:399-407.
6. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: Bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica* 2014;99:1784-91.
7. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1311-36.
8. Williams DA, Bennett C, Bertuch A, Bessler M, Coates T, Corey S, et al. Diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia (AAA): An initial survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium (NAPAAC). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:869-74.
9. Georges GE, Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2016;23:495-500.
10. Xiao PF, Hu SY, He HL, Lu J, Li J, Chai YH. Efficacy analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic Anemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2015;23:1103-7.
11. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, Wang JM, Gao SJ, Jiang M, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2016;175:265-74.
12. Yamazaki H. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki* 2015;56:2153-9.
13. Zhang Y, Guo Z, Liu XD, He XP, Yang K, Chen P, et al. Comparison of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy for the treatment of acquired severe aplastic anemia in pediatric patients. *Am J Ther* 2017;24:e196-e201.
14. Liu L, Wang X, Jin S, Hao L, Zhang Y, Zhang X, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for nonresponders to immunosuppressive therapy against acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:424-7.

Prematüre ve Zamanında Doğan Yenidoğanlarda Timpanik, Aksiller ve Rektal Vücut Sıcaklığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Tympanic, Axillary and Rectal Temperature Measurements in Term and Preterm Newborns

Hasan Tolga ÇELİK

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



ÖZ

Amaç: Yenidoğanlarda vücut sıcaklığının ölçümü için en çok aksiller ve timpanik ölçümler kullanılmaktadır. Çalışmada, prematüre ve zamanında doğmuş yenidoğanlarda, aksiller, timpanik ve rektal vücut sıcaklığı ölçümlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan 100 hastada 100 aksiller, 100 timpanik ve 100 rektal ölçüm yapıldı. Farklı yöntemlerle ölçülen vücut sıcaklığı değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm çalışma grubunda rektal ve aksiller vücut sıcaklığı ölçümleri arasında kuvvetli ($r: 0.74, p:0.000$), rektal ve timpanik ölçümler ile aksiller ve timpanik ölçümler arasında ise zayıf korelasyon ($r: 0.47$ ve $0.59; p:0.000, p:0.000$) saptandı.

Sonuç: Zamanında ve prematüre doğan bebeklerin vücut sıcaklığı izlemi en iyi aksiller ölçümlerle yapılabilir.

Anahtar Sözcükler: Aksiller, Prematüre, Rektal ölçüm, Timpanik, Vücut sıcaklığı, Yenidoğan

ABSTRACT

Objective: Axillary and tympanic measurements are frequently used for the measurement of body temperature in newborns. In this study, we aimed to compare axillary, tympanic and rectal body temperature measurements in premature and term newborns.

Material and Methods: The study was conducted in Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Neonatal Intensive Care Unit. A total of 100 newborns enrolled in the study; 100 axillary, 100 tympanic and 100 rectal measurements were performed. Body temperature values measured by different methods were all methods were compared.

Results: In all study patients, strong correlations between rectal and axillary body temperature measurements ($r: 0.74, p: 0.000$), and weak correlations between the rectal and tympanic measurements and the axillary and tympanic measurements ($r: 0.47$ and $0.59; p: 0.000, p: 0.000$) were observed.

Conclusion: Body temperature monitoring of term and premature newborns seems to be best performed with axillary measurements in our study population.

Key Words: Axillary, Premature, Rectal measurement, Tympanic, Body temperature measurement, Newborn

GİRİŞ

Vital bulgulardan biri olan vücut sıcaklığının ölçümü ve izlemi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan yenidoğanların izleminde önemlidir. Birçok tıbbi karar vücut sıcaklığı ölçümüne dayanılarak verilir. Bunun için hızlı ve doğru sonuç veren, hastaya en az rahatsızlık veren yöntemlerin kullanılması gerekir. Vücut sıcaklığı ölçümünde amaç çekirdek sıcaklığını gösteren

en yakın noktadan, yani hipotalamusta vücut sıcaklığını düzenleyen merkezi dolaşan kanın sıcaklığını ölçmektir. Fakat klinik uygulamada bunu yapmak mümkün değildir. Ayrıca vücudun herhangi bir bölümünden ölçülen sıcaklık ile çekirdek sıcaklık birbirinden farklıdır. Vücudun her bölümü için bu farkın ne kadar olduğunu belirleyerek bir referans standart oluşturmak zordur. Çünkü farklı yerlerden, farklı cihazlarla, farklı yöntemlerle

yapılan ölçümler birbirinden farklı sonuçlar verir. Yenidoğanlarda vücut sıcaklığı ölçümünde günlük uygulamada en çok aksiller ve timpanik ölçümler kullanılmaktadır (1).

Bu çalışmada, prematüre ve zamanında doğan yenidoğanlarda, aynı hastada ardışık aksiller, timpanik ve rektal vücut sıcaklığı ölçümü yaparak rektal sıcaklığa en yakın ölçüm yöntemini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Eylül 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (GO 17/29). Aileleri çalışmaya katılmaya kabul eden prematüre ve zamanında doğmuş 100 bebek çalışmaya alındı. Hastanemiz biyomedikal birimi tarafından kalibrasyon ayarları yapılmış bir elektronik termometre (Covidien®) ile, aynı deneyimli yenidoğan yoğun bakım hemşiresi tarafından aynı hastadan arka arkaya timpanik, aksiller ve rektal vücut sıcaklığı ölçümleri alındı. Çalışmaya alınan 100 hastadan 100 aksiller, 100 timpanik ve 100 rektal ölçüm yapıldı. Demografik bilgiler ve çalışma verileri kayıt formuna yazıldı. Majör konjenital anomali, metabolik hastalık, sepsis, hipoksik iskemik ensefalopati tanısı olan bebekler ile ağır hasta ve hemodinamik olarak stabil olmayan bebekler çalışmaya alınmadı.

Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizi yapıldı. Vücut sıcaklığı ölçümleri birbirleri ile Pearson ya da Spearman's korelasyon analizi ile, doğum ağırlıklarına göre sıcaklık ölçümlerinin birbirleri ile farklılıkları tek yönlü Anova ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 62 prematüre, 38 zamanında doğan bebek (42 kız, 58 erkek) alındı. Hastaların ortalama gebelik haftaları 34.9 ± 3.4 (26 – 41) hafta, ortalama doğum ağırlıkları 2292 ± 854 (600 – 4060) g'di. Çalışma grubundaki term ve prematüre bebeklerin rektal, timpanik ve aksiller alanlardan ölçülen vücut sıcaklığı değerleri Tablo I'de verilmiştir.

Tüm çalışma grubunda rektal ve aksiller vücut sıcaklığı ölçümleri arasında kuvvetli (Pearson korelasyon katsayısı: 0.74, $p:0.000$), rektal ve timpanik ölçümler ile aksiller ve timpanik ölçümler arasında ise zayıf korelasyon (sırasıyla korelasyon katsayıları 0.47 ve 0.59; $p:0.000$, $p:0.000$) saptandı (Tablo II).

Prematüre bebeklerin ($n=62$) ölçümlerinde rektal ve aksiller ölçümler arasında kuvvetli (Pearson korelasyon katsayısı: 0.81, $p:0.000$), rektal ve timpanik arasında daha zayıf, timpanik ve aksiller ölçümler arasında ise kuvvetli korelasyon olduğu belirlendi (korelasyon katsayıları sırasıyla 0.62, 0.72; $p:0.000$ ve $p:0.000$) (Tablo III) (Şekil 1).

Zamanında doğan 38 bebeğin rektal ve timpanik, rektal ve aksiller ile timpanik ve aksiller vücut sıcaklığı ölçümleri arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmadı (Spearman's korelasyon katsayısı ve p değerleri sırasıyla 0.30, 0.43, 0.36; $p:0.07$, $p:0.007$, $p:0.03$) (Tablo IV) (Şekil 2).

Çalışma grubu güncel vücut ağırlıklarına göre 1000 gramın altında ($n=6$), 1000-1500 g arasında ($n=13$), 1500-2500 g arasında ($n=41$) ve 2500 gramın üstünde ($n=40$) olmak üzere dört alt gruba ayrıldı. Rektal, timpanik ve aksiller vücut sıcaklığı değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.341$, $p=0.378$, $p=0.246$).

Tablo I: Çalışma grubunun vücut sıcaklığı ölçüm değerleri.

	Prematüre (n=62)	Term (n=38)
Rektal (°C)	36.7 ± 0.33 (36.0-37.6)	36.7 ± 0.31 (36.0-37.4)
Timpanik (°C)	36.5 ± 0.35 (35.8-37.4)	36.6 ± 0.47 (35.7-37.0)
Aksiller (°C)	36.6 ± 0.35 (35.7-37.5)	36.5 ± 0.33 (36.1-37.1)

Tablo II: Tüm çalışma grubunda ($n=100$) rektal, timpanik ve aksiller vücut sıcaklığı ölçümlerinin karşılaştırılması (Pearson korelasyon analizi).

	Rektal	Timpanik	Aksiller
Rektal	-	0.47*	0.74*
Timpanik	0.47*	-	0.59*
Aksiller	0.74*	0.59*	-

* $p=0.000$.

Tablo III: Prematüre bebeklerde ($n=62$) rektal, timpanik ve aksiller vücut sıcaklığı ölçümlerinin karşılaştırılması (Pearson korelasyon analizi).

	Rektal	Timpanik	Aksiller
Rektal	-	0.62*	0.81*
Timpanik	0.62*	-	0.72*
Aksiller	0.82*	0.72*	-

* $p=0.000$.

Tablo IV: Zamanında doğan bebeklerde ($n=38$) rektal, timpanik ve aksiller vücut sıcaklığı ölçümlerinin karşılaştırılması (Spearman's korelasyon analizi).

	Rektal	Timpanik	Aksiller
Rektal	-	0.30	0.43*
Timpanik	0.30	-	0.36*
Aksiller	0.43*	0.36*	-

* $p<0.05$.

TARTIŞMA

Yenidoğanların, özellikle de prematüre bebeklerin sıcaklıklarını sürdürme ve koruma işlevleri henüz gelişmemiş olduğu için buldukları çevrenin sıcaklığının uygun değerlerde tutulabilmesi çok önemlidir. Özellikle hipotermi önlenmesi ve vücut sıcaklıklarının normal değerlerde tutulabilmesi için yenidoğanların vücut sıcaklıklarının yakın izlenmesi ve doğru ölçüm yapılması gerekir. Vücut sıcaklığı ölçümü sırasında cihaza ve ölçümü yapan kişinin uygulamasına bağlı hatalar, doğru ölçüm yapılmasını olumsuz etkileyebilir. Sürekli olarak ardışık ölçümlerle izlenen vücut sıcaklığı ölçümlerinin normal değerlerin altında veya üstünde ölçülmesi yenidoğanların tıbbi bakım, tedavi ve izlenimini belirlememizde yol gösterici olmaktadır.

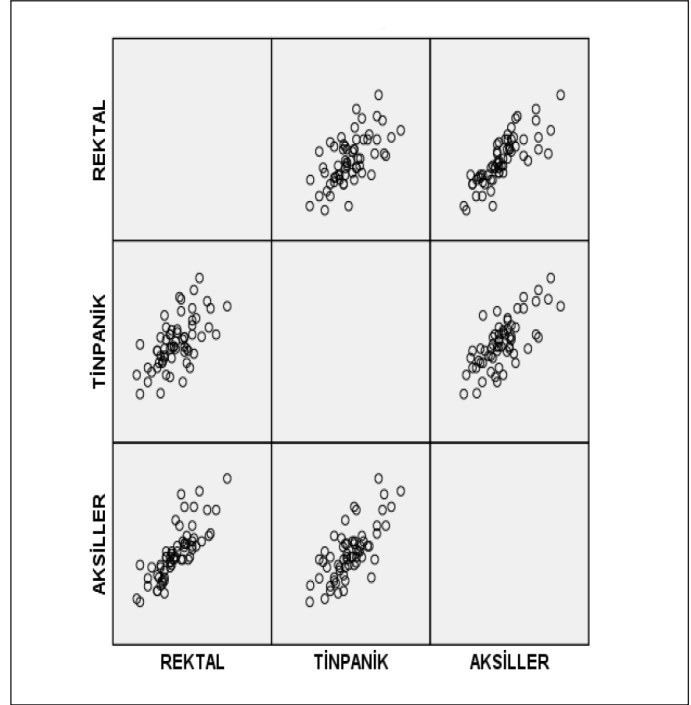
Çocuklarda vücut sıcaklığı ölçümü çalışmalarında çekirdek sıcaklığa en yakın ölçümler, vücudun diğer kısımlarından yapılan ölçümlerle karşılaştırılarak klinik uygulamada en kolay ve en güvenilir ölçüm yöntemi belirlenmeye çalışılmıştır (1). Çalışmalarda hipotalamusa yakın olduğu için çekirdek sıcaklık değeri olarak, kateterizasyon ile pulmoner arterden vücut sıcaklığı değerleri ölçülmüş ve vücudun diğer kısımlarından yapılan ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Ancak invaziv bir yöntem olduğu için klinik uygulamada yeri bulunmamaktadır (1,2). Birçok çalışmada, anatomik olarak hipotalamusa uzak olmasına karşın çekirdek sıcaklık değerine en yakın ölçüm olarak, rektal yoldan vücut sıcaklığı ölçümleri standart olarak kabul edilmiştir. Ancak splanknik kan akımı yavaşlamasının yalnızca düşük ölçümlere neden olabileceği, rektumun alt kısmında dışkı bulunmasının çekirdek sıcaklık değişimlerine olan yanıtı yavaşlatabileceği belirtilmiştir (2). Ayrıca hastane kaynaklı enfeksiyon riskini artırması nedeniyle hastanelerde rektal dereceler kullanılmamaktadır. Rektal yoldan vücut sıcaklığı ölçümü, merkez vücut sıcaklığını en iyi gösteren invaziv olmayan ölçüm yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte, yenidoğanlarda bu yöntemin bebeği rahatsız etmesi, az da olsa enfeksiyon riski taşıması ve işlemin kolay uygulanabilir olmaması nedeniyle terapötik hipotermi tedavisi gibi çok nadir ve kısıtlı durumlarda rektal yoldan vücut sıcaklığı ölçülmektedir (1,2).

Pediyatrik yaş grubunda ve yenidoğanlarda vücut sıcaklığı ölçümü için hangi vücut bölgesinin en uygun olduğu konusunda görüşbirliği bulunmamaktadır. Günümüzde çocukluk yaş grubunda ve yenidoğanlarda en sık aksiller, timpanik ve alın bölgesinden vücut sıcaklığı ölçümleri yapılmaktadır (1).

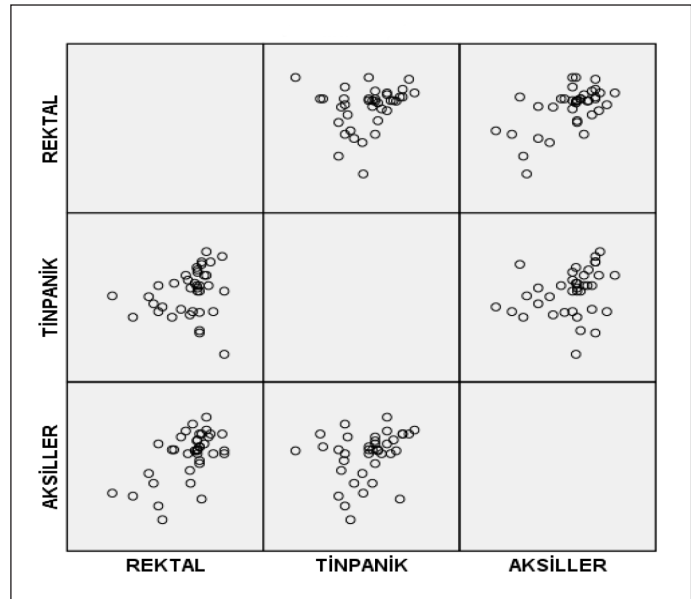
Günümüzde vücut sıcaklığını ölçen elektronik cihazlar çok çeşitlidir. Ölçüm yapılan vücut bölgesine göre geliştirilmiş olan bu cihazların kullanımı farklılık gösterir. Aksillar bölgeden doğru bir vücut sıcaklığı ölçümü yapılabilmesi için derecenin ucunun aksillar arter üzerindeki cilt alanına yerleştirilmesi gerekir. Aksi takdirde sıcaklık olduğundan daha düşük ölçülebilir (3). Timpanik ölçümlerde derecenin ucunun timpan zarını görmesi gereklidir. Bu şekilde Willis halkasına yakın bir konumdan sıcaklık ölçülür (4). Geliştirilen infrared termometreler ile birkaç saniyede ölçüm

yapmak mümkündür (5). Ancak dış kulak yolunda tıkanıklık, sekresyon, orta kulak enfeksiyonu durumlarında ölçümler hatalı olur. Civa toksisitesi ile ilgili endişeler nedeniyle güvenilir ölçüm yapan civalı termometreler günümüzde yerini elektronik termometrelere bırakmıştır (1).

Çocukluk yaş grubunda güvenilir vücut sıcaklığı ölçümü konusunda çalışmalarda yenidoğan döneminden 18 yaşına kadar çok geniş bir yaş grubunda çok çeşitli (eski tip civalı ve



Şekil 1: Prematüre bebeklerde rektal, timpanik ve aksiller ölçümlerin saçılım grafiği.



Şekil 2: Term bebeklerde rektal, timpanik ve aksiller ölçümlerin saçılım grafiği.

yeni elektronik) termometrelerle vücut sıcaklığı ölçümü çalışması yapılmıştır. Fakat bilgilerimize göre yenidoğanlarda, zamanında ve prematüre doğmuş bebeklerde farklı yerlerden vücut sıcaklığı ölçümlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hem zamanında doğan, hem de prematüre bebeklerde rektal ve aksiller ölçümler arasında kuvvetli, rektal ve timpanik ölçümler arasında zayıf korelasyon saptandı. Bunun nedeninin yenidoğanlarda dış kulak yapısının göreceli olarak küçük olması nedeniyle infrared ölçümün optimum yapılmaması olduğu düşünüldü. Stine ve ark. (6) çalışmasında bir aydan küçük, bir-altı ay arasında olan ve altı aydan büyük bebeklerde rektal ve aksiller vücut sıcaklığı ölçümleri arasında orta düzeyde (0.68-0.77) bir korelasyon saptanmıştır, hastaların vücut ağırlıkları ile ilgili bir karşılaştırma yapılmamıştır. Çocuklarda infrared yöntemle kulaktan vücut sıcaklığı ölçümleri ile rektal vücut sıcaklığı ölçümlerini karşılaştıran çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede kulaktan vücut sıcaklığı ölçümünün rektal ölçümler ile yakın uyum göstermediği belirlenmiştir (7).

Çalışmamızda özellikle prematüre bebeklerde merkez vücut sıcaklığının rektal yoldan sonra, en iyi aksiller alandan alınan ölçümlerle elde edildiği gösterildi. Bu nedenle zamanında ve prematüre doğan bebeklerin vücut sıcaklığı izleminin en iyi aksiller ölçümlerle yapılabileceği sonucuna varıldı.

TEŞEKKÜR

Çalışmaya katkıları nedeniyle hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi hemşireleri Tülin Kıvanç ve Aylin Oto Kavlak'a teşekkür ederim.

Finansal Kaynak

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

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

Çıkar Çatışması

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

KAYNAKLAR

1. Robinson JL. Body temperature measurement in paediatrics: Which gadget should we believe? *Paediatr Child Health* 2004;9:457-9.
2. Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr* 1998;133:553-6.
3. Jean-Mary MB, Dicanzio J, Shaw J, Bernstein HH. Limited accuracy and reliability of infrared axillary and aural thermometers in a pediatric outpatient population. *J Pediatr* 2002;141:671-6.
4. Mariak Z, Bondyra Z, Piekarska M. The temperature within the circle of Willis versus tympanic temperature in resting normothermic humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;66:518-20.
5. Oncel MY, Tekgunduz KS, Ozdemir R, Calisici E, Karahan S, Erdeve O, Oguz SS, Dilmen U. A comparison of different methods of temperature measurement by mothers and physicians in healthy newborns. *Indian J Pediatr* 2013;80:190-4.
6. Stine CA, Flook DM, Vincze DL. Rectal versus axillary temperatures: Is there a significant difference in infants less than 1 year of age? *J Pediatr Nurs* 2012;27:265-70.
7. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: A systematic review. *Lancet* 2002;360:603-9.

İlk Kez Afebril Nöbet Geçiren Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları

Neuroimaging Findings in Children with New-Onset Afebrile Seizure

Altan GÜNEŞ¹, Dilek CEBECİ²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Nöroloji Kliniği Ankara, Türkiye



Öz

Amaç: İlk kez afebril nöbet geçiren çocuklarda, anormal nörogörüntüleme bulgularını öngörmeye, başta klinik bulgular olmak üzere etkili olabilecek değişkenlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız hastane etik kurul onayı alınarak yapıldı. Ocak 2016 ile Ocak 2018 tarihleri arasında, ilk kez afebril nöbet geçirmiş, beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılmış ardışık 64 hastanın (39 erkek, 25 kız, ortalama yaş 7.5±5.7 yıl, yaşları 0.1–17 yıl arasında), medikal ve görüntüleme bulguları geriye dönük tarandı. Kategorik-sayısal değişkenler Ki-kare, Fisher, t-testi ile analiz edildi ve lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların tamamına BT çekilmiş, %70.3'üne MRG yapılmıştı. Hastaların % 26.6'sında BT ve MRG'de anormal bulgular, %21.9'unda klinik olarak önemli anormal bulgular saptandı. Nöbet sayısının birden fazla olması (p=0.031), nöbet açısından risk faktörünün (p=0.025) ve anormal nörolojik muayenenin varlığı (p=0.037) ile klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulguları arasında anlamlı ilişki saptandı. Lojistik regresyon analizinde, anormal nörogörüntüleme bulgularını öngörmeye, erkek cinsiyet (p=0.015), 3 yaştan büyük olmak (p=0.038) ve nöbet açısından risk faktörünün varlığı (p=0.036) anlamlı bulundu. Hastaların % 62.5'i epilepsi, % 6.3'ü santral sinir sistemi enfeksiyonu tanısı almıştı. Hastaların % 23.4'ünün nöbeti, ortalama 1 yıllık takip süresince tekrarlamamış ve tek afebril nöbet olarak değerlendirilmiş, % 7.8'inde acil müdahale gerektiren anormallik saptanmıştı (kitle, kanama, iskemisi).

Sonuç: İlk kez afebril nöbet geçiren çocuklarda, nöbet açısından risk faktörünün ve anormal nörolojik muayenenin varlığında, nöbet sayısının birden fazla olması durumunda yapılan nörogörüntüleme bilgilendirici olmaktadır. BT, yer kaplayan kitle ve kanama gibi acil müdahale gerektiren lezyonları göstermede olguların çoğunda yeterlidir. Klinik olarak önemli anormal bulguları göstermede MRG, uygun şartlarda çocuklarda tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Afebril nöbet, Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Objective: To evaluate the predictors of abnormal neuroimaging findings in children with new-onset afebrile seizure.

Material and Methods: The study was approved by the local ethics committee. We retrospectively reviewed the medical and imaging records of 64 consecutive patients (male/female=39/25; mean age±standard deviation=7.5±5.7 years, age ranges 0.1–17 years) who had brain computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) between January 2016 and January 2018. Categorical and numerical variables were analyzed by Chi-square, Fisher, t-test and logistic regression analysis was performed.

Results: CT was performed in all patients and 70.3% of the patients underwent MRI. CT and MRI findings were abnormal in 26.6% of the patients. Clinically significant abnormal neuroimaging findings were found in 21.9% of the patients. There were significant relationships among the history of presence of risk factors for seizure (p=0.025), more than one seizure (p=0.031), abnormal neurological examination (p=0.037) and clinically significant abnormal neuroimaging findings. In predicting abnormal neuroimaging findings in logistic regression analysis, male gender (p=0.015), age over 3 years (p=0.038) and presence of risk factor for seizure (p=0.036) were found to be significant. Forty patients (62.5%) had the diagnosis of epilepsy and 6.3% of the patients had the diagnosis of central nervous system infection. 23.4% of the patients' seizures did not recur over a 1-year follow-up period, so they evaluated as a single afebrile seizure and 7.8% of the patients had an emergency intervention requiring abnormalities (mass lesion, bleeding, ischemia) on neuroimaging.

Conclusion: Neuroimaging is informative in children with new-onset afebrile seizure who have a risk factor for seizure, abnormal neurological examination findings and multiple seizures. CT is sufficient to show lesions in most of cases that require urgent intervention such as mass lesion and intracranial hemorrhage. MRI should be preferred in children under appropriate conditions in showing clinically important abnormal findings.

Key Words: Afebrile seizure, Computed tomography, Magnetic resonance imaging

GİRİŞ

Nöbet ile ilişkili semptomlar, acil servislere yapılan başvuruların yaklaşık %1'ini oluşturur (1). İlk kez afebril nöbet geçiren bir çocukta nörogörüntüleme yapmanın amacı, altta yatan ve hastanın yönetimini-prognozunu etkileyebilecek intrakraniyal patolojileri araştırmaktır. Çeşitli çalışmalarda, ilk kez afebril nöbet geçiren çocuklarda anormal nörogörüntüleme bulgularını öngörebilecek faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, postiktal nörolojik defisit, status epileptikus, hasta yaşının 6 aydan küçük olması, fokal nöbet varlığı, yeni gelişen nörolojik defisit, intrakraniyal anormalliklere yatkınlık gösteren koşulların varlığında (serebral vasküler-nörokutanöz hastalık, malignite, kafa travması, ventriküloperitoneal şant gibi) nörogörüntüleme önerilmiştir (2-4). Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Çocuk Nöroloji Derneği ve Amerikan Epilepsi Derneği tarafından yayınlanan kılavuzda, ilk kez afebril nöbet sonrası rutin nörogörüntüleme önerilmemekle birlikte bazı klinik bulguların varlığında (postiktal Todd parezisi veya nöbetten birkaç saat sonra nörolojik defisit devami) nörogörüntüleme önerilmektedir (5). İlk kez nöbet geçiren çocuklarda yapılan nörogörüntülemelerde % 8 ile % 31 arasında anormal bulgu saptandığı, bunların % 14'ünün klinik olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (3-11). Nörogörüntüleme yöntemlerinden birisi olan bilgisayarlı tomografi (BT), kolay ulaşılabilirliği ve tetkik süresinin kısalığı nedeniyle acil şartlarda çoğunlukla ilk tercih edilen modalitedir (3). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nöbet geçiren çocuklarda, anormallikleri saptamada daha duyarlı görüntüleme yöntemi olmakla birlikte tetkik süresinin uzunluğu, sedasyon ihtiyacı acil şartlarda kullanımını kısıtlamaktadır (12).

Bu çalışmada, ilk kez afebril nöbet geçiren çocuklarda, anormal nörogörüntüleme bulgularını öngörmede, başta klinik bulgular olmak üzere etkili olabilecek değişkenlerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız hastane etik kurul onayı alınarak yapıldı (etik kurul onay numarası: 2018-086). 1 Ocak 2016 ile 01 Ocak 2018 tarihleri arasında, 17 yaşın altında, ilk kez afebril nöbet geçirmesi nedeniyle beyin BT veya MRG çekilmiş hastalar geriye dönük olarak tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hasta geçmişinde nöbet açısından olası risk faktörlerinin varlığı, nöbet özellikleri (fokal, jeneralize), nörolojik muayene ve elektroensefalografi bulguları, hastaların son tanılan bir pediatrik nörolog (D.C.) tarafından değerlendirildi. Hastaların nörogörüntüleme tetkikleri (BT ve

MRG) bir pediatrik nöroradyolog (A.G.) tarafından, bulgulara göre normal, klinik olarak önemsiz (lateral ventriküllerde veya periferik subaraknoid mesafede hafif asimetri, nonspesifik dansite-sinyal değişiklikleri gibi) veya önemli anormal (hastanın yönetiminde veya prognozunda bir değişikliğe neden olan neoplazi, serebral vasküler hastalık, doğumsal gelişimsel anomaliler gibi) olarak kategorize edildi. Hastalardan, klinik bilgilerine ve görüntülerine ulaşılamayanlar (15 hasta), nörogörüntüleri tanısallıkta olmamaları (9 hasta), değerlendirmeler sonucunda klinik olarak nöbet düşünülmeyenler (23 hasta) çalışma dışında bırakıldı.

Görüntüleme Tekniği

Tüm BT görüntülemesi, 16 kesitli cihaz ile (Toshiba America Medical Systems), (100-120 kV; kesit kalınlığı ≤ 2 mm; matriks 512x512 piksel; gantry açısı 0°) intravenöz kontrast madde kullanılmadan, hasta yaşına uygun kV (<2 yaş: 100 kV, >2 yaş: 120 kV) seçilerek gerçekleştirildi. Tüm MR görüntülemeler 1.5 T cihaz ile (GE Healthcare, Milwaukee, WI) çok kanallı kafa sarmalı kullanılarak çekildi. MRG, aksiyel spin-eko T1 ağırlıklı (TR/TE: 400-500/15-30 ms); aksiyel fluid-attenuated inversion recovery (TR/TE: 9000-10000/100-110 ms); aksiyel ve koronal T2 ağırlıklı (TR/TE: 4500-6000/90-110 ms), aksiyel manyetik duyarlılık (SWAN; TR/TE: 850/20 ms) ve hipokampüsün uzun aksına dik koronal 3 boyutlu T1 ağırlıklı gradient-echo (TR/TE: 2000/3.9 ms) sekansları ile elde edildi. Görüntülerin kesit kalınlığı 3 boyutlu T1 ağırlıklı görüntülemelerde 1 mm, diğer sekanslara ait görüntülerde ise 3 mm'di. MRG'ler, klinik olarak gerekli koşulların varlığında (neoplazi, enfeksiyöz süreçler gibi) intravenöz kontrast madde kullanılarak çekildi.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde ile veriler Ki-kare ve Fisher testi ile sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde veriler t-testi ile analiz edildi. Normal ve klinik olarak önemsiz anormal nörogörüntüleme bulgularının her ikisi birlikte "normal" olarak gruplandırıldı. Anormal nörogörüntüleme bulguları öngörmede, hastaları yüksek veya düşük riskli gruplara ayıran değişkenleri tanımlamak için lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz edilen değişkenler; yaş (12,18,24 veya 36 ay), cinsiyet, nöbet açısından risk faktörünün varlığı (prematürite, kafa travması, nörokutanöz-kronik hastalık), 24 saat içindeki nöbet sayısı (1 veya >1) ve süresi (5 dakikadan az veya çok), fokal nöbet varlığı, anormal nörolojik muayene veya elektroensefalografide anormal bulgu varlığıydı. Tüm analizler SPSS ile (versiyon 22.0, SPSS Inc.,Chicago, IL) yapıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 0.1 ile 17 arasında değişen (ortalama yaş±standart sapma, 7.5±5.7 yıl) ardışık 64 çocuk (39 erkek, 25 kız) dahil edildi (Tablo I). Kızlar (7.7±5.7 yaş) ile erkeklerin (7.4±5.8 yaş) ortalama yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,870, t-test).

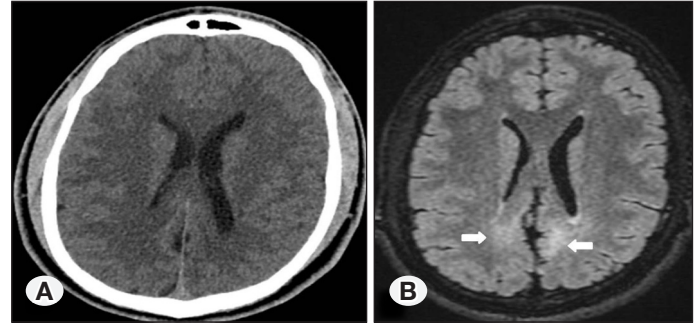
Hastaların tamamına BT, %70.3'üne (45/64) MRG çekilmişti. Hastaların %26.6'sında (17/64) BT ve MRG'de anormal nörogörüntüleme bulguları, %21.9'unda (14/64) klinik olarak

Tablo I: Hastaların demografik, klinik ve nörogörüntüleme bulguları.

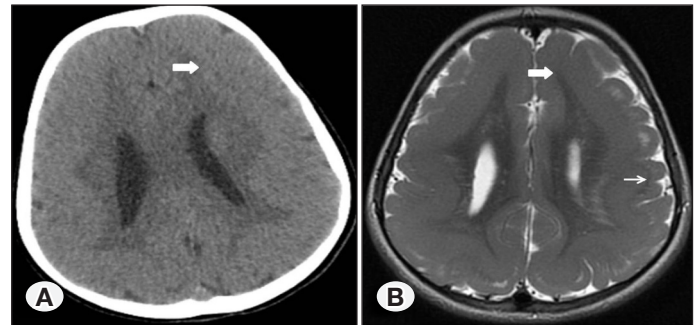
Toplam	64 hasta
Erkek/Kız	39/25
Yaş, yıl	
Erkek	7.4±5.8 (0.2–17)
Kız	7.7±5.7 (0.1–17)
Anormal nörolojik muayene,%	13 (20.3)
Nörolojik defisit	4 (6.2)
Bilinç değişikliği	8 (12.5)
Motor gelişim geriliği	4 (6.2)
Risk faktörü,%	12 (18.7)
Preterm	6 (9.4)
Kafa travması	2 (3.1)
Kronik hastalık	4 (6.2)
Nöbet tipi, %	56 (87.5)
Fokal	41 (73.2)
Jeneralize	15 (26.8)
Nöbet sayısı, %	
1	30 (46.9)
>1	34 (53.1)
Nöbet süresi, %	
<5 dakika	44 (68.8)
>5 dakika	20 (31.2)
Elektroensefalografi, %	51 (79.7)
Normal	24 (47.1)
Anormal	27 (44.3)
BT, %	64 (100)
Normal	54 (84.4)
Anormal	10 (15.6)
MRG, %	45 (70.3)
Normal	30 (66.7)
Anormal	15 (33.3)
Nörogörüntüleme, %	
Normal	47 (73.4)
Anormal	17 (26.6)
Son tanı, %	
Epilepsi	40 (62.5)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	4 (6.3)
Tek afebril nöbet	15 (23.4)

önemli anormal nörogörüntüleme bulguları saptandı (Tablo I ve II) (Şekil 1). Nörogörüntüleme bulguları, BT'de hastaların %84.4'ünde (54/64) ve MRG'de %66.7'sinde (30/45) normaldi (Tablo I). Hastaların %15.6'sında (10/64) BT'de, %26.7'sinde (12/45) ise MRG'de klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulguları mevcuttu (Tablo II). BT'si normal olarak değerlendirilen ve MRG yapılan 7 hastanın 3'ünde (%42.8) klinik olarak önemsiz (fokal T2 sinyal artışı [2 hastada], gelişimsel venöz anomali [1 hastada]), 4'ünde (%57.2) önemli anormal nörogörüntüleme bulguları (hipoglisemi ve hipoksik iskemik ensefalopati sekeli, posterior reversible ensefalopati, band ve nodüler heterotopi) izlendi (Şekil 2,3).

Klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulguları ile aynı gün içinde geçirilen nöbet sayısının birden fazla olması (p=0.031, Ki-kare testi), nöbet açısından risk faktörünün varlığı (prematürite, kafa travması, kronik hastalık [immün yetmezlik, dikkat eksikliği, Diamond Blackfan]) (p=0.025, Fisher test) ve nörolojik muayenenin anormal olması (p=0.037, Fisher test) arasında anlamlı ilişki saptandı. Nöbetin fokal olması (p=0,468, Fisher test), nöbet süresi (p=1, Fisher test), anormal



Şekil 1: 2 yaşında erkek hastada hipoglisemi sekeli. **A)** Aksiyel beyin bilgisayarlı tomografi kesitinde bilateral parietal loblarda anormal bulgu izlenmiyor. **B)** Beyin omurilik sıvısının baskılandığı aksiyel FLAIR manyetik rezonans görüntüde, hipoglisemi sekeline bağlı bilateral parietal korteks-subkortikal beyaz cevherde anormal sinyal artışı görülüyor (oklar).

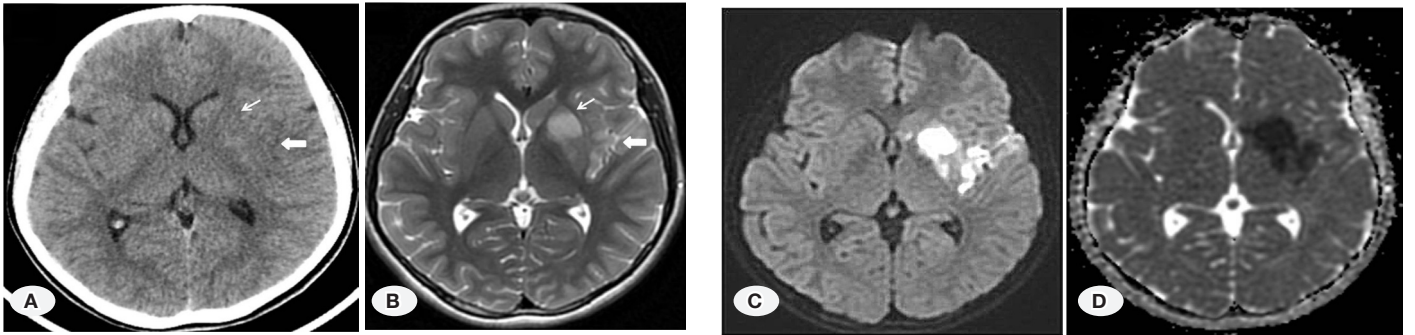


Şekil 2: 3.5 yaşında kız hastada pakigri ve band heterotopi. **A)** Aksiyel beyin bilgisayarlı tomografi (BT) kesitinde bilateral serebral kortekste kalınlık artışı (ok) ile birlikte giruslarda düzleşme izleniyor. **B)** Sıvıya duyarlı aksiyel T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüde, BT'ye benzer şekilde pakigri ile uyumlu giruslarda düzleşme-sulkuslarda azalma görülüyor. Ancak BT'de kortikal kalınlık artışı şeklinde izlenen alanların, periferel beyaz cevherin altında (ince ok) bant heterotopiye bağlı olduğu görülüyor (kalın ok).

Tablo II: Hastaların nörogörüntülemelerindeki anormal bulguları.

	Cinsiyet	Yaş, yıl	Anormal nörogörüntüleme	BT	MRG
1*	Kız	3.5	Band heterotopi, pakigri	anormal	anormal
2	Kız	1.5	Hipoksik iskemik ensefalopati	normal	anormal
3	Erkek	17	Gliom	anormal	anormal
4*	Erkek	9	Nodüler heterotopi	normal	anormal
5	Erkek	1.5	İntrakraniyal kanama	anormal	anormal
6	Erkek	3	Hipoglisemi sekeli	normal	anormal
7	Kız	6	Poransefali	anormal	anormal
8	Erkek	1	Korpus kallozum disgenezisi	anormal	anormal
9	Erkek	13	ICA disseksiyonu, akut iskemi	anormal	anormal
10	Erkek	15	İntrakraniyal kanama	anormal	yok
11	Erkek	2.5	İntrakraniyal kanama	anormal	yok
12	Erkek	16	Gelişimsel venöz anomali	normal	anormal
13	Erkek	0.6	Non-spesifik T2 hiperintensitesi	normal	anormal
14	Erkek	11	Non-spesifik T2 hiperintensitesi	normal	anormal
15**	Erkek	6	Korpus kallozum disgenezisi, pakigri	anormal	anormal
16	Erkek	8	Posterior reversible ensefalopati	normal	anormal
17	Erkek	1	Korpus kallozum disgenezisi	anormal	anormal

BT: bilgisayarlı tomografi, **MRG:** manyetik rezonans görüntüleme, *****: BT'de band ve nodüler heterotopi görülemedi, ******: BT'de pakigri görülemedi, **ICA:** internal karotis arter.



Şekil 3: 13 yaşında erkek hastada akut iskemi. **A)** Aksiyel beyin bilgisayarlı tomografi (BT) kesitinde, sol putamenin anteriorunda (ince ok) ve insular korteks-beyaz cevher dansitesinde (kalın ok) azalma görülüyor. Aksiyel T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüde **(B)**, difüzyon ağırlıklı görüntüde **(C, D)**, BT'ye benzer şekilde akut iskemi ile uyumlu kısıtlanmış difüzyon ve anormal sinyal değişikliği izleniyor (ince ve kalın oklar).

elektroensefalografi bulguları ($p=1$, Fisher test) ile klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların yaşları 4 farklı gruba ayrılarak (<12 ay->12 ay, <18 ay->18 ay, <24 ay->24 ay ve <36 ay->36 ay) klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Hasta yaşı ile anormal nörogörüntüleme bulguları arasındaki anlamlı sonuç saptanmadı ($p \geq 0.731$, Fisher test). Klinik parametreler ile anormal nörogörüntüleme arasındaki lojistik regresyon analizinde; erkek cinsiyet ($p=0.015$), yaşı 3'ün üzerinde olması ($p=0.038$) ve nöbet açısından risk faktörünün varlığı ($p=0.036$) anlamlı bulundu (duyarlılık %83.3, özgüllük % 97.1). Analiz ile anlamlı bulunan bu parametrelere sahip olmayan hastalarda, anormal nörogörüntüleme bulgusu izlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen olguların % 92'sinin ortalama 6-12 ay süreli klinik takipleri mevcuttu. Hastaların %62.5'i epilepsi, % 6.3'ü santral sinir sistemi enfeksiyonu tanısı alarak tedavileri düzenlenirken, %7.8'inde acil müdahale gerektiren anormal nörogörüntüleme bulgusu saptandı (kitle, intrakraniyal kanama, iskemi). Hastaların %23.4'ünün izleminde nöbetin tekrarlama nedeniyle geçirdikleri nöbet, tek afebril nöbet olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

İlk kez afebril nöbet geçiren çocuklarda nörogörüntüleme yöntemlerinin hangi semptom ve/veya klinik bulguların varlığında kullanılacağı net değildir. Çalışmamızdaki anormal

nörogörüntüleme bulgularının oranı (%26.6), literatürdeki bazı çalışmalardan yüksek, bazılarında ise düşüktü (%8–33 arasında) (3,13). Afebril nöbet geçiren çocukların değerlendirilmesinde çoğunlukla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olan BT, çalışmamızda da hastaların tamamında kullanılan ilk yöntemdi. Çalışmamızda BT'de saptanan intrakraniyal kanama, laküner olmayan iskemi, kitle ve korpus kallozum disgenenezis bulguları MRG ile de doğrulanmış olup BT, sıralanan anormalliklerin saptanmasında başarılıydı. Ancak BT'lerinin normal olarak değerlendirildiği 7 olgunun 4'ünde klinik olarak önemli bir anormallik (heterotopi, hipoksik iskemik ensefalopati, posterior reversible ensefalopati, hipoglisemi sekeli) izlendi. Çalışmamızda MRG, önceki çalışmalara benzer şekilde, özellikle heterotopi gibi doğumsal anormallikleri, hipoglisemi sekeli gibi BT ile fark edilmesinin zor olduğu sekel değişiklikleri göstermede daha duyarlıydı (5,14).

İlk kez afebril nöbet geçiren çocuklarda yapılan çalışmalarda, anormal nörogörüntüleme bulgularının fokal nöbeti olan ve/veya daha küçük yaşta çocuklarda (bir çalışmada <18 ay, diğer bir çalışmada <33 ay) daha sık olarak saptandığı bildirilmiştir (3, 8,15,16). Çalışmamızda farklı yaş grupları ile önemli anormal nörogörüntüleme bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, lojistik regresyon analizinde hasta yaşının 3'den büyük olması anormal nörogörüntüleme bulguları açısından risk faktörü olarak saptandı. Çalışmamızda klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulguları ile nöbetin fokal özellikler göstermesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni fokal nöbetin hızlı bir şekilde sekonder jeneralizasyon göstererek bilateral tonik klonik nöbete ilerlemesi ve nöbet başlangıcındaki fokal bulguların gözden kaçırılmış olması olabilir. Ancak çalışmamızda fokal nöbet geçiren hastalarımızda, literatüre göre (%13) daha yüksek oranda (%17) klinik olarak önemli nörogörüntüleme bulguları saptandı (3). Elektroensefalografinin normal olması olası nörolojik anormalliği veya hastalığı ekarte ettirmemekle birlikte anormal olması intrakraniyal patoloji varlığı veya nöbetlerin tekrarlaması bakımından fikir verebilir (12,17). Çalışmamızda anormal elektroensefalografi bulguları, nöbet sayısı ile anormal nörogörüntüleme bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmalarda status epileptikus ile başvuran çocukların %29 ile %49'unda anormal nörogörüntüleme bulgularının izlendiği bildirilmiştir (4,14). Amerikan Nöroloji Akademisi, status epileptikusta nörogörüntüleme yapmak için yeterli kanıt olmadığını bildirirken, ILAE (International League Against Epilepsy) kılavuzu nörogörüntülemeyi önermektedir (18,19). Çalışmamızda, nöbet süresi 5 dakikadan uzun olan hastalarda, önceki çalışmalardan daha düşük oranda (%15) önemli anormal nörogörüntüleme bulguları (kronik iskemik lezyon, kitle, intrakraniyal kanama) saptandı. Bu hastalarda acil müdahale gerektiren klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulgularının görülme oranı ise %10'du. Bu durum, Amerikan Nöroloji Akademisi'nin tavsiyesini destekler biçimde, status epileptikus varlığında nörogörüntüleme yapılmasını önerecek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki değildi (14,20).

Çalışmamızda uzun süreli postiktal nörolojik defisiti olan bir hastamızda, daha önceki çalışmalara benzer şekilde önemli nörogörüntüleme bulgusu saptandı (21,22). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda, nöbet sayısının birden fazla olması, nöbet açısından risk faktörü ve anormal nörolojik muayene varlığı ile klinik olarak önemli anormal nörogörüntüleme bulguları arasında anlamlı ilişki saptandı (3,8,23). Çalışmamızdaki lojistik regresyon analizine göre saptadığımız değişkenlere (3 yaşın üzerinde, risk faktörü saptanan erkek hasta) sahip hastalarımızda, anormal nörogörüntüleme bulgusunun izlenmesi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahipti. Bulgularımıza göre fokal nöbet ve status epileptikus ile klinik olarak önemli nörogörüntüleme bulguları arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmasa da her iki durum varlığında, nörogörüntüleme bulgularının önemli olma eğiliminde olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda, daha önceki çalışmalara benzer şekilde ilk kez afebril nöbet sonrası anormal nörogörüntüleme bulgularını öngörmeye anlamlı olabilecek faktörler irdelendi. Literatürde ilk afebril nöbet sonrasında rutin nörogörüntüleme önerilmemektedir. Çalışmadaki amacımız, ilk kez afebril nöbet geçiren ve nörogörüntülemesi yapılmış hastalardaki bulguları araştırmak olduğundan, hastaların tamamının nörogörüntülemesi vardı. Çalışmamızda intrakraniyal anormallikleri göstermede daha duyarlı olan MRG'nin her hastada çekilememiş olması bir kısıtlama olabilir. Çalışmamızın güçlü tarafı ise hastalarımızın büyük kısmının klinik takiplerinin olmasıdır.

Sonuç olarak, ilk kez afebril nöbet geçiren çocuklarda, nöbet açısından risk faktörünün ve anormal nörolojik muayenenin varlığında, nöbet sayısının birden fazla olması durumunda yapılan nörogörüntülemenin bilgilendirici olduğu sonucuna vardık. Kolay ulaşılabilen ve görüntüleme süresi kısa olan BT, intrakraniyal kanama, kitle gibi anında müdahale gerektiren anormallikleri göstermede olguların büyük kısmında yeterli gözükmemektedir. Ancak BT kadar kolay ulaşılamaması, küçük çocuklarda sedasyon gerektirmesi ve nispeten uzun tetkik süresine sahip olmasına rağmen MRG, uygun şartlarda çocuklarda tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Chen CY, Chang YJ, Wu HP. New-onset seizures in pediatric emergency. *Pediatr Neonatol* 2010;51:103-11.
2. Warden CR, Brownstein DR, Del Beccaro MA. Predictors of abnormal findings of computed tomography of the head in pediatric patients presenting with seizures. *Ann Emerg Med* 1997;29:518-23.
3. Sharma S, Rivello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 2003;111:1-5.
4. Garvey MA, Gaillard WD, Rusin JA, Ochsenschlager D, Weinstein S, Conry JA, et al. Emergency brain computed tomography in children with seizures: who is most likely to benefit? *J Pediatr* 1998;133:664-9.

5. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology* 2000;55:616-23.
6. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community based study. *Pediatrics* 2000;106:527-32.
7. Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2001;43:261-9.
8. Maytal J, Krauss JM, Novak G, Nagelberg J, Patel M. The role of brain computed tomography in evaluating children with new onset of seizures in the emergency department. *Epilepsia* 2000;41:950-4.
9. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. International League Against Epilepsy, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147-53.
10. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:1772-80.
11. Kalnin AJ, Fastenau PS, deGrauw TJ, Musick BS, Perkins SM, Johnson CS, et al. Magnetic resonance imaging findings in children with a first recognized seizure. *Pediatr Neurol* 2008;39:404-14.
12. Ghazala QS, Phyllis LH. Afebrile Pediatric Seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29:95-108.
13. Al-Shami R, Kair AM, Elseid M, Ibrahim K, Al-Ahmad A, Elsetouhy A, et al. Neuroimaging evaluation after the first afebrile seizure in children: a retrospective observational study. *Seizure* 2016;43:26-31.
14. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010;74:636-42.
15. Aprahamian N, Harper MB, Prabhu SP, Monuteaux MC, Sadiq Z, Torres A, et al. Pediatric first time non-febrile seizure with focal manifestations: is emergent imaging indicated? *Seizure* 2014;23:740-5.
16. McAbee GN, Barasch ES, Kurfist LA. Results of computed tomography in "neurologically normal" children after initial onset of seizures. *Pediatr Neurol* 1989;5:102-6.
17. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996;98:216-25.
18. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006 67:1542-50.
19. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:2-8.
20. Todd WL, Kara BJ, Kenneth AM, Lise EN, Tobias L, Sanjay PP, et al. Yield of Emergent Neuroimaging in Children with New-Onset Seizure and Status Epilepticus. *Seizure* 2016;35: 4-10.
21. Ferry PC. Pediatric neurodiagnostic tests: a modern perspective. *Pediatr Rev* 1992;13:248-55.
22. Vining EP, Freeman JM. Management of nonfebrile seizures. *Pediatr Rev* 1986;8:185-90.
23. Bautovich T, Numa A. Role of head computed tomography in the evaluation of children admitted to the paediatric intensive care unit with new-onset seizure. *Emerg Med Australas* 2012;24:313-20.

Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Olan Çocukların Karaciğer Tutulumları ve Genetik Özellikleri

The Liver Involvement and Genetics of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Children

Aysel ÜNLÜSOY AKSU, Sinan SARI, Ödül EĞRITAŞ GÜRKAN, Buket DALGIÇ

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



ÖZ

Amaç: Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATE), çocuklarda en sık görülen genetik karaciğer hastalığıdır. Çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu bulguları ile başvuran ve A1ATE tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları incelenerek hastalığın karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde A1ATE tanısı ile izlenen 18 yaş altındaki çocukların demografik, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve A1ATE genotipleri geriye dönük taranmıştır. Hastalar homozigot ZZ allele sahip olanlar (grup 1) ve diğer genotiplere sahip olanlar (grup 2) olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Haziran 1998-Haziran 2018 yılları arasında A1ATE tanısı alan 20 çocuktan; 18'ine fenotipik inceleme yapılmış olup, 7'si homozigot ZZ (%35), 7'si MZ (%35), biri MS, biri M_{Malton}, biri M_{duarte}, biri I allellerine sahiptir. Grup 1'de serum A1AT düzeyinin grup 2'ye göre daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0,016). Diğer klinik ve laboratuvar bulgularına bakıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. İzlemde hastalardan ikisine son dönem karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapılmıştır. Karaciğer nakli yapılan bir hasta MZ genotipine sahiptir, diğer hastaya genotiplendirme yapılamamıştır.

Sonuç: A1ATE çocuklarda karaciğer hastalığının önemli bir nedeni olsa da, bu mutasyonu taşıyan hastaların az bir kısmında ilerleyici karaciğer hastalığı gelişmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alfa-1 antitripsin, Çocuklar, Fenotip, Genotip, Karaciğer, SERPINA mutasyonu

ABSTRACT

Objective: Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is the most common genetic liver disorder in the children. We aimed to evaluate the clinical, laboratory and histopathological findings of the liver in children who referred for the liver dysfunction and diagnosed as AATD.

Material and Methods: The demographic, clinical, laboratory, histopathological findings and genotypes of the children, aged 0-18 years old and diagnosed as AATD in the department of Pediatric Gastroenterology, were evaluated retrospectively. The patients are divided into two groups as the patients who are homozygous for the ZZ allele (group 1) and the patients who have the other genotypes (group 2).

Results: The 20 children were diagnosed as AATD between June 1998 and June 2018. Phenotype or genotype tests were performed in 18 children; 7 children (35%) were homozygous for the ZZ allele, 7 children (35%) were heterozygous for the Z allele (MZ), a child was heterozygous for the S allele (MS), a child had M_{Malton} allele, a child has M_{duarte} allele, a child had I allele. Serum A1AT level in the group 1 was lower than the group 2 (p=0,016). The other clinical and laboratory findings were not statistically different between the two groups. In the follow-up, liver transplantation was performed in two patients for the end-stage liver disease; one of them is heterozygous for the Z allele (MZ) and the phenotype or genotype tests could not be done in the other patient.

Conclusion: Although AATD is an important cause of the liver disease in children, progressive liver disease develops in a small proportion of patients carrying the AATD mutation.

Key Words: Alpha-1 antitrypsin, Children, Phenotype, Genotype, Liver, SERPINA mutation

GİRİŞ

Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATE), İngiliz literatüründe çocuklarda en sık görülen genetik karaciğer hastalığı olarak bildirilmektedir. (1,2). İlk kez 1963 yılında tanımlanan A1ATE; en sık Kuzey Avrupa ülkelerinde görülmektedir (2). Günümüzde, dünyada çeşitli ırk ve etnik gruplarda sıklıkla bildirilmektedir (2). İnsidansı Kuzey Amerika ve Avrupa'da 1/3.8-13.4 arasında bildirilirken, Türkiye'de olgu serileri dışında insidansının belirlendiği bir yayın bulunmamaktadır (2). Dünya'da çocuklarda karaciğer naklinin en sık genetik nedeni A1ATE iken (1,2), Türkiye'de Wilson hastalığı ve progresif ailesel intrahepatik kolestazlar başlıca genetik nedenleri oluşturmaktadır (3,4).

A1AT nötrofil proteazları (elastaz, katepsin G, proteinaz 3) inhibe eden serin proteaz inhibitörüdür (1). Serpinler olarak adlandırılan serin-proteaz inhibitörleri ile yapısal ilişkilidir (5). Serin peptidaz inhibitör ailesi geni (SERPINA1), 14. kromozomda yer alır. A1AT varyantları asit pH'da agaroz elektroforez veya poliakrilamid ile plazma izoelektrik fokuslama yöntemi ile sınıflandırılır. Her bir fenotip; aminoasit değişikliklerine, izoelektrik fokuslamadaki geçiş hızlarına göre temel olarak M, S, Z, F olarak isimlendirilir (5). DNA dizi analizi ile de 100'den fazla allelik varyant tanımlanmıştır (1). Normal allel M'dir (M1, M2, M3). A1ATE'ne sahip olguların büyük çoğunluğu S ve Z allellere sahiptir (2). A1AT, çoğunlukla hepatositte sentezlenen bir akut faz sekretuar glikoproteinidir (2). Karaciğer dışında akciğer, bağırsak epitel hücrelerinde, nötrofil ve alveolar makrofajlarda da küçük bir kısmı üretilir (5). En önemli görevi akciğerde nötrofil kaynaklı elastazın neden olduğu ekstrasellüler matriks bozulmasını engellemektir (5). Yetersiz antiproteaz aktivitesine sahip A1ATE olan bireylerde mikroorganizmalar ve/veya diğer inflamatuvar uyaranlar ile nötrofil elastaz (proteaz) aktivitesi artarak akciğer dokusunun yıkımına neden olur (2). Sigara kullanımı da az miktarda olan A1AT'in oksidatif inaktivasyonuna neden olarak akciğer yıkımını artırır (1). Antiproteaz aktivitenin kaybı ile akciğerde amfizem, kronik bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi ve astıma neden olur (2,5). A1ATE olan çocuklarda, solunum fonksiyonlarında belirgin bozukluk saptanmamıştır (5).

A1ATE olan olgularda yanlış katlanan, anormal polimerize protein yapı hepatositlerde endoplazmik retikulumda birikerek karaciğer hastalığı oluşumuna neden olur (2). Karaciğer tutulumu hepatit, siroz, hepatokarsinom ve karaciğer yetmezliği olarak karşımıza çıkar (5). A1ATE olan tüm hastaların %10'unda siroz gelişirken, A1ATE olan çocukların %16.5'inde, yetişkinlerin %14.7'sinde karaciğer nakil gereksinimi olduğu saptanmıştır (6). Karaciğer tutulumu en sık homozigot ZZ allelinde görülür (1). Avrupa'daki homozigot ZZ allel sıklığı % 0.5-4 arasındadır (5). Heterozigot MZ alleli, karaciğer tutulumu açısından düşük risk taşımaktadır (7). Nadir olarak da A1ATE'de nekrotizan pannikülit ve anti nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit görülebilir (1,2).

Çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu bulguları ile başvuran ve A1ATE tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve histopatolojik

bulguları incelenerek hastalığın karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 18 yaş altında A1ATE tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, başvuru yaşları, başvuru yakınmaları, muayenede karaciğer ve dalak büyüklükleri, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik özellikleri, A1ATE fenotip ve genotipleri, izlem süreleri geriye dönük olarak, dosya ve elektronik hasta kayıtlarından taranmıştır. Hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve ölçülen serum A1AT düzeyleri kaydedilmiştir. Hastalar homozigot ZZ allele sahip olanlar (grup 1) ve diğer fenotiplere sahip olanlar (grup 2) olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir. Alfa 1 AT serum düzeyleri turbidimetrik yöntem ile ölçülmüştür; normal aralığı 90-200 mg/dl'dir.

İstatistiksel analizler, 'IBM SPSS for Windows version 21.0 Armonk, NY, ABD' paket programında yapılmıştır. Devamlı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Devamlı değişkenler Mann-Whitney U test, devamlı olmayan değişkenler Fisher exact test kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir. Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2018 yılı 484 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme bölümünde Haziran 1998-Haziran 2018 yılları arasında 20 hastaya A1ATE tanısı konulmuştur. Hastaların tanı yaşı ortalama 14.7±16.7 ay (1-66 ay, ortanca 11 ay) olup, 14 hasta (%70) erkektir. Hastaların 7'sinde homozigot ZZ (%35), 7'sinde MZ (%35), birinde MS, birinde M_{Malton}, birinde M_{duarte}, birinde I allelleri saptanmıştır. 2 hastaya klinik ve karaciğer histopatolojisi ile tanı konulmuştur, fenotip veya genotiplendirme yapılamamıştır. Homozigot ZZ alleli ve diğer allellere sahip hastaların demografik özellikleri, başvuru ve muayene bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Serum A1AT düzeyi, grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,016) (Tablo II). Transaminazlar, bilirübinler, gamma glutamil transferaz, alkalin fosfataz, albümin, protrombin zamanı, INR, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo II). Bir hastanın takibinde serum transaminazları normalin 3-4 katı olarak seyretmiş olup, diğer hastaların serum transaminazları normalin 1.5 katı artmış ya da normal aralıkta seyretmiştir. Transaminazları daha yüksek seyreden hastanın A1ATE açısından homozigot ZZ alleli olup, Alağille Sendromunun fenotipik bulguları görülse de moleküler incelemede JAG1 ve NOTCH2 genlerinde mutasyon saptanmamıştır.

Tablo I: Başvuruda grup 1 ve 2'nin demografik ve klinik bulguları.

	Grup 1	Grup 2	p
Başvuru yaşı, ay*	10 (3-30)	12 (1-66)	>0.05
Cinsiyet, erkek†	5 (71.4)	9 (69.2)	>0.05
Anne-baba arasında akrabalık†	2 (28.6)	5 (38.5)	>0.05
Başvuru bulguları			
Kolestaz†	3 (42.9)	6 (46.2)	>0.05
Asemptomatik transaminaz yüksekliği†	4 (57.1)	7 (53.8)	>0.05
Muayenede ikter†	1 (14.3)	2 (18.2)	>0.05
Muayenede hepatomegali†	5 (71.4)	8 (61.5)	>0.05
Muayenede splenomegali†	4 (57.1)	3 (23.1)	>0.05
İzlem süresi, ay*	68 (1-108)	6 (2-127)	>0.05

*Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir, †: n(%).

Tablo II. Hastalarımızın laboratuvar bulguları.

	Grup 1	Grup 2	p
AST, U/L	114 (68-148)	85 (34-343)	0.415
ALT, U/L	112 (71-236)	69 (19-147)	0.077
ALP, U/L	470 (139-1592)	209 (33-1031)	0.696
GGT, U/L	60 (13-2160)	37 (10-394)	0.770
Total bilirübin, mg/dl	0.5 (0.2-10.7)	0.7 (0.1-9.9)	0.733
Direkt bilirübin, mg/dl	0.2 (0.02-7.9)	0.2 (0.01-3.6)	0.807
Albümin, g/dl	4.6 (3.3-5.1)	4.2 (3.2-4.7)	0.383
PT, sn	12.6 (12.2-13.6)	12 (10.9-20.9)	0.283
INR	1.1 (0.9-1.2)	1 (0.9-1.7)	0.086
Hb, g/dl	11.3 (6.8-14.6)	11.9 (10.9-19.9)	0.339
Lökosit, x10³/µl	12.3 (9.1-22.7)	10.5 (7.7-18.1)	0.421
Trombosit, x10³/µl	302 (220-571)	385 (106-665)	0.421
A1AT, mg/dl (N:90-200)	34 (27-66)	75 (22-91)	0.016

AST: aspartat aminotransferaz; **ALT:** alanin aminotransferaz; **ALP:** alkalen fosfat; **GGT:** gamma glutamil transferaz; **PT:** protrombin zamanı; **INR:** international normalized ratio, **A1AT:** alfa-1 antitripsin.

Karaciğer biyopsisi yapılan 8 hastada orta-ağır fibrozis ve bu hastalardan 6'sında diastaz dirençli periyodik asid-schiff ile boyanan globüller görülmüştür. Alagille Sendromu fenotipini taşıyan hasta ve MZ alleleline sahip hastada bu globüller izlenmemiştir. Bu hastalardan 2'sinde portal hipertansiyon bulguları da olup, izleminde karaciğer nakli yapılmıştır. Bu hastalardan MZ alleleline sahip olana 5 yaşında; histopatoloji ile tanı konulmuş olup fenotiplendirme çalışılmayan hastaya 15 yaşında karaciğer nakli yapılmıştır. Diğer 6 hastanın ortanca 8.75 yıllık (2.5-14.5 yıl) izleminde portal hipertansiyon bulguları izlenmemiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan 5'i homozigot Z alleleline, biri MZ alleleline sahiptir. Diğer iki hasta histopatoloji ile tanı alan, fenotiplendirme yapılamayan hastalardır. Karaciğer nakli yapılan 2 hasta dışında, ortanca 3.25 yıl (0.5-14.5) izlenen olgularımızın hepsine takip süresince ursodeoksikolik asit verilmiştir.

TARTIŞMA

A1ATE prevalansı yüksek olmasına rağmen, hastalığa sahip olanların %10'unundan daha azının tanı aldığı düşünülmektedir (5). Nedeni belirlenemeyen karaciğer hastalığı ve ailede A1ATE yönünden karaciğer hastalığı olanlarda; tedaviye yanıtız astım ve KOAH hastaları taranmalıdır (5). Uzamış sarılık ve kolestaz A1ATE'nin ilk 3 ayda görülen en sık başvuru bulgusudur (1). Biliyer atrezide olduğu gibi akolik dışı görülebilir. Konjuge bilirübin düzeyleri ve transaminazlar hafif-orta derecede yükselir. Kolestaz bulguları 8 aya kadar uzayabilir (5). Hastalarımız, kolestaz ya da tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği nedeni araştırılırken A1AT düşüklüğü saptanarak, A1ATE tanısı almışlardır. Çalışmamızda 11 hasta (%55) tesadüfen saptanmış transaminaz yüksekliği ile, 9 hasta (%45) kolestaz bulguları ile başvurmuştur. Hastalarımızdan 3'ü (%15), 2 ay ve altında sarılık yakınması ile başvurmuş olup, 2'sinde akolik dışı

görülmüştür. Başvuru yakınmalarının hem homozigot ZZ allele sahip hem de diğer allellere sahip olgularda benzer oranlarda olduğu bulunmuştur. Homozigot Z allele sahip olgularda organomegali sıklığının diğer allellere sahip hastalara göre daha yüksek oranlarda olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

A1ATE tanısının ilk basamağını A1AT serum düzeyinin ölçülmesi oluşturmaktadır. Akut faz reaktanı olması nedeni ile sistemik inflamasyon ve oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gibi serum östrojen düzeylerinin arttığı durumlarda serumda A1AT düzeylerinin 3-5 kat artabileceği bilinmektedir (5,8). Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür (1). Birçok vücut sıvısında bulunur, birçok dokuya da geçer (1). Alt solunum yollarından alınan sıvı örneğinde, serumdaki konsantrasyonuna eşit miktarlarda bulunmaktadır (1). Protein kaybettiren enteropatilerde artmış enterosit yenilenme siklusu nedeniyle dışkı düzeyleri artar (1). Normal laboratuvar aralığının, alt sınırının %50'sinden daha düşük düzeylerin tanısız olduğu kabul edilse de (5); duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan normal serum düzeyleri A1ATE tanısını dışlatmamaktadır. (5). Homozigot Z alleli taşıyanlarda normal A1AT'in %10-15'i, heterozigot MZ alleli taşıyanlarda ise %50'si hepatositlerden dolaşıma salgılanır (5). Serimizde de homozigot Z allele sahip olguların serum A1AT düzeyinin diğer gruba göre daha düşük saptanmış olması bu durumu desteklemektedir. Hastalarımızdan 3'ünde A1AT düzeyi laboratuvarımıza göre normal aralığın alt sınırına yakın düzeyde (86-92 mg/dl) ölçülmüş olup, bu hastalardan 2'sinde MZ, bir hastada MS alleli saptanmıştır. Serum A1AT düzeyinin normal değeri 150 mg/dl olarak alındığında; heterozigot MZ alleli olan olgularımızın normalin %46.6'sı, homozigot Z alleli olanların %27.6'sı kadar serum A1AT düzeylerine sahip olduğu görülmektedir.

Fenotipleme analizinde izoelektrik odaklama yöntemi ile anormal A1AT proteinleri ayrıştırılır. Sık görülen Z ve S mutasyonları ayırt edilebilir. Homozigot disfonksiyonel veya heterozigot disfonksiyonel ve null allellerde ise, sadece fonksiyon bozukluğu olması nedeni ile fenotipleme kullanılmaz (5). Karaciğer tutulumu ile izlediğimiz A1ATE olan çocuk hastalarımızda %35 oranında homozigot Z alleli, %35 oranında heterozigot MZ alleli, %15 oranında diğer alleller saptanmıştır. İki hastaya karaciğer histopatolojisi ve klinik bulgularla tanı konmuştur. Homozigot Z alleli, karaciğer hastalığı için bir risk faktörü olmasına rağmen, bu mutasyona sahip hastaların sadece %50'sinde karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve %10-20'sinde klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı görüldüğü bildirilmiştir (5,9). 18 yaşından önce hastaların %5'inde siroz veya son dönem karaciğer hastalığı görülmektedir (5).

Heterozigot Z alleli, genotip MZ allelinin karaciğer hastalığı açısından risk faktörü olduğu tartışmalıdır (10). Heterozigot MZ alleli taşımanın, çocuklarda karaciğer hastalığına yol açtığına dair kanıt yoktur (1). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da homozigot Z alleli olanların çoğunda kronik karaciğer hastalığı görülmüş, heterozigot MZ allelinde ise izlemde normale dönen

asemptomatik transaminaz yüksekliği görülmüştür (11). Çalışmamızda 7 hasta heterozigot MZ allele sahip olup, sadece bir tanesine karaciğer nakli yapılmıştır. Diğer hastalarda asemptomatik transaminaz yüksekliği görülmüştür. Erişkin siroz hastalarında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, homozigot Z allelinin siroz ile ilişkili, ancak heterozigot Z allellerinin (MZ ve SZ gibi) ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (10). Erişkinlerde ise kriptojenik siroz ve karaciğer nakli olan hastalarda heterozigot A1ATE hastalarının prevalansının yüksek bulunduğu bildirilmektedir (12). Homozigot SS alleli ile hepatositlerden dolaşıma, normal A1AT'in %52'si, heterozigot SZ alleli ile normal A1AT'in %32'si, heterozigot MS alleli ile %75'i salgılanır (5). Heterozigot ZS alleli olan çocuklarda ZZ benzeri karaciğer hasarı tanımlanmıştır (1). S mutant proteini karaciğerde birikir ancak, Z mutant proteini ile birlikte olmadığı sürece intrahepatik toksik polimerler oluşmaz (7). Bu nedenle homozigot SS allelinde karaciğer tutulumu olmaz iken heterozigot SZ allelinde görülebilir (7). Hastalarımızdan birinde MS alleli saptanmış olup, 15 günlük iken transaminaz yüksekliği ile başvurmuştur, A1AT düzeyi normal aralığın alt sınırına yakın 86 mg/dl ölçülmüştür (normal aralık: 90-200). Hastanın serum transaminaz düzeyleri 2 ay sonra normal aralıkta saptanmıştır. Hasta 4 yıldır izlenmekte olup serum transaminaz düzeyleri normal aralıkta seyretmiştir. M_{Malton} , M_{Duarte} , W, FZ, King's gibi birçok allelik A1AT varyantında karaciğer hastalığı tanımlanmıştır (1). Hastalarımızdan birinde M_{Malton} , birinde M_{Duarte} , birinde I alleli saptanmıştır. M_{Duarte} alleli olan hasta hipoglisemi ve laktik asidoz bulguları ile birlikte genetik olarak glikojen depo hastalığı tip 0 tanısı almış olup serum transaminaz düzeyleri normal aralıktadır. M_{Malton} alleli olan hastanın serum transaminaz düzeyleri 1-1.5 kat yüksek seyretmektedir. I alleli olan hastanın serum transaminaz düzeyleri normal aralıkta seyretmektedir.

