

- Juvenil İdiyopatik Artrit

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- Evaluation of Additional Anomalies in Concomitance of Hypospadias and Undescended Testes**
Evaluation of Additional Anomalies in Concomitance of Hypospadias and Undescended Testes
- Çocukluk Çağı Böbrek Taşı Hastalığında Mini Perkütan Nefrolitotomi Tek Merkez Deneyimlerimizin Değerlendirilmesi**
Outcomes of Our Single Center Experiences with Mini Percutaneous Nephrolithotomy in Childhood Kidney Stone Disease
- Tekrarlayan Bronşioliti/Hışıltısı Olan Okul Öncesi Çocuklarda İmmünglobulin Düzeylerinin Hışıltı Fenotiplerine Göre Değerlendirilmesi**
Evaluation of Immunoglobulin Levels According to Wheezing Phenotypes in Preschool Children With Recurrent Wheezing/ Bronchiolitis
- Anne Vücut Ağırlığının Yenidoğan Üzerine Etkisi Var mı?**
Does Maternal Weight Have an Effect on Newborn ?
- Akut Atipik İnme Şikayetleriyle Başvuran Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları**
Neuroimaging Findings in Children with Acute Atypical Stroke Symptoms
- Oligoartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit Hastalarının Aktif ve İnaktif Dönemdeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Cytokine Levels of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients in Active and Inactive Period
- Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and co-existing liver diseases**
Obez Çocuklarda Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Eşlik Eden Diğer Karaciğer Hastalıkları
- Incidence of and Risk Factors For Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections in a Level III Neonatal Intensive Care Unit**
Üçüncü Basamak Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri
- Evaluation of Patients Referred Following Cystic Fibrosis Newborn Screening: Four Year Experience of A Single-Center**
Kistik Fibrozis Yenidoğan Taraması Sonrası Yönlendirilen Bebeklerin Değerlendirilmesi: Dört Yıllık Tek Merkez Deneyimi
- İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanılı Çocuklarda Ultrasonografi, Teknesyum-99m Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi ve Voiding Sistoüretrografi Bulgularının Uyum**
Compliance of Ultrasonography, Technetium-99m Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy and Voiding Cystourethrography Findings in Children With Urinary Tract Infection
- A Study on the Psychological Status of Hospitalized Children and Their Perceptions of Hospital and Sickness Through Drawings**
Hastanede Yatarak Tedavi Gören Çocukların Hastalık ve Hastane Algıları ile Ruhsal Durumlarının Çizimler Yoluyla Değerlendirilmesi
- Intertechnique Agreement in Epilepsy Imaging**
Epilepsi Görüntülemesinde Modaliteler Arası Uyum

Olgu Sunumları / Case Reports

- Bilateral Femur Fraktürü ve Hipotoni ile Prezente Olan Nemalin Miyopatisi**
Nemaline Myopathy Presented with Bilateral Femur Fracture and Hypotonia
- Valproik Asit Zehirlenmesi Olan Çocuk Hastanın Hemodiyaliz ile Başarılı Tedavisi**
The Successful Treatment of Pediatric Valproic Acid Intoxication with Hemodialysis

Derleme / Review

- Aşılar ve Mikrobiyota**
Vaccines and Microbiota

Türkiye
Çocuk Hastalıkları DergisiTurkish
Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 13 • Sayı/Number 4 • Temmuz/July 2019

- Evaluation of Additional Anomalies in Concomitance of Hypospadias and Undescended Testes**
Ufuk ATEŞ, Gülnur GÖLLÜ, Nil YAŞAM TAŞTEKİN, Anar QURBANOV, Günay EKBERLİ, Meltem BİNGÖL KOLOĞLU, Emin AYDIN YAĞMURLU, Tanju AKTUĞ, Hüseyin DINDAR, Ahmet Murat ÇAKMAK
- Çocukluk Çağı Böbrek Taşı Hastalığında Mini Perkütan Nefrolitotomi Tek Merkez Deneyimlerimizin Değerlendirilmesi**
Burak ÖZÇİFT, Halil TOSUN, Hasan DELİAĞA, Bilge KARABULUT, Hüseyin Tuğrul TIRYAKI
- Tekrarlayan Bronşioliti/Hışıltısı Olan Okul Öncesi Çocuklarda İmmünglobulin Düzeylerinin Hışıltı Fenotiplerine Göre Değerlendirilmesi**
Burcu KÖKSAL, Özlem YILMAZ ÖZBEK
- Anne Vücut Ağırlığının Yenidoğan Üzerine Etkisi Var mı?**
Emel OKULU, Nisa Eda ÇULLAS İLARSLAN, Saadet ARSAN
- Akut Atipik İnme Şikayetleriyle Başvuran Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları**
Altan GÜNEŞ, Dilek CEBECİ, Damla HANALIOĞLU
- Oligoartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit Hastalarının Aktif ve İnaktif Dönemdeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
Özge BAŞARAN, Fatma AYDIN, Nilgün ÇAKAR, Nermin UNCU, Ajda BAL, Murat KIZILGÜN, Banu ÇELİKEL ACAR
- Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and co-existing liver diseases**
Ceyda TUNA KIRSACLIOĞLU, Aslıhan SANRI, Gulin HIZAL, Esra KARAKUS
- Incidence of and Risk Factors For Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections in a Level III Neonatal Intensive Care Unit**
Ferit KULALI, Ahmet Yağmur BAŞ, Sara EROL, Hüsnü YÜCEL, Deniz YAPRAK, İter ARİFOĞLU, Nihal DEMİREL
- Evaluation of Patients Referred Following Cystic Fibrosis Newborn Screening: Four Year Experience of A Single-Center**
Nisa Eda ÇULLAS İLARSLAN, Gizem ÖZCAN, Döndü Nilay YILDIRIM, Fatih GÜNAY, Nazan ÇOBANOĞLU