Null alleller ile plazmada A1AT saptanmaz, Pi yerine Q0 olarak belirtilir (5). İki null allel ya da bir null, bir eksiklik alleli olduğunda premature amfizem görülür (1). Bu alleller nadir görülürler, beyaz ırkta %0.1'in altında görülmektedir; protein salgılanmaz, polimerik yapı da oluşmaz, akciğer bulguları ağır seyirlidir (5). Disfonksiyonel AAT varyantlarında protein fonksiyonu değişmiştir, plazmada normal miktarlarda A1AT sentezlenir. A1AT fonksiyonel olarak aktif olup, spesifik olarak elastaz inhibitor kapasitesinde de düşüklük olabilir (1).

Karaciğer tutulumu olan A1ATE olgularında karaciğer tutulumunun özgül bir tedavisi yoktur (1). Kanıt düzeyi yeterli olmasa da ursodeoksikolik asit ve kolşisin tedavide önerilen ilaçlardır (1). Bizim hastalarımızın hepsinde ursodeoksikolik asit kullanılmıştır. Karaciğer yetmezliği ve ilerleyici karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda karaciğer nakli yapılmakta olup, 5 yıllık yaşam beklenti oranı %92'dir (1). Tedavide amaç, A1AT'in hepatositte polimerizasyonunu engellemek ve sonrasında gen tedavisi olmalıdır. Ağır akciğer hasarı oluşmadan karaciğer nakli de tedavi seçenekleri arasındadır (5). Serumda düşük A1AT düzeylerinin karaciğer hasarı ile ilişkisi olmadığı için protein replasman tedavisi karaciğer hastaları için önerilmez (1). Polimerizasyonu engellemek, katlanma hatasını düzeltmek için

şaperonlara benzer (kimyasal şaperonlar) gliserol, trimetilamin N-oksit ve üre siklus defektlerinde kullanılan 4-fenilbütirik asit (PBA), suberoilanolid hidroksumik asit (SAHA); karaciğerdeki A1AT yükünü azalttığı ve fibrozisi azalttığı gösterilen karbamazepin; anormal katlanmış A1AT üretimini azalttığı gösterilen RNAi (C. elegans modeli) bazlı terapötikler (trisiklik antidepresanlara yapısal benzeyen ilaçlar ve fenotiazin grubu ilaçlar) ile ilgili bir çok deneysel çalışmalar yapılmaktadır (1,5,13). Gen ve kök hücre tedavileri ve hepatosit nakli de etkin tedavi seçenekleridir (5).

A1ATE çocuklarda karaciğer hastalığının önemli bir nedeni olsa da bu mutasyonu taşıyan hastaların az bir kısmında ilerleyici karaciğer hastalığı gelişmektedir. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan bu çalışmada literatüre benzer şekilde homozigot Z alleli varlığının daha düşük serum A1AT düzeyleri ve daha şiddetli karaciğer tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. A1ATE diğer ülkelerde sık görülen bir genetik hastalık olmasına rağmen, akraba evliliği sıklığının oldukça yüksek olduğu ülkemizde diğer genetik karaciğer hastalıklarına göre daha nadir görüldüğü düşünülmektedir. Allel sıklığı, klinik bulguları ve seyri değerlendirilebilir için ülkemizden A1ATE ile ilgili çok merkezli daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

KAYNAKLAR

1. Perlmutter DH. Genetic and Metabolic Disorders, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. in: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease 6th ed. North Carolina: People's Medical Publishing House-USA 2018:3825-87.
2. de Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. Environ Health Perspect 2003;111:1851-4.
3. Basturk A, Yılmaz A, Sayar E, Dinçhan A, Aliosmanoğlu İ, Erbiş H et al. Pediatric Liver Transplantation: Our Experiences. Eurasian J Med 2016;48:209-12.
4. Moray G, Tezcaner T, Akdur A, Özçay F, Sezgin A, Kırnap M, et al. Results of pediatric liver transplant: a single-center experience. Exp Clin Transplant 2015 Apr;13 Suppl 1:59-63.
5. Hazari YM, Bashir A, Habib M, Bashir S, Habib H, Qasim MA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. Mutat Res 2017;773:14-25.
6. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:877-85.
7. Teckman J. Author's response. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:e38
8. Abboud RT, Nelson TN, Jung B, Mattman A. Alpha1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview. Appl Clin Genet 2011 Mar 31;4:55-65.
9. Bjursell M, Porritt MJ, Ericson E, Taheri-Ghahfarokhi A1, Clausen M1, Magnusson L. Therapeutic Genome Editing With CRISPR/Cas9 in a Humanized Mouse Model Ameliorates α 1-antitrypsin Deficiency Phenotype. EBioMedicine 2018;29:104-11.
10. Schaefer B, Mandorfer M, Viveiros A, Finkenstedt A, Ferenci P, Schneeberger S, et al. Heterozygosity for the alpha-1-antitrypsin Z allele in cirrhosis is associated with more advanced disease. Liver Transpl 2018;24:744-51.
11. Comba A, Demirbaş F, Çaltepe G, Eren E, Kalayci AG. Retrospective analysis of children with α -1 antitrypsin deficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:774-8.
12. Cacciottolo TM, Gelson WT, Maguire G, Davies SE, Griffiths WJ. Pi*Z heterozygous alpha-1 antitrypsin states accelerate parenchymal but not biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:412-7.
13. Turner AM, Stolk J, Bals R, Lickliter JD, Hamilton J, Christianson DR, et al. Hepatic-targeted RNAinterference provides robust and persistent knockdown of alpha-1 antitrypsin levels in ZZ patients. J Hepatol 2018;69:378-84.

Ebeveynlerin HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Yaklaşımları

Parents' Knowledge and Attitudes About HPV Vaccination

Esmâ ALTINEL AÇOĞLU, Melahat Melek OĞUZ, Saliha ŞENEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Human Papilloma Virüs (HPV) serviks kanserinin en sık nedenidir. Serviks kanserini ve HPV ilişkili diğer hastalıkları önlemede aşılama birincil olarak etkili yöntemdir. Bu çalışmanın amacı ebeveynlerin HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri ve yaklaşımlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı olan bu çalışma Aralık 2018-Ocak 2019 tarihlerinde 9-18 yaş arası kız çocuğuna sahip 203 ebeveyn üzerinde yapılmıştır. Ebeveynlerin demografik verileri, HPV hakkındaki bilgileri ve HPV aşılmasına ilişkin tutumlarını içeren anketler değerlendirildi.

Bulgular: 203 ebeveynin (% 80 anne ve % 20 baba) yaş ortalaması 39.1 ± 6.1'di. Ebeveynlerin %70'i HPV aşısını duymamıştı ve % 67'si rahim ağzı kanserinin önlenilebilir bir hastalık olduğunu bilmiyordu. Ebeveynlerin % 62'si bilgilendirme sonrasında kızlarına HPV aşısını yaptırmayı kabul etti. Aşının fiyatı ve doz sayısı hakkında bilgilendirme sonrasında, ebeveynlerin % 24'ü 'Aşı devlet tarafından ücretsiz karşılansa dahi yaptırmam' şeklinde cevap verdi. En önemli nedenleri aşı hakkında yeterli bilgiye sahip olmamalarıydı (% 69).

Sonuç: Çoğu ebeveyn HPV aşısını bilmemektedir ve bilgilendirme sonrası çocuklarına aşı yaptırmayı kabul etmektedir. Bununla birlikte bazı ebeveynler, ücretsiz karşılanmış olsa dahi çocuklarına aşı yaptırmayı düşünmemektedir. Ailelerin bu konuda daha fazla aydınlatılması için sağlık çalışanlarına büyük görev düşmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ebeveyn, HPV aşısı, Rahim ağzı kanseri

ABSTRACT

Objective: Human Papilloma Virus (HPV) is the most common cause of cervical cancer. Vaccination is in an effective primary prevention for cervical cancer and other HPV-related diseases. The objective of this study is to examine parents' level of knowledge and attitudes about HPV vaccines.

Material and Methods: This descriptive study was performed during December 2018 - January 2019 with 203 parents of 9-18-year-old daughters. The questionnaires consisted of demographic variables, general knowledge of HPV, and parental attitudes regarding HPV vaccination were evaluated.

Results: The mean age of the 203 parents (80% mother and 20% father) was 39.1±6.1 years. Of the parents, 70% had not heard about HPV vaccine and 67% had not known that cervical cancer is a preventable disease. 62% of parents accepted to perform HPV vaccination for their daughter after informing. After informing about the price of the vaccine and the number of doses, 24% of parents replied 'I would not accept the vaccine even if it was provided free by the state'. Their most important reason was not having enough information about the vaccine (69%).

Conclusion: Most parents do not know anything about the HPV vaccine and they accept to vaccinate their children after having information about HPV vaccination. However, some parents reported that they would not allow their children to be vaccinated even if it was free of charge.

Health care workers have an important role to make families be aware of this issue.

Key Words: Cervical cancer, HPV vaccine, Parents

GİRİŞ

Serviks kanseri dünya genelinde en sık görülen jinekolojik kanserler arasında dördüncü sırada yer almaktadır (1). En önemli risk faktörleri Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonları, erken yaşta (<16 yaş) cinsel ilişkinin başlaması, çok eşlilik, genital siğil hikayesi, Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitifliği, aktif veya pasif sigara içiciliğidir. 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır (2). Serviks kanserli hastaların %99'dan fazlası onkogenik HPV genotiplerinden en az birini taşımaktadır (3). HPV 16 ve 18 dünya genelinde tüm serviks kanserlerinin yaklaşık %70'inden sorumludur (2). HPV 6 ve 11 ise genital siğillerin yaklaşık %90'ından sorumlu serotiplerdir (4).

Ülkemizde bivalent (HPV 16 ve 18) ve kuadriplant (HPV 6,11,16,18) olmak üzere iki çeşit HPV aşısı bulunmaktadır. HPV aşılarının en sık onkogenik olan tiplere karşı %95 etkili olduğu, cinsel aktivite başlamadan önce yapıldığında ise kanser öncülü lezyonlara ve persistan enfeksiyonlara karşı %100 koruyucu olduğu saptanmıştır (5,6). Dünya Sağlık Örgütü tarafından her iki aşının da yeterli etkinliği gösterebilmesi için üç doz uygulanması önerilmektedir (6). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The Food and Drug Administration: FDA) HPV aşılarının her iki cinsiyette 9-26 yaş arası yapılmasını onaylamıştır (7).

HPV aşısı Amerika, Avustralya ve çoğu Avrupa ülkesinde ulusal aşı programına girmiştir (8-10). Ülkemizde HPV aşısı Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Programı kapsamında değildir ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından karşılanmamaktadır. Aşının yaptırılma oranlarını etkileyecek en önemli faktörler ebeveynlerin bu konudaki bilgi, düşünce ve gelir düzeyleri olabilir. Bunun yanı sıra özellikle son yıllarda ülkemizde ulusal aşı programındaki aşılarda dahil olmak üzere ebeveynler arasında aşı karşıtlığı giderek artmaktadır (11). Bu çalışmada hastanemize başvuran 9-18 yaş arası kız çocuğuna sahip ebeveynlerin HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri ve aşığı çocuklarına yaptırma konusundaki yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada çocuk polikliniklerine Aralık 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran, 9-18 yaş arası kız çocuğuna sahip 203 ebeveyn sosyodemografik özellikleri, HPV aşısı ile ilgili bilgi düzeyleri ve kısa bilgilendirme sonrası aşığı yaptırmama konusundaki yaklaşımlarını içeren anket formu yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulandı. Sağlık çalışanı olan ebeveynler HPV aşısı ile ilgili bilgi sahibi olabilecekleri düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. HPV aşısı ve rahim ağzı kanserinin aşı ile önlenilebilir bir hastalık olduğuna dair bilgi düzeyleri 'Evet-hayır' şeklinde, ebeveynlerin eğitim durumu, aylık gelir düzeyleri ve bilgilendirme sonrası aşığı yaptırmama konusundaki yaklaşımlarını içeren sorular çoktan seçmeli olarak soruldu. Ülkemizde iki çeşit HPV aşısı bulunduğu, 6 ay içerisinde üç doz uygulanması gerektiği ve ücreti konusunda bilgilendirme yaptıktan sonra 'Aşı devlet

tarafından ücretsiz karşılanırsa dahi yaptırmam' cevabını verenler için bunun nedeni açık uçlu olarak soruldu. Anket formu Ek-1'de gösterilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Science, Inc.; Chicago, IL, ABD) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Araştırma öncesinde Etik Kurul onayı alındı. Katılımcılara öncesinde çalışma konusunda bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 162'si anne, 41'i baba olmak üzere toplam 203 ebeveyn katıldı. Ebeveynlerin yaş ortalaması 39.1±6.1 yıl (25-64)'di. Ebeveynlerin %5.9'u okur yazar değil, %31.5'i ilköğretim, %23.6'sı ortaokul, %26.6'sı lise ve %12.3'ü üniversite mezunuydu. Aylık gelir düzeyleri %11.3'ünde asgari ücretten az, %39.9'unda asgari ücret, %36.9'unda 2.000-4.000 lira, 11.8'inde >4.000 ₺'di. 'HPV aşısını duydunuz mu?' sorusuna %70 hayır, 'Rahim ağzı kanserinin aşı ile önlenilebilir bir hastalık olduğunu biliyor musunuz?' sorusuna %67 hayır cevabı verildi. Kısa bilgilendirme sonrası ebeveynlerin %62'si kızlarına HPV aşısı yaptırmayı düşündüklerini bildirdiler. Aşının ücretli olduğu, fiyatı ve doz sayısı ile ilgili bilgi verdikten sonra %51.7'si 'Aşı devlet tarafından ücretsiz karşılanırsa yaptırdım', %16.3'ü 'Her koşulda yaptırdım', %7.9'u 'Fiyatı 100 ₺ altında olsaydı yaptırdım', %24.1'i ise 'Devlet tarafından ücretsiz karşılanırsa dahi yaptırmam' cevabını verdi. Anne ve babaların anket sorularına vermiş oldukları cevaplar Tablo I'de gösterilmiştir. 'Devlet tarafından ücretsiz karşılanırsa dahi yaptırmam' cevabını verenlerin en önemli nedeni %69 (n=34) oranla aşı hakkında yeterli bilgiye sahip olmamalarıydı. Bunu %6 (n=3) aşığı yan etki korkusu izlerken diğer nedenler HPV aşısının gerekli olmadığı düşüncesi, çocuğun yaşının aşı için küçük olması, kısırlık yapabileceği, hormonları etkileyebileceği, felç veya ölümle sonuçlanabileceği, alerji riski, çocuğun aşından korkması, önleyici de olsa belirti yokken virüs verilmesinin istenmemesi, aşılarda laboratuvar ortamında hazırlanmasının endişe verici olduğunun düşünülmesiydi (Tablo I). Çocuklarına HPV aşısı yaptırmayı düşünmeyen ebeveynlere ait özellikler ise Tablo II'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Serviks kanseri erken tanı konulabilir ve aşı ile önlenilebilir hastalıklar arasında yer almaktadır. HPV enfeksiyonları serviks ve anal kanserlerin tamamına yakınına neden olurken, vulva, vajen ve orofarenks kanserlerinin yaklaşık %70'inden, penil kanserlerin ise %60'ından sorumlu tutulmaktadır (12). Ülkemizde, evlilik öncesi cinsel ilişki deneyiminin geçmiş yıllara göre artış göstermesi, cinsel sağlık ve üreme sağlığına ilişkin

Tablo I: Ebeveynlerin demografik özellikleri ve HPV aşısı hakkındaki düşünceleri.

	Anne (n:162)	Baba (n:41)
Ortalama yaş	38.2±5.7 (25-64)	42.6±6.2 (32-59)
Eğitim durumu:		
Okur yazar değil	12 (%7.4)	-
İlkokul	51(%31.5)	13 (%31.7)
Ortaokul	34 (%47)	14 (%34.1)
Lise	47 (%29)	7 (%17.1)
Üniversite	18 (%11)	7 (%17.1)
Aylık gelir düzeyi:		
Asgari ücretten az	20 (%12.3)	3 (%7.3)
Asgari ücret	67 (%41.4)	14 (%34.1)
2.000-4.000 ₺	57 (%35.2)	18 (%43.9)
>4.000 ₺	18 (%11.1)	6 (%14.6)
Çalışıyor	38(%23.4)	32 (%78)
Çalışmıyor	124 (76.5)	9 (%22)
HPV aşısını duydunuz mu?		
Evet	50 (%30.9)	9 (%22)
Hayır	112 (%69.1)	32 (%78)
Soru 8*		
Evet	56 (%34.6)	11 (%26.8)
Hayır	106 (%65.4)	30 (%73.2)
Soru 9*		
Evet	100 (%61.7)	26 (%63.4)
Hayır	62 (%38.3)	15 (%36.6)
Soru 10*		
a) Aşı devlet tarafından ücretsiz karşılsaydı yaptırmayı düşünürdüm	82 (%50.6)	23 (%56.1)
b) Her koşulda yaptırım	26 (%16)	7 (%17.1)
c) Fiyatı 100 ₺ altında olsaydı yaptırımdım	14 (%8.6)	2 (%4.9)
d) Devlet tarafından ücretsiz karşılsansa dahi yaptırmam	40 (%24.7)	9 (%22)
Soru 11*	(n:40)	(n:9)
Aşı hakkında yeterli bilgim yok	28	6
Yan etki korkusu	3	0
Gerekli olmadığı düşüncesi	2	0
Kısırlık endişesi	1	0
Felç, ölüm korkusu	1	0
Hormonlarını etkileyebilir	1	0
Allerji riski	1	0
Yaşı küçük, ileride kendi bilgisiyle karar vermeli	1	0
Kızım aşından korkar	1	0
Belirti yokken önleyici de olsa virüs verilmesini istemem	1	0
Aşıya güvenim yok	0	1
Yaşı küçük	0	1
Aşıların laboratuvar ortamında hazırlanması beni endişelendiriyor	0	1

* Ek-1 sorular.

Tablo II: HPV aşısı için 'Devlet tarafından ücretsiz karşılsansa dahi yaptırmam' cevabını veren ebeveynlerin özellikleri.

	n:49
Ortalama yaş	38.1±4.5 (28-53)
Eğitim durumu:	
Okur yazar değil	5 (%10.2)
İlkokul	17 (%34.7)
Ortaokul	12 (%24.5)
Lise	12 (%24.5)
Üniversite	3 (%6.1)
Aylık gelir düzeyi:	
Asgari ücretten az	4 (%8.2)
Asgari ücret	19 (%8.8)
2.000-4.000 ₺	19 (%38.8)
>4.000 ₺	7 (%14.3)
HPV aşısını duydunuz mu?	
Evet	9 (%18.4)
Hayır	40 (%81.6)
Rahim ağzı kanserinin aşı ile önenebilir bir hastalık olduğunu biliyor musunuz?	
Evet	13 (%26.5)
Hayır	36 (%73.5)

gençlerin yeterli bilgiye sahip olmamaları HPV enfeksiyonlarının toplumda yayılması açısından önemli risk faktörleridir. (13). HPV enfeksiyonlarını ve neden olabileceği kanserleri önlemek açısından aşının özellikle cinsel aktivite başlamadan önce uygulanması en iyi ve etkin yöntem olarak görülmektedir (6).

Tayland servikal kanserin en sık görüldüğü ve HPV aşısının ulusal aşı programına girmediği ülkeler arasındadır. Grandahl ve ark.'nın (14) Tayland'da yaptığı çalışmada ebeveynlerin HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri ve inanışları ile aşının kabul edilebilirliği arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Kız çocuklarına HPV aşısının yapılmasını Endonezya'daki ebeveynler %96 gibi yüksek oranda kabul ederken Amerika'da bu oran %75 olarak bulunmuştur (15,16). Brezilya'da ebeveynlerin 18 yaş ve altındaki kız çocuklarına %92, erkek çocuklarına ise %86 oranında HPV aşısını yaptırmayı kabul ettikleri görülmüştür (17). Ülkemizde HPV aşısının henüz ulusal aşı programına girmemesi nedeniyle ebeveynlerin aşı hakkındaki bilgi ve düşünceleri aşının yapılabilirliği açısından önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda ebeveynlerin %70'i HPV aşısını duymadığını, %67'si ise rahim ağzı kanserinin aşı ile önenebilir bir hastalık olduğunu bilmediklerini belirtmişlerdir. Kısa bilgilendirme sonrası %62'si çocuklarına aşı yaptırmayı düşünmüşlerdir. Bu durum ailelerin HPV aşısı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıklarını ve aşılama oranlarını arttırabilmek amacıyla ebeveynlerin bu konuda bilgilendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Ülkemizde HPV aşısı aileler tarafından ücret karşılığında eczanelerden alınarak uygulanabilmektedir. Çalışmamızda aşının ücretli olduğu, fiyatı ve doz sayısı ile ilgili bilgi verdikten sonra

ebeveynlerin %52'si devlet tarafından ücretsiz karşılandığında yaptırabileceğini, %8'i ise fiyatı 100₺ altında olsaydı yaptırabileceğini bildirmiştir. Bu durum hastanemizin özellikle toplumun sosyokültürel ve gelir düzeyi düşük kesimine hizmet vermesi ile ilişkili olabilir. Gelir düzeyi daha yüksek ebeveynleri içerecek çalışmalarda sonuçlar daha farklı olabilecektir.

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde rutin aşılarda dahil olmak üzere aşı karşıtı olan ebeveyn sayısı giderek artmaktadır (11,18). Lobao ve ark.(17) çalışmasında HPV aşısını reddeden ebeveynler neden olarak HPV aşısını güvenli bulmadıklarını, ağır reaksiyonlara ve yan etkiye neden olabileceğini, 9-13 yaş arası kız çocuklarının aşı için küçük olduğunu ve HPV aşısının kız çocuklarında daha erken yaşta cinsel aktiviteye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kız çocuklarına yapılmasını kabul eden fakat erkek çocuklarına yapılmasını reddedenlerin ileri sürdüğü en önemli sebep ise aşının erkeklere yapılmasının önerilmediği bilgisine sahip olmalarıydı. Çalışmamıza katılanların %51'inin gelir düzeyi asgari ücret ve altında olması nedeniyle aşı ücretinin devlet tarafından karşılanması aşının kabul edilebilirliğini arttırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte 203 ebeveynin %24'ü (40 anne, 9 baba) HPV aşısının devlet tarafından ücretsiz karşılanırsa dahi çocuklarına yaptırmayı düşünmediklerini ifade etmişlerdir. Çocuklarına aşı yaptırmak istemeyen ebeveynlerde en önemli karşıtık nedeni yaklaşık %70 sıklıkta (34/49) aşı hakkında detaylı bilgiye sahip olmamaları olarak saptandı (Tablo 1). Kanada'da yapılan bir çalışmada ebeveynlerin %88'i kız çocuklarına HPV aşısını yaptırmayı kabul etmişlerdir. Aşığı kabul eden ve reddeden ebeveynlerin eğitim düzeyleri ile aşının kabul edilebilirliği arasında ilişki saptanmamıştır (10). Çalışmamızda ebeveynlerin %12'sini, aşığı reddedenlerin ise %3'ünü üniversite mezunlarının oluşturması ve neden olarak aşı hakkında detaylı bilgiye sahip olmadıklarını belirtmeleri aşının yapılabilirliği konusunda eğitim düzeyinden çok aşı hakkındaki bilgi düzeylerinin daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız ebeveynlerin HPV aşısı ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadıklarını ve bilgilendirme ile çoğunun çocuklarına aşı yaptırmayı düşündüklerini göstermektedir. Aşının ücretli alınarak yaptırılabilmesi aşının uygulanabilirliğini etkilemektedir. Bununla birlikte bazı ebeveynler devlet tarafından ücretsiz karşılanmış olsa dahi çocuklarına aşı yaptırmayı düşünmemektedir. Ailelerin bu konuda aydınlatılmaları için sağlık çalışanlarına büyük görev düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2014.
2. Wang Y-Q, Lu J-L, Liang Y-R, Li Q-S. Suppressing effects of egcg on cervical cancer. *Molecules* 2018;23:2334. doi: 10.3390/molecules23092334.
3. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer* 2010;10:550-60.
4. Azevedo J, Pista A, Lisboa C, Santo I, Azevedo L, Cunha M, et al. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal-The HERCOLES study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1342-8.
5. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22:361-73.
6. LaMontagne DS, Bloem PJ, Brotherton JM, Gallagher KE, Badiane O, Ndiaye C. Progress in HPV vaccination in low-and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138:7-14.
7. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 014;63(RR-05):1-30.
8. Karafillakis E, Simas C, Jarrett C, Verger P, Peretti-Watel P, Dib F, et al. HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. *Hum Vaccin Immunother* 2019 Jan 11. doi: 10.1080/21645515.2018.1564436.
9. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JM. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev med* 2011;53:29-35.
10. Krawczyk A, Knäuper B, Gilca V, Dubé E, Perez S, Joyal-Desmarais K, et al. Parents' decision-making about the human papillomavirus vaccine for their daughters: I. Quantitative results. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:322-9.
11. Bozkurt HB. Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Kafkas J Med Sci* 2018;8:71-6.
12. Viens LJ. Human papillomavirus-associated cancers—United States, 2008–2012. *MMWR Morb and Mortal wkly Rep* 2016;65:661-6.
13. Aslan E, Bektaş H, Başgöl Ş, Demir S, Vural P. Üniversite öğrencilerinin cinsel sağlık konusundaki bilgi düzeyleri ve davranışları. *STED* 2014;23:174-82.
14. Grandahl M, Paek SC, Grisurapong S, Sherer P, Tydén T, Lundberg P. Parents' knowledge, beliefs, and acceptance of the HPV vaccination in relation to their socio-demographics and religious beliefs: A cross-sectional study in Thailand. *PloS One* 2018;13:e0193054.
15. Jaspers L, Budiningsih S, Wolterbeek R, Henderson F, Peters A. Parental acceptance of human papillomavirus (HPV) vaccination in Indonesia: a cross-sectional study. *Vaccine* 2011;29:7785-93.
16. Constantine NA, Jerman P. Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis. *J Adolesc Health* 2007;40:108-15.
17. Lobao WM, Duarte FG, Burns JD, Santos CAdST, de Almeida MCC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PloS One* 2018;13:e0206726.
18. Salmon DA, Sotir MJ, Pan WK, Berg JL, Omer SB, Stokley S, et al. Parental vaccine refusal in Wisconsin: a case-control study. *WMJ* 2009;108:17-23.

EK 1: HPV aşısı hakkında ebeveynlere uygulanan anket formu

Anketimize isim yazma zorunluluğu yoktur.

1. Yaşınız:

2. Eğitim durumunuz nedir?

- a) Okur yazar değil b) İlkokul
c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite

3. Mesleğiniz nedir?

4. Aylık gelir düzeyiniz ne kadar?

- a) Asgari ücretten az b) Asgari ücret*
b) 2.000-4.000 lira c) 4.000 liradan fazla

5. Kızınız Kaç yaşında?

6. Yakınlık dereceniz nedir?

- a) Anne: b) Baba:

7. HPV aşısını duydunuz mu?

- a) Evet b) Hayır

8. Rahim ağız kanserinin aşı ile önlenabilir bir hastalık olduğunu biliyor musunuz?

- a) Evet b) Hayır

9. Rahim ağız kanseri bayanlarda en sık görülen kanser tiplerinden birisidir. Kız çocuklarına 9 yaşından itibaren koldan yapılabilen HPV aşısı ile ileride rahim ağız kanserine yakalanmaları önlenebilmektedir. Bu bilgi doğrultusunda çocuğunuzun ileride rahim ağız kanserine yakalanmasını önlemek amacıyla aşı yaptırmayı düşünür müsünüz?

- a) Evet b) Hayır

10. İki çeşit HPV aşısı bulunmaktadır. HPV aşısının rahim ağız kanserini önleyebilmesi için 6 ay içerisinde 3 doz olarak yapılması gerekmektedir. Her bir aşının fiyatı 300-450 Türk lirası arasında değişmektedir ve devlet tarafından karşılanmamaktadır. Bu durumda kızıza aşı yaptırmayı düşünür müsünüz?

- a) Devlet tarafından ücretsiz karşılsaydı yaptırmayı düşünürdüm.
b) Her koşulda yaptırım.
c) Fiyatı 100 liranın altında olsa yaptırırdım.
d) Aşı devlet tarafından ücretsiz karşılsa dahi yaptırmam.

11. Yukarıdaki soruya cevabınız d ise (Devlet tarafından ücretsiz karşılsa dahi yaptırmam.) sebebini yazar mısınız?

*Çalışmaya başlandığında ülkemizde asgari ücret net 1603 ₺'di .

Tortikollis ve Altta Yatan Ciddi Hastalıklar

Torticollis and Serious Underlying Conditions

Melahat Melek OĞUZ, Esmâ ALTINEL AÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Tortikollis, boynun rotasyonel deformitesine bağlı başın bir yana eğilmesi ile karakterize bir klinik bulgudur. Konjenital olarak meydana gelebileceği gibi birçok altta yatan basit veya ciddi hastalık tortikollise neden olabilir. Bu çalışmadaki amaçlarımız, tortikollis tanısı almış hastaların konjenital ve edinsel dağılımlarını ortaya çıkartmak ve özellikle edinsel tortikollis saptanan hastalarda altta yatan nedenleri belirleyip olayın ciddiyeti ile ilgili uyarıcı semptomları saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2011-Kasım 2018 tarihleri arasında hastanemiz genel pediatri polikliniklerine başvuran ve tortikollis tanısı alan çocuk hastaların hastane kayıtları incelendi. Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları, fizik inceleme bulguları, laboratuvar ve radyolojik verileri kaydedildi.

Bulgular: Tortikollis nedeni ile başvuran toplam 532 hasta vardı. Bu hastaların %44.3'ü (n=232) edinsel tortikollis grubundaydı. En sık edinsel tortikollis nedenleri enfeksiyonlar (%29.3) ve postural tortikollis (%13.2)'di. Dokuz hastada ise daha nadir nedenlere bağlı tortikollis geliştiği görüldü. Bu nadir nedenler sırası ile Grisel sendromu (n=5), şaşılık (n=2), Sandifer sendromu (sitrülinemiye bağlı) (n=1) ve lösemi (n=1)'di. Kusma (OR:23.1[13.6-42.1]), ateş (OR:5.1 [2.6-7.8]) ve yutma güçlüğü (OR: 19.6 [7.2-32.5]) semptomlarının hastalık ciddiyetini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olduğu saptandı.

Sonuç: Tortikollis altta yatan birçok hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Kusma, ateş ve yutma güçlüğü semptomlarının varlığı tortikollis ile başvuran çocuk hastalarda altta yatan ciddi bir hastalık için uyarıcı olabilir. Ayrıntılı öykü ve özenli bir sistemik muayene yapılması konjenital ve edinsel tortikolliste prognoza oldukça önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Etiyoloji, Sandifer sendromu, Tortikollis

ABSTRACT

Objective: Torticollis is a clinical sign characterized by rotational deformity of the cervical spine with secondary tilting of the head. Besides congenital causes, many underlying conditions may give rise to torticollis. The aims of the study are to assess the congenital and acquired distributions of patients diagnosed with torticollis and to identify the underlying causes of the event and to evaluate the associated symptoms to determine clinical severity especially in patients with acquired torticollis.

Material and Methods: The records of the paediatric patients who were admitted to the general paediatric outpatient clinics of our hospital and diagnosed with torticollis between January 2011 and November 2018 were evaluated. Demographic data, presentation symptoms, physical examination findings, laboratory and radiological data of the patients were recorded.

Results: Among a total of 532 patients presented with torticollis, 44.3% (n = 232) of them were of acquired torticollis group. The most common causes of acquired torticollis were infections (29.3%) and postural torticollis (13.2%). In nine patients, torticollis was developed due to rare causes. These rare causes were Grisel's syndrome (n = 5), strabismus (n = 2), Sandifer's syndrome (due to citrullinemia) (n = 1) and leukaemia (n = 1) respectively. Vomiting (OR:23.1[13.6-42.1]), fever (OR:5.1 [2.6-7.8]) and dysphagia (OR: 19.6 [7.2-32.5]) symptoms were found to be statistically significant risk factors for determining the severity of the disease.

Conclusion: Various underlying disorders may present with torticollis. Vomiting, fever and dysphagia were alert symptoms of severe disease for patients with torticollis. Detailed history and careful systemic examination would contribute significantly to the prognosis of congenital and acquired torticollis.

Key Words: Child, Etiology, Torticollis, Sandifer syndrome

GİRİŞ

Tortikollis veya “eğri boyun”; boynun öne ve yana doğru hareketini yaptırarak sternokleidomastoid (SKM) kasının hafif kasılı durmasıyla oluşan klasik baş pozisyonudur. Konjenital olarak meydana gelen müsküler tortikollis dışında birçok nörolojik hastalıkta, görme, işitme bozukluklarında tortikollis görülebilir lit. Konjenital tortikollis; kranioservikal vertebra anomalileri ve/veya kas kaynaklı nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. En sık görülen formu konjenital muskuler tortikollistir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, sternokleidomastoid kasında doğum travması, zor doğum veya makat geliş gibi nedenlere bağlı olarak bir travma veya kasta muhtemel beslenme bozukluğunun neden olduğu düşünülmektedir (1,2). Edinsel tortikollis ise hem infantil dönemde hem de ileri yaşta enfeksiyon, malignite, atlantoaksiyal dislokasyon, inflamasyon ve sandifer sendromu, ligamentöz laksite, distonik sendromlar, Chiari malformasyonu, demiyelinizasyon, vasküler anomaliler gibi muhtelif nedenlere bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Erişkin ve ergenlerde ise tortikollis genellikle boyun kaslarının herhangi bir nedenle hasar görmesine bağlı olarak oluşur ve boyunda ağrı, kas spazmına bağlı hareket kısıtlılığı gelişir. Ancak çocuklarda edinsel muskuler tortikollis çok daha nadir görülmektedir. Güncel sınıflamada ise tortikollis non-paroksisimal (dinamik olamayan veya statik) ve paroksisimal (dinamik veya episodik) olarak iki gruba ayrılmıştır. Non-paroksisimal tortikollis grubunda sırası ile; konjenital muskuler tortikollis, osseoz tortikollis, santral veya periferik sinir sistemi anomalisine bağlı tortikollis, oküler tortikollis ve non-muskuler yumuşak doku tortikollisi yer almaktadır. Paroksisimal tortikollis grubu ise, benign paroksisimal tortikollis, servikal distoni, sandifer sendromu, ilacın tetiklediği tortikollis ve kafa içi basınç artışına bağlı tortikollisten oluşmaktadır (4).

Bu çalışmadaki amaçlarımız, tortikollis tanısı almış hastaların konjenital ve edinsel dağılımlarını ortaya çıkartmak ve özellikle edinsel tortikollis saptanan hastalarda altta yatan nedenleri belirleyip olayın ciddiyeti ile ilgili bizi uyarıcı semptomları saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2011-Kasım 2018 tarihleri arasında üçüncü basamak çocuk hastanesi genel pediatri polikliniklerine tortikollis bulgusu ile başvuran 1 ay-18 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane elektronik veri sisteminden elde edilen medikal bilgileri incelendi. Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları (ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, boyun ağrısı), fizik inceleme bulguları, laboratuvar ve radyolojik verileri kaydedildi. Bu verilere göre hastalar edinsel ve konjenital tortikollis olarak iki gruba ayrıldı. Konjenital muskuler tortikollis; doğumdan itibaren olan ve kas kaynaklı nedenlere bağlı olarak gelişen tortikollis olarak tanımlandı. Konjenital muskuler tortikollis tanısı alan hastalar

dışındakiler “edinsel tortikollis” olarak tanımlandı. Edinsel tortikollis grubuna dahil edilen hastalar altta yatan nedene göre dört alt grupta incelendi. Bunlar sırası ile; 1) Postural (herhangi bir enfeksiyon veya travma hikayesi olmadan ani hareket sonucu veya spontan gelişen tortikollis) 2) Atlantoaksiyal dislokasyon (Travma veya Grisel sendromuna bağlı olarak gelişen tortikollis), 3) Enfeksiyöz (hikaye, fizik inceleme ve laboratuvar ve radyolojik verilerle doğrulanmış enfeksiyon varlığında) 4) Diğer nadir nedenlerdi. Hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken hastalar ciddi hastalar olarak belirlendi. Çalışma için lokal eğitim kurulundan onay alındı.

Veriler SPSS 15 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortalama, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Edinsel tortikollislerde altta yatan nedenin ciddi olduğunu düşündüren klinik uyarıcıları belirlemek için hastaneye yatırılarak tedavi görmek bağımlı değişken olarak alındı ve bunu etkileyebilecek faktörlerin etkisine hesaplamak için iki bileşenli (binary) lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistik hesaplamalarda anlamlılık düzeyi $p < 0.005$ olarak alındı.

BULGULAR

Ocak 2011-Kasım 2018 tarihleri arasında genel pediatri polikliniklerinde tortikollis tanısı almış toplam hasta sayısı 532’dir. Hastaların yaş ortalaması 11.2 ± 44.4 aydır. Konjenital muskuler tortikollis tanısı alan hastaların yaş ortalaması 4.4 ± 3.7 ay iken, edinsel tortikollis tanısı alan hastaların yaş ortalaması 42.3 ± 31.1 ay olarak bulundu. Tüm hastaların %53.3’ünü kız hastalar oluşturuyordu. En sık görülen semptom boyun hareketlerinde kısıtlılıktı (%35.5). Diğer sık görülen semptomlar ise sırası ile boğaz ağrısı (%26.8) ve ateş (%24.4)’di (Tablo I).

Beşyüzotuziki hastanın %55.7’si (n=296) konjenital muskuler tortikollis tanısı almıştı. Hastaların %44.3’ü (n=232) ise edinsel tortikollis grubuna dahil edildi. En sık edinsel tortikollis nedenleri sırası ile enfeksiyonlar (%29.3), postural tortikollis (%13.2) ve atlantoaksiyal dislokasyon (%1.1)’di. Atlantoaksiyal dislokasyon bir hastada travmaya bağlı gelişirken 5 hastada Grisel Sendromuna bağlı ortaya çıktığı görüldü (Tablo II). Daha nadir tortikollise neden olan durumlar ise sırası ile şaşılık (n=2), sitrülünemiye bağlı gelişen sandifer sendromu (n=1) ve lösemi (n=1)’di.

Edinsel tortikollisi olan hastaların %37.6’sı (n=88) yatırılarak tedavi edildi. Lojistik regresyon analizine göre hastaneye yatırılarak tedavi gerektirme için istatistiksel olarak anlamlı risk olarak belirlenen semptomlar %95 güven aralığında sırası ile kusma OR:23.1 [13.6-42.1], yutma güçlüğü OR: 19.6 [7.2-32.5] ve ateş OR:5.1 [2.6-7.8]’di. Boyun hareketlerindeki kısıtlılık OR=2.3 [0.8-3.1] ve ağrı OR=1.2 [0.2-3.1] ise hastaneye yatış (ciddi hastalık) için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı.

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik verileri.

Yaş *	11.2±44.4
Boyun hareketlerinde kısıtlılık†	189 (35.5)
Boğaz ağrısı†	143 (26.8)
Ateş†	130 (24.4)
Lenfadenopati†	124 (23.3)
Baş ağrısı†	14 (2.6)
Kusma†	11 (2)
Yutma güçlüğü†	20 (0.3)

*yaş ±standart sapma, †n(%).

Tablo II: Hastaların son tanılarına göre dağılımı.

Tanı	n (%)
Konjenital muskuler tortikollis	296 (55.7)
Edinsel tortikollisler	236 (44.3)
Enfeksiyona bağlı tortikollis (atlantoaksiyal subluksasyonun eşlik etmediği)	156 (29.3)
Lenfadenit	135 (25.3)
Parafaringeal veya retrofaringeal apse	20 (3.7)
Mastoidit	1 (0.2)
Postural tortikollis	70 (13.2)
Atlantoaksiyal dislokasyon	
Travmaya bağlı	6 (1.1)
Kulak burun boğaz cerrahisi sonrası (Grisel Sendromu)	1 (0.2)
Parafaringeal veya retrofaringeal apse (Grisel Sendromu)	2 (0.4)
	3 (0.5)
Diğer Nedenler	4 (0.7)
Şaşılık	2 (0.4)
Sandifer Sendromu (Sitrülinemiye bağlı)	1 (0.2)
Lösemi	1 (0.2)

Konjenital muskuler tortikollis nedeniyle takipli hastaların %2.4'ünde (n=7) cerrahi tedavi gereksinimi ortaya çıkarken %97.6'sı sadece fizik tedavi ile düzeldi. Cerrahi tedavi gerektiren hastaların %71.4'ü (n=5) 1 yaşından sonra başvurmuştu.

Postural tortikollis nedeniyle takip edilen hastaların hiçbir hastaneye yatırılmadı fizik tedavi bölümü tarafından medikal tedavi ve egzersiz programı ile ayaktan takip edildi. Travmaya bağlı atlantoaksiyal dislokasyon saptanan bir hasta beyin cerrahisine sevk edildi. Grisel sendromu tanısı alan 5 hastadan ikisinde kulak burun boğaz cerrahisi (tonsillektomi) sonrası atlantoaksiyal dislokasyon saptandı. Bu iki hasta antiinflamatuar medikasyon, parenteral antibiyotik tedavisi ile birlikte servikal boyunluk takılarak tedavi edildi. Derin boyun enfeksiyonu sırasında yapılan görüntülemelerde atlantoaksiyal dislokasyon saptanan üç hastanın tortikollis bulgusu ise enfeksiyonun parenteral antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınması sonrası düzeldi. Sitrülinemi tanısı alan hastanın semptomları proteinden fakir diyet ve sodyum benzoat tedavisi ile tamamen ortadan

Tortikollis Latince'de bükülmüş anlamına gelen 'twisted' ve boyun anlamına gelen 'collis' kelimelerinden türetilmiştir ve eğik boyun anlamına gelmektedir. Tortikollis basit bir bulgu olarak karşımıza çıkabileceği gibi hayatı tehdit eden bir hastalığın ilk bulgusu da olabilir (5). Bu çalışmada edinsel tortikollisin tüm tortikollis vakalarının %44.3'ünü oluşturduğunu, bu klinik bulgunun altında başlıca enfeksiyonlar olmak üzere birçok farklı nedenin olduğunu belirledik. Çalışmamızda kusma, ateş ve yutma güçlüğü semptomlarını; alta yatan ciddi bir durumun varlığını öngören istatistiksel olarak anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak saptadık.

Konjenital muskuler tortikollis (KMT) sternokleidomastoid kasının tek taraflı gerginliği ve kısıtlıdan kaynaklanır. Erken tanı ve tedavi ile prognozu iyidir. İnfantil dönemde tortikollisin en sık nedenidir (6). Bu çalışmada tortikollis tanısı alan hastaların %55.7'sinde KMT saptandı ve yaş ortalaması edinsel tortikollisi olan hastalara göre düşüktü. KMT saptanan hastaların sadece %2.4'ünde cerrahi ihtiyacı oldu ve bu hastaların %71.4'ü bir yaşından sonra başvurmuştu. Güven ve ark.(2) yaptıkları çalışmada ise hastaların %8'ine cerrahi girişim yapılma gereği olduğu ve bu hastaların hepsinin 1 yaşından sonra başvuran hastalar olduğu belirtilmiştir. Komplikasyonların gelişmemesi ve invazif tedavilere gerek kalmaması için hastaların yenidoğan döneminden itibaren tortikollis açısından ayrıntılı muayenesinin yapılması ve erken tanı alması çok önemlidir.

Çalışmamızda edinsel tortikollis saptanan hastalarda enfeksiyonlar en sık alta yatan neden olarak belirlenmiştir. 170 vakalık edinsel tortikollislerin incelendiği benzer bir çalışmada travmatik ve postural tortikollis en sık nedenler olarak bildirilmiştir (7). Blankstein ve ark.(8) tortikollis saptanan yatan hastalarda yaptıkları çalışmada ise en sık neden birinci sırada travma iken ikinci sırada üst solunum yolu enfeksiyonları olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tetikleyici enfeksiyöz nedenler; lenfadenitler, mastoidit, parafaringeal ve retrofaringeal apseydi. Özellikle atlantoaksiyal dislokasyonun görülmediği enfeksiyöz durumlarda tortikollisin nedeni büyümüş lenfnodlarıdır (9). Aynı şekilde konglomere lenfnodları olan ve tortikollisi saptanan bir hastaya kan ve kemik iliği yaymaları ile akut lenfoblastik lösemi tanısı konuldu. Croche Santander ve ark.(10) derin boyun enfeksiyonu tanısı almış hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %74'ünde tortikollis saptanmıştı. Ancak bizim çalışmamızda tüm lenfadenitler ve derin boyun enfeksiyonu olan hastalar taranmadığı için ne kadar sıklıkta bu bulgunun görüldüğüne dair veri elde edilemedi.

Derin boyun enfeksiyonu veya lenfadenit tanısı almış hastaların sadece üçünde boyun bölgesinin bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemelerinde atlantoaksiyal dislokasyon saptandığı için Grisel Sendromu tanısı konuldu. Ayrıca iki hastada KBB cerrahisi sonrası gelişen tortikollis bulgusu oldu. Yine bu hastaların da görüntülemelerinde atlantoaksiyal dislokasyon saptandı. Bu sendrom ilk defa 1930 yılında Grisel tarafından tarif edilmiştir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, nazofaringeal bölgenin

enfeksiyonları veya otolaringeal uygulamalar sonrası oluşan inflamasyona bağlı atlantoaksiyal eklem travmatik olmayan dislokasyonu tortikollise neden olmaktadır. Bu hastalık çocukluk çağının hastalığıdır ve genellikle 12 yaşından sonra görülmez (11). Hastalığın tedavisi konservatiftir, tedavi servikal boyunluk takılması, analjezik ve antibiyotik kullanımını içerir. Konservatif tedaviden fayda görmeyen çok nadir hasta grubuna cerrahi müdahale gerekebilir. Bu nedenle erken tanı çok önemlidir (12). Grisel Sendromu tanısı almış beş hasta konservatif tedavi ile tamamen düzeldi ve cerrahi gereksinim olmadı.

Sandifer sendromu infantlarda gastro özefagial reflü sonrası görülen tortikollis bulgusuna yol açan distonik hareket bozukluğudur (13). Nadir nedenler olarak bildirilen hastalardan birisi Sandifer Sendromuydu. Bu hasta beslenme sonrası olan tortikollis ve kusma ile başvurduğu için Sandifer Sendromu düşünülmüş, tetkik edilirken sitrülinemi tanısı konulmuştu. Bu nedenle tortikollis ile başvuran olgularda beslenme ilişkisi ve kusma mutlaka sorgulanmalıdır.

İki hastada oküler totikollis saptandı. Oküler tortikollis konjenital şaşılık veya konjenital nistagmusa bağlı görüntünün fiksasyonu amaçlı başın kompensatuar olarak eğilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır Her iki hastada da konjenital şaşılık saptandı ve kompensatuar tortikollis geliştiği anlaşıldı. Bu durumun tam tersi de söz konusu olabilir tortikollis tanısındaki gecikme gözün fiksasyonunda soruna yol açabilir (14). Bu nedenle çocuklara basit şaşılık testleri yapılmalı oküler ve non-oküler tortikollis mutlaka ekarte edilmelidir.

SONUÇ

Tortikollis, altta yatan başka ve ciddi bir hastalığın semptomu olabilir. Her çocukluk döneminde ayrıntılı öykü ve özenli bir sistemik muayene yapılması konjenital ve edinsel tortikolliste prognoza oldukça önemli katkı sağlayacaktır. Kusma, ateş ve yutma güçlüğü semptomları tortikollis ile başvuran çocuk hastalarda altta yatan ciddi bir hastalık için uyarıcı semptomlar olabilir.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

KAYNAKLAR

1. Cheng J, Au A. Infantile torticollis: a review of 624 cases. *J Pediatr Orthop* 1994;14:802-8.
2. Güven A, Çalışkan B, Atabek C, Karakaya E, Demirağ S, Sürer İ. Konjenital müsküler tortikollisde pasif germe egzersizlerinin etkinliği. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2008;50:98-101.
3. Haque S, Bilal Shafi BB, Kaleem M. Imaging of torticollis in children. *Radiographics* 2012;32:557-71.
4. Tomczak KK, Rosman NP. Torticollis. *J Child Neurol* 2013;28:365-78.
5. Herman M. Torticollis in infants and children: common and unusual causes. *Instr Course Lect* 2006;55:647-53.
6. Brauer S. Congenital muscular torticollis. *J Physiother* 2015;61:164. doi: 10.1016/j.jphys.2015.03.002.
7. Pharisa C, Lutz N, Roback MG, Gehri M. Neck complaints in the pediatric emergency department: a consecutive case series of 170 children. *Pediatric emergency care* 2009;25:823-6.
8. Blankstein A, Pavlotsky F, Roizin H, Ganel A, Chechick A. Acquired torticollis in hospitalized children. *Harefuah* 1997;133:616-9.
9. Dyer T, Dancey P, Martin J, Shah S. Torticollis as Presentation for Atypical Kawasaki Disease Complicated by Giant Coronary Artery Aneurysms. *Case rep pediatr* 2018;2018:4236264. doi: 10.1155/2018/4236264
10. Croche Santander B, Prieto Del Prado A, Madrid Castillo MD, Neth O, Obando Santaella I. Retropharyngeal and parapharyngeal abscess: experience in a tertiary-care center in Seville during the last decade. *An Pediatr (Barc)* 2011;75:266-72.
11. Iaccarino C, Francesca O, Piero S, Monica R, Armando R, de Bonis P, et al. Grisel's Syndrome: Non-traumatic Atlantoaxial Rotatory Subluxation-Report of Five Cases and Review of the Literature. *Acta Neurochir Suppl* 2019;125:279-88.
12. Viscone A, Brembilla C, Gotti G. The importance and effectiveness of conservative treatment in Grisel's syndrome. *J Pediatr Neurosci* 2014;9:200.
13. Moore DM, Rizzolo D. Sandifer syndrome. *JAAPA* 2018; Mar 6 doi: 10.1097/01.JAA.0000531044.72598.26.
14. Hobaek Siegenthaler M. Chiropractic management of infantile torticollis with associated abnormal fixation of one eye: a case report. *J Chiropr Med* 2015;14:51-6.

Akut Karaciğer Yetmezliği Olan Çocuklarda Tiroid Hormonlarının ve Hastalığın Seyri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Thyroid Functions and Disease Outcome in Children with Acute Liver Failure

Zeren BARIŞ, Oya BALCI SEZER, Figen ÖZÇAY

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği ile başvuran çocuk hastalarda TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin hastalık seyrini belirlemedeki etkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya hastanemize 2000-2017 yılları arasında akut karaciğer yetmezliği ile başvuran 108 hasta içerisinden, başvuru sırasında tiroid hormonları bakılmış olan 39 hasta alındı. Bu hastaların geriye dönük olarak klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek, başvuru sırasındaki tiroid hormonları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: TSH düzeyleri hastaların 29/39'unda (%74.4) normalden düşük, serbest T3 düzeyleri 27/29 hastada (%93.1) normalden düşük saptanmıştır. Serbest T4 düzeyleri ise hastaların %69.4'sında (25/36 hasta) normal, %16.7'sinde (6/36 hasta) düşük düzeylerde bulunmuştur. Hastalar, hastalığın seyrine göre, kendiliğinden düzelen hastalar (Grup 1) ile kaybedilen/nakil olan hastalar (Grup 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. Grup 2'deki hastaların başvuru sırasında bakılan INR, total ve direkt bilirubin düzeyleri ve PELD skorları grup 1'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.022$, $p<0.0001$, $p=0.003$, $p=0.004$). TSH düzeylerinin ensefalopati evresi ve hemoglobin düzeyi arttıkça azaldığı (sırasıyla $p=0.003$, $r=-0.464$ ve $p=0.046$, $r=-0.367$), sT4 düzeylerinin ise serum albümin düzeyi arttıkça arttığı ($p=0.005$, $r=0.459$) saptanmıştır.

Sonuç: Akut karaciğer yetmezliğinde, serum TSH ve sT3 düzeyleri baskılanmaktadır. Serum TSH düzeyleri ensefalopati evresi ve hemoglobin düzeyi arttıkça azalmakta, sT4 düzeyleri ise serum albümin düzeyi arttıkça artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akut karaciğer hastalığı, Prognoz, Tiroid hormonları

ABSTRACT

Objective: We investigated if serum TSH, free T4 and free T3 could be prognostic factors in patients with acute liver failure.

Material and Methods: There were 39 out of 108 children with acute liver failure who applied to our hospital between 2000-2017 and whose thyroid function tests were measured at the time of arrival. We retrospectively collected the clinical and laboratory parameters of these 39 patients, and evaluated the relationship between thyroid hormones and prognosis of the patients.

Results: TSH levels were low in 29/39 (74.4%) patients, while 27/29 (93.1%) patients had low fT3 levels. Free T4 levels were normal in 25/36 (69.4%) and low in 6/36 (16.7%) patients. Patients were divided into two groups according to disease course: group 1 (n=17) included patients with spontaneous resolution and group 2 (n=22) included patients who either died or underwent liver transplantation. Total and direct bilirubin levels, INR and PELD values were significantly higher in group 2 compared to the levels of group 1 ($p=0.022$, $p<0.0001$, $p=0.003$, $p=0.004$, respectively). Serum TSH levels were found to decrease with increasing levels of hemoglobin levels and with increasing stages of encephalopathy, and these correlations were statistically significant ($p=0.003$, $r=-0.464$ and $p=0.046$, $r=-0.367$, respectively). Serum free T4 levels were found to decrease significantly with decreasing levels of serum albumin levels ($p=0.005$, $r=0.459$).

Conclusion: Serum TSH and free T3 levels are suppressed in pediatric patients with ALF. Serum TSH levels negatively correlates with increasing stages of encephalopathy, while fT4 levels decrease with decreasing levels of serum albumin.

Key Words: Acute liver failure, Prognosis, Thyroid hormones

GİRİŞ

Karaciğer, tiroid hormonlarının taşınmasında, depolanmasında, konjugasyon yolu ile metabolize edilerek safrayla atılmasında önemli bir rol oynamaktadır (1,2). T4 hormonunu taşıyan proteinler olan tiroksin bağlayan globülin, prealbumin ve albümin burada sentezlenir. Ayrıca, karaciğer, tiroksinin (T4), aktif hali olan triiodotironine (T3) dönüştüğü başlıca yerdir (1,3).

Tiroid hormonları, kalp yetmezliği, kalp krizi, kardiyopulmoner cerrahi, sepsis ve ağır hastalık durumlarında değişiklik göstermekte ve bu değişiklikler hastalığın şiddeti ve seyri ile ilişkili görünmektedir (4-7). Nontiroidal hastalık sendromu (NTHS) (eski adı ile hasta ötiroid sendrom) olarak bilinen bu durum, özellikle T3 düzeylerinde azalma, daha ağır hastalıkta T4 düzeylerinde de düşme ve genellikle normal veya azalmış tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ile karakterlidir. Bu durumun enerji ihtiyacını ve stresi azaltan uyum sağlayıcı bir mekanizma mı yoksa bir hastalık durumu mu olduğu henüz açıklık kazanmamıştır (8).

Tiroid hormonlarındaki değişimler ve NTHS, çeşitli nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalıklarında ve sirozda da gösterilmiştir (3, 9-11). Genel olarak, NTHS, kötü seyirli hastalık ile ilişkili görülmektedir (8). Kronik karaciğer hastalığı zemininde akut yetmezlik gelişen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kaybedilen hastaların TSH düzeyleri düzelen hastaların TSH düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulunmuş ve MELD skoru arttıkça TSH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (3). Oren ve ark. ise (12) TSH düzeyi düşük olan sirozlu hastalarda sirozun klinik bulgularının daha hafif seyrettiğini ve karaciğer fonksiyon testlerinin daha iyi durumda olduğunu göstermişler, bu nedenle sirozlu hastaların hafif hipotiroidi durumundan fayda görebileceklerini belirtmişlerdir. Kronik karaciğer hastalarında yapılan çalışmalara karşın, akut karaciğer hastalıklarında tiroid hormon değişikliklerini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızın amacı, akut karaciğer yetmezliği (AKY) olan çocuk hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek, tiroid hormon değişikliklerini gözlemlemek ve bu değişikliklerin hastalığın şiddeti ve seyri ile ilgisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastanemize 2000-2017 yılları arasında AKY tanısı ile başvuran 108 çocuk hastanın, başvuru sırasında tiroid fonksiyonları değerlendirilmiş olan 39'u çalışmaya dahil edildi.

Akut karaciğer yetmezliği tanısı Pediatrik AKY Çalışma Grubu'nun (PALF) kriterleri göz önüne alınarak konuldu (13):

- 1) Daha önce bilinen kronik karaciğer hastalığı öyküsünün olmaması.
- 2) Akut karaciğer hastalığının biyokimyasal olarak gösterilmesi.
- 3) Karaciğer hasarına bağlı, K vitamini ile düzelmeyen koagülasyon bozukluğunun olması: a) ensefalopati bulguları varlı-

ğında $PT \geq 15$ sn veya $INR \geq 1,5$ olması veya b) ensefalopati bulguları yok ise $PT \geq 20$ sn veya $INR \geq 2$ olması.

Tüm hastalar akut karaciğer hastalığının nedenine yönelik olarak, enfeksiyonlar, metabolik ve toksik nedenler ve otoimmün karaciğer hastalıkları açısından tarandı. Hastalarda hemogram, C-reaktif protein, kan ve idrar kültürü ve viral hepatit serolojik belirteçleri (Hepatit A-E virusları, sitomegalovirus, herpes simpleks virüs, Ebstein-Barr virüs serolojik belirteçleri) değerlendirildi. Wilson hastalığı açısından hastaların nefelometrik yöntem ile seruloplazmin düzeyi, 24-saatlik idrar bakır düzeyi, gözde Kayser-Fleisher (KF) halkası varlığı bakıldı. Karaciğer otoimmün belirteçleri (anti-nükleer antikor, anti-düz kas antikor, karaciğer-böbrek mikrozomal antikor, kantitatif IgG düzeyi) ve metabolik taramalar (tandem mass spektrometre, idrar organik asitleri, ferritin, serum laktat ve piruvat düzeyleri) çalışıldı. Viral belirteçleri negatif saptanan, ilaç veya toxin alımı dışlanan, otoimmün/metabolik/genetik veya kardiyak/damarsal nedenli hastalıkların dışlandığı hastalar nedeni bilinmeyen AKY olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, başvuru sırasındaki ensefalopati evresi kaydedildi. Hepatik ensefalopati evrelemesi; evre 1: mizaç değişiklikleri, yavaş zihinsel aktivite, huzursuzluk/ağlama, uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması; evre 2: uyuklama, kafa karışıklığı, uygunsuz davranış; evre 3: sürekli uyku hali, sözel uyaranlara yanıtızlık, reflekslerde artış, Babinski pozitifliği; evre 4: bilinç kapalı, deserebre veya dekortike postür, ağırlı uyarana yanıt var veya yok, bulgularına göre belirlendi (14). Başvuru sırasındaki tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3 ve serbest T4) bakılarak, PELD/MELD evresi hesaplandı. Hastaların TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri yaş ve cinsiyetlerine göre değerlendirilerek, düşük, normal ve yüksek olarak sınıflandırıldı (15).

Tüm hastalara AKY'ye yönelik destek tedavisi verildi (elektrolit ve kan şekeri dengesini sağlamak için uygun sıvı tedavisi, N-asetilsistein, uygun antibiyotik desteği, laksatifler ve mide koruyucu tedavi). Uygun görülen hastalarda plazmaferez tedavisi uygulandı. Buna ek olarak, AKY'nin nedenine yönelik tedaviler verildi. Hastalığın seyri, karaciğer nakli yapılan, kaybedilen veya kendiliğinden düzelme gösteren hastalar kaydedildi.

Hastalar, hastalığın seyrine göre, destek tedavi ile düzelen hastalar (Grup 1, n=17) ile kaybedilen/nakil olan hastalar (Grup 2, n=22) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun yaş ortalamaları, başvuru sırasındaki ensefalopati evreleri ve laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları karşılaştırıldı.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA 18/347) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım histogram ile değerlendirildi. Veriler ortalama± standart deviasyon (en düşük-en yüksek değer) olarak verildi. Grupların karşılaştırılması için non-parametric

test olan Mann-Whitney U kullanıldı. Tiroid fonksiyon testlerinin diğer parametreler ile uyumluluğu, Pearson testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 39 hastanın (21 erkek, %53.8) ortalama yaşları 5.32 ± 4.57 yaş (1 ay-17 yaş). Başvuru sırasında 6 hastada evre 1, 14 hastada evre 2, 13 hastada evre 3 ve 2 hastada evre 4 ensefalopati bulguları saptandı. Dört hastanın başvuru sırasında ensefalopatisi yoktu. Hastaların AKY nedenleri Tablo I'de, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları Tablo II'de verilmiştir.

Tiroid uyarıcı hormon düzeyleri çalışılan 39 hastanın 29'unda (%74.4) TSH düzeyleri normalden düşük, 9'unda (%23) normal, bir hastada (%2.6) ise yüksek olarak değerlendirilmiştir. Serbest T3 düzeyleri 29 hastada değerlendirilebilmiş olup, 27 hastada (%93.1) düşük, 2 hastada (%6.9) normal bulunmuştur. Serbest

T4 düzeyleri ise 36 hastada değerlendirilmiş olup, 25 hastada (%69.4) normal, 5 hastada (%13.9) yüksek ve 6 hastada (%16.7) düşük saptanmıştır.

İzlem sırasında 17 (%43.6) hasta, destek tedavileri ile kendiliğinden düzelmiştir. Kalan 22 (%56.4) hastanın 11'i kaybedilmiş (%28.2), 11'ine (%28.2) ise karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Destek tedavi ile düzelen hastalar (Grup 1) ile kaybedilen/nakil olan hastalar (Grup 2), yaş ortalamaları, başvuru sırasındaki ensefalopati evreleri, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları bakımından karşılaştırılmıştır. Grupların yaş ortalamaları, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları Tablo III'te verilmiştir. Grup 2'deki hastaların başvuru sırasında bakılan INR, total ve direk bilirubin düzeyleri ve PELD skorları grup 1'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.022$, $p<0.0001$, $p=0.003$, $p=0.004$). Grupların ortalama yaşları ve diğer laboratuvar değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Grup 2'nin ortalama TSH düzeyleri, grup 1'e göre daha düşük saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, Grup 2'nin ortalama sT4 düzeyleri, grup 1'e göre daha düşük ve ortalama sT3 düzeyleri grup 1'e göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Düşük/normal/yüksek tiroid hormonlarının hasta gruplarına göre sınıflandırılması Tablo IV ve Şekil 1'de verilmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri ile hastaların ensefalopati evresi, yukarıda sayılan laboratuvar testleri ve PELD/MELD evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, TSH düzeylerinin ensefalopati evresi ve hemoglobin düzeyi arttıkça azaldığı (sırasıyla $p=0.003$, $r=-0.464$ ve $p=0.046$, $r=-0.367$), sT4 düzeylerinin ise serum albümin düzeyi arttıkça arttığı ($p=0.005$, $r=0.459$) saptanmıştır (Şekil 2). Serbest T3 düzeyleri ile yukarıda sayılan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Tablo I: Hastaların akut karaciğer yetmezliği nedenleri.

Tanımlar	Hasta sayısı (n=39)
Hepatit A enfeksiyonu	8
Diğer viral hepatitler	8
Nedeni bilinmeyen	7
Metabolik hastalık	6
Wilson hastalığı	4
Otoimmün hepatit	2
Toksik hepatit	2
Diğer	2

Tablo II: Hastaların laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları.

Laboratuvar bulgusu	Değerler (n=39)
Hemoglobin	9.8 ± 2 g/dL (5.7-15.7 g/dL)
Beyaz küre	$10\ 250 \pm 6250$ /mm ³ (590-25 000/mm ³)
Bilirubin (total)	17.90 ± 11.3 mg/dL (1.5-41.7 mg/dL)
Bilirubin (direk)	10.84 ± 7.6 mg/dL (1-28.9 mg/dL)
INR	4.56 ± 3.18 (1.6-15.8)
Albumin	3.47 ± 0.58 g/dL (2.3-5 g/dL)
Kreatinin	0.41 ± 0.18 mg/dL (0.18-1.2 mg/dL)
CRP	11.79 ± 14.18 mg/dL (0.1-55 mg/dL)
PELD skoru	30.32 ± 12.48 (2-59) (37 hasta)
MELD skoru	29 ± 7 (24-34) (2 hasta)
TSH (N: 0.7-6.4 µIU/mL)	0.81 ± 1.15 µIU/mL (0.011-5.88)
Serbest T4 (N: 0.7-1.48 ng/dL)	1.4 ± 1.17 ng/dL (0.6-7.95) (n=36)
Serbest T3 (N: 1.71-3.71 pg/mL)	1.55 ± 0.66 pg/mL (0.9-4.11) (n=29)
Serbest T3/ serbest T4 oranı (sırasıyla pg/mL, ng/dL birim cinsinden)	0.35 ± 0.61 (0.67-3.48)

CRP: C-reaktif protein, **INR:** International normalized ratio, **MELD:** Model for end-stage liver disease skoru, **PELD:** Pediatric end-stage liver disease skoru, **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin, **T3:** Triiodotironin.

Tablo III: Grupların yaş ortalamaları, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları.