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 İcral BAYHAN, <i>Ankara</i></p> <p>Prof. Dr. Ali BAYKAN, <i>Kayseri</i></p> <p>Prof. Dr. Abdullah BERKET, <i>İstanbul</i></p> <p>Prof. Dr. Aysun BİDECİ, <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>Kırkkale</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>Kırkkale</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 ÇİVELEK 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: 30.07.2019
Kapak Resmi/Cover Picture	Meryem Ecrin ÇELİKSOY (9 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" doldurularak 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 yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (http://tdk.org.tr). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmalıdır. 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 yayınlanabilir.
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 yayınlanmadığını 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 yayınlanmış 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 edildiği 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 yazılımı 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 bildiriler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Bildirinin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı;

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

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

Kaynak elektronik dergi ise:

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

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

Kaynak web sitesi ise:

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

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

Kaynak tez ise:

Yazarın soyadı adının baş harfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); 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, 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 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 "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Year; Volume: First and last page number.

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

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

If the reference is a journal supplement:

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

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

If the reference is a book:

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

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

If the reference is a book chapter:

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

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

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

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

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

If the reference is an online journal:

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

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

If the reference is a website:

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

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

If the reference is a thesis:

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

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

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

221 Editörden
Editorial
Yelda BILGINER

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- 222 **Evaluation of Additional Anomalies in Concomitance of Hypospadias and Undescended Testes**
Hipospadias ve İnmemiş Testis Birlikteliğinde Ek Anomali Sıklığının Değerlendirilmesi
Ufuk ATEŞ, Gülnur GÖLLÜ, Nil YAŞAM TAŞTEKİN, Anar QURBANOV, Günay EKBERLİ, Meltem BİNGÖL KOLOĞLU, Emin Aydın YAĞMURLU, Tanju AKTUĞ, Hüseyin DİNDAR, Ahmet Murat ÇAKMAK
- 227 **Çocukluk Çağı Böbrek Taşı Hastalığında Mini Perkütan Nefrolitotomi Tek Merkez Deneyimlerimizin Değerlendirilmesi**
Outcomes of Our Single Center Experiences with Mini Percutaneous Nephrolithotomy in Childhood Kidney Stone Disease
Burak ÖZÇİFT, Halil TOSUN, Hasan DELİAĞA, Bilge KARABULUT, Hüseyin Tuğrul TIRYAKI
- 234 **Tekrarlayan Bronşioliti/Hışıltısı Olan Okul Öncesi Çocuklarda İmmünglobulin Düzeylerinin Hışıltı Fenotiplerine Göre Değerlendirilmesi**
Evaluation of Immunoglobulin Levels According to Wheezing Phenotypes in Preschool Children With Recurrent Wheezing/ Bronchiolitis
Burcu KÖKSAL, Özlem YILMAZ ÖZBEK
- 240 **Anne Vücut Ağırlığının Yenidoğan Üzerine Etkisi Var mı?**
Does Maternal Weight Have an Effect on Newborn ?
Emel OKULLU, Nisa Eda ÇULLAS İLARSLAN , Saadet ARSAN
- 246 **Akut Atipik İnme Şikayetleriyle Başvuran Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları**
Neuroimaging Findings in Children with Acute Atypical Stroke Symptoms
Altan GÜNEŞ, Dilek CEBECİ, Damla HANALIOĞLU
- 252 **Oligoartiküler Juvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Aktif ve İnaktif Dönemdeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Cytokine Levels of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients in Active and Inactive Period
Özge BAŞARAN, Fatma AYDIN, Nilgün ÇAKAR, Nermin UNCU, Ajda BAL, Murat KIZILGÜN, Banu ÇELİKEL ACAR
- 258 **Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and co-existing liver diseases**
Obez Çocuklarda Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Eşlik Eden Diğer Karaciğer Hastalıkları
Ceyda TUNA KIRSACLIOGLU, Aslıhan SANRI, Gulin HIZAL, Esra KARAKUŞ

263

Incidence of and Risk Factors For Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections in a Level III Neonatal Intensive Care Unit

Üçüncü Basamak Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri

Ferit KULALI, Ahmet Yağmur BAŞ, Sara EROL, Hüsnüye YÜCEL, Deniz YAPRAK, İter ARIFOĞLU, Nihal DEMİREL

270

Evaluation of Patients Referred Following Cystic Fibrosis Newborn Screening: Four Year Experience of A Single-Center

Kistik Fibrozis Yenidoğan Taraması Sonrası Yönlendirilen Bebeklerin Değerlendirilmesi: Dört Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Nisa Eda ÇULLAS İLARSLAN, Gizem ÖZCAN, Döndü Nilay YILDIRIM, Fatih GÜNAY, Nazan ÇOBANOĞLU

277

İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanılı Çocuklarda Ultrasonografi, Teknesyum-99m Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi ve Voiding Sistoüretrografi Bulgularının Uyumu

Compliance of Ultrasonography, Technetium-99m Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy and Voiding Cystourethrography Findings in Children With Urinary Tract Infection

Fatma YAZILITAŞ, Fatma Zehra ÖZTEK ÇELEBİ, Sare Gülfem ÖZLÜ, Evrim KARGIN ÇAKICI, Hasibe Gökçe ÇINAR, Ayşe Seçil EKŞİOĞLU, Nedim Cüneyt Murat GÜLALDI, Mehmet BÜLBÜL

283

A Study on the Psychological Status of Hospitalized Children and Their Perceptions of Hospital and Sickness Through Drawings

Hastanede Yatarak Tedavi Gören Çocukların Hastalık ve Hastane Algıları ile Ruhsal Durumlarının Çizimler Yoluyla Değerlendirilmesi