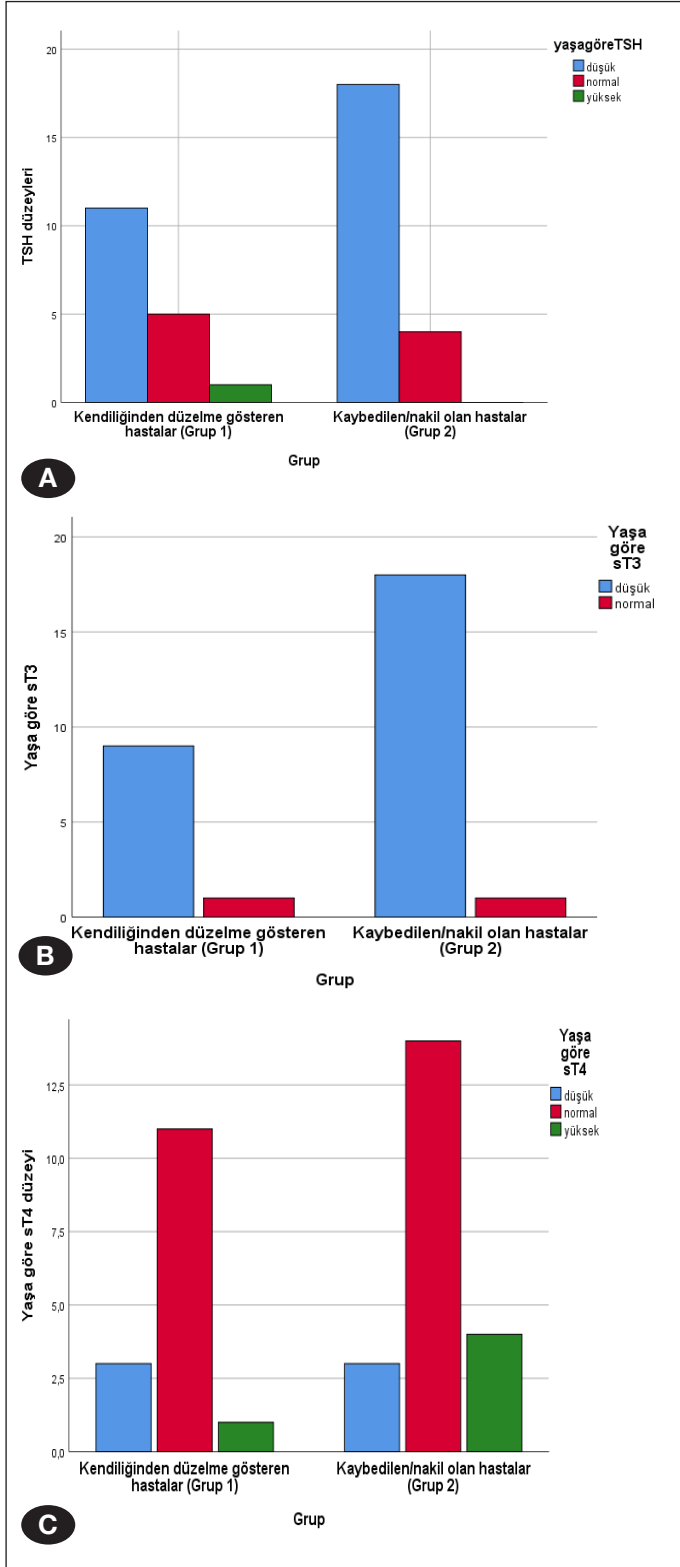
Klinik/laboratuvar özellik	Grup 1 (n=17)	Grup 2 (n=22)	
Yaş	4.4±4.47 yaş (0.11-15.5)	6.02±4.62 yaş (0.13-17)	p>0.05
Hemoglobin	9.4±1.5 g/dL (5.7-11.1 g/dL)	10.1±2.3 g/dL (6.7-15.7 g/dL)	p>0.05
Beyaz küre	12 600±6190/mm ³ (4490-25 000/mm ³)	8400±5800/mm ³ (590-23 300/mm ³)	p>0.05
Bilirubin (total)	10.38±8.5 mg/dL (1.5-26.4 mg/dL)	23.78±9.6 mg/dL (6.9-41.7 mg/dL)	p<0.001
Bilirubin (direk)	6.93±5.87 mg/dL (1-17.8 mg/dL)	13.87±7.51 mg/dL (4.2-28.9 mg/dL)	p=0.003
INR	3.25±1.32 (1.6-6.9)	5.58±3.81 (2.14-15.8)	p=0.022
Albumin	3.45±0.59 g/dL (2.82-4.9 g/dL)	3.48±0.59 g/dL (2.3-5 g/dL)	p>0.05
Kreatinin	0.41±0.15 mg/dL (0.19-0.68 mg/dL)	0.41±0.21 mg/dL (0.18-1.2 mg/dL)	p>0.05
CRP	15.93±15.67 mg/dL (1-55 mg/dL)	8.63±12.48 mg/dL (0.1-53.2 mg/dL)	p>0.05
PELD skoru	23.8±9.5 (2-39) (16 hasta)	35.29±12.37 (14-59) (21 hasta)	p=0.004
MELD skoru	24 (1 hasta)	34 (1 hasta)	
TSH (N: 0.7-6.4 µIU/mL)	1.09±1.49 µIU/mL (0.42-5.88)	0.60±0.77 µIU/mL (0.011-3.35)	p>0.05
Serbest T4 (N: 0.7-1.48 ng/dL)	1.54±1.78 ng/dL (0.6-7.95) (n=15)	1.31±0.39 ng/dL (0.74-2.1) (n=21)	p>0.05
Serbest T3 (N: 1.71-3.71 pg/mL)	1.47±0.96 pg/mL (0.9-4.11) (n=10)	1.59±0.46 pg/mL (1-2.87) (n=19)	p>0.05
Serbest T3/ serbest T4 oranı (sırasıyla pg/mL, ng/dL birim cinsinden)	1.42±0.85 (0.67-3.48)	1.31±0.45 (0.67-2.25)	p>0.05

CRP: C- reaktif protein, **INR:** International normalized ratio, **MELD:** Model for end-stage liver disease skoru, **PELD:** Pediatric end-stage liver disease skoru, **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin, **T3:** Triiodotironin.

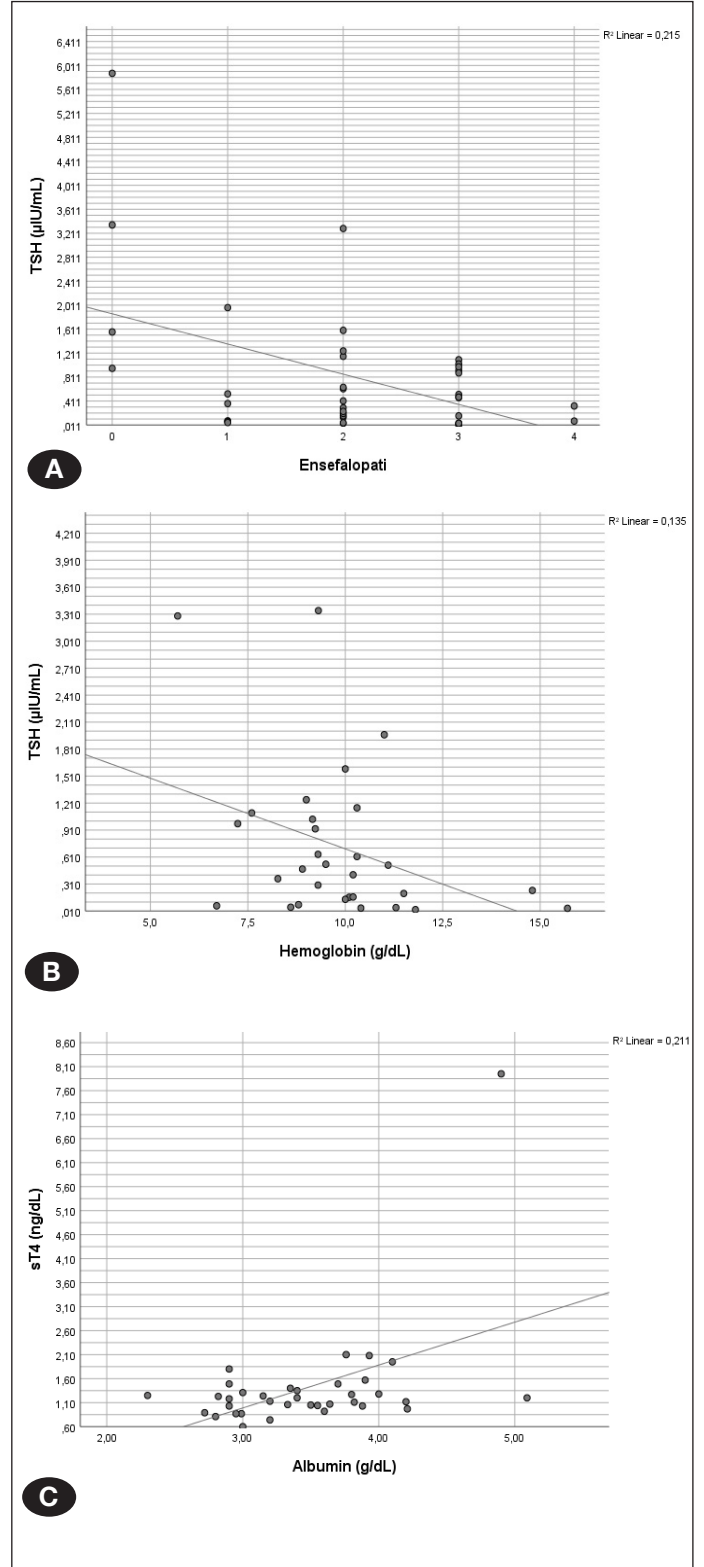
Tablo IV: Tiroid hormon düzeylerinin hasta gruplarına göre sınıflandırılması.

		Gruplar		Toplam	
		Grup 1 (n=17)	Grup 2 (n=22)		
TSH düzeyi (n=39 hasta)	Düşük	11 (%64.7)	18 (%81.8)	29 (%74.4)	>0.05
	Normal	5 (%29.4)	4 (%18.2)	9 (%23.1)	
	Yüksek	1 (%5.9)	-	1 (%2.5)	
sT3 düzeyi (n=29 hasta)	Düşük	9 (%90)	18 (%90)	27 (%93.1)	>0.05
	Normal	1 (%10)	1 (%10)	2 (%6.9)	
	Yüksek	0	0	0	
sT4 düzeyi (n=36 hasta)	Düşük	3 (%20)	3 (%14.4)	6 (%16.7)	>0.05
	Normal	11 (%73.3)	14 (%66.6)	25 (%69.4)	
	Yüksek	1 (%6.7)	4 (%19)	5 (%13.9)	

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin, **T3:** Triiodotironin.



Şekil 1: Tiroid hormonlarının hasta gruplarına göre sınıflandırılması ($p>0,05$). Grupların TSH düzeyleri (A), grupların sT3 düzeyleri (B), grupların sT4 düzeyleri (C). **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin.



Şekil 2: TSH düzeylerinin ensefalopati evresi (A) ve hemogloblin düzeyi (B) ile (sırasıyla $p=0,003$, $r=-0,464$ ve $p=0,046$, $r=-0,367$) ve sT4 düzeylerinin serum albümin düzeyi (C) ile ($p=0,005$, $r=0,459$) ilişkisi. TSH düzeylerinin ensefalopati evresi ve hemogloblin düzeyi arttıkça azaldığı, serbest T4 düzeylerinin serum albümin düzeyi arttıkça arttığı saptanmıştır. **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin.

TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarında tiroid fonksiyon testlerinde anormalliklerin saptanma sıklığı oldukça yüksektir. Hastaların yaklaşık %70'inde total T3 düzeyleri ve yaklaşık %50'sinde total T4 değerleri düşük ölçülmektedir (8,16). Tiroid uyarıcı hormonun ise akut nedenlerle hastaneye yatırılan hastaların %75'inde düşük düzeylerde ölçüldüğü, iyileşme döneminde kısa süreliğine normalden yüksek değerlere çıktığı belirtilmektedir (8,17). Nontiroidal hastalık sendromunun en sık bulgusu total T3'te azalmadır, daha ağır hastalıkta total T4 ve TSH düzeylerinde de azalma görülmektedir (8). Ölçüm tekniklerine göre farklılık göstermekle birlikte, hastalık durumundaki sT3 ve sT4 düzeyleri, genellikle total T3 ve total T4 düzeyleri gibi azalmakta, fakat bu düşüş daha hafif düzeyde kalmaktadır (8,16). Total tiroid hormonlarındaki düşmenin serbest tiroid hormonlarına göre daha fazla olmasının nedeninin, hastalık sırasında akut faz cevabı olarak tiroid bağlayıcı proteinlerin azalması olduğu düşünülmektedir (8,18,19). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın %93.1'inde sT3 düzeyleri, %74.4'ünde ise TSH düzeyleri normalden düşük saptanmıştır. Buna karşılık sT4 düzeyleri hastalarımızın çoğunda (%69.4) normal değerlerde ölçülmüştür. Karaciğer, T4'ün, aktif hali olan T3'e dönüştüğü başlıca yer olduğundan ve AKY durumunda ağır hücre hasarına bağlı olarak bu görevini yerine getiremeyeceğinden, hastaların sT3 düzeyleri öncelikli olarak etkilenmiş olabilir (3). Çalışmamızın verileri geriye dönük olarak incelendiğinden, hastalarımızın total T3 ve T4 düzeyleri değerlendirilememiştir. Fakat ilginç olarak hastaların sT4 düzeyleri albümin düzeyleri arttıkça artış göstermektedir. Bunun nedeninin tiroid bağlayıcı proteinlerin hastalık sırasında akut faz cevabı olarak azalması ve total ve dolaylı olarak serbest T4 düzeyinde azalmaya yol açması olduğunu düşündük (8). Bunu destekler şekilde, %80'i periferik dokularda deiodinaz enzimleri ile T4'ten dönüştürülerek üretilen sT3 seviyelerinin, albümin düzeyinden etkilenmediğini gördük (8,20).

Çalışmamızda, hastalarımızın büyük çoğunluğunda izlenen sT3 ve TSH baskılanmasından farklı olarak, sT4 seviyelerinin, AKY olan çocukların %83.3'ünde normal veya yüksek olduğunu gördük. Ataoğlu ve ark. (21), hastaneye yatırılan hastalarda azalmış sT3 ve artmış sT4 düzeylerinin mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğunu saptamışlar ve azalmış sT3/sT4 (sırasıyla pg/mL, ng/dL birim cinsinden) oranının ölüm riskini artırdığını belirtmişlerdir. Taş ve ark. (22) ise, farklı olarak, yoğun bakımda yatan sirozlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, düşük sT3 ve sT4 düzeylerinin ölüm riskini artırdığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda, kaybedilen veya nakil gerektiren akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda düşük sT3 ve yüksek sT4 sıklığı, kendiliğinden düzelme gösteren hastalara göre daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Benzer şekilde, hastalarımızın ortalama sT3/sT4 oranını düşük (0.35±0.61 (0.67-3.48) bulmakla birlikte, kendiliğinden düzelen hastalar ile kaybedilen/nakil olan

hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızdaki bu bulgu, literatürde akut karaciğer yetmezliği ve tiroid hormonlarının ilişkisini inceleyen bir diğer çalışma ile de benzerlik göstermektedir (18). Anastasiou ve arkadaşları, akut karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda düşük TSH düzeylerinin kötü seyir ile ilişkili olduğunu göstermiş, fakat düzelen hastalar ile kaybedilen/nakil olan hastaların sT3 ve sT4 düzeyleri arasında farklılık gözlememişlerdir (18).

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada, düşük TSH düzeylerinin kötü hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,23). Benzer şekilde, çalışmamızda, TSH düzeylerinin ensefalopati evresi arttıkça azaldığını gözlemledik. Ancak, kaybedilen/nakil olan hastaların TSH düzeylerini, düzelme gösteren hastaların TSH düzeylerine göre daha düşük bulmakla birlikte, iki grubun TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Ayrıca, hastalarımızın PELD evreleri ile TSH düzeyleri arasında da bir ilişki bulamadık.

Ağır hastalıkta saptanan düşük TSH düzeyleri (veya düşük T3 ve T4 seviyelerine rağmen TSH'da artış görülememesi), hipotalamik-pitüiter-tiroid aksındaki ayarın bozulmasına bağlı olarak, tiotropin salgılayıcı hormonun (TRH) ve dolayısıyla TSH'nın salınımının azalması ile ilişkilendirilmektedir (8,23-25). Wang ve ark. (23), akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda, TSH düzeylerinin, ensefalopatinin derecesi arttıkça azaldığını göstermişlerdir. Bu durumun, ensefalopatinin ileri evrelerinde görülen serebral ödemin, hipotalamik ve pitüiter fonksiyonları baskılayarak, santral hipotiroidiye yol açması ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (23). Nomura ve ark. (26) ise, çocuk hastalarda sT3/sT4 oranının 2'nin altında olmasını santral hipotiroidizmden çok nontiroidal hastalık sendromu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Biz de çalışmamızda, TSH düzeylerinin ensefalopati evresi arttıkça azaldığını gözlemlemekle birlikte, santral hipotiroidide görülenden farklı olarak 4 hasta dışındaki tüm hastalarda sT3/sT4 oranını <2 bulduk. Bu durum, akut karaciğer yetmezliği olan hastalardaki TSH ve sT3 düşüklüğünün patofizyolojisinde, TSH'nın santral baskılanmasına ek olarak, interlökin-6, TNF-α ve interferon-γ gibi sitokinlerin salınımı ile hormon salgısının azalması, hormonun hücre içine alınarak aktif şekline dönüşümünün azalması gibi farklı mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir (8).

Kısmi hepatektomi ve ilaca bağlı gelişen akut karaciğer yetmezliğinde T3 hormonu verilmesinin hepatositlerin çoğalmasını artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, hastalık durumunda karaciğer-tiroid hormon aksındaki değişiklikler ve mekanizmaları kesin olarak ortaya konulamadığından, tedavi olarak T3 hormonu desteğinin kullanımı açıklık kazanmamıştır (27-29).

Sonuç olarak, akut karaciğer yetmezliği olan çocuk hastalarda TSH ve sT3 salınımı azalmaktadır. Serum TSH düzeylerinin, ensefalopati evresi arttıkça baskılandığı, kaybedilen veya karaciğer nakli gerektiren hastaların başvuru sırasındaki TSH düzeylerinin, kendiliğinden düzelme gösteren hastalara göre

daha düşük olduğu gözlenmiştir. Serbest T4 düzeyleri ise serum albümin düzeyi arttıkça artmaktadır. Çalışmamızın kısıtlayıcı yanları, geriye dönük bir çalışma olması nedeniyle, total tiroid hormon düzeylerinin ve tüm hastalarda sT3 düzeylerinin bakılmaması olmuştur. Fakat bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız, akut karaciğer yetmezliği olan çocuk hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Tiroid hormonlarındaki bu değişimin nedenlerini, hastalık seyri ile ilişkisini ve tiroid hormon desteğinin hastalık seyrine etkisini daha kesin bir şekilde açıklayacak ileriye dönük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Akut karaciğer yetmezliği ile başvuran çocuk hastaların başvuru sırasındaki sT3 ve TSH düzeylerinin ölçülmesinin, hastalığın seyrini belirlemede faydalı olabileceği kanısındayız.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

KAYNAKLAR

- Özdemir S. Thyroid and liver. *Cerrahpaşa J Med* 2005;36:206-12.
- Sheridan P. Thyroid hormones and the liver. *Clin Gastroenterol* 1983;12:797-818.
- Wu Y, You S, Zang H, Liu H, Mao Y, Mao P, et al. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2015;14:218-24.
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-713.
- Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina? *Arch Intern Med* 2002;162:1388-94.
- Den Brinker M, Joosten KFM, Visser TJ, Hop WCJ, De Rijke YB, Hazelzet JA, et al. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5613-20.
- Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Mourouzis I, Kostopanagiotou K, Arkadopoulou N, Panagopoulos D et al. Thyroid hormones alterations during acute liver failure: possible underlying mechanisms and consequences. *Endocrine* 2009;36:198-204.
- Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010;205:1-13.
- Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004;117:10-3.
- Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983;24:631-6.
- Oren R, Sikuler E, Wong F, Blendis LM, Halpern Z. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:162-3.
- Oren R, Brill S, Dotan I, Halpern Z. Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:339-41.
- Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord* 2008;8:15.
- Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Medicine* 2002;28:1301-8.
- Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, Nicoloff J. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clinical Chemistry* 1987;33:1391-6.
- Anastasiou O, Sydor S, Sowa JP, Manka P, Katsounas A, Syn WK et al. Higher Thyroid-Stimulating Hormone, Triiodothyronine and Thyroxine Values Are Associated with Better Outcome in Acute Liver Failure. *PLoS One* 2015;10:e0132189.
- Attwood EC, Atkin GE. The T4:TBG ratio: a re-evaluation with particular reference to low and high serum TBG levels. *Ann Clin Biochem* 1982;19:101-3.
- Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,30-triiodothyronine in humans by multicompartamental analysis. *Am J Physiol* 1990;258:715-26.
- Ataoglu HE, Ahbab S, Serez MK, Yamak M, Kayaş D, Canbaz ET, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *Eur J Intern Med* 2018;6205:30290-5.
- Taş A, Köklü S, Beyazit Y, Kurt M, Sayilir A, Yeşil Y, et al. Thyroid hormone levels predict mortality in intensive care patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2012;344:175-9.
- Wang L, Yu W, Cao W, Lu W. The abnormality of thyroid hormones in patients with type A hepatic encephalopathy. *Oncotarget* 2017;8:67821-8.
- Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4032-6.
- Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog Brain Res* 2006;153:189-207.
- Nomura R, Miyai K, Kuge R, Okura T, Goto M, Hasegawa Y. Free T3 to free T4 ratio less than 2.0 suggests low T3 syndrome rather than central hypothyroidism from the age of two to eighteen years. *Endocr J* 2017;64:213-9.

27. Malik R, Mellor N, Selden C, Hodgson H. Triiodothyronine enhances the regenerative capacity of the liver following partial hepatectomy. *Hepatology* 2003;37:79-86.
28. Malik R, Saich R, Rahman T, Hodgson H. During thioacetamide-induced acute liver failure, the proliferative response of hepatocytes to thyroid hormone is maintained, indicating a potential therapeutic approach to toxin-induced liver disease. *Dig Dis Sci* 2006;51:2235-41.
29. Fernández V, Castillo I, Tapia G, Romanque P, Uribe-Echevarría S, Uribe M, et al. Thyroid hormone preconditioning: protection against ischemia-reperfusion liver injury in the rat. *Hepatology* 2007;45:170-7.

Wilson Hastalarının Nörolojik Bulguları

Neurological Findings of Wilson Disease in Patients

Gülen GÜL MERT¹, Neslihan ÖZCAN¹, Şeyda BEŞEN¹, Duygu ÖZCAN GÜNERYÜZ¹, Gökhan TÜMGÖR², Özlem HERGÜNER¹, Faruk İNCECİK¹, Şakir ALTUNBAŞAK¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye



ÖZ

Amaç: Wilson hastalığı otozomal resesif geçiş gösteren, bakır metabolizma bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Prognoz hastalığın karaciğer tutulumunun şiddetine ve nörolojik bulgulara bağlıdır. Nörolojik tutulum hastalarda bazen ilk bulgu olabilir, erken tanı ve tedavi beyin hasarı ve semptomları kontrol edebilir. Biz bu çalışmada hastalığın nörolojik tutulumun önemini vurgulamak istedik.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Nisan 2008 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran nörolojik bulguları olan Wilson hastaları dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, başvuru şikayetleri, nörolojik semptomları, hepatolojik bulguları, tedavileri, tedaviye verdikleri cevap retrospektif olarak incelendi. Takipli olan 42 Wilson tanısı alan hastaların hepsine ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Nörolojik bulgusu olan 15 hasta değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 12.5±3.6 yaş (8-20 yaş), %53.3'ü erkek, %46.7'si kızdı. Hastaların %66.7'sinde hepatolojik semptomlar, %35.7'sinde nörolojik semptomlar ve %26.7'sinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu. Nörolojik bulguları olan hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar ataksi ve tremor (%40). Diğer semptomlar distoni (%13.4), kore (%6.6), nöbet (%13.4), davranış bozukluğu (%13.4), dizartri ve sialore (%13.4)'di. Nörolojik bulgusu olanların 10'unda (%66.7) radyolojik bulgular vardı. On hastaya penisilamin, 5 hastaya trientin başlandı. Tedavinin 1. yılının sonunda nörolojik semptomlarda trientin tedavisi alanların %80'inde, penisilamin tedavisi alanların %50'sinde düzelme oldu.

Sonuç: Wilson hastalığında nörolojik tutulum sık görülür. Bulgular hastalığın başlangıcında gözden kaçabileceği için tanı alan tüm hastalarda nörolojik muayene yapılmalıdır. Ayrıca hareket bozukluğu ile başvuran hastalarda etyolojide Wilson hastalığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Distoni, Tremor, Wilson Hastalığı

ABSTRACT

Objective: Wilson's disease is an autosomal recessive disorder characterized by copper metabolism disorder. Prognosis depends on the severity of liver involvement and neurological findings. Neurological involvement can sometimes be the first symptom in patients, early diagnosis and treatment can control brain damage and symptoms. In this study, we wanted to emphasize the importance of neurological involvement of the disease.

Material and Methods: This study included Wilson patients with neurological findings who applied to Pediatric Neurology Department between April 2008 and May 2018. The age, gender distribution, complaints of the patients, neurological symptoms, hepatological findings, treatments and treatment responses were analyzed retrospectively. A detailed neurological examination was performed on all 42 Wilson patients who were eligible. Fifteen patients with neurological findings were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 12.5±3.6 years (8-20 years), 53.3% male, 46.7% female. Hepatologic symptoms were present in 66.7% of the patients, neurological symptoms in 35.7% and Kayser-Fleischer ring in 26.7% of the patients. The most common symptoms in patients with neurological findings were ataxia and tremor (40%). Other symptoms were dystonia (13.4%), korea (6.6%), seizures (13.4%), behavioral disorders (13.4%), dysarthria and sialorrhea (13.4%). Radiologic findings were present in 10 (66.7%) of the patients with neurological findings. Ten patients received penicillamine treatment and five patients received trientine treatment. At the end of the first year of treatment, neurological symptoms improved in 80% of those receiving trientine treatment and in 50% of those receiving penicillamine treatment.

Conclusion: Neurological involvement is common in Wilson's disease. Since the findings may be overlooked at the beginning of the disease, neurological examination should be performed in all patients receiving the diagnosis. Wilson's disease should also be kept in mind in etiology in patients with movement disorder.

Key Words: Dystonia, Tremor, Wilson's Disease

GİRİŞ

Wilson Hastalığı (WH) ATP7B gen mutasyonundan kaynaklanan otozomal resesif geçiş gösteren herediter bir bakır metabolizma hastalığıdır. Hastalık 30.000'de 1 görülür (1). Toplumda mutasyonun taşıyıcı sıklığı 1/90 oranındadır (2). Dokularda bakır birikimi ile karakterize olan hastalık başlıca karaciğer, merkezi sinir sistemi ve korneayı etkiler. Genellikle hastaların %40-67'sinde 1. ve 2. dekatta hepatolojik semptomlar, %34'ünde 3. ve 4. dekatta ise nörolojik semptomlar ön plandadır (3). Hastalığın başlangıç yaşı genetik mutasyonuna, çevresel faktörlere ve aldığı diete göre değişir (4). Wilson hastalarının beyinlerinde en sık etkilenen yapılar putamen, globus pallidus, kaudat nukleus, talamus, subtalamik nukleus, beyin sapı ve frontal kortekstir (5).

Nörolojik semptomlar ekstrapiramidal, serebellar ve serebral semptomlar şeklinde olabilir. Genelde ilk semptomlar bulber semptomlardır. Çocukluk çağında davranış değişiklikleri, okul ödevlerinde başarısızlık, oryantasyon bozukluğu, el-göz koordinasyonunda başarısızlık, el yazısında bozulma ilk bulgular olarak karşımıza gelebilir. Ayrıca tremor, kore, nöbet, motor koordinasyonda eksiklik, sialore, dizartri, distoni, spastisite, psödobulber felce bağlı disfaji, disotonomi bulunabilir. Migreniform baş ağrısı, uykusuzluk, anksiyete, kişilik değişikliği, depresyon, psikoz şeklinde psikiyatrik belirtiler olabilir ve bu durum ayırıcı tanıda yanılgılara neden olabilir (5). Nörolojik ve psikiyatrik bulgular olmasına rağmen altta yatan karaciğer hastalığına ait semptomlar dikkat çekici olmayabilir (6-8). Bakırın korneanın üst tarafında descemet membranda birikimi sonucu Kayser-Fleischer (KF) halkası oluşur. Direkt inspeksiyonda gözde limbusun yakınında altın-kahverengi bir bant şeklinde görülebilir. Genelde yarı lamba ile tespit edilir. Nörolojik semptomları olan WH'larının %90-95'inde Kayser-Fleischer halkası saptanır. WH'da tanıda Stiernlieb's Kriterleri kullanılır:

1. Kayser-Fleischer halkası
2. Tipik nörolojik semptomlar
3. Düşük seruloplazmin düzeyi (20 mg/dl'nin altında)
4. Artmış hepatik bakır (kuru ekstrede 250 µg/gr'dan yüksek bakır) bu bulgulardan 2 veya daha fazlasının olması ile WH tanısı konulur (9).

Wilson hastalığı tedavi edilmezse karaciğer yetmezliğine veya nörolojik tutulumunun komplikasyonlarına bağlı ölümler sonuçlanır. Tedavi alan ve tedaviye uyum sağlayan hastalarda ileri derecede karaciğer yetmezliği olsa bile prognoz iyidir, nörolojik semptomlarda ise tedaviye rağmen kötüleşme görülebilir (10). Biz bu çalışmada kliniğimizde takipli Wilson hastalarından nöro-

lojik bulgusu olanların demografik özelliklerini, klinik ve radyolojik bulgularını, tedaviye cevaplarını inceleyerek literatürle karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada; Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğine Nisan 2008 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran ve Wilson Hastalığı tanısı ile takipte olan 42 hastadan dosya kayıtları düzenli, izlem süresi en az 1 yıl ve nörolojik bulgusu olan 15 hasta değerlendirildi. 1 Haziran 2018 tarihinde Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Toplantısında Çalışmanın etik kurul onayı ve hastaların ailelerinden çalışmaya katılmaları için onam alındı. Tüm hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, anne-baba arasında akrabalık varlığı, ailede WH varlığı, nörolojik semptomları, hepatolojik bulguları, seruloplazmin düzeyleri, 24 saatlik idrarda bakır atımları, genetik analizleri, hepatik dokunun kuru ekstrelerinde bakır içeriği, göz bulguları, serebral görüntüleme bulguları, tedavileri, tedaviye verdikleri cevap retrospektif olarak incelendi. Seruloplazmin seviyesinin <200 mg/L (<20 mg/dl), 24 saatlik idrarda bakır >100 µg/24 saat, hepatik dokunun kuru ekstrelerinde bakır içeriği >250 µg/gün kuru ekstre) olması anlamlı kabul edildi. Tedavi sonrası izlemde semptomlarda progresyon olmadıysa veya semptomlar düzeldiyse tedaviye yanıtı, semptomlarda progresyon olduysa tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp)

BULGULAR

Kliniğimizde WH tanısı ile takipli 42 hasta vardı, bunlardan 15'inin nörolojik bulgusu vardı. Hastaların 8'i (%53.3) erkek, 7'si (%46.7) kızdı. Yaş ortalaması 12.5±3.6 yaş (8-20 yaş)'dı. Hastaların %33.3'ünde anne-baba arasında akrabalık, %26.7'sinde ailede WH öyküsü vardı. Hastaların %66.7'sinde hepatolojik semptomlar, %35.7'sinde nörolojik semptomlar ve %26.7'sinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu. Seruloplazmin

düzeyi 6.1 ± 3.5 mg/dl (0.1-11.2), 24 saatlik idrarda bakır düzeyi 238.5 ± 175.5 µg/gün (min. 55.3-max.650.1), hepatik dokunun kuru ekstresinde bakır içeriği 605.9 ± 244.5 mcg/gr (min.88.0-max.916.0)'di. Hastaların takip süresi 35.6 ± 15.3 aydır (min.18, max.72). Nörolojik bulguları olan hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar ataksi ve tremoru (%40). Hastaların 3'ünün (%20) trunkal ataksisi ve intansiyonel tremoru, 3'ünün (%20) sadece intansiyonel tremoru mevcuttu. Hastaların tremoru üst ekstremitelerde distallerinde, düşük amplitüdü ve orta frekanstaydı. Diğer semptomlar üst ekstremitelerde belirgin fokal distoni (%13.4) ve kore (%6.6), nöbet (%13.4), davranış bozukluğu (%13.4), dizartri ile sialore (%13.4)'di. Nörolojik bulgusu olanların 10'unda (%66.7) radyolojik bulgular vardı. Tüm olgulara penisilamin (10 mg/kg/gün başlangıç dozu, 20 mg/kg/gün devam dozu, en fazla 1000-1500mg/gün) ve çinko (75mg/gün) başlandı. Yan etki gelişen 2 hasta ile nörolojik bulgularında düzelme olmayan 3 hastada penisilamin kesilerek, trientin (20 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Tedavinin 1. yılının sonunda hastalar tekrar değerlendirildi. Nörolojik semptomlarda trientin alanların %80'inde, penisilamin alanların %50'sinde progresyon olmadı veya şikayetlerinde belirgin azalma oldu. Bu hastalar nörolojik semptomlar açısından tedaviye yanıtı olarak kabul edildi. Nörolojik semptomları iyileştirmede klinik olarak trientin tedavisinin daha etkili olduğunu gördük bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo I).

TARTIŞMA

Wilson hastalığı klinik bulguları hepatik, nörolojik, psikiyatrik semptomlar veya bunların kombinasyonu şeklindedir. Hastalığın tanı yaşı 5-35 yaş (ort:13 yaş)'dır (11). Litwin ve ark.(12) yapmış olduğu geniş serili bir çalışmada 627 Wilson hastasının %52'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %53.3'ü erkek, %46.7'si kızdı. Wilson hastalığı multifaktöriyel bir hastalık olup, ATP7B genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelir. Mutasyonların özelliğine göre hastalığın fenotipi ve prognozu değişir. Günümüze kadar 650'den fazla mutasyon tanımlanmış olup en sık missense mutasyon görülmektedir (13). Aile öyküsü olan 2 hastamıza tarama amaçlı ve bir hastamıza tanı amaçlı genetik analiz yapıldı, üçünde de missense mutasyon saptandı. Diğer hastalarımıza karaciğer biyopsisi yapıldı. Literatürde hastaların %18-84'ünde karaciğer tutulumunun, %18-73'ünde nörolojik semptomların, %10-100'ünde psikiyatrik semptomların olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastaların %66.7'sinde hepatolojik semptomlar, %35.7'sinde nörolojik semptomlar vardı. Nörolojik tutulumun olduğu hastaların %13.4'ü davranış bozukluğu nedeniyle psikiyatrik destek alıyordu. WH'larda izole serum aminotransferaz yüksekliği %14-88 olarak bildirilmiştir (10,14). Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda en sık başvuru sebebi karaciğer enzim yüksekliğiydi. Davranış bozukluğu ve tremor ile başvuran iki hastamız dışındakilerin nörolojik semptomları izlemde ortaya çıkmıştı.

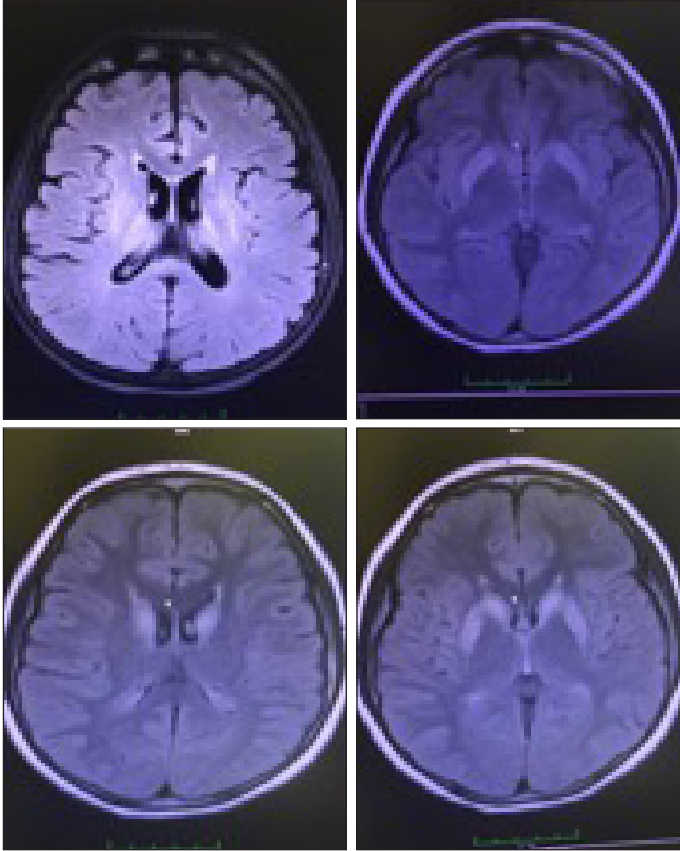
Nörolojik ve psikiyatrik bulguları olan WH'larda KF halkası %90.4-100 oranında görülmektedir. KF halkasının olmaması tanıyı dışlamaz (15-17). Literatürde bir çalışmada 4-12 yaş arasında WH tanısı alan çocukların %29'unda, 13-34 yaş arası olanların %26'sında KF halkası görüldüğü ve bu hastaların 10'unun nörolojik tutulumunun, 4'ünün hepatolojik tutulumunun varlığı bildirilmiştir (18). Youn ve ark. (19) yapmış olduğu çalışmada nörolojik tutulumu olan 45 WH değerlendirilmiş olup %26.7'sinde KF halkası görülmemiştir. KF halkası görülmeyen gruptaki hastaların serumda bakır ve seroplazmin düzeyinin yüksek olduğu, serebral manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) tipik sinyal artışının görülmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %26.7'sinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu ve KF halkası görülen hastaların serebral MRG'si anormaldi. Bizim çalışmamızda KF halkası görülme oranının düşük olmasını, çocuklarda muayene için optimum koşulların sağlanamaması, tanı anında hastaların oftalmolojik muayenesi yapıldıktan sonra izlemde kontrol oftalmolojik muayenelerinin yapılmaması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Nörolojik tutulumun patofizyolojisi ve serum bakır düzeyi ile ilişkisi tam açıklanamamıştır. Karaciğer hastalığı semptomları olan hastalarda nörolojik bulguların ortaya çıkması genellikle ortalama 5 yıl sonradır. Nörolojik bulgularla başvuran hastaların yaşları genellikle 15-21 yaş arasındadır (20). Bizim çalışmamızda da nörolojik tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 12.5 ± 3.6 yaş (8-20 yaş)'di. Ayrıca hepatolojik bulgularla tanı alan hastaların tanı yaşları nörolojik bulgularla tanı alan hastaların tanı yaşları ile karşılaştırıldığında daha küçüktü. Bu da literatürle uyumlu olarak nörolojik semptomların daha geç ortaya çıktığını telkin etmektedir. Nörolojik tutulumu olan hastaların hepsinde karaciğer sirozu mevcuttur. Literatürde karaciğer sirozu olmadan ilk nörolojik semptom ile başvurup tanı alan hastalar bildirilmiştir (10,21,22). Bizim çalışmamızda davranış bozukluğu ve tremor ile başvuran iki hastamızda organik nedenler araştırılırken karaciğer enzim yüksekliği saptanmış ve tanı konulmuştur.

Wilson hastalarında nörolojik bulgular beyinde bakır birikimine veya portosistemik şantların indirekt etkisine bağlıdır. Ağır metal birikimi en iyi MRG ile tespit edilir (5,23). Nörolojik tutulum olan hastalarda beyin MRG normal de olabilir. MRG'de fokal atrofi, hipointensite ve hiperintensite görülebilir. Tipik bulguları; putamen, globus pallidus, nucleus caudatus, talamus ve ponsta T2 ağırlıklı görüntülerde simetrik hiperintensitedir. Ayrıca midbrain, serebellum ve korteks diğer etkilenen bölgelerdir. Orta beyin seviyesindeki aksiyal kesitlerde panda yüzü görünümü WH için spesifiktir. Hastaların %25-40'ında genellikle frontal bölgede asimetrik subkortikal beyaz cevher değişiklikleri izlenir. Serebellar tutulumda en sık dentat nukleus etkilenir (23,24). Bizim çalışmamızda nörolojik bulgusu olan hastaların 10'unda (%66.7) radyolojik bulgular vardı. Hastalarımızın T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde putamen, globus pallidus, nucleus caudatus, talamus hiperintensitesi mevcuttu (Şekil 1). MRG bulguları normal olan hastalarımızın da nörolojik semptomları mevcuttu. Bayram ve ark. (20) 12 WH'nin nörolojik bulgularının

Hasta no	Yaşı (yıl)/ Cinsiyet	Başvuru şikayeti	Akrabalık	Alide WH	Nörolojik bulgu	Kayser- Fleicher halkası	Seruplazmin (mg/dl)	24 saatlik İdrarda Bakır (µg/gün)	Hepatik dokunun kuru ektresinde bakır içeriği mcg/gr	Genetik Analiz(ATP7B geni)	Serebral MRG	Tedavi	Tedaviye Yanıt (Nörolojik Semptomlar)	Takep süresi (ay)
1	15/E	karn ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği	var	var	tremor	yok	0.1	177.0	-	c2804C>T missense mutasyon	normal	penisilamin, çinko,	var	72
2	11/K	tremor	var	var	tremor	yok	3.7	166.6	-	c2804C>T missense mutasyon	normal	trientin, çinko	var	46
3	8/E	davranış bozukluğu	var	yok	davranış bozukluğu	yok	10.8	55.3	690	-	anormal	trientin, çinko	var	35
4	20/E	karaciğer enzim yüksekliği	yok	yok	distoni	var	2.2	210.7	836	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	56
5	8.5/K	karaciğer enzim yüksekliği	yok	yok	korea	yok	5.6	66.2	435	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	18
6	9/E	solukluk, halsizlik	yok	yok	dizartri	yok	8.8	92.5	88	-	-	penisilamin, çinko,	var	32
7	10/E	kusma	var	yok	nöbet	yok	6.6	72.2	-	c2785A>G missense mutasyon	anormal	penisilamin, çinko,	var	41
8	14/K	karn ağrısı	yok	yok	tremor+ ataksi	var	7.1	650.1	736	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	22
9	11.5/E	sanlık	yok	yok	dizartri, konuşmada bozulma	yok	9.8	388.8	520.5	-	normal	penisilamin, çinko,,	yok	20
10	17/K	sanlık, halsizlik	var	yok	tremor+ ataksi+ okul başarisında azalma	yok	6.14	459.11	788.2	-	anormal	trientin, çinko	yok	18
11	16/K	karn ağrısı	yok	yok	tremor+ ataksi	yok	10.2	324.4	916	-	normal	trientin, çinko	var	41
12	8/K	karaciğer enzim yüksekliği	yok	var	nöbet	yok	11.2	76.8	315	-	normal	penisilamin, çinko,	var	23
13	12/E	karaciğer enzim yüksekliği	yok	yok	davranış bozukluğu	var	4.6	217	800.6	-	anormal	trientin, çinko	var	37
14	15/K	halsizlik, bulantı	yok	yok	tremor	var	2.8	420.5	676.3	-	anormal	penisilamin, çinko,	var	45
15	13/E	karaciğer enzim yüksekliği	yok	var	distoni	yok	1.86	200.3	468.8	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	28

WH: Wilson hastalığı, E: Erkek, K: Kız MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.



Şekil 1: Hastalarımızın T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde putamen, globus pallidus, nucleus caudatus, talamus hiperintensitesi.

değerlendirildiği çalışmada 10 hastanın beyin MRG görüntüsü normaldi.

Hareket koordinasyonunu sağlayan yapılar etkilendiği için en sık hareket bozuklukları görülür (6,21). Dizartri, tremor, distoni, parkinsonizm en sık karşılaşılan klinik tablolarıdır (9). Hastalığın başlangıcında bazen tek semptom olup ilerleyen dönemlerde nörolojik bulguların kombinasyonu gelişebilir. Tremor %22-55 oranında bildirilmiştir. Wilson hastalarında tremor istirahat halinde ve hareket halinde olabilir. Esansiyel tremoru taklit edebilir, genellikle asimetric olur (21,22). Bizim çalışmamızda en sık görülen bulgu tremordu (%40). Üç hastamızda izoleydi, 3 hastamızda ataksi ve tremor birlikteydi. Üst ekstremitelerde, düşük amplitüdü, orta frekansta ve intansiyonel tremordu. Trunkal ataksisi olan hastalarımız geniş tabanlı desteksiz yürüyebiliyordu. Tremoru olan hastalarımızın biri bu semptomla başvurup tanı almıştı. Ataksi gibi serebellar sistem bulguları hastaların %25'inde görülür. Serebellar bulgular yürüme ve konuşma bozukluğuna neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Dizartri literatürde %85-97 oranında en sık bulgu olarak bildirilmiştir (21). Hastalarımızın 2'sinde (%13.4) dizartri mevcuttu, disfonik konuşmaları mevcuttu. Distoni fokal veya jeneralize özellikte olabilir. Bazı hastalarda yüz kaslarının distonik tutulumuna bağlı olarak sırttır gibi bir görünüm vardır (risus sardonicus). Larenks kaslarının tutulumuna bağlı olarak hastanın anlaşılması çok zor olabilir. Ekstremiteler ve aksiyal kaslardaki parkinsonizm ve/veya distoni yürüyüşü olumsuz etkiler

(19,21,22). Hastalarımızın %13.4'ünün üst ekstremitelerinde belirgin distoni mevcuttu. Kore, tik ve miyoklonus daha nadir görülen hareket bozukluklarıdır. Yaklaşık %6 oranında epileptik nöbetler de nörolojik tabloya katılabilir. Nöbetler tedavi ile bakırın vücuttan fazla atılmasına bağlı olarak da gelişebilir (25). Bizim de tedavi alırken iki hastamızın kompleks parsiyel nöbeti oldu ve antiepileptik tedavi ile kontrol altına alındı. Kognitif bozukluk hafif olabilir ve gözden kaçabilir. Okul başarısında azalma ve el yazısında bozulma hasta yakınının dikkatini çeken ilk bulgu olabilir. Wilson hastalarının yaklaşık %20-30'unda psikiyatrik bulgular (depresyon, kişilik değişikliği, davranış bozukluğu) görülebilir (26). Bizim hastalarımızın ikisinde davranış bozukluğu, okul başarısında azalma mevcuttu. Bu bulgular nörolojik tutulumu olan hastalarda daha sık bildirilmektedir. Nörolojik bulgulara yönelik semptomatik tedaviye hastaların çoğu ihtiyaç duyar (örneğin distoni, nöbet tedavisi). Ancak nöroleptikler gibi ekstrapiramidal yan etkileri olabilecek tedavilerden mutlaka kaçınmak gerekir. Bu ilaçlar hastaların nörolojik bulgularında geri dönüşsüz kötüleşme yapabilir (27).

Wilson hastalığında tedavide ana hedef vücutta fazla miktarda bulunan bakırın atılması veya emiliminin azaltılmasıdır. Bakırdan fakir diyet yararlı olabilir fakat tek başına bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmemelidir. En sık kullanılan şelatör ilaçlar penisilamin, trientin, amonyum tetrathiomolibdate ve çinko tuzlarıdır. Penisilamin tedavisi sırasında hastaların %10'unda nörolojik bulgularda kötüleşme olabilir. Dokulardan çözülen bakırın önce kana oradan da merkezi sinir sistemine geçmesi ve yeniden çökmesi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (28,29). Tetrathiomolibdate tedavisinin nörolojik semptomları iyileştirmede en etkin tedavi olduğu bildirilmekle birlikte klinik çalışmalar devam etmektedir (30). Trientin yan etkilerinin penisilamine göre daha az olması nedeniyle son yıllarda ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. Penisilamin ve trientin etkinliğini karşılaştıran kontrollü çalışma yoktur. Şelatör tedavinin etkisi 6 ila 8. haftalarda başlar ve nörolojik bulgularda belirgin bir klinik düzelme 6 ila 12. aylar arasında görülebilir. Klinik düzelme veya stabilite sağlandıktan sonra tedavinin devamında şelatörün dozu azaltılır veya çinko tedavisi kullanılır (31,32). Biz çalışmamızda nörolojik semptomla başvuran iki hasta dışındaki tüm olgulara penisilamin (10 mg/kg/gün başlangıç dozu, 20 mg/kg/gün devam dozu, en fazla 1000-1500mg/gün) ve çinko (75mg/gün) tedavisi başladık. Yan etki gelişen 2 hasta ile nörolojik bulgularında düzelme olmayan bir hastada penisilamin tedavisi kesilerek, trientin (20 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Toplam 10 hasta penisilamin, 5 hasta trientin tedavisi aldı. Tedavinin birinci yılının sonunda hastaların nörolojik semptomlarında trientin tedavisi alanların %80'inde, penisilamin tedavisi alanların %50'sinde düzelme oldu. Tremor ve nöbet semptomlarında belirgin düzelme olmakla birlikte, davranış bozukluğu ve dizartrisi olan hastaların semptomlarında progresyon olmadı. Biz çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak trientinin nörolojik bulguları iyileştirmede penisilamine göre daha etkili olduğunu gördük fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (31-34). Örneklem büyüklüğünün arttırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmanın retrospektif olarak kısıtlı sürede yapılmış olması, örneklem büyüklüğünün az olması, oftalmolojik ve nörolojik muayenenin aynı kişi tarafından yapılmamış olmaması, tedaviye yanıtın objektif kriterlerle değerlendirilmemiş olması çalışmayı kısıtlayan en önemli nedenlerdir. Daha güvenilir sonuçlar için örneklem büyüklüğünün artırıldığı, prospektif çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; Wilson hastalığı tanısı konulan her hastaya ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır ve düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Ayrıca hareket ve davranış bozukluğu ile başvuran hastalarda WH akılda tutulmalıdır. Erken tanı ve tedavi prognozda önemlidir.

KAYNAKLAR

- Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:531-9.
- Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, Bochow B, Manolaki N, Manios Y, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. *Ann Hum Genet* 2005; 69:268-74.
- Feldstein AE, Chitkara DK, Plescow R, Grand RJ. Wilson Disease In Pediatric Gastrointestinal Disease by Walker WA. 2004 IV.Ed., BC Decker Inc, Ontario, 1440-54.
- Ala A, Schilsky ML. Wilson disease: pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. *Clin Liver Dis* 2004; 8:787-805.
- Salari M, Fayyazi E, Mirmosayyeb O. Magnetic resonance imaging findings in diagnosis and prognosis of Wilson disease. *J Res Med Sci* 2018; 27:23-5.
- Machado A, Chien HF, Deguti MM, Caçado E, Azevedo RS, Scaff M. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21:2192-6.
- Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007; 27:123-32.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23:139-42.
- Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47:2089-111.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
- Lin LJ, Wang DX, Ding NN, Lin Y, Jin Y, Zheng CQ. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res* 2014; 36:157-65.
- Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Gender differences in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2012; 312:31-5.
- Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp JW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* 2017; 44:673-88.
- Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2004; 19:229-39.
- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113:212-8.
- Rukunuzzaman M. Wilson's disease in Bangladeshi children: analysis of 100 cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18:121-7.
- Deguti M, Tietge UJF, Barbosa ER. The eye in Wilson's disease: sunflower cataract associated with Kayser-Fleischer ring. *J Hepatol* 2002; 37:700.
- Fenu M, Liggi M, Demelia E, Sorbello O, Civolani A, Demelia L. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: A cohort study. *Eur J Intern Med* 2012;23:150-6.
- Youn J, Kim J, Kim H, Lee J, Lee P, Ki C, et al. Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring. *J Neurol Sci* 2012; 323:183-6.
- Bayram AK, Gümüş H, Arslan D, Özcora GK, Kumandaş S, Karacabey N ve et al. Neurological features and management of Wilson disease in children: An evaluation of 12 cases. *Turk Pediatri Ars* 2016;51:15-21.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184:173-87.
- Czlonkowska A, Litwin T, Dziezyc K, Karliński M, Bring J, Bjartmar C. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurology* 2018;18:34.
- Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL, Katzman GL, Provenzale J, Castillo M, et al. Metabolic/Degenerative Disorders, Inherited In Diagnostic Imaging Brain. Utah: 203. *Amirsys* 2004: 72-75.
- Andersen K, Sudmeyer M, Saleh A. Cerebral imaging for Wilson disease. *Rofu* 2007;179:225-33.
- Dening TR, Berrios GE, Walshe JM. Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 1988; 111:1139-55.
- Seniów J, Bak T, Gajda J, Poniowska R, Czlonkowska A. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:1077-83.
- Hanağası F, Hanağası H. Wilson Hastalığı. *Turk J Neurol* 2013;19:122-7.
- Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: What are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:54-9.
- Pall HS, Williams AC, Blake DR. Deterioration of Wilson's disease following the start of penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1989; 46: 359-60.
- Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Ascari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003; 60: 379-85.
- Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, Zancan L, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 331-6.
- Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947-58.
- Burke JF, Dayalu P, Nan B, Askari F, Brewer GJ, Lorincz MT. Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Park Rel Disord* 2011;17:551-6.
- Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D. Long-term outcome of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;49:48-53

Yeme Sorunu Tanısı Alan Çocukların Ailelerinin Damgalanmışlık (Stigma) Algısı

Perceived Stigmatization of Families of Children with Feeding Disorders

E. Bahar BİNGÖLER PEKÇİCİ, Ezgi ÖZALP AKIN, Funda AKPINAR

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



ÖZ

Amaç: Bebeklik ve erken çocukluk döneminde yeme sorunu olan çocukların ailelerinin damgalanmışlık algısı (stigma) hissedip hissetmedikleri alanyazında bilinmemektedir.

Araştırmada bebeklik ve erken çocukluk döneminde yeme sorunu tanısı alan çocukların ailelerinin kendilerini ne oranda damgalanmış hissettiğinin ve ailelerin damgalanma algılarının risk etmenleri ve sosyodemografik özellikler ilişkisinin belirlenmesi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel ve gözlemsel bir desenle yapılan araştırmada yeme sorunu tanısı alan 0-42 aylık çocukların ailelerinin damgalanma algısı Genişletilmiş Gelişimi İzleme Destekleme Rehberi (G-GİDR) ile değerlendirilmiştir. İlişkili etmenlerin belirlenmesi amacıyla Student- t testi, Pearson Ki-Kare ya da Fisher-exact testi kullanılmış, anlamlı ilişki saptanan etmenlerin damgalanma algısına olan etkilerini araştırmak için çoklu lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Örneklemi oluşturan 67 çocuğun ailelerinin 22'si (%33) G-GİDR'de damgalanma algısı bildirmişlerdir. Ailenin damgalanma algısı ile çocuğun kız olması (OR:3.3, %95 GA:1.1-10, p=0.029), ailenin annede yalınlık-bitkinlik-depresyon bildirilmesi (OR:3.2, %95GA:1-10, p=0.041), baba eğitim düzeyinin lisenin altında olması (OR:5.2, %95 GA:1.1-23.5, p=0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Çoklu lojistik regresyon analizinde ailelerin damgalanma algısının babanın eğitim düzeyi lise ve altında (OR:7.6, %95 GA:1.4-4) ve çocuğun kız olması (OR:4.4, %95 GA:1.2-15.4) ile ilişkisi bulunmuştur.

Sonuç: Araştırma, yeme sorunu tanısı alan çocukların ailelerinin üçte birinin damgalanma algısı bildirdiğini göstermektedir. Araştırmamızın yeme sorunu tanısı alan çocukların değerlendirmelerinde ailenin damgalanma algısının sorgulanması ve tedavide bu algı konusunda aileler ile çalışılması konusundaki yaklaşımlara ışık tutması umulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Damgalanma, Yeme sorunu

ABSTRACT

Objective: Feelings of perceived stigmatization of families of children with feeding disorders in infancy and early childhood is not known according to the existing literature. The objective of this study was to determine the perceived stigmatization of families and which risk factors and sociodemographic characteristics are related to perceived stigmatization.

Material and Methods: In this cross-sectional study, the families of children diagnosed with feeding disorders aged 0-42 months were evaluated for perceived stigmatization with the Expanded Guide for Monitoring Child Development (Exp-GMCD). The Student t, Pearson Chi-square and Fisher-exact tests were used to determine the related factors and logistic regression analysis was used to find out the effects of related factors on perceived stigmatization.

Results: Of the 67 caregivers of children with feeding disorders used as the sample, 22 families (33%) expressed perceived stigmatization on the Exp-GMCD. Female gender of the child (OR:3.3, 95% CI:1.1-10, p= 0,029), mother's feelings of depression (OR:3.2, 95% CI:1-10, p=0.041) and paternal education under high school (OR:5.2, 95% CI:1.1-23.5, p=0.05) were found to be statistically significantly related to perceived stigmatization of the families. In multiple logistic regression analysis, paternal education (OR:7.6, 95% CI:1.4-4) and female gender of the child (OR:4.4, 95% CI:1.2-15.4) were found to be related to perceived stigmatization of the families.

Conclusion: This study shows that one third of the families of children with feeding disorders express perceived stigmatization. We believe this study will stimulate asking the families about perceived stigmatization while evaluating feeding disorders and the provide guidance for the treatment approach when working with families for perceived stigmatization.

Key Words: Stigma, Feeding disorders

GİRİŞ

Yeme sorunu, erken çocukluk döneminde çocuk hekimlerinin en sık karşılaştığı davranış sorunlarından biridir (1-3). Çocukluk çağında yeme sorununu tanımlamak için farklı tanı sınıflandırmaları kullanılmaktadır (1,4,5). Yeme sorunu, “Zero to Three National Center for Clinical Infant Programs” 0-3 Yaş Tanı Sınıflamasına göre çocuğun, beslenme davranışında ve yeterli besin alımında güçlükler göstermesi, çocuğun yemek yemeyi fizyolojik gereksinimlerine göre düzenleyememesi olarak tanımlanmıştır (5).

Araştırmalar, yeme sorunu sıklığının, sağlıklı çocuklarda %25-40, gelişimsel gecikmesi olan çocuklarda ise %80 oranında olduğunu bildirmektedir (6,7). Biyolojik, çevresel, gelişimsel ve yeme-yedirme ilişkisi ile ilgili pek çok etken yeme sorununa neden olabilir (2). Erken çocukluk döneminde yeme sorununa yol açacak yarık damak dudak, serebral palsi gibi organik bir neden ya da kronik bir hastalık yoksa yeme sorunu çoğunlukla yeme-yedirme ilişkisinde yaşanan zorluklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır (1,2). Erken çocukluk döneminde yeme-yedirme ilişkisinde zorlanma nedeniyle ortaya çıkan yeme sorunlarının sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (7,8). Bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ailelerin ya da hekimlerin yeme sorunu ile ilgili farkındalıklarının artmasının önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (8). Yeme-yedirme ilişkisini zorlayan nedenler, yediren kişinin ruhsal ve bilişsel durumu, kendi yeme isteği ve çocukluğundaki yediriliş deneyimleri, maddi ve manevi yeterli desteğinin olmaması, gebelik-annelik sürecinde yaşadığı zorluklar, bebeğinin beslenmesi ve gelişimi ile ilgili yoğun kaygılar, bebeğini besleyememe nedeniyle toplum ya da yakın çevre tarafından damgalanma olarak sıralanabilir (1,2,9). Bu ilişkideki sorunların çocuğa yansımaları, çocuğa uygun besin sunulmaması, çocuğun kendi gereksinimleri değil ailenin istediklerine göre yedirilmek istenmesi, mizaç özelliklerinin, açlık-tokluk ile ilgili verdiği ipuçlarının tam anlaşılabilmesi, çocuğun yemek zamanlarını gerginlik ya da öfke hissederek geçirmesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1,2,8).

Erken çocukluk döneminde yeme sorunu, aileden alınan öykü, çocuğun fizik muayenesi, büyüme ve gelişimin değerlendirilmesi ve yeme-yedirme ilişkisinin gözlenmesi ile tanı almaktadır (1,2,8). Aileden alınan öykü ve değerlendirmede çocuk ve ailenin duygusal durumu, aile-çocuk, yakın çevrenin ilişkisi, yeme-yedirme etkileşimi üzerinde etkili olan annede depresyon ve yiyeceklerin sunumunu değiştirebilecek olan sosyoekonomik durum ile ilgili riskler belirlenmelidir (1-3,9-12). Yeme sorunu tanısı alan çocukların ailelerini zorlayan ve baş etmek zorunda oldukları önemli bir risk etmeni damgalanma algısı olup erken çocukluk dönemine ait bu konuda yapılmış olan araştırmalar kısıtlıdır.

İlk olarak Goffman tarafından alanyazına kazandırılan damgalama kavramı, toplum tarafından kabul görmüş kişilerden farklı özellikleri olduğu düşünülen ve farklı davranılan kişi anlamına

gelmektedir (13). Hastalıkların çocuk ve aileye etkisi, gelişimsel zorlukları olan çocuk ve ailelerinin damgalanma algısı ile ilgili araştırmalar son 30 yılda artmıştır (14,15). Yeme sorunu ve damgalanma algısı arasındaki ilişki ise yeterince araştırılmamıştır. Bu alandaki araştırmalar anoreksiya, bulimia nervoza ve obezite tanıları alan çocuklar ve ailelerini içermektedir (16,17). Gelişimsel sorunu olan ve beslenmenin nazogastrik tüp ya da gastrostomi tüpü ile sağlanan çocukların ailelerinin damgalanma algısı ile ilgili araştırmalar mevcuttur (18,19). Yeme sorununun eşlik edebileceği epilepsi, otizm, bilişsel sorun, diyabet, onkolojik hastalıklar gibi özel gereksinimlerin varlığında, çocuk ve ailenin damgalanma ile karşılaşması bilinen bir sorun olmakla birlikte, bu damgalanma çoğunlukla yeme sorunu değil, gelişimsel sorun nedeni ile ilgili olmaktadır (20,21). Bu hastalıklara eşlik eden yeme sorunu nedeniyle ailelerin damgalanma hissetmesi ile ilgili araştırma bulunmamaktadır. Bunun yanında, başka bir sağlık sorunu olmaksızın, yalnızca yeme-yedirme ilişkisindeki zorluklar nedeniyle yeme sorunu tanısı alan çocukların ailelerinin damgalanma algılarının olup olmadığı ile ilgili araştırma bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın amacı, bebeklik ve erken çocukluk döneminde yeme-yedirme ilişkisindeki zorluklar nedeniyle yeme sorunu tanısı alan ve kronik sağlık sorunu bulunmayan çocukların ailelerinin damgalanma algıları ve bu algı ile ilişkili etmenlerin belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma kesitsel ve gözlemsel bir desende yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini 1 Ocak 2015-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı'na 0-42 ay yaş arasında yeme sorunu yakınmaları ile ilk kez başvuran ve değerlendirme sonucunda yeme-yedirme ilişkisinde zorluk nedeniyle yeme sorunu tanısı alan, ve aileleri onam veren çocuklar ve aileler oluşturmaktadır. Kronik hastalıklara, gelişimsel sorunlara, ya da organik nedenlere bağlı yeme sorunları olan çocuklar örneklemden dışlanmıştır.

Araştırmaya katılan tüm çocukların ailelerine randevu için başvurduklarında Genişletilmiş Gelişimi İzleme Destekleme Rehberi (G-GİDR) verilmiş, randevuya gelmeden önce zaman vererek anne ve babanın birlikte doldurmaları ve değerlendirme için getirmeleri istenmiştir (22). Çocukların gelişimsel değerlendirmesi, gelişimsel pediatri bilim dalı uzmanları tarafından yapılmış, bu değerlendirmede aile merkezli bütüncül değerlendirme ilkeleri kapsamında G-GİDR, Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi, Bayley Bebekler için Gelişimi Değerlendirme Ölçeği-III, aile çocuk ilişkisinin oyun ortamında gözlenmesi yöntemleri kullanılmıştır (23,24). Yaklaşık 60 dakika süren bu değerlendirmenin ardından yeme sorununun değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu değerlendirmede araştırmacılar tarafından hazırlanmış yarı yapılandırılmış bir görüşme formu

kullanılarak çocuğun yeme biçimi (öğünler ne zaman, nerede, kiminle, ne pozisyonda), yediği miktar ve besin çeşitliliği, kıvamı, öğürme ve kusma olup olmadığı, ailenin yedirirken zorlama ya da oyalama durumu sorgulanmış, ayrıca yeme yedirme ilişkisi klinik ortamda ya da ailenin iletildiği videolar aracılığı ile gözlenmiştir. Tedavide bireyselleştirilmiş erken girişim ile yeme sorunu tedavisi yöntemleri uygulanmıştır (1-3,8). Aile bireylerinde depresyon riski, yoğun kaygı, damgalanma hissi ya da farklı bir ruhsal sorun saptandığında Erişkin Ruh Sağlığı ve Hastalıkları danışımı yapılmıştır.

Araçlar

Genişletilmiş Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi

Genişletilmiş Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (G-GİDR), Uluslararası Gelişimi İzleme Destekleme Rehberi'nin Dünya Sağlık Örgütü, İşlevsellik Yetiştirme ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırmasının (ICF) çocuğun işlevleri, etkinlikleri, yaşama katılımı, bireysel ve çevresel etmenleri içerecek şekilde genişletilmesi sonucunda oluşturulan bir araçtır (23,25). G-GİDR'nin, ICF'in tüm alanlarını kapsadığı ve gelişimsel sorunları değerlendirmede geçerliliği 5 yaş altında kronik hastalığı olan ve hastanede yatmakta olan çocuklar ile yapılan bir araştırma ile gösterilmiştir (22). G-GİDR, "gelişimsel işlevler", "etkinlikler ve yaşama katılım", "çevresel etmenler" ve "sağlık" alanında 13, "özel gereksinimler" alanında 10 açık uçlu sorudan oluşmaktadır. Çevresel etmenler bölümü içerisinde ailenin hissettiği damgalanma ve ailenin bununla nasıl başa çıktığı ile ilgili 2 açık uçlu soru yer almaktadır. Bu sorular:

- 1- "Çocuğunuzun durumu ile ilgili çevredekilerin önyargılı tutumları olabilir. Bu olumsuz tutumlar çocuğunuzun durumunu, tedavisini etkileyebilir, aileyi incitebilir, ailenin yaşantılarını kısıtlayabilir, zorlaştırabilir. Böyle bir durum varsa yazarak açıklayınız."
- 2- Birinci soruda zorluk belirttiyseniz, şimdiye kadar bu zorluklar ile nasıl baş ettiniz? Bundan sonra neler yapmayı planlıyorsunuz? Açıklayınız.

Ailenin yazdıkları cümlelerde damgalanmanın olup olmadığı ve damgalanma ile başatma yöntemleri iki araştırmacı (BB ve EÖ) tarafından bağımsız olarak kodlanmıştır. Kodlama sonucunda kararların birbiri ile örtüşmediği olgularda uzlaşma yöntemine başvurularak ile damgalanma durumu belirlenmiştir.

Veri analizi

Veri analizi IBM SPSS 15.0 paket programı ile yapılmıştır (26). Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ve standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve % olarak gösterilmiştir. İkili gruplarda normal dağılım varsayımı sağlandığında gruplar arasında farkın önemliliği Student- t testi, normal dağılım varsayımı sağlanmadığında gruplar arasında farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare ya da Fisher-exact testi ile değerlendirilmiştir.

Bağımlı değişkene olan etkileri araştırmak için çoklu lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Çoklu analiz için aday değişken seçiminde $p < 0,30$ kabul edilmiştir. Araştırmanın diğer verilerinin analizinde ise $p < 0,05$ değerindeki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı'na 1 Ocak 2015-31 Aralık 2017 tarihleri arasında çocuklarının yeme davranışında sorun olması nedeniyle gelişimsel değerlendirme ve izlem amacıyla başvuran 0-42 ay arasında 70 çocuk ve ailesi alınmıştır. Üç olgu eşlik eden gelişimsel gecikme ve organik kaynaklı yeme sorunu etiyojisi olduğu için örneklemden dışlanmıştır.

Örneklemin sosyodemografik özellikleri Tablo I'de verilmektedir. Çocukların %54'ü kız, %80'i zamanında doğum, biri hariç hepsi tekiz bebek olup %64'ü ailenin tek çocuğudur. Ortalama yaş 17 ay olarak bulunmuştur. Annelerin yaklaşık yarısının eğitimi lise ve altındadır. Çocuklarının tümünün hastane yatışı gerektirmeden izlenebilecek yeme sorunu olduğu ve tümünün yeme sorununun yeme-yedirme ilişkisinde sorun olduğu belirlenmiştir. Gelişimsel değerlendirme sırasında 5 çocukta (%7.5) daha önce tanı almamış anlatım dili alanında destek gerektiren gecikme belirlenmiştir.

Ailelerin 22'si (%33) -G-GİDR'de yer alan damgalanma ile ilgili sorularda damgalanma hissettiğini belirtmiştir. "Çocuğumun zayıf ve küçük olduğunu söylüyorlar", "yemek yediremiyor musunuz?", "çocuğa bakamamışsın ne kadar küçük", "yemek yemek istemediği ve sofrada oturmadığı için hiçbir yere gitmiyoruz", "yemesi için herkes akıl veriyor ve işimi zorlaştırıyor" gibi örnek cümleler damgalanma hissettiklerini belirten aileler tarafından yazılmıştır. Damgalanma belirten 4 aile (%18) kendini toplumdan izole ettiğini, 7 aile (%32) çözüm arayışı içinde bir ruh sağlığı uzmanına başvurmak istediğini, 11 aile (%50) ise henüz bir çözüm yöntemi bulamadığı ifade etmiştir.

Ailelerden 27'si (%40) G-GİDR'de yeme sorununa ek olarak yaşantılarında risk etmeni olduğunu belirtmişlerdir (Tablo II). Yeme sorunu olan çocukların ailelerinin damgalanmışlık algısı ile risk etmenleri arasındaki ilişkinin araştırılmasında Tablo II'de belirtilen riskler ve ayrıca çocuğun cinsiyeti, yaşı, doğum haftası ve kilosu, anne, baba yaşı ve öğrenim durumları, ailenin çocuk sayısını içeren değişkenler kullanılmıştır.

İki değişkenli analizlerde, ailenin damgalanmışlık algısı belirtmesi ile çocukların cinsiyetinin kız olması (OR: 3.3, %95 GA: 1.1-10, $p=0.029$), ailenin annede yalınlık-bitkinlik-depresyon bildirmesi (OR:3.2, %95 GA: 1- 10, $p= 0.041$), baba eğitim düzeyinin lisenin altında olması (OR: 5.2, %95 GA: 1.1-23.5, $p=0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur. Bu değişkenler çoklu lojistik regresyon analizi ile

değerlendirildiğinde ailelerin damgalanmışlık algısı ile bağımsız değişkenlerin babanın eğitim düzeyi (lise ve altında olanlar OR: 7.6 %95 GA: 1.4- 40) , ve çocuğun cinsiyeti (kız cinsiyet OR: 4.4, %95 GA:1.2-15.4) olduğu belirlenmiştir (Tablo III).

Tablo I: Örneklemi oluşturan olguların sosyodemografik özellikleri.