İrem ERDEM ATAĞ, Utku BEYAZIT, Gönül TAŞÇIOĞLU, Aynur BÜTÜN AYHAN

292

Intertechnique Agreement in Epilepsy Imaging

Epilepsi Görüntülemesinde Modaliteler Arası Uyum

Altan GÜNEŞ, Fatma İRSEL TEZER, Dilek YALNIZOĞLU, Ceren GÜNBEY, Bilge VOLKAN SALANCI, Figen SÖYLEMEZOĞLU, Burcak BİLGİNER, Eser LAY ERGUN, Güzide TURANLI, Belkıs ERBAŞ, Meral TOPCU, Serap SAYGI, Kader KARLI OĞUZ

Olgu Sunumları *Case Reports*

302

Bilateral Femur Fraktürü ve Hipotoni ile Prezente Olan Nemalin Miyopatisi

Nemaline Myopathy Presented with Bilateral Femur Fracture and Hypotonia

Erbu YARCI, Ufuk ÇAKIR, Aslıhan KÖSE ÇETİNKAYA, Evrim ALYAMAÇ DIZDAR, Beril TALİM, Fatma Nur SARI, Cüneyt TAYMAN

306

Valproik Asit Zehirlenmesi Olan Çocuk Hastanın Hemodiyaliz ile Başarılı Tedavisi

The Successful Treatment of Pediatric Valproic Acid Intoxication with Hemodialysis

Ahmet Osman KILIÇ, Selman KESİCİ

Derleme *Review*

310

Aşılar ve Mikrobiyota

Vaccines and Microbiota

Melda ÇELİK, Sıddıka Songül YALÇIN

JUVENİL İDİYO PATİK ARTRİT

Yelda BİLGİNER

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



Juvenil idiyopatik artrit (JIA) çocukluk çağında en sık görülen romatolojik hastalık olup, hastalık seyri sırasında ciddi sakatlıklar ortaya çıkabilmektedir. Juvenil idiyopatik artrit sıklığı dünya üzerinde değişmekle birlikte, JIA prevalansı ülkemizde yapılan bir çalışmada 64/100000 olarak bildirilmiştir. Hastalığın etiopatogenezi genetik yatkınlıkla birlikte çevresel etmenlerin yol açtığı bağışıklık sisteminin dengesinin bozulması olarak özetlenebilir. Bunun sonucu olarak pro-inflamatuvar immün yanıt sinoviyal inflamasyona ve eklem harabiyetine yol açmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler özellikle interlökin (IL)-1 ve 6, tümör nekrozis faktör alfa da hastalık patogenezinde rol oynamaktadırlar ve tedavide birçok ilacın geliştirilmesine yol açmışlardır (1).

Juvenil idiyopatik artritte yapılan çalışmalarda IL-6 ve TNF-alfa sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise metotreksat tedavisi başlamadan önce, tedavinin 3. ay ve 6. ayında IL-1 β , IL-1 α , IL-1Ra, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri bakılmıştır. Hastalık başlangıcında IL-6 ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuş, metotreksat tedavisinin başlanmasından sonra IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA ve IL-6 düzeylerinde düşüş izlenmiştir. Bunun yanısıra metotreksata yanıt vermeyen grubun ise başlangıçta TNF- α düzeyi yüksek olan JIA hastaları olduğunu belirtmişlerdir (2).

Dergimizde yayınlanan Başaran Ö ve ark.(3) çalışmasında yeni tanı almış 13 oligoartiküler JIA hastasına aktif ve inaktif hastalık dönemlerinde IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeyleri bakılmıştır. Hastaların aktif dönemleri ile inaktif dönem ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak oligoartiküler JIA hastalarında sitokin düzeylerinin hastalık izlem ve aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliğinin kısıtlı olduğunu belirtmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Vastert S, Prakken B. Update on research and clinical translation on specific clinical areas: From bench to bedside: How insight in immune pathogenesis can lead to precision medicine of severe juvenile idiopathic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:229-46.
2. Funk RS, Chan MA, Becker ML. Cytokine biomarkers of disease activity and therapeutic response after initiating methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. Pharmacotherapy 2017; 37:700-11.
3. Başaran Ö, Aydın F, Çakar N, Uncu N, Bal A, Kızılgün M, Acar BÇ. Oligoartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarının aktif ve inaktif dönmedeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2019;4:252-7.

Evaluation of Additional Anomalies in Concomitance of Hypospadias and Undescended Testes

Hipospadias ve İnmemiş Testis Birlikteliğinde Ek Anomali Sıklığının Değerlendirilmesi

Ufuk ATES, Gülnur GÖLLÜ, Nil YAŞAM TAŞTEKİN, Anar QURBANOV, Günay EKBERLİ, Meltem BİNGÖL KOLOĞLU, Emin AYDIN YAĞMURLU, Tanju AKTUĞ, Hüseyin DİNDAR, Ahmet Murat ÇAKMAK

Ankara University Medical School, Pediatric Surgery Department, Pediatric Urology Division, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Hypospadias is a common genitourinary system (GUS) anomaly in boys occurring in 1 of 200 to 300 live births. Undescended testes is frequently detected among accompanying anomalies in cases with hypospadias. Especially in proximal hypospadias and bilateral cases, this association may indicate sexual differentiation disorders. The aim of the study was to evaluate the togetherness of additional anomalies in hypospadiac children with undescended testes.

Material and Methods: Between 2007 and 2016, data of 392 children who underwent surgery for hypospadias were evaluated retrospectively. Urethral meatus was present at scrotal and penoscrotal in 65 cases (16.6%) and glanular, coronal, subcoronal and midpenile in 327 cases (83.4%). The cases were divided into two groups as those with both testes in the scrotum and those with undescended testes, and the anomalies were recorded.