Sosyodemografik Özellikler (n=67)	n (%)
Cinsiyet	
Kız	36 (53.7)
Erkek	31 (46.3)
Yaş dağılımı (ay)	
4-12 ay	21 (31.3)
13-24 ay	34 (50.7)
25-36 ay	9 (13.4)
≥ 37 ay	3 (4.5)
Doğum ağırlığı (gram)	
2500-3000	33 (49.3)
3001-3500	21 (31.3)
>3500	13 (19.4)
Doğum haftası	
Preterm (≤ 37 hafta)	14 (20.9)
Term	53 (79.1)
Doğan sayısı	
Tekiz	66 (98.5)
Çoğul	1 (1.5)
Annenin yaşı (yıl)	
≤ 20	1 (1.5)
21-30	31 (46.3)
31-40	34 (50.7)
≥ 41	1 (1.5)
Annenin öğrenim durumu	
İlköğretim	16 (23.9)
Lise	19 (28.4)
Üniversite	24 (35.8)
Yüksek lisans ve üstü	8 (11.9)
Babanın yaşı (yıl)	
24-30	15 (22.4)
31-40	44 (65.7)
≥ 41	8 (11.9)
Babanın öğrenim durumu	
İlköğretim	9 (13.4)
Lise	24 (35.8)
Üniversite	24 (35.8)
Yüksek lisans ve üstü	10 (14.9)
Kardeş sayısı	
Kardeş yok	43 (64.2)
Bir kardeş	21 (31.3)
İki kardeş	3 (4.5)

TARTIŞMA

Bu araştırmada, yeme sorunu tanısı alan ve başka sağlık sorunu bulunmayan çocukların ailelerinin üçte birinin çocuklarındaki yeme sorunu nedeniyle kendilerini damgalanmış hissettikleri belirlenmiştir. Ailelerin ve çocukların genel iyilik halini, işlevselliğini, etkinliklerini ve yaşama katılımını etkileyen damgalanmışlık hissini çocukların yeme sorunu nedeni ile gelişebileceğini alan yazında ilk kez bildirmekteyiz. Bilimsel yazın tarandığında gelişimsel durumları, ailelerin kaygıları, çocukların sosyodemografik verileri ile birlikte yeme-yedirme ilişkisindeki soruna bağlı yeme sorununda ailelerin hissettiklerini bildirdikleri damgalanmayı araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Alanyazında anoreksiya ve bulimia nervoza ya da obezite gibi yeme sorunları ile izlenen çocuk, genç ve ailelerinin hissettiği damgalanmayı inceleyen çok sayıda araştırma yer almaktadır (27-29). Yeme sorununun organik nedenlere bağlı olduğu ve beslenmenin gastrostomi ya da nazogastrik tüp ile sağlandığı prematüre doğan bebekler, serebral palsi tanısı alan çocukların ailelerinin bildirdiği damgalanma ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (18,19). Otizm, bilişsel gecikme, kronik hastalık ya da epilepsi tanısı olan çocukların ve ailelerinin yaşadığı damgalanmayı inceleyen çalışmalar da alan yazında yer almaktadır (20,21,30-32). Ancak bu araştırmalarda belirtilen damgalanma hissi çocuğun hastalığı ile ilişkilidir.

Yukarıda sayılan hastalık ve durumların dışında, prematüre doğan bebeklerin ailelerinin damgalanma hissetmeleri ile ilgili araştırmalar da bulunmaktadır (33,34). Araştırmalar aileler tarafından hissedilen damgalanmanın, erken doğum, devam

Tablo II: Ailelerin yaşantısında var olduğunu ifade ettiği zorluk alanları.

Ailelerin yaşantısındaki zorluklar (n=67)	n (%)
Annede yığınlık, sıkıntı, depresyon	17 (25.4)
Akrabalardan, dostlardan yardım alamama	8 (11.9)
Babada yığınlık, sıkıntı, depresyon	7 (10.4)
İşsizlik, parasal sorunlar	6 (9)
Şehir değişikliği	6 (9)
Kardeşlerin sorunları	6 (9)
Aile içi şiddet	3 (4.5)
Aile içi geçimsizlik, boşanma	2 (3)
Ailede hasta birey varlığı	1 (1.5)

Tablo III: Çoklu regresyon analizinde anlamlı bulunan değişkenler.

Değişken	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Cinsiyet	4.4	1.28	15.4
Baba eğitim düzeyinin lisenin altında olması	7.6	1.46	40

eden kronik sorunlar ve ailelerin bebeklerinin büyüme ve gelişmesini zamanında doğmuş bebeklerle karşılaştırmalarına bağlı olduğunu belirtmektedir. Prematüre doğan bebeklerde yeme-yedirme ilişkisinde sorun yaşanma olasılığının yüksek olduğu bilinmesine karşılık prematüre doğan bebeklerin ailelerinin erken çocukluk döneminde yeme sorunu nedeniyle damgalanma hissetmesi ile ilgili araştırma bulunmamaktadır (34). Olgularımızın %7'sinin, 34-37 gestasyonel hafta arasında geç preterm olarak doğan bebekler olmasına karşılık analizlerimizde preterm doğum damgalanma hissi ile ilgili bir risk etmeni olarak belirtmemiştir. Ancak, bu veri değerlendirilirken örneklem sayısının az olduğunun dikkate alınması gerekmektedir.

Araştırmamızda, yeme sorunu nedeniyle ailelerin kendilerini damgalanmış hissetmeleri ile çocukların cinsiyeti, yaş, doğum haftası ve kilosu, anne ve baba yaşı ve öğrenim durumları, tek çocuk olmak gibi sosyodemografik verilerle, ailelerin yaşamlarındaki zorlukları içeren risk etmenleri ile arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Erken çocukluk döneminde yeme sorunu ve ailelerin hissettiği damgalanma ile ilişkili etmenlerin araştırıldığı bir araştırmaya bilimsel yazında rastlanmamıştır. Çocukluk-geçlik çağı yeme sorunları (anoreksiya, blumia nervoza, obezite) ya da organik patolojilere bağlı yeme sorunları ve damgalanma ile ilgili etmenlerin araştırıldığı bilimsel yayınlar, damgalanma hissetmeyi artıran ya da azaltan nedenler açısından incelendiğinde, kız çocukların ailelerinin neden daha fazla oranla damgalanma hissettiği ile ilgili araştırmalara rastlanmamıştır. Araştırmamızda da bu ilişkiyi açıklayabilecek bir ipucu belirlenememiştir. Ancak klinik deneyimlerimiz ülkemiz ve benzer toplumlarda ailelerin erkek çocuklarına daha koruyucu davrandığını göstermektedir. Bu nedenle erkek çocuklarında yeme sorunu daha kabul edilebilir, kızlarda ise daha zor katlanılabilen bir davranış sorunu olabilir. Kız çocuğunda yeme sorunu olan ailelerin neden daha fazla oranda damgalanma hissi belirttikleri daha geniş örneklem ve niteliksel araştırma yöntemleri ile araştırılabilecek bir konu olabilir.

Araştırmamızda ailelerin kendini damgalanmış hissetmesi ile babaların eğitim düzeyinin lise ve altında olması arasındaki ilişki ile ilgili araştırma bulunmamaktadır. Eğitim düzeyinin düşük olması, ailelerin yeme sorunu ile başatma yöntemlerini kısıtlayabilir ve uzmanlara ulaşmayı zorlaştırabilir. Düşük eğitim düzeyi nedeniyle "toplumsal damgalama" daha çok hissedilebilir. Bu bulgunun ileri araştırmalar ile irdelenmesi gerekmektedir.

Araştırmamızda iki değişkenli analizlerde annede yorgunluk-bitkinlik-depresyon belirtilmesi ile damgalanma hissedilmesinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Yeme-yedirme ilişkisini zorlayan risk etmenlerinin başında annede depresyon olması iyi bilinen bir durumdur (35,36). Damgalanma ile ilgili erişkinlerle yapılan araştırmalarda, depresyon ile damgalanma düzeyinin çift yönlü ilişkide olduğu, depresyonun şiddetinin hissedilen damgalanmayı, hissedilen damgalanmanın ise depresyonun şiddetini artırdığı belirtilmektedir (37). Gelişimsel sorunları olan çocukların aileleri ile yapılan araştırmalarda da depresyon ve kendini damgalanmış hissetmenin ilişkisi bulunmuştur. Mickelson,

Amerika Birleşik Devletleri'nden yaptığı araştırmada 109 gelişimsel sorunu olan çocuk ve aile ile yaptığı araştırmada depresyonun ve damgalanma hissetmenin ilişkili olduğunu bulmuştur (38). Araştırmamızda çoklu analizde anne depresyonu ve damgalanma hissi arasındaki ilişki bağımsız bir değişken olarak belirlenmemiştir. Erken çocukluk döneminde yeme sorunu tanısı alan çocukların annelerinde depresyonun varlığı ve damgalanma hissetmeye etkisinin daha geniş örneklem ile araştırılması, annede depresyonun tanısı için geçerliliği gösterilmiş bir tarama ya da tanı yöntemi kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızın, açık uçlu iki soru ile damgalanmayı değerlendirmiş olması, yeme-yedirme ilişkisi sorunu olması dışında başka bir sağlık sorunu olmayan bir örneklem ile yapılmış olması ve örneklem yüksek oranda temsili güçlü yanlarıdır.

Araştırmada üç önemli kısıtlılık mevcuttur. Damgalanma belirtmeyen ailelerin damgalanma yaşayıp yaşamadıkları bilinmemekte olması önemli bir kısıtlılıktır. Bu kısıtlılığın yorumlanabilmesi için G-GİDR'nin damgalanmışlık hissi sorularının geçerliliğini araştırarak araştırmalara gereksinim vardır. Annelerin yorgunluk-bitkinlik-depresyon sorgusunun standart bir araç kullanılmadan saptanmış olması ikinci bir kısıtlılıktır. İleri araştırmaların bu ilişkiyi standart araçlar ile ayrıca irdelenmesi önerilir. Son olarak araştırmanın örnekleminin tek bir merkeze başvuran çocuk ve aileleri ile yapılmış olması genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

SONUÇ

Bebeklik ve erken çocuklukta yeme-yedirme ilişkisi zorlukları nedeniyle gelişen yeme sorunu olan çocukların ailelerinin önemli bir kısmının damgalanma hissedebileceğinin, özellikle düşük eğitim düzeyi olan ve kız çocuklarının ailelerinin damgalanmışlık hissi açısından daha fazla risk taşıdığı bilmesi yeme sorunu için uygulanacak önleyici yaklaşımlar, değerlendirme, tedavi ve izlemlere yol göstermesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kerzner B, Milano K, MacLean WC Jr, Berall G, Stuart S, Chatoor I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics* 2015;135:344-53.
2. Doğan DG, Ertem İÖ. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde yeme sorunları. Ertem İ (ed). *Gelişimsel Pediatri*, Ankara: Antıp, 2005: 227-46.
3. Chatoor I. Feeding disorders in infants and toddlers: Diagnosis and treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2002;11:163-83.
4. American Psychiatric Publishing. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
5. Zero to Three. DC:0-3R: Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood. Washington, D.C: Zero To Three Press, 2005.

6. Manikam R, Perman JA. Pediatric feeding disorders. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:34-46.
7. Phalen JA. Managing feeding problems and feeding disorders. *Pediatr Rev* 2013;34:549-57.
8. Borowitz KC, Borowitz SM. Feeding problems in infants and children: Assessment and etiology. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:59-72.
9. O'Brien LM, Heycock EG, Hanna M, Jones PW, Cox JL. Postnatal depression and faltering growth: A community study. *Pediatrics* 2004;113:1242-7.
10. Haycraft E, Farrow C, Blissett J. Maternal symptoms of depression are related to observations of controlling feeding practices in mothers of young children. *J Fam Psychol* 2013;27:159-64.
11. Patel V, Rahman A, Jacob KS, Hughes M. Effect of maternal mental health on infant growth in low income countries: New evidence from South Asia. *BMJ* 2004;328:820-3.
12. Bronfenbrenner U. Ecological models of human development. In: *International Encyclopedia of Education*, Vol: 3, 2nd ed. Oxford: Elsevier. Reprinted in: Gauvain, M & Cole M (eds) *Readings on the development of children*. 2nd ed. New York: Freeman, 1993:37-43.
13. Goffman E. *Stigma: Notes on the management of spoiled identity*. New York, NY: Simon & Schuster, 1963: 5-37.
14. Ali A, Hassiotis A, Strydom A, King M. Self stigma in people with intellectual disabilities and courtesy stigma in family caregivers: A systematic review. *Res Dev Disabil* 2012;33:2122-40.
15. Werner S, Shulman C. Subjective well-being among family caregivers of individuals with developmental disabilities: The role of affiliate stigma and psychosocial moderating variables. *Res Dev Disabil* 2013; 34:4103-14.
16. Caslini M, Crocamo C, Dakanalis A, Tremolada M, Clerici M, Carrà G. Stigmatizing Attitudes and Beliefs About Anorexia and Bulimia Nervosa Among Italian Undergraduates. *J Nerv Ment Dis* 2016;204:916-24.
17. Yu J, Fei K, Fox A, Negron R, Horowitz C. Stress eating and sleep disturbance as mediators in the relationship between depression and obesity in low-income, minority women. *Obes Res Clin Pract* 2016;10:283-90.
18. Craig GM, Scambler G. Negotiating mothering against the odds: Gastrostomy tube feeding, stigma, governmentality and disabled children. *Soc Sci Med* 2006;62:1115-25.
19. Burklow KA, Mc Grath AM, Valerius KS, Rudolph C. Relationship between feeding difficulties, medical complexity, gestational age. *Nutr Clin Pract* 2002;17:373-8.
20. Francis A. Stigma in an era of medicalisation and anxious parenting: How proximity and culpability shape middle-class parents' experiences of disgrace. *Social Health Illn* 2012;34:927-42.
21. Benson A, O'Toole S, Lambert V, Gallagher P, Shahwan A, Austin JK. The stigma experiences and perceptions of families living with epilepsy: Implications for epilepsy-related communication within and external to the family unit. *Patient Educ Couns* 2016;99:1473-81.
22. Galip N. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi'nin "Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) İşlevsellik, Yetiştirimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması (ICF-CY)"na Uyarlanması ve 0-5 Yaş Arası Kronik Hastalığı Olan Çocukların Değerlendirilmesinde Geçerliliği. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2009.
23. Ertem IO, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Balta H, Gulumser O, et al. Similarities and differences in child development from birth to age 3 years by sex and across four countries: A cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health* 2018;6:e279-91.
24. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Administration Manual*. 3rd ed. San Antonio: Psychological Corporation, 2006.
25. World Health Organization. *The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. Geneva: WHO, 2001.
26. SPSS IBM Corp. Released 2013. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
27. Pont SJ, Puhl R, Cook SR, Slusser W; Section On Obesity; Obesity Society. Stigma experienced by children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2017;140: e20173034.
28. Griffiths S, Mond JM, Murray SB, Touyz S. The prevalence and adverse associations of stigmatization in people with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2015;48:767-74.
29. Puhl R, Suh Y. Stigma and eating and weight disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:552.
30. Baybas S, Yıldırım Z, Ertem DH, Dirican A, Dirican A. Development and validation of the stigma scale for epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav* 2017;67:84-90.
31. Chiu MYL, Yang X, Wong F HT, Li J H, Li J. Caregiving of children with intellectual disabilities in China-an examination of affiliate stigma and the cultural thesis. *J Intellect Disabil Res* 2013;57:1117-29.
32. Farrugia D. Exploring stigma: Medical knowledge and the stigmatisation of parents of children diagnosed with autism spectrum disorder. *Social Health Illn* 2009;31:1011-27.
33. Stern M, Karraker K, McIntosh B, Moritzen S, Olexa M. Prematurity stereotyping and mothers' interactions with their premature and full-term infants during the first year. *J Pediatr Psychol* 2006;31:597-607.
34. Migraine A, Nicklaus S, Parnet P, Lange C, Monnery-Patris S, Des Robert C, et al. Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1270-7.
35. Golik T, Avni H, Nehama H, Greenfeld M, Sivan Y, Tauman R. Maternal cognitions and depression in childhood behavioral insomnia and feeding disturbances. *Sleep Med* 2013;14:261-5.
36. de Barse LM, Cardona Cano S, Jansen PW, Jaddoe VV, Verhulst FC, Franco OH, et al. Are parents' anxiety and depression related to child fussy eating? *Arch Dis Child* 2016;101:533-8.
37. Leaffer EB, Hesdorffer DC, Begley C. Psychosocial and sociodemographic associates of felt stigma in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;37:104-9.
38. Mickelson KD. Perceived stigma, social support and depression. *PSPB* 2001;27:1046-56.

PFAPA Sendromu, Tekrarlayan Tonsillofarenjit ve Enfeksiyöz Tonsillofarenjit Ayırımında Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Distinguishing Clinical and Laboratory Features of Patients With PFAPA Syndrome, Recurrent Tonsillopharngitis and Infectious Tonsillitis

Fehime KARA EROĞLU

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği
Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Kalıtsal ateş sendromlarından biri olarak sınıflandırılan PFAPA (Periodic fever, apthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) sendromu, periyodik ateş, farenjit, servikal lenfadenit ve stomatit ile seyretmektedir. PFAPA sendromu dışlama tanısı olup, hastalığın bulguları çocukluk çağında sık görülen bakteriyel tonsillit, viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile örtüşmektedir. Hastalığın ataklarına özgül laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı tekrarlayan ateş ve tonsillit atakları nedeniyle PFAPA sendromu ön tanısı ile yönlendirilen hastaların izlemde aldıkları tanıları sunmak ve PFAPA atağı geçiren çocuklarla ile bakteriyel veya viral tonsillit geçiren çocukların laboratuvar değerlerindeki farkları ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya PFAPA şüphesi ile yönlendirilen toplam 69 çocuk dahil edilmiştir. Bu hastalar en az 2 atak sırasında tek bir hekim tarafından değerlendirilerek, PFAPA sendromu tanısı almıştır. Ateş atakları düzenli aralıklarla tekrarlamayan ve diğer hastalık bulguları olan hastalar tekrarlayan tonsillofarenjit olarak değerlendirilmiştir. PFAPA hastalarının laboratuvar değerleri (lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein ve prokalsitonin), Grup A beta hemolitik streptokok geçiren 9 hasta ve viral tonsillit geçiren 15 hasta ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tekrarlayan tonsillofarenjit tanısı alan 23 hastadan ikisi mutasyon analizi ile ailevi Akdeniz ateşi (AAA), biri gastroözafajiyel reflü tanısı almış; kalan 20 hastanın ise 15'inin takiplerinde ateşi hiç olmamış, beşinin ise tanı kriterlerinde belirtildiği gibi düzenli aralıklarla tekrarlayan ateşleri gözlenmemiştir. İzlemde PFAPA tanısı alan 46 hasta ile tekrarlayan tonsillit tanısı alanlar karşılaştırıldığında, PFAPA tanısı alan hastaların ailelerinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tekrarlayan tonsillit hikayesi mevcuttu (%60,9) ($p=0.041$) ve yakınmalarının başlangıç yaşı daha küçüktü ($p=0.022$). PFAPA hastaları ile Grup A streptokok tonsilliti geçiren hastalar karşılaştırıldığında, prokalsitonin seviyelerinde anlamlı fark saptanmazken ($p=0.053$), PFAPA atağında sedimentasyon daha yüksek, lökosit sayısı daha düşük saptandı (p değerleri 0.021 ve $<0,01$).

Sonuç: Beş yaşın altında tekrarlayan ateş ve farenjit nedeniyle başvuran hastalarda, atak özelliklerinin ve atak aralıklarının değerlendirilmesi PFAPA tanısının doğru konulması açısından önemlidir. Hastaların soygeçmişleri, tekrarlayan farenjit geçiren ve ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan bireyler açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Prokalsitonin seviyelerinde PFAPA atağı ve bakteriyel tonsillit arasında farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Bakteriyel tonsillit, PFAPA sendrom, Tekrarlayan tonsillofarenjit

ABSTRACT

Objective: PFAPA (Periodic fever, apthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) is characterized by recurrent periodic fever, pharyngitis, stomatitis and classified under the hereditary fever syndromes. Diagnosis is based on exclusion of diseases as bacterial and viral pharngitis commonly seen during childhood. There is no specific laboratory test during attacks. In this study, we recruited patients with complaints of recurrent fever and pharngitis and evaluated their final diagnosis. Also we aimed to compare the laboratory findings of PFAPA patients with bacterial and viral tonsillitis.

Material and Methods: Sixty-nine patients with recurrent fever and pharngitis were included in this study. All patients were evaluated by the same physician. Patients who had regular fever attacks and characteristic physical findings were diagnosed as PFAPA syndrome. Others who do not have regular fever were diagnosed as recurrent tonsillopharngitis. Leucocyte and acute phase reactant (erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, procalcitonin) levels of patients with recurrent fever were compared with patients with group A streptococcus tonsillitis ($n=9$) and viral tonsillitis ($n=15$).

Results: On follow-up 46 patients were diagnosed as PFAPA syndrome and 23 patients were diagnosed as recurrent tonsillopharngitis. Among patients with recurrent tonsillopharngitis, two patients were diagnosed as familial Mediterranean fever (FMF), one was diagnosed as gastroesophageal reflux (GER) on follow-up. Remaining 20 patients had neither fever on follow-up or had irregular fever. When we compared patients with PFAPA syndrome and recurrent tonsillopharngitis, patients with PFAPA syndrome had statistically higher percent of family member with family history of recurrent tonsillitis (%60.9) ($p=0.041$) and were younger at disease onset ($p=0.022$). The procalcitonin levels of PFAPA patients were indifferent compared to bacterial tonsillitis patients ($p=0.053$).

Conclusion: Patients who admitted for recurrent fever and tonsillitis before 5 years of age should be followed for attack characteristics for correct diagnosis of PFAPA syndrome. Family history should be questioned for recurrent tonsillitis and familial mediterranean fever. Procalcitonin levels were indifferent between PFAPA patients and bacterial tonsillitis during attacks.

Key Words: Bacterial tonsillitis, PFAPA syndrome, Recurrent tonsillopharngitis

GİRİŞ

Kalıtıl ateş sendromları veya otoenflamatuvar hastalıklardan biri olarak tanımlanan PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) sendromu, ilk kez 1989 yılında Marshall ve ark. tarafından beş yaşından daha erken dönemde başlayan, düzenli aralıklarla tekrarlayan periyodik ateş; eşlik eden farenjit, servikal lenfadenit veya stomatit bulguları bulunan ve normal büyüme ve gelişmeye sahip olan 12 hastada tanımlanmıştır (1). Geçen 30 yılda birçok ülkeden yapılan çalışmalarla hastalığın klinik bulguları daha iyi belirlenmiş fakat hastalığın patogenezi net anlaşılamamıştır (2). Hastaların bir kısmının soygeçmişlerinde tekrarlayan farenjit geçiren bireyler sık olsa da patogeneze sorumlu tek bir gen gösterilememiştir. Son yıllarda Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının sık gözleendiği coğrafyalarda, PFAPA sendromu tanısı alan çocukların Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) mutasyon taşıyıcılığı sıklıkla gösterilmiştir (3). Hastalık diğer kalıtıl ateş sendromlarının aksine özellikle tonsiller ve oral mukozayı tutmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tonsil dokusunda disbiyozis (mikrobiyotanın dengesinin bozulması) ve antimikrobiyel peptid ekspresyonunda azalma; çevresel etkenlerden annenin sigara içmesi ve anne sütü alımında azlık da suçlanmıştır (4, 5).

PFAPA sendromu tanısı bir dışlama tanısıdır. Hastalığın kriterleri Marshall ve ark.(1) tarafından belirlenmiştir. PFAPA tanısında ateş atakları dışında hastaların normal büyüme ve gelişmeye sahip olması, atak aralarında tamamen normal muayene ve akut faz reaktanlarına sahip olması önemlidir. Ayrıca atak esnasında dögüsel beyaz küre düşüklüğünün de dışlanması gereklidir.

Atak anında ayrıca karın ağrısı, bulantı, kusma, başağrısı, burun akıntısı, öksürük, ishal, döküntü gibi yakınmalar da da görülebilmektedir (6). Hastalığın bulguları çocukluk çağında sık görülen ve tekrarlayan bakteriyel tonsillit, viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile örtüşmektedir. Atak anında beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) yükselir, atak aralarında ise bu değerler normale döner. Bakteriyel ve viral tonsillitlerle ayırıcı tanıda boğaz kültürü ve viral panel kullanılabilir. Fakat bu tetkiklerin sonuçlanması zaman almaktadır. PFAPA atak tedavisinde, atak anında verilen tek veya iki doz steroid yakınmaların dramatik şekilde düzelmesine yol açmaktadır. Fakat hastaya PFAPA tanısı konmuş olsa da her atakta

özellikle kardit gibi uzun dönem etkilerinden dolayı Grup B beta hemolitik streptokok tonsilliti için boğaz kültürü gönderilmesi önerilmektedir. Tanısal süreçte de PFAPA sendromu hastalarının tekrarlayan bakteriyel ve viral tonsillitlerden ayrılması, bu hastaların gereksiz antibiyotik kullanmasını önlemek açısından da önemlidir (7).

Bu çalışmanın amacı tekrarlayan ateş ve tonsillit atakları nedeniyle PFAPA sendromu ön tanısı ile yönlendirilen hastaların izlemde aldıkları tanıları sunmak ve PFAPA atağı ile bakteriyel ve viral tonsillit geçiren bireyler arasındaki lökosit ve akut faz belirteçleri (lökosit, ESH, prokalsitonin ve CRP) gibi laboratuvar değerlerindeki farkları ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalında 2008-2011 yılları arasında izlenen ve tekrarlayan ateş, farenjit, aft, servikal adenit yakınmaları nedeniyle PFAPA şüphesi ile yönlendirilen toplam 69 çocuk dahil edilmiştir. Bu hastalardan 46'sı atak sırasında tek bir hekim tarafından değerlendirilerek, aşağıdaki kriterlere göre PFAPA sendromu tanısı almıştır:

1. Son 6 ayda en az 3 kez 38.3 derecenin üzerinde ateş ile birlikte tonsillit atağı geçirmiş olmak
2. Bu atakların en az 3 hafta ile 8 hafta arasında düzenli aralıklarla tekrarlanması
3. Atakların 5 yaşın altında başlamış olması
4. Ataklara aile veya doktor tarafından bildirilen farenjit, aft ve/veya servikal lenfadenopati eşlik etmesi
5. En az iki atağınının araştırmacı hekim tarafından görülmesi
6. Hastanın atak esnasında nötropenisinin olmaması, akut faz reaktanlarının (eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein) yüksek olması, atak arasında ise akut faz reaktanlarının normale dönmesi
7. Atak esnasında hekim tarafından alınan boğaz kültürlerinde üreme saptanmaması
8. Hastanın atak arasında ateş ve diğer bulgularının tamamen normale dönmesi ve normal büyüme ve gelişmeye sahip olması

PFAPA şüphesi yönlendirilen hastaların %56'sı genel pediatri, %23'ü acil, %11'i ise diğer yan dal polikliniklerinden yönlendirilmiştir. Hastalar atak esnasında hastanemize çağırılmıştır. Hastalara en az 3 ay takip edildikten sonra PFAPA tanısı konulmuştur. Atak sırasında hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri Hacettepe Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. PFAPA hastalarının laboratuvar değerleri, Grup A beta hemolitik streptokok tonsilliti geçiren 9 hasta ve viral tonsillofarenjit geçiren 15 hasta ile karşılaştırılmıştır. Grup A beta hemolitik streptokok tanısı boğaz kültüründe pozitif üreme saptanması ile konulmuştur. Viral tonsillofarenjit tanısı ise fizik muayene bulguları ve boğaz kültüründe bakteriyel üreme saptanmaması ile konulmuştur. Tüm hastalar ayrıntılı aile öyküsü ile özellikle Ailevi Akdeniz Ateşi ve diğer periyodik otoenflamatuvar hastalıklar açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Biriminden GO 13/404-08 numaralı etik kurul izni alınmıştır.

İstatistiksel analiz IBM SPSS 20. Sürüm ile değerlendirilmiş olup, tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılılan sayısal değişkenler ortalama± standart deviasyon(SD), normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (25 persentil-75 persentil) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (yüzde%) olarak gösterilmiştir. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki istatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler arasındaki fark ise Ki-kare testi ile gösterilmiştir. P değeri <0.05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada PFAPA sendromu şüphesi ile yönlendirilen toplam 69 hasta değerlendirilmiş ve izlemde yukarıda belirtilen

tanı kriterlerine göre toplam 46 hastaya PFAPA sendromu tanısı konularak, Çocuk Nefroloji-Romatoloji bölümünde takibe alınmıştır. Tekrarlayan ateş, farenjit atakları ile başvuran fakat izlemlerinde PFAPA sendromu tanısı konulmayan 23 hastadan ikisi mutasyon analizi ile AAA, biri gastroözafajiyel reflü (GÖR) tanısı almış; kalan 20 hastanın ise 15'inin takiplerinde ateşi hiç olmamış, beşinin ise tanı kriterlerinde belirtildiği gibi düzenli aralıklarla tekrarlayan ateşleri gözlenmemiştir. AAA hastalarının kolşisin sonrası, GÖR tanısı alan hastanın ise beslenme önerileri ve aljinik asit tedavisi sonrası tekrarlayan ateş atakları gözlenmemiştir. AAA tanısı alan iki hastanın kolşisin tedavisi sonrası ateş atakları azalmıştır. İzlemde PFAPA tanısı alan 46 hasta ile tekrarlayan tonsillit tanısı alanlar karşılaştırıldığında, PFAPA tanısı alan hastaların ailelerinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tekrarlayan tonsillit hikayesi olan birey mevcuttu (%60.9) (p=0.041) ve yakınmalarının başlangıç yaşı daha küçüktü (0.022) (Tablo I). Bunun dışında diğer klinik özelliklerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo I).

PFAPA hastalarının tonsillit atağı sırasında C reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri, tekrarlayan tonsillit geçiren hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla 0.036 ve 0.033) (Tablo II). Akut bakteriyel (Grup A streptokok) tonsillit geçiren hastalar ile karşılaştırıldığında ise lökosit sayıları daha düşük, sedimentasyon düzeyleri daha yüksekti (sırasıyla p değerleri 0.021 ve <0.01) fakat prokalsitonin seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo II). Viral tonsillit geçiren hastalarla karşılaştırıldığında ise lökosit sayıları ve tüm akut faz değerleri daha yüksekti (Tablo II).

Tablo I: PFAPA ve tekrarlayan tonsillofarenjit ile izlenen hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması*.

	PFAPA (n=46)	Tekrarlayan tonsillit (n=23)	P
Yaş	4.8 (2.9-5.2)	5.3 (3.8-6.4)	0.856
Yakınmalarının başlangıç yaşı	6 (12-18)	18 (8-36)	0.022
Cinsiyet (Erkek)	26 (56.5)	17 (74.9)	0.160
Akrabalık (1. Derece)	10 (21.7)	4 (13.6)	0.718
Lenfadenopati	15 (32.6)	7 (30.4)	0.855
Aft	20 (43.5)	10 (43.5)	1.000
Karın ağrısı	23 (50.0)	8 (34.8)	0.231
Eklem ağrısı	13 (28.3)	4 (17.4)	0.323
Bulantı/Kusma	6 (13.0)	0 (0.0)	0.411
Başağrısı	4 (8.7)	1 (4.3)	0.145
Döküntü	4 (8.7)	1 (4.3)	0.658
Ailede AAA	6 (13.0)	1 (4.3)	0.411
Ailede tonsillit	28 (60.9)	8 (34.8)	0.041

*Kategorik değişkenler n (%) olarak, sayısal değişkenler medyan (25-75 persentil) olarak gösterilmiştir.

Tablo II: PFAPA hastaları ile tekrarlayan tonsillofarenjit, bakteriyel tonsillit ve viral tonsillit geçiren hastaların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması*

	Laboratuvar Değerleri				P		
	PFAPA sendromu (n=46)	Tekrarlayan tonsillofarenjit (n=23)	Bakteriyel tonsillit (n=9)	Viral tonsillit (n=15)	PFAPA & Tekrarlayan tonsillofarenjit	PFAPA & Bakteriyel tonsillit	PFAPA& Viral tonsillit
Lokosit (x10³/μl)	12100 (9700- 18300)	12800 (10900-17000)	19800 (15000- 20300)	10100 (6600-12000)	0.522	0.021	<0.01
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	36 (28-49)	29 (23-50)	16 (14-17)	22 (17-24)	0.380	<0.01	0.021
C reaktif protein (mg/dl)	6.44 (3.20- 12.10)	4.04 (1.85- 7.78)	7.78 (5.43-12.20)	2.21 (1.27-2.50)	0.036	0.525	<0.01
Prokalsitonin (ng/ml)	0.22 (0.135- 0.330)	0.09 (0.06-0.24)	0.34 (0.25- 0.44)	0.07 (0.05-0.10)	0.033	0.053	<0.01

* Sayısal değişkenler medyan (25-75 persentil) olarak gösterilmiştir.

TARTIşMA

PFAPA sendromu klinik bir tanıdır ve hastaların tekrarlayan ataklarının hekim tarafından görülerek iyi analiz edilmesi gerekmektedir. Beş yaş altın ocuklarda PFAPA sendromu ataklarının enfeksiyonlardan ayrımı çok güçtür. Bu çalışmada hekimleriin tekrarlayan tonsillofarenjit, enfeksiyöz tonsillit ve PFAPA sendromu ayrıcı tanısında kullanılabilecek laboratuvar ve klinik özellikleri tanımlamayı amaçladık.

Çalışmamıza dahil edilme kriteri olarak Marshall kriterlerini alsak da kesin PFAPA tanısı için aynı hekim tarafından en az 2 atağının ve laboratuvar bulgularının görülmesi ve ataklarının periyodik olması tanı kriterleri olarak alınmıştır (1). İzlemede 69 hastanın 46'sına kesin PFAPA sendromu tanısı konulmuştur. Tanı konulmayan hastaların %75'inin en az 6 aylık izlemede tekrar ateşi olmamıştır, %25'inin ise ateşlerinin düzenli aralıklarla olmadığı gözlenmiştir. Vanoni ve ark. (8) 2018'de yaptıkları çalışmada PFAPA sendromu tanısı için Delphi yöntemiyle Avrupalı ocuk hekimleri ve ocuk romatologlarından oluşan bir grup ile yeni tanı kriterleri belirlenmiştir. Marshall tanı kriterlerinde en az kaç düzenli ateş ve tonsillofarenjit atağı olduğu belirtilmemişken, bu tanı kriterlerinde PFAPA tanısı için son 6 ayda, en az beş kez düzenli aralıklarla tekrarlayan periyodik ateş atakları tanı kriteri olarak belirtilmiştir (8). Bu çalışmada ayrıca Marshall tanı kriterleri ile tanı alan 80 hasta geriye dönük yeni kriterlere göre değerlendirilmiş ve 20 hastaya ataklarının son 6 ayda en az 5 kez düzenli olarak tekrarlamaması nedeniyle PFAPA tanısı konulmamıştır. Bu çalışmada yazarlar, yeni tanı kriterlerinin sınıflandırma kriteri olduğunu vurgulayarak oldukça kısıtlı olduğunu tartışmışlardır (8). Fakat çalışmamızın da gösterdiği gibi hastaların ateş ataklarının zaman aralıklarını, bu sıradaki bulgularını izlemek hastalara doğru tanı koymak için oldukça önemlidir.