Results: The mean age of the children with proximal hypospadias was 21 months (6-240 months). Of the children with proximal hypospadias, 26 (40%) had undescended testes and 39 (60%) had testes in the scrotum. Undescended testes were detected bilaterally in 17 patients (65.4%) and unilaterally in nine patients (34.6%) in the undescended testes group. In the undescended testes group, 24 patients (92.3%) had suspected external genitalia (bifid scrotum, penoscrotal transposition, togetherness of micropenis and penoscrotal hypospadias, scrotalized labium majus) on physical examination. In the undescended testes group, three patients (11.5%) had additional urinary pathology and ten patients (38.5%) had other system anomalies. Ten patients (25.5%) had suspicious external genitalia on physical examination in the proximal hypospadias group who had both testes in scrotum. Additional urinary pathology was detected in one patient (2.5%) while other system anomalies were detected in five (12.8%) patients.

The mean age of children with distal hypospadias was 33 months (6-156 months). Nine of 327 children with distal hypospadias (2.8%) had undescended testes. Of these, five were bilateral (55.6%) and 4 had unilateral undescended testes (44.4%). None of the patients with distal hypospadias had any suspicious genitalia on physical examination. In the undescended testes group, one patient (11.1%) had additional urinary pathology and one patient had other system anomaly. Seven patients (2.2%) who had both testes in scrotum had additional urinary pathology and 32 patients (9.8%) had other system anomalies.

Conclusion: According to our results, further tests such as genitourinary ultrasonography, pelvic MRI if necessary, endocrine and genetic evaluation should be considered in cases where the proximal hypospadias is accompanied by an undescended testicle, and detailed anamnesis and physical examination covering all systems is necessary in all hypospadiac children in terms of additional anomalies.

Key Words: Additional anomalies, Hypospadias, Undescended testes

ÖZ

Amaç: Hipospadias erkek çocuklarda 200-300 canlı doğumda bir görülen genitoüriner sistem (GÜS) anomalisidir. Hipospadias olgularına eşlik eden anomaliler arasında inmemiş testis saptanması sıklıktır. Özellikle proksimal hipospadias ve bilateral inmemiş testis birlikteliği cinsel farklılaşma bozukluklarına işaret edebilir. Bu çalışmada inmemiş testisin eşlik ettiği hipospadiaslı çocuklarda ek anomalilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 2007-2016 yılları arasında hipospadias nedeniyle ameliyat olan 392 çocuğun verileri geriye dönük olarak tarandı. Bunlardan 65 (%16.6) olguda meatus skrotal ve penoskrotal, 327'sinde (%83.4) glanüler, koronal, subkoronal ve midpenil yerleşimliydi. Olgular her iki testisi yerinde olan ve olmayanlar olarak ayrıldı ve ek anomaliler kaydedildi.

Bulgular: Proksimal hipospadiaslı çocukların ortanca yaşı 21 ay (6-240 ay)'dı. Proksimal hipospadiaslı çocuklardan 26'sının (%40) inmemiş testisi mevcutken, 39 (%60) olguda testisler skrotumda ele geldi. İnmemiş testisi olan gruptaki hastaların 17'sinde bilateral (%65.4), dokuzunda tek taraflı (%34.6) inmemiş testis saptandı. İnmemiş testisi olan grupta 24 hastada (%92.3) fizik muayenede kuşkulu dış genitalya (bifid skrotum, penoskrotal transpozisyon, mikropenis ve penoskrotal hipospadias beraberliği, skrotalize labium majus) mevcuttu. İnmemiş testisi olan grupta üç hastada (%11.5) ek üriner anomali, on hastada (%38.5) ise diğer sistem anomalilerinin eşlik ettiği saptandı. Her iki testisin ele geldiği proksimal hipospadias hasta grubunda 10 hastada (%25.5) kuşkulu dış genitalya mevcuttu. Her iki testisi skrotumda ele gelen 39 hastanın birinde (%2.5) ek üriner patoloji, beşinde (%12.8) ise diğer sistem anomalilerine rastlandı.

Distal hipospadiaslı çocukların ortanca yaşı 33 ay (6-156 ay)'dı. Distal hipospadiaslı 327 çocuğun 9'unda (%2.8) inmemiş testis mevcuttu. Bunlardan beşinde bilateral (%55.6), 4'ünde tek taraflı (%44.4) inmemiş testis izlendi. Distal hipospadiaslı olan hastaların hiç birinde (%0) fizik muayenede kuşkulu genitalya saptanmadı. İnmemiş testisi olan grupta bir hastada (%11.1) ek üriner patoloji, bir hastada (%11.1) ise diğer sistem anomalilerinin eşlik ettiği saptandı. Her iki testisi skrotumda ele gelen yedi hastada (%2.2) ek üriner patoloji, 32 hastada (%9.8) ise diğer sistem anomalilerine rastlandı.

Sonuç: Sonuçlarımıza dayanarak inmemiş testisin eşlik ettiği proksimal hipospadiaslı olgularda ürogenital sisteme yönelik ultrasonografi, gerektiğinde pelvik MRG, endokrinolojik analiz, genetik inceleme gibi ileri tetkik gerekliliğinin akılda tutulması gerektiği, tüm hipospadiaslı çocuklarda ek anomaliler açısından tüm sistemleri içeren ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile tetkik edilmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: Ek anomali, Hipospadias, İnmemiş testis

INTRODUCTION

Hypospadias is a common genitourinary system (GUS) anomaly in boys occurring in 1 of 200 to 300 live births (1). Undescended testes is frequently detected among accompanying anomalies in cases with hypospadias. Especially in proximal hypospadias and bilateral cases, this association may indicate sexual differentiation disorders. The aim of the study was to evaluate the incidence of togetherness of hypospadias with undescended testes and additional anomalies.

PATIENTS and METHODS

Data of 392 children who underwent surgery for hypospadias between 2007 and 2016 were screened retrospectively. The urethral meatus was scrotal and penoscrotal in 65 cases (16.6%) and glanular, coronal, subcoronal and midpenile in 327 cases (83.4%). The cases were divided into two groups as those with both testes in the scrotum and those with undescended testes, and the anomalies are recorded.

RESULTS

The overall incidence of undescended testes in all hypospadias cases found to be 8.9%. The mean age of the children with proximal hypospadias was 21 months (6-240 months). Of the children with proximal hypospadias, 26 (40%) had undescended testes and 39 (60%) had testes in the scrotum. Undescended testes were detected bilaterally in 17 patients (65.4%) and unilaterally in nine patients (34.6%). In the undescended testes plus proximal hypospadias group, 24 patients (92.3%) had suspected external genitalia on physical examination (Table I).

Sixteen of these patients had bilateral and eight had unilateral undescended testes. Fourteen of these patients (53.8%) had associated genetic and endocrinological disease (5-alpha reductase deficiency (n=4), partial androgen receptor insensitivity (n=4), congenital adrenal hyperplasia (n=3), gonadal dysgenesis (n=2), Klinefelter syndrome (n=1)). Of the 14 patient which had associated genetic and endocrinological disease 7 had proximal hypospadias associated with bilateral undescended testes and other 7 patient had proximal hypospadias associated with unilateral undescended testes. In the undescended testes group, three patients (11.5%) had additional urinary pathology and ten patients (38.5%) had other system anomalies (Table II). Ten patients (25.5%) had suspicious external genitalia on physical examination in the proximal hypospadias group who had both testes in scrotum (Table I). Four of them (10.3%) had associated genetic and endocrine disease (partial androgen receptor insensitivity (n = 3), congenital adrenal hyperplasia (n=1)). Additional urinary pathology in one patient (2.5%) and other system anomalies in five (12.8%) patients were detected in 39 patients who had both testes in the scrotum (Table II).

The mean age of children with distal hypospadias was 33 months (6-156 months). Nine of 327 children with distal hypospadias (2.8%) had undescended testes. Of these, five were bilateral (55.6%) and 4 had unilateral undescended testes (44.4%). None of the patients with distal hypospadias had any suspicious genitalia on physical examination and these cases had no associated genetic or endocrine diseases. In the undescended testes group, one patient (11.1%) had additional urinary pathology (left horseshoe kidney (n=1)) and one patient had other system anomalies (Down syndrome (n=1)) (Table I). Seven patients (2.2%) who had both testes in the scrotum had additional urinary pathology (left multicystic dysplastic kidney (n=2), antenatal hydronephrosis (n=2), right vesicoureteral

reflux (n=1), kidney stone (n=1) left Wilms tumor (n=1)), and 32 patients (9.8%) had other system anomalies including inguinal hernia(n=9), neurological (n=5), allergic-immunologic (n=5), cardiac (n=4), hypothyroidism (n=2), anal atresia (n=2), skeletal anomalies (n=2), Hirschsprung's disease (n=1), hemophilia (n=1) and familial Mediterranean fever (n=1) (Table I).

DISCUSSION

Because of the common etiological factors such as endocrine disruption, genetic disorders, placental insufficiency and familial clustering concomitance of other system anomalies in distal hypospadias, this patient group should not be neglected. According to the present study, a systemic overview of hypospadiac children is mandatory.

Hypospadias is a developmental anomaly characterized by an urethral meatus that opens to the ventral surface of the penis. The meatus may be located anywhere along the penis from the glans to the perineum. Distal hypospadias generally appears as an isolated anomaly. Twenty percent of the hypospadias cases are classified as proximal hypospadias. The main cause of hypospadias is thought to be a defect in the androgen stimulation of the developing penis. Androgens also play an important role in the descent of the testes. The frequency of undescended testes is increased in boys with diseases that affect androgen secretion or function (1). Disorders of sexual development (DSD), and urological and nonurological anomalies seem to have higher incidence in the presence of proximal hypospadias with undescended testes. Undescended testes and hypospadias are the most common malformations of external male genitalia (2). The reported incidence of undescended testes varies between 0.5% and 9% (1-5% in most reports) (3). The worldwide incidence of hypospadias ranges from 0.6 to 34.2 per 10000 live births (3). Simultaneous occurrence of both anomalies in the same individual has been shown to be present in 4% to 20% of cases (4). The incidence of undescended testes accompanying hypospadias in our study was similar to the literature (8.9%). The exact mechanism of testicular descent is unknown but is generally accepted to be under some degree of hormonal control with androgen mediation. Tubularization of the urethral folds is thought to be under the influence of androgen between 7 to 10 weeks of embryogenesis. Androgen related factors seem to be important

in the etiology of both anomalies. The association of disrupted androgen stimulation with incomplete tubularization of the urethra and testicular maldescent has been well demonstrated in animal models. This relationship of androgen mediated causes for hypospadias and cryptorchidism has also been linked in humans with disruption of the androgen axis in DSD. Because of the androgen influence on etiology of both these anomalies, a patient with bilateral or unilateral undescended testes plus hypospadias should be evaluated carefully. The DSD incidence in patients with undescended testes plus hypospadias is reported to be between 27% and 50% (5,6). In a study reported by Rafjer and Walsh, the DSD incidence in otherwise normal appearing males with hypospadias plus undescended testes was found to be 27%. A 53% rate of DSD was found in patients with ambiguous genitalia who had hypospadias plus undescended testes (5). In conclusion, they recommend complete evaluation of all patients with combined hypospadias and undescended testes. DSD cases were found to have a high incidence in the proximal hypospadias and undescended testes group in the present study too. In contrast, we found increased additional anomaly togetherness in isolated distal hypospadias. Mc Aller and Kaplan (7) evaluated the necessity of karyotype analysis in patients with hypospadias and/or chordee plus undescended testes. They argued that routine karyotype investigation of all patients with hypospadias, chordee and cryptorchidism does not seem warranted except in patients with perineal hypospadias and cryptorchidism. Cox et al. (4) reported karyotyping to be evaluated in patients with proximal hypospadias because of the high incidence (32%) of concomitant anomalies. Kaefer et al. (8) evaluated the incidence of DSD in patients with hypospadias and undescended testes without ambiguous genitalia. The incidence of DSD in patients with bilateral undescended testes and hypospadias was found to be higher. In the present study, in concordance with the literature, the percentage of DSD in proximal hypospadias plus bilateral undescended testes and isolated proximal hypospadias group was 53.8 and 25.5 respectively. No DSD patients were found in distal hypospadias group with unilateral and bilateral undescended testes. Hypospadias is generally an isolated anomaly but it may represent one of the features of over 200 different syndromes and congenital anomalies. There are several studies showing co-occurrence of hypospadias with congenital anomalies (9-11). The literature reports that up to 2.2-10.5% of patients with anorectal malformations also have hypospadias

Table I: The number of urinary and additional anomalies seen with hypospadias with and without undescended testes.

	N	DSD	Urinary pathologies	Additional anomalies
Proximal hypospadias + undescended testes	26 (40%)	14 (53.8%)	3 (11.5%)	10 (38.5%)
Isolated proximal hypospadias	39 (60%)	4 (10.3%)	1 (2.5%)	5 (12.8%)
Distal hypospadias + undescended testes	9 (2.8%)	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
Isolated distal hypospadias	318 (97.2%)	0	7 (2.2%)	32 (9.8%)

(12,13). Chaijan et al. (14) investigated urogenital abnormalities in children with primary congenital hypothyroidism. The frequency of hypospadias among urogenital abnormalities in patients with congenital hypothyroidism was found to be 40.2%. They advice further evaluation of the urogenital system in children with hypothyroidism at birth. In the present study, a variable percentage of a wide-range of additional anomalies was found among different hypospadias patient groups, similar to the literature. Other system anomalies accompanying hypospadias seemed to increase with the severity of hypospadias in the present study (Table I).

Genital and urinary anomalies associated with hypospadias have been reported together by some authors and not by others. The true incidence of urinary tract anomalies seen with hypospadias varies (10). Urinary tract anomalies seem to be at a rate of 11.5% in the proximal hypospadias group with undescended testes, 2.5% in the isolated proximal hypospadias group, %11.1 in the distal hypospadias with undescended testes group

and %2.2 in the isolated distal hypospadias group. Urinary anomalies found in all groups were antenatal hydronephrosis, horseshoe kidney, multicystic displastic kidney, vesicourethral reflux, nephrolithiasis and Wilms tumor. By concomitance of undescended testes to proximal and distal hypospadias, the percentage of genitourinary anomalies increases to 11.5% and 11%, while this percentage is 2.5% and 2.2% in isolated proximal and distal hypospadias group respectively. Referring to this increase, we recommend further evaluation of the genitourinary system in the existence of undescended testes in proximal and distal hypospadias patients. The existence of congenital anomalies in proximal hypospadias with undescended testes is obviously supported by the literature. Similar to most of the published reports, we found an increased incidence of DSD and other system anomalies in proximal hypospadias patients. No extragenitourinary anomalies were found in distal hypospadias while only one was present in the distal hypospadias plus undescended testes group. Surprisingly, 32 (9.8%) isolated

Table II: Additional anomalies in hypospadias patients.

	Genitourinary system anomalies							Additional anomalies													
	ANH	Horseshoe Kidney	MDK	VUR	Wilm's Tm.	Nephrolithiasis	Down S.	Neurological anomalies	Anal Atresia	Cardiac Anomaly	Hypothyroidism	Gynecomasty	Immune deficiency	Inguinal Hernia	Alopecia	Asthma	FMF	Hirschsprung	Heamotologic Anomali	Skeletal anomaly	
Proximal hypospadias+ bilateral undescended testes	1						1	2	1	3	1	1									
Proximal hypospadias+ unilateral undescended testes		1	1																		1
Isolated proximal hypospadias	1								1					2	1	1					
Distal hypospadias+ bilateral undescended testes		1					1														
Distal hypospadias+ unilateral undescended testes																					
Isolated distal hypospadias	2		2	1	1	1		5	2	4	2		5	9			2	1	1		2

distal hypospadias patients had accompanying extragenitourinary malformations.

CONCLUSION

Proximal hypospadias associated with undescended testes is thought to occur as a developmental disorder in the earlier stage of GUS maturation. Beside these, some other developmental disorders may also be encountered with the organogenesis duration encompassing the same period. So it is important to keep in mind the possibility of the presence of one of these anomalies if another anomaly is diagnosed. Sexual differentiation disorders, and comorbid genetic and endocrine disorders that concern the reproductive system are common in these patients compared to other patient groups. According to our results, we suggest that further tests may be needed in cases where the hypospadias is accompanied by undescended testes and an investigation should be conducted in all hypospadiac children in terms of additional anomalies.

REFERENCES

1. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Hypospadias in Washington State: Maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 2005;115:495-9.
2. Scorer C, Farrington GH. *Congenital deformities of the testis and epididymis*. New York: Appleton-Century Crofts, 1971.
3. Diamond DA, Chan IHY, Holland AJA, Kurtz MP, Nelson C, Estrada CR Jr, et al. Advances in pediatric urology. *Lancet* 2017;390:1061-71
4. Cox MJ, Coplen DE, Austin PF. The incidence of disorders of sexual differentiation and chromosomal abnormalities of cryptorchidism and hypospadias stratified by meatal location. *J Urol* 2008;180:2649-52.
5. Rajfer J, Walsh PC. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. *J Urol* 1976;116:769-70.
6. Rohatgi M, Menon PS, Verma IC, Iyengar JK. The presence of intersexuality in patients with advanced hypospadias and undescended gonads. *J Urol* 1987;137:263-7.
7. McAleer IM, Kaplan GW. Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? *J Urol* 2001;165:2029-31.
8. Kaefer M, Diamond D, Hendren WH, Vemulapalli S, Bauer SB, Peters CA, et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: Stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol* 1999;162:1003-6.
9. Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marocco G. Hypospadias surgery: When, what and by whom? *BJU Int* 2004;94:1188-95.
10. Friedman T, Shalom A, Hoshen G, Brodovsky S, Tieder M, Westreich M. Detection and incidence of anomalies associated with hypospadias. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1809-16.
11. Corder JP, Al Ahbab FJS, Al Dhaheri HS, Chedid F. Demographics and co-occurring conditions in a clinic-based cohort with Down syndrome in the United Arab Emirates. *Am J Med Genet* 2017;173A:2395-407.
12. Brock WA, Pena A. Urological implications of imperforated anus. *AUA Update Series* 1991;X:202-7.
13. Yucel S, Dravis C, Garcia N, Henkemeyer M, Baker LA. Hypospadias and anorectal malformations by Eph/ephrin signaling. *J Pediatr Urol* 2007;3:354-63.
14. Chajjan P Y, Dorreh F, Sharafkhah M, Amiri M, Ebrahimimonfared M, Rafeie M, et al. Congenital urogenital abnormalities in children with congenital hypothyroidism. *Med J Islam Repub Iran* 2017;31:7.

Çocukluk Çağı Böbrek Taşı Hastalığında Mini Perkütan Nefrolitotomi Tek Merkez Deneyimlerimizin Değerlendirilmesi

Outcomes of Our Single Center Experiences with Mini Percutaneous Nephrolithotomy in Childhood Kidney Stone Disease

Burak ÖZÇİFT¹, Halil TOSUN², Hasan DELİAĞA², Bilge KARABULUT², Hüseyin Tuğrul TİRYAKI²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Birimi, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Böbrek taşlarının tedavisinde ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), standart perkütan nefrolitotomi (PCNL), mini PCNL ve retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) gibi çeşitli yöntemler önerilmiştir. Mini PCNL'nin en büyük avantajı, standart PCNL'ye kıyasla benzer taşsızlık ve başarı oranları sağlanması ve daha az invazif olmasıdır. Bu makalede çocuklardaki mini PCNL deneyimlerimizi ve sonuçlarımızı değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2011'den Kasım 2016'ya kadar kliniğimizde 12 Fr minyatür nefroskop ve 15 Fr'lik mini PCNL kılıfı kullanılarak mini PCNL uygulanan çocukların tıbbi kayıtları ve radyografik görüntüleri değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, hemogramı, taş özellikleri, taşsızlık ve başarı oranları, ek müdahaleler, komplikasyonlar, hastanede kalış ve nefrostomi çekim zamanı gözden geçirildi. Taşlar, böbrek lokalizasyonuna göre basit (tek kaliks veya pelvik taşlar) veya kompleks taşlar (koraliform, pelvik + kaliks taşları veya çoklu kaliks taşları) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Araştırmaya 12 kız ve 28 erkek alındı, yaş ortalaması 7.84±5.62 yıl (1-17 yıl)'di. Taşların ortalama çapı 24.4±15.3 mm (10-65 mm)'di. Basit taşların boyutu ortalama 14.76 ± 6.52 mm iken, kompleks taşların ortalama boyutu 35.05±15.22 mm'di (p=0,000). Operasyon süresi ortalama 89.17±31.48 dakika, skopi süresi 146.35±63.16 saniyeydi. İlk başarı oranı %55 (n=22)'di. 8 hastaya ek müdahalelerde bulunuldu ve ameliyattan 12 hafta sonra başarı oranı %77.5'e (n=31) yükseldi. Basit taşlar, kompleks taşlarla karşılaştırıldığında başarı oranı belirgin olarak yüksekti (%95.2 vs %57.9; p = 0,005). Mini PCNL ameliyatının komplikasyon oranı %22.5 (n=9)'di. Ortalama hemoglobin düşüşü 0.73±1.06 mg/dl'di ve sadece 1 hastada kan transfüzyonu gerekli oldu. Ortalama hastanede kalış süresi ve nefrostomi çekim süresi sırasıyla 3.77±2.32 ve 2.00±1.70 gündü.

Sonuç: Deneyimlerimiz mini PCNL'nin çocuklarda böbrek taşlarının tedavisi için güvenli ve etkin bir yöntem olduğunu ve standart PCNL'ye benzer taşsızlık ve başarı oranları elde edildiğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Böbrek taşı, Mini, Pediatrik, Perkütan nefrolitotomi

ABSTRACT

Objective: Several methods including extracorporeal shock wave lithotripsy(ESWL), standard percutaneous nephrolithotomy(PCNL), mini-PCNL and retrograde intrarenal surgery(RIRS) have been recommended to treat kidney stones. A major advantage of mini-PCNL is that it provides similar stone-free and success rates and is less invasive when compared with standard PCNL. In this report, we evaluated our experiences and outcomes with mini-PCNL in a pediatric population.

Material and Methods: From January 2011 to November 2016, the medical records and radiographic images of children who underwent mini-PCNL with a 15 Fr peel-away sheath and 12 Fr miniature nephroscope were evaluated. We reviewed the patients' demographic details, hemogram, stone characteristics, stone free rate and success rates, additional procedures, complications, hospital stay and nephrostomy retrieval. Stones were classified according to kidney localization as simple (single calyx or pelvic stones) or complex (choraliform, pelvic+calyx stones or multiple calyx stones).

Results: The study included 12 girls and 28 boys, with a mean age of 7.84±5.62 years (1-17 years). The mean diameter of the stones was 24.4±15.3 mm (10-65 mm). The mean stone size was 14.76±6.52 mm for the simple stone group and 35.05±15.22 mm for the complex stone group (p=0.000). The mean operative and fluoroscopy times were

89.17±31.48 minutes and 146.35±63.16 seconds. The first success rate was 55% (n=22). 8 patients underwent additional procedures and the success rate increased to 77.5% (n=31). The success rate was significantly higher in simple stones (95.2% vs. 57.9%; p=0.005). The complication rate of the mini-PCNL procedure was 22.5% (n=9). The mean hemoglobin decrease was 0.73±1.06 mg/dl and only 1 patient required a blood transfusion. The mean hospital stay and nephrostomy retrieval time was 3.77±2.32 and 2.00±1.70 days, respectively.

Conclusion: Our experiences indicate that mini-PCNL is a safe and effective procedure for the management of renal stones in children and stone-free and success rates similar to standard PCNL are obtained.

Key Words: Kidney stone, Mini, Pediatric, Percutaneous nephrolithotomy

GİRİŞ

Üriner sistem taşları önemli bir halk sağlığı problemidir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı taş hastalığı üriner sistem taşlarının %1-5'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde %30'unu oluşturmaktadır. Çocukluk çağı taş hastalığının insidansı ise her yıl %3 oranında artmaktadır (1-3). Çocukluk çağı üriner sistem taşlarında tedavi böbreklerin gelişim sürecini ve işlevini bozmamalıdır. Bu nedenle en uygun tedavi arayışı sürekli gelişim sürecindedir. Güncel kılavuzlarda 2 cm'den küçük böbrek taşlarında çocuklarda ilk tercih olarak ekstrakorporeal şok dalga litotripsi(ESWL) önerilmektedir (4). Ancak ESWL'nin uzun vadeli sonuçları açısından hipertansiyon ve diabetes mellitus gelişimi de sorgulanmalıdır (5). Ayrıca bu yaş grubunda metabolik anomali ve anatomik kusur birlikteliğinin erişkinlere göre daha sık olması nedeniyle, ESWL sonucunda kalan rezidüel taşlarda tekrür daha sık olmaktadır. Bunları da göz önüne alarak tedavi seçenekleri değerlendirilip, tedavide tekrarlayan girişimlere ihtiyacı oluşturmayacak, en az invazif, taş yükünü mümkün olduğu kadar taşsız bir duruma ulaştıracak yöntemin tercih edilmesi önem kazanmaktadır (6,7). Böbrek taşı tedavisinde ESWL' nin yanısıra; perkütan nefrolitotomi (PCNL), retrograd intrarenal cerrahi (RIRS), laparoskopik ve/veya robotik cerrahi ve açık cerrahi seçenekleri de yer almaktadır (8,9).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)'nin kılavuzunda > 20 mm, staghorn ve >10 mm alt pol çocukluk çağı böbrek taşlarının tedavisinde PCNL ilk seçenek olarak önerilmektedir (4). Çocukluk çağında yapılan standart PCNL (giriş kılıfı 24-30 F)'nin en büyük dezavantajı, kullanılan aletlerin renal üniteye göre büyük olmasının erişkinlere göre başarı oranlarının azalmasına ve komplikasyon oranlarının artmasına neden olmasıdır. Ayrıca çocukların pelvikaliksiyel sistemi erişkinlere göre daha az dayanıklı olup, kan kaybına toleransları daha sınırlıdır, bu da çocuk ürologlarının daha dikkatli davranmasını gerektirmektedir. Cerrahi tecrübedeki artış, cerrahi ekipmanlardaki teknolojik gelişme ve PCNL için daha küçük çaptaki aletlerin geliştirilmesi çocukluk çağı için daha iyi sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. PCNL yapıldığında oluşturulan nefrostomi traktındaki giriş kılıfı 12-20 F çapında ise mini-PCNL olarak adlandırılmış olup, çocukluk çağındaki ilk mini-PCNL uygulamasını Jackman ve ark. yapmışlardır (10-12). Amerikan Üroloji Birliğinin 2005 yılındaki böbrek taşı panelinde de mini-PCNL çocukluk çağında taş tedavisinde bir seçenek olarak önerilmiştir (13). Biz bu çalışmamızda çocukluk çağındaki böbrek taşı tedavisinde

mini-PCNL deneyimlerimizi paylaştık ve bunu değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kliniğimizde Ocak 2011 ile Kasım 2016 tarihleri arasında çocukluk yaş grubunda (<18 yaş) böbrek taşı sebebi ile mini-PCNL yaptığımız hastaların kayıtları geçmişe yönelik olarak değerlendirildi. Mini-PCNL için endikasyonlar; 1cm'den büyük alt pol, pelvis, üst pol, orta pol taşları veya çoklu kaliksiyel yerleşimli taşlar, staghorn taşlar, ESWL'ye cevap vermeyen veya taşların temizlenmesine kaliksiyel anatomisinin imkan vermediği taşlar kabul edildi. Tedaviye hastanın yasal vasisinin sözel olarak bilgilendirilmesinden ve tedavi alternatifleri konuşulduktan sonra yazılı onamı alınarak karar verildi.

Hastalar ameliyat öncesi direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), ultrasonografi (USG) ve/veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Ayrıca ameliyat öncesi hemogram, kan biyokimyası, koagülasyon parametreleri, tam idrar tahlili ve idrar kültürleri incelendi. İdrar kültüründe üremesi olan hastalar uygun antibiyotik tedavisi sonrasında operasyona alındı. Taş boyutu taşın en uzun çap uzunluğu ölçülerek mm olarak tespit edildi. Multipl taşlarda taşlar tek tek ölçülüp, bunların toplamı toplam boyut olarak kayıt edildi. Taşlar, böbrekteki lokalizasyonuna göre basit (tek kaliks veya pelvik taşlar) veya kompleks taşlar (koraliform, pelvik + kaliks taşları veya çoklu kaliks taşları) olarak sınıflandırıldı. Hastalar hemogram, biyokimya ve DÜSG ile postoperatif birinci günde, DÜSG