PFAPA sendromu tanısı alan hasta ailelerinde tekrarlayan tonsillit hikayesi olan bireylerin oranı, tekrarlayan farenjiti olan hastalara göre istatistiksel anlamlı farklıydı. PFAPA sendromunda ailesel

yatkınlık daha önce de bildirilmiş fakat hastalığın tek bir genin mutasyonları sonucu kalıtıldığı gösterilememiştir. Diğer kalıtsal ateş sendromlarının aksine henüz genetik bozukluk gösterilememiş olsa da özellikle ülkemizden bildirilen vakalarda yüksek oranda MEFV taşıyıcılığı mevcuttur (9). Ayrıca deneysel çalışmalarda interlökin 1 üretiminde düzensizlik de gösterilmiştir. Çalışmamızda iki hasta, eşlik eden karın ağrısı atakları ve ailede AAA öyküsüyle genetik analiz ile AAA tanısı almıştır. Bu nedenle tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda aile hikayesi ve eşlik eden karın ağrısı, eklem ağrısı gibi yakınmalar dikkatlice araştırılmalıdır (3). İlginç olarak tekrarlayan farenjit ile başvuran 5 yaşındaki bir kız hasta, ses kısıklılığı olması nedeniyle de değerlendirilirken GR tanısı almıştır. Hastanın tedavi sonrası yakınmaları belirgin fayda grmştir. PFAPA yakınmaları ile başvuran hastalarda GR de akılda tutulması gerekir.

PFAPA sendromunun özgül laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Yapılan alışmalarda PFAPA ataklarında prokalsitonin seviyelerinin, sepsis veya pnömoni gibi bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir (10-12). Fakat PFAPA sendromunun ayrıcı tanısında özellikle bakteriyel tonsillit yer almaktadır. Literatürde bakteriyel ve viral farenjitlerle ayrımı açısından yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu alışmada PFAPA atağı ile grup B streptokok tonsilliti geçiren hastalar arasında prokalsitonin seviyelerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki durumda da literatürde ağır sepsiste gözlenen 2 ng/ml değerinden daha düşük düzeylerde prokalsitonin saptanmıştır (13). Ayrıca PFAPA atağında tüm akut faz değerlerinde viral tonsillit geçirenlere göre daha yüksek değerler saptanmıştır (Tablo II).

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezden yapılması, hasta sayısının kısıtlı olması ve hastaların değerlendirmesinin tek hekim tarafından yapılmasıdır. Laboratuvar parametrelerinde hasta sayısındaki kısıtlılık nedeniyle istatistiksel olarak sınır değer gösterilememiştir. Ayrıca hastaların uzun dönem izlemi konusunda da yeterli bilgi sağlanmamaktadır. Fakat

çalışmamızın kesitsel bir gözlem çalışması olması, hastaların ataklarının görülerek ve atak bulguları değerlendirilerek tanı konulmuş olması PFAPA sendromu tanısı ve ayırıcı tanısı için önemlidir.

Sonuç olarak, beş yaşın altında tekrarlayan ateş ve farenjit nedeniyle başvuran hastalarda, atak özelliklerinin ve atak aralıklarının değerlendirilmesi, kesin tanı açısından önemlidir. Hastaların soygeçmişleri tekrarlayan farenjit geçiren ve AAA tanısı alan bireyler açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Prokalsitonin seviyesi PFAPA atağını bakteriyel tonsillitten ayırmamaktadır.

Teşekkür

Hastaların izleminde ve takibinde emeği geçen Prof. Dr. Yelda Bilginer ve Prof. Dr. Seza Özen'e teşekkürlerimi sunarım.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

- Tejesvi MV, Uhari M, Tapiainen T, Pirttila AM, Suokas M, Lantto U, et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:963-70.
- Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;91:981-4.
- Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:38.
- Vanoni F, Federici S, Anton J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, et al. An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16:27.
- Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cinar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr* 2018;192:253-55.
- Kraszewska-Glomba B, Szymanska-Toczek Z, Szenborn L. Procalcitonin and C-reactive protein-based decision tree model for distinguishing PFAPA flares from acute infections. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16:157-61.
- Yazgan H, Keles E, Yazgan Z, Gebesce A, Demirdoven M. C-reactive protein and procalcitonin during febrile attacks in PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;6:1145-7.
- Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;66:621-2.
- Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care* 2017;5:51.

KAYNAKLAR

- Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:658-9.
- Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:18. doi: 10.1007/s11926-016-0567-y.
- Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int* 2019;39:29-36.
- Gazi U, Agada ME, Ozkayalar H, Dalkan C, Sanlidag B, Safak MA, et al. Tonsillar antimicrobial peptide (AMP) expression profiles of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:100-4.

Çocuk Acil Polikliniğinde Adölesan Olguda Göğüs Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Spontan Pnömomediastinum

A Rare Cause of Chest Pain in an Adolescent Patient in the Pediatric Emergency Department: Spontaneous Pneumomediastinum

Damla HANALIOĞLU¹, Funda KURT¹, Doğuş GÜNEY², Serhat EMEKSİZ³, Kıvanç TERZİ⁴, Halil ÖRTLEK⁴, Tülin KÖKSAL⁴

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

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Yoğun Bakım Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Spontan pnömomediastinum (SPM), çocukluk çağında nadir görülen genellikle iyi seyirli bir durumdur. İntratorasik basıncın artmasına neden olan astım atağı, kusma veya valsalva manevraları (öksürük, bağıрма) sonucunda gerilen alveollerin rüptürü en sık nedenidir. Burada, şiddetli göğüs ağrısı nedeniyle çocuk acil servise başvuran ve akciğer grafisinde pnömomediastinum saptanan 14 yaşında bir erkek hasta sunulmuş, bu olgudan yola çıkılarak klinik ve radyolojik özellikleri ile birlikte SPM olgu yönetimi tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk acil, Göğüs ağrısı, Mediastinal amfizem, Pnömomediastinum, Radyoloji

ABSTRACT

Spontaneous pneumomediastinum (SPM), is a rare and benign entity in the pediatric population. Alveolar rupture as a result of increased intrathoracic pressure due to an asthma attack, vomiting or Valsalva maneuvers (e.g., forceful cough, shouting), is the most frequent reason. Here, we report a 14-year-old male patient who presented to the pediatric emergency department with chest pain and was diagnosed with SPM, and discuss the clinical and radiological characteristics as well as the management of SPM.

Key Words: Pediatric emergency, Chest pain, Mediastinal emphysema, Pneumomediastinum, Radiology

GİRİŞ

Pnömomediastinum (PM), nadir görülen, iyi seyirli ve kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Patogenezinden, intratorasik basıncın arttığı durumlarda solunum veya sindirim yollarında meydana gelen yırtılma neticesinde havanın interstisyel alana ve mediastene geçmesi sorumludur. Ciddi olgularda pnömotoraks, tansiyon pnömotoraks veya pnömoperikardiyum gibi komplikasyonlara yol açarak hava yolu obstrüksiyonu ve kalbe venöz dönüşün azalmasına, hayatı tehdit eden şok tablolarına neden olabilir. Özofageal rüptür ilişkili mediastinal amfizem olgularında gelişebilen mediastinit hayatı tehdit edebilir. Pnömomediastinum, altta yatan bir neden olmaksızın spontan olarak veya travma, intratorasik girişimler, pozitif basınçlı ventilasyon veya intratorasik enfeksiyonlara ikincil olarak

da ortaya çıkabilir. Literatürde spontan pnömomediastinum prevalansı 1/25.000 – 1/42.000 olarak bildirilmiştir (1-3). Hastalar ani başlangıçlı göğüs ağrısı, nefes darlığı, boyun ağrısı, disfaji gibi nonspesifik nedenlerle başvururlar. Serbest hava, boyun ve göğüs cildi altına geçip cilt altı amfizeme neden olabilir (1,4,5). Tanıda ön-arka ve yan akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks tomografisi, bronkoskopi, özofagus perforasyonu şüphesinde özofagografiden yararlanılabilir. Genellikle, hastalar hastaneye yatırılarak izlenmekte, tanı ve takip sürecinde görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (1,3). Spontan PM olgularının izlemi için kabul gören bir kılavuz bulunmamakta ve bu nedenle çoğunlukla hasta bazlı değerlendirme yapılmaktadır.

Bu olgunun sunulma amacı göğüs ağrısı ile başvuran çocuk olgularda nadir bir neden olan SPM tanısının akılda tutulması gerektiğini vurgulamaktır.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Damla HANALIOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: dhanalioglu@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 27.02.2018

Kabul tarihi / Accepted : 09.05.2018

Elektronik yayın tarihi : 01.06.2018

Online published

DOI: 10.12956/tjpd.2018.362

OLGU SUNUMU

Bilinen sağlık sorunu bulunmayan 14 yaşında erkek hasta, göğüs ağrısı nedeniyle başvurduğu merkezde miyokardiyal iskemiden şüphelenilmesi üzerine 112 aracılığıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji SUAM, acil servisine getirildi. Ağrının retrosternal bölgede olduğu, yansıma veya yayılım göstermediği, batıcı karakterde olup nefes alıp vermekle ve hareketle arttığı, yaklaşık olarak 6 saattir devam ettiği, hastanın nefes darlığı hissettiği öğrenildi. İki gündür üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan hastanın kuru öksürük şikayeti vardı. Yakınmalarının kuvvetli öksürüğü takiben başladığı, bunun dışında eşlik eden ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, terleme, fenalık hissi veya başka bir şikayeti olmadığı, göğüsüne ya da karnına travma almadığı, sigara veya madde kullanmadığı öğrenildi. Hastanın öz ve soy geçmişi özelliği yoktu.

Fizik muayenede genel durumu iyi olan hastanın hareketi en aza indirgeyecek şekilde hafifçe öne doğru eğik postür aldığı ve derin solunumdan kaçındığı görüldü. Oda havasında SpO₂ %96, vücut sıcaklığı 36.6°C, solunum sayısı 24 soluk/dk, kalp hızı 88 atım/dk, kan basıncı 120/70 mmHg'di. Boyun cildinde ve solda göğüs duvarında krepitan amfizem tespit edildi. Diğer sistem muayene bulguları doğaldı. Dış merkezde çekilmiş olan EKG'si normal sinüs ritmindeydi, miyokardiyal iskemi bulguları yoktu. Hastanemizde tekrarlanan EKG'sinde de herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastanın ön-arka ve yan akciğer grafisinde pnömomediastinum görülerek hasta gözleme alındı ve %100 oksijen tedavisi başlandı (Şekil 1A-D).

Laboratuvar incelemelerinde herhangi bir anormallik saptanmayan hastanın çekilen toraks tomografisinde ve özofagografisinde ek patoloji saptanmadı (Şekil 1A-D). Yakın izlem amacıyla çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaya mediastinit gelişme riskine karşın profilaktik antibiyotik tedavisi başlandı. Yoğun bakım ünitesinde 2 gün izleminin ardından pediatri servisine çıkarılan hasta izleminin 4. gününde göğüs ağrısının geçtiğini ve tüm şikayetlerinin düzeldiğini belirtti. Kontrol akciğer grafisinde belirgin gerileme olduğu görüldü. Beden kitle indeksi 15 olan hasta Marfan sendromu tanı kriterlerini karşılamıyordu. Etiyolojik araştırma amacıyla hastadan gönderilen ter testi ve M. pnömonia serolojisi normal bulundu. Hastane izlemi süresince herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta sekiz günlük izlemin ardından taburcu edildi.

TARTIŞMA

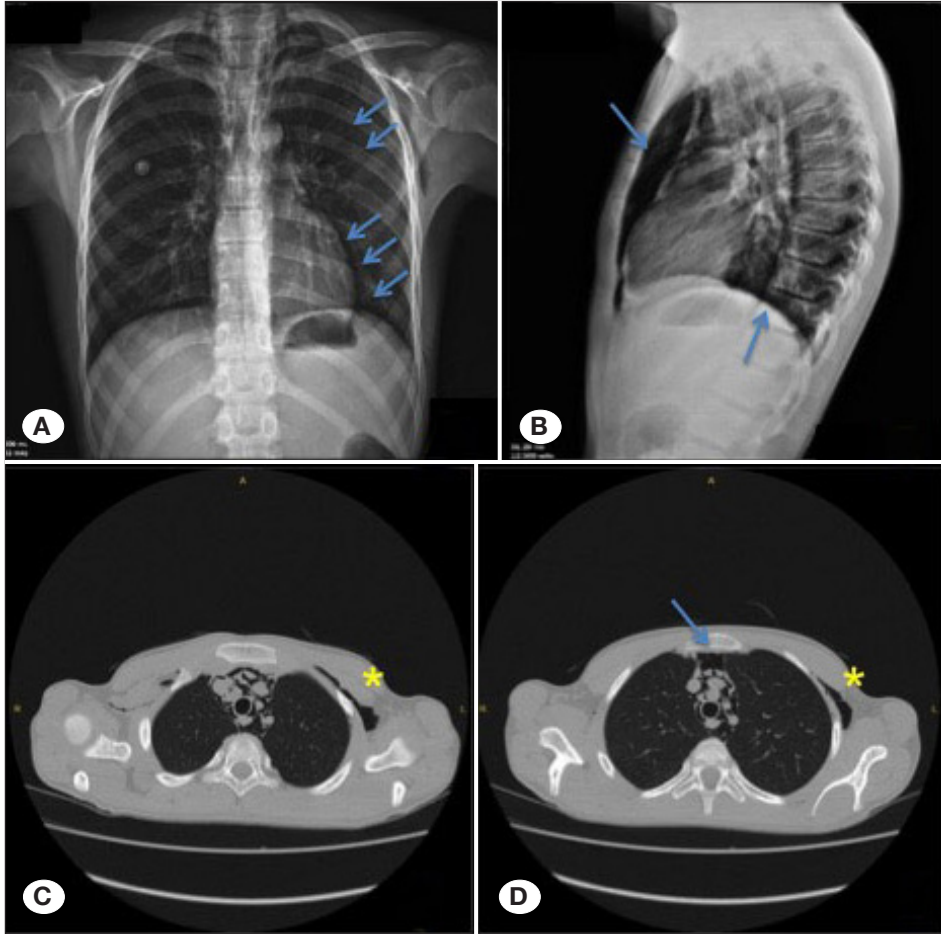
Spontan pnömomediastinum, çocuk acil servislerinde çok sık karşılaşılsa da varlığında ciddi komplikasyonlar gelişebileceği riski nedeniyle klinisyenleri endişelendiren bir durumdur. Ayrıca pediatrik SPM olgularının yönetimine dair güncel ve geçerli bir kılavuz bulunmaması nedeniyle hastaların izlemi standart olmaktadır. Pnömomediastinum olgu yönetimine dair literatüre

bakıldığında çoğu kaynağın erişkin olgu bildirimleri olduğu, az sayıda pediatrik olgu serileri veya olgu sunumları olduğu görülmektedir. Bu nedenle hasta bazında değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Hastamızın ön plandaki başvuru yakınması nefes alıp vermek ve hareketle artan şiddetli retrosternal göğüs ağrısı ve nefes darlığıydı. İlk değerlendirildiği merkezde miyokardiyal iskemi düşünülse de hastanın kliniği ve elektrokardiografi iskemi ile uyumlu değildi. Literatürdeki pediatrik SPM olguları incelendiğinde en sık başvuru yakınmasının olgumuzla benzer şekilde göğüs ağrısı, nefes darlığı ve öksürük olduğu görülmektedir (4-6). Kuvvetli öksürük, kusma, valsava manevrası neticesinde meydana gelen intratorasik basınç artışı ve alveolar rüptür SPM patofizyolojisinde en sık suçlanan nedenlerdir (1,4,7). Hastamızda da kuvvetli öksürüğü takiben yakınmaların başlaması bize alta yatan nedenin öksürüğe ikincil intratorasik basınç artışı olduğunu düşündürmüştür.

Olgumuzda tanı ön-arka ve yan akciğer grafisi bulgularıyla konulmuştur. Literatürde bildirilen olguların tamamında akciğer grafileri tanının konulmasında yeterli olmuş ve bulgular hastaların tamamına yakınında pnömomediastinum, retrosternal amfizem ve subkütanöz amfizem olarak bildirilmiştir. Bu bulgulara ek olarak akciğer grafisinde serbest havanın timusu kaldırmasına bağlı "melek kanadı görüntüsü" ve hava kaçağının diyafram ve perikardiyum arasında birikmesi nedeniyle "devamlı diyafram belirtisi" de bildirilmiştir (8). Spontan PM olgularında pnömotoraks varlığı ise farklı çalışmalarda %4.5-7 oranlarında bildirilmiştir (1,6,9). Hastamızın akciğer grafilerinde pnömotoraks saptanmadı.

Spontan pnömomediastinum ayırıcı tanısında, çocukluk yaş grubunda çok nadir görülen ancak varlığı halinde çok ağır seyreden özofagus perforasyonu yer almaktadır. Cerrahi girişim olmaksızın özofagus perforasyonu, özofagusta yerleşik yabancı cisim veya Boerhave sendromunda olduğu gibi kusma sırasında zorlanma neticesinde olabilmektedir (1,8,10). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer önemli tanı da pnömotoraks olup bu tanının dışlanmasında yine ön-arka ve yan akciğer grafileri yardımcı olabilmektedir. Eşlik edebilecek olası diğer patolojilerin değerlendirilmesi için bilgisayarlı toraks tomografi kullanılabilmektedir. Hastamızın toraks tomografisi ve özofagografisinde ek patoloji saptanmamıştır. Spontan PM'un öncesinde sağlıklı bir hastada iyi seyirli ve kendi kendini sınırlayan bir durum olduğu bilirse literatürdeki yayınlarda toraks BT, özofagoskopi, bronkoskopi ve özofagografi gibi tetkiklerin uygulanması önerilmektedir ancak bu çalışmalarda, bahsi geçen tetkiklerin hasta yönetimini değiştirmedeği görülmüştür (1,3,11). Güncel literatürde araştırmacılar spontan veya sekonder PM olgularında rutin ileri inceleme gerekliliğini tartışmaktadır. Neal ve ark. (12), künt travmayı takiben gelişen PM saptanan 32 çocukta 28'ini solunum ve sindirim sistemi yaralanması açısından özofagografi ve/veya bronkoskopi ile değerlendirilmişler ve sadece bir hastada sağ ana bronшта laserasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bakhos ve ark. (13) hem erişkin hem de çocuk olguların dahil edildiği



Şekil 1: Hastanın radyolojik görüntüleri
A) Ön-arka akciğer, **B)** Yan akciğer grafisi,
C ve D) Bilgisayarlı toraks tomografi aksiyel kesitte boyna ve aksiller bölgeye uzanım gösteren yaygın pnömomediastinum.
Oklar: subkütan amfizem,
Yıldız: retrosternal amfizem.

49 olguluk SPM serisinde toplam 17 hastaya özofagografi yapılmışlar, hiçbirinde patolojik bulguya rastlanmamışlardır. Abbas ve ark.'nın (5) 129 pediatrik SPM olgusunu inceledikleri bir diğer seride özofagografi çekilen 7 olgunun hiçbirinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Fitzwater ve ark.'nın (4) 96 pediatrik SPM olgusunu inceledikleri bir başka seride ise 18 hastaya toraks bilgisayarlı tomografisi ve 12 hastaya da özofagografi uygulanmış ve tetkiklerin tamamının normal bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların ortak sonucu SPM olguları için BT veya özofagografi gibi hastayı iyonizan radyasyona maruz bırakan ileri incelemelere çoğunlukla ihtiyaç olmadığı şeklinde olmuştur.

Spontan PM olgularının tedavisinde altta yatan sorunun ve varsa komplikasyonların tedavi edilmesi, bunun dışında konservatif tedavi önerilmektedir. Bir çalışmada, devamlı oksijen tedavisiyle "nitrojen yıkama teorisi" önerilmiş ancak etkinliği hakkında yorum yapılmamıştır (1). Hastamızın hastanedeki izlemi boyunca ek yakınması olmamış, %100 O₂ ve profilaktik antibiyotik tedavisi altında komplikasyonsuz izlenmiştir. Pediatrik izole PM olgularının incelendiği bir çalışmada olguların çoğunun (%92) hastaneye yatırılarak, %20'sinin ise yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlendiği bildirilmiştir. Hastaneye, yoğun bakım ünitesine yatış veya ileri tetkik kararının altta yatan hastalığa ve hastanın klinik özelliklerine göre alınması önerilmiştir (4). Spontan PM olgularında mediastinit gelişmesini

önlemek amacıyla profilaktik antibiyotik kullanımı bazı yazarlar tarafından önerilse de Ebina ve ark.'nın (16) yapmış oldukları bir çalışmada erişkin SPM olgularının ayaktan takip edilebileceği ve profilaktik antibiyotik kullanımına gerek olmadığı bildirilmiştir (14,15). Pediatrik olgularda ise SPM olgu yönetiminde profilaktik antibiyotik kullanımına dair bir çalışma bulunmamıştır.

Spontan PM, çocuk acil servislerinde sık karşılaşılan bir tanı olmadığından özellikle göğüs ağrısı ile başvuran ve postür değişimine neden olacak kadar sıkıntısı olan hastalarda akıldan tutulması gerekmektedir. Kendi kendini sınırlayarak 10-14 günde iyileşebileceği bilirse de pnömotoraks ve pnömoperikardiyum gibi potansiyel komplikasyonlar açısından hastaların izlenmesi, ileri tetkik kararının hastanın kliniğine göre alınması uygun olur.

KAYNAKLAR

1. Chalumeau M, Le Clainche L, Sayeg N, Sannier N, Michel JL, Marianowski E, et al. Spontaneous pneumomediastinum in children. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:67-75.
2. Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum: a report of 25 cases. *Chest* 1991;100:93-5.
3. Newcomb AE, Clarke CP. Spontaneous pneumomediastinum: A benign curiosity or a significant problem?. *Chest* 2005;128:3298-302.

4. Fitzwater JW, silva NN, Knight CG, Malvezzi L, Ramos-Irrizary C, Bumweit C. Management of spontaneous pneumomediastinum in children. *J Pediatr Surg* 2015;50:983-6.
5. Abbas PI, Akinkuotu AC, Peterson ML, Mazziotti MV. Spontaneous pneumomediastinum in the pediatric patient. *Am J Surg* 2015;210:1031-6.
6. Wong K, Wu HM, Lai SH, Chiu CY. Spontaneous pneumomediastinum: Analysis of 87 pediatric patients. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:988-91.
7. Panacek EA, Singer AJ, Sherman BW, Prescott A, Rutherford WF. Spontaneous pneumomediastinum: Clinical and natural history. *Ann Emerg Med* 1992;21:1222-7.
8. Bullaro FM, Bartoletti SC. Spontaneous pneumomediastinum in children: A literature review. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:28-30.
9. Richer E J, Sanchez R. Are esophagrams indicated in pediatric patients with spontaneous pneumomediastinum? *J Pediatr Surg* 2016;51:1778-81.
10. Antonis JH, Poeze M, Van Heurn LE. Boerhaave's syndrome in children: A case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2006;41:1620-3.
11. Macia I, Moya J, Ramos R, Escobar I, Saumench J, Perna V, et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1110-4.
12. Neal MD, Sippey M, Gaines B, Hackam DJ. Presence of pneumomediastinum after blunt trauma in children: what does it really mean? *J Pediatr Surg* 2009;44:1322-7.
13. Bakhos CT, Pupovac SS, Ata A, Fantauzzi JP, Fabian T. Spontaneous pneumomediastinum: An extensive workup is not required. *J Am Coll Surg* 2014;219:713-7.
14. Takada K, Matsumoto S, Hiramatsu T, Kojima E, Watanabe H, Sizu M, et al. Management of spontaneous pneumomediastinum based on clinical experience of 25 cases. *Respir Med* 2008;102:1329-34.
15. Koullias GJ, Korkolis DP, Wang XJ, Hammond GL. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: Experience in 24 adult patients. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2004;25:852-5.
16. Ebina M, Inoue A, Takaba A, Ariyoshi K. Management of spontaneous pneumomediastinum: Are hospitalization and prophylactic antibiotics needed? *Am J Emerg Med* 2017;35:1150-3.

Rehabilitation is an Important Pillar of the Treatment in Patients with Niemann Pick Disease Type C: A Case Report

Rehabilitasyon Niemann Pick Hastalığı Tip C Tanılı Hastalarda Tedavinin Önemli Bir Ayağıdır: Olgu Sunumu

Dilek BADAY KESKİN, Tülay TİFTİK, Meltem DALYAN, Ayşe SEVİM KALIN

Ankara Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Ankara, Turkey



ABSTRACT

Niemann Pick disease type C is a rare, progressive lysosomal lipid storage disease and is inherited in an autosomal recessive manner. Clinical presentation of Niemann Pick disease type C is very heterogeneous. Early diagnosis and appropriate approach including symptomatic and disease-specific treatment can improve the patient's quality of life. Because of neurological manifestations of the disease, rehabilitation must be a part of the treatment for protecting patients from complications of illness and immobilization. To the best of our knowledge, the rehabilitation protocol for Niemann Pick disease type C has not been reported before. In this article, we presented an 8-year-old female patient who was diagnosed with Niemann Pick disease Type C five years ago and was not able to ambulate for the last one year. She received a comprehensive rehabilitation program for eight weeks in addition to miglustat treatment.

Key Words: Metabolic disease, Niemann Pick disease type C, Rehabilitation

ÖZ

Niemann Pick hastalığı Tip C nadir görülen, progresif, otozomal resesif bir lipid depo hastalığıdır. Niemann Pick hastalığı Tip C'nin klinik prezentasyonu oldukça farklılık göstermektedir. Erken tanı ve uygun yaklaşım (semptomatik ve hastalığa spesifik tedaviler) hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. Hastalığın nörolojik manifestasyonları nedeniyle, hastaların hastalık ve immobilizasyon komplikasyonlarından korumak için, rehabilitasyon tedavinin bir parçası olmalıdır. Bildiğimiz kadarıyla daha önce Niemann Pick hastalığı Tip C'nin rehabilitasyon protokolü bildirilmemiştir. Yazıda beş yıl önce Niemann Pick hastalığı Tip C tanısı konan, bir yıldır ambule olamayan 8 yaşında kız hasta sunulmaktadır. Hastaya miglustat tedavisinin yanı sıra sekiz hafta süre ile kapsamlı rehabilitasyon programı uygulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Metabolik hastalık, Niemann Pick hastalığı tip C, Rehabilitasyon

INTRODUCTION

Niemann Pick disease type C (NP-C) is a progressive and atypical lysosomal lipid storage disease due to the mutations in the NPC1 or the NPC2 gene, and it is inherited in an autosomal recessive manner (1–4). The incidence of NP-C is estimated as 1 per 120.000 live births (1,2,5). Since NP-C has a heterogeneous clinical presentation including visceral, neurological and psychiatric manifestations, the disease can be overlooked or its diagnosis can be delayed (2,3,5). Neurological manifestations include vertical supranuclear gaze palsy, ataxia, dysarthria, dysphagia, clumsiness, dystonia, hypotonia, gelastic cataplexy, pyramidal signs, and spasticity (1,2,6). Filipin staining and genetic tests are important to confirm the diagnosis of NP-C (3,5,6). Previous studies have focused on

multidisciplinary approach including disease-specific treatment and symptomatic treatment (3,5,6). However, the role of rehabilitation in cases with NP-C has not been highlighted thoroughly. Accordingly; in this case, we would like to highlight the role of rehabilitation in the management of a patient with NP-C.

CASE REPORT

An 8-year-old female patient presented to our clinic with weakness of the lower limb muscles and walking difficulty. She had a history of falls since she was three years old; while prenatal, natal and postnatal development was normal. She stated that she had been diagnosed with Niemann Pick Disease

Type-C according to her skin biopsy and filipin test results. She had been under miglustat treatment for five years. She could not ambulate independently for the last year.

On physical examination, she was not able to ambulate independently. Varus deformity of the right knee and right ankle and genu recurvatum of bilateral knees were present during verticalisation with a person's assistance (Figure 1). Body balance was insufficient. Functional Ambulation Classification (FAC) score was 1. She had a restriction in right ankle joint and grade 2 spasticity according to the Modified Ashworth Scale in gastrocnemius and tibialis posterior muscles. Also, grade 1 spasticity was present in left gastrocnemius and tibialis posterior muscles. Bilateral ankle dorsiflexor and plantar flexor muscles' strength were 1/5; in addition, right limb extremity muscles strength was 2/5 and left lower limb muscles' strength was 3/5. Deep tendon reflexes were hyperactive with positive Hoffman, Babinski and clonus signs. Moreover, she had dysarthria.

Laboratory tests were normal. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed cerebellar atrophy. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing and hearing tests were normal. Electromyography (EMG) was normal. Abdominal ultrasound showed enlargement of both the liver and spleen.

Bilateral static plastic knee-ankle-foot orthosis (KAFO) was recommended for preventing joint contractures. The patient received a comprehensive rehabilitation program including the range of motion exercises, posture, gait, balance training and neurophysiological exercises for five days per week for eight weeks. Stretching exercises of gastrocnemius and tibialis posterior muscles and heat pack (before stretching) were applied. As for the weakness of lower extremity and lack of knee locking, strengthening exercises of knee extensor and ankle dorsiflexor muscles were performed with submaximal intensity. Besides, electrical stimulation was applied to the ankle dorsiflexors. She also received speech and occupational therapy. Her body balance improved and she was able to verticalize in parallel bars with bilateral KAFOs after a-four week inpatient rehabilitation program. She underwent 10 sessions of lower limb robot-assisted training. After verticalization and weight bearing training, she received ambulation, balance and coordination training with KAFOs in parallel bars. Thereafter she received gait training with KAFOs and reverse walker. Her knee extensor muscles' strength increased and she started to walk with ankle-foot-orthosis (AFO) in parallel bars (Figure 2). Nevertheless, ambulation with AFOs and reverse walker was not recommended in this stage because of failure of knee locking and fall risk. After the rehabilitation program, her ankle restriction significantly improved and she could ambulate with KAFOs, reverse walker and a person's intermittent light touch assistance (Figure 3). FAC score improved to 2. After 30 sessions of speech and occupational therapy, her speech and hand functions improved. She was able to eat solid and semi-solid foods with the spoon without any assistance. Written informed consent was obtained from the patient's family.



Figure 1: An 8-year-old female patient, She had varus deformity of right knee and right ankle with genu recurvatum of bilateral knees during verticalisation with a person assistance.



Figure 2: She could walk with ankle-foot-orthosis (AFO) in parallel bars.

DISCUSSION

Clinical presentation of NP-C is very heterogeneous. The onset age of the illness has a variable range between the prenatal period and adulthood (4). In addition, NP-C can present with a wide variety of clinical patterns including visceral, neurological and psychiatric manifestations which can be seen alone or in combination (3). Due to the heterogeneity of the disease, diagnosis of the illness is prolonged for five-six years from the onset of the neurological signs (2,3). Our patient was diagnosed with NP-C within a few months after the initial neurological symptoms. Also, miglustat treatment was started in the early stage of the disease. Clinical presentation is categorized as early infantile period (2 months-2 years), late infantile period (2 to 6 years), juvenile period (6-15 years), adolescent, and adults period (>15 years) (4). Neurological signs include vertical supranuclear gaze palsy, gelastic cataplexy, ataxia, dystonia, dysarthria, dysphagia, hypotonia, clumsiness, delayed developmental milestones, seizures, and hearing loss (3). Pyramidal signs and spasticity can develop (1,6). Our patient presented to the pediatrics clinic with the complaints of gait problems and falls at three years old.



Figure 3: She could ambulate with KAFOs, reverse walker and a person's intermittent light touch assistance.

After a careful medical history, a comprehensive physical and neurological examination should be performed (2,4). Ophthalmological assessment, swallowing tests, hearing tests, and psychometric assessment are also required (4). Our patient had spasticity in bilateral gastrocnemius and tibialis posterior muscles, besides lower limb muscle weakness. Her reflexes were hyperactive with positive Hoffman, Babinski and clonus signs. Her walking got worse progressively in four years and she did not ambulate independently for the last one year. Her hearing test and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing were normal. Filipin staining test and genetic test are important in confirming the diagnosis of NP-C (3,5,6). Skin biopsy was performed in our patient and the NP-C diagnosis was confirmed with the filipin test. Although MRI or spectroscopy do not show any specific pathological imaging for NP-C, they can show the presence or progression of neurological disease (2). Additionally, cerebellar atrophy may be shown (2). The MRI of our patient showed cerebellar atrophy as well.

Neurological manifestations affect both the patient's and the families' lives (4). Early diagnosis and appropriate approach including symptomatic and disease-specific treatment can enhance the patient's quality of life (5). Our patient was under miglustat treatment, which was approved for treatment of progressive neurological manifestations, for five years (7).

To the best of our knowledge, medical treatment of NP-C is emphasized in previous studies. In this case, we herein emphasize the rehabilitation part of NP-C treatment, due to the progression of the disease. Patients with NP-C may unable to walk and sit in the later stage of the disease. A rehabilitation program could slow down the development of complications and secondary disabilities. Our patient received an individual-specific rehabilitation program considering the physical examination and the patient's neurological deficits. She received gait, balance, coordination training, range of motion exercises, 10 sessions of lower limb robot-assisted training, 30 sessions of speech and occupational therapy. Although EMG did not show myopathy, excessively strenuous exercise was avoided and submaximal strengthening exercise was applied. Stretching and heat application before stretching was performed for spasticity. While she could not ambulate independently for the last one year; her muscle strength increased and her body balance and ankle joint restriction improved. She was able to ambulate with KAFOs and reverse walker with a person's intermittent light touch assistance after the eight-week rehabilitation program. Due to swallowing, hearing and speech disorders in patients with NP-C, swallowing and speech therapy must be a part of the rehabilitation program. After 30 sessions of speech and occupational therapy, our patient's speech and hand skills improved. Patterson et al. (5) recommended video recordings of clinical examinations to evaluate neurological progression and changes in ambulation. Using simple 10-meter walk tests was also suggested (5).

In conclusion, we highlight that rehabilitation program must be a part of the treatment in patients with NP-C for improving the quality of life and protecting patients from complications of illness and immobilization. Studies are required for a safe rehabilitation program in patients with NP-C.

REFERENCES

1. Abela L, Plecko B, Palla A, Burda P, Nuoffer J-M, Ballhausen D, et al. Early co-occurrence of a neurologic-psychiatric disease pattern in Niemann-Pick type C disease: A retrospective Swiss cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:176.
2. Burlina A. Niemann-Pick disease type C: Introduction and main clinical features. *J Neurol* 2014; 261 Suppl:S525-7.
3. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: An expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:166.
4. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:16.
5. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update. *Mol Genet Metab* 2012;106:330–44.
6. Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1717–21.
7. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol* 2010;25:300–5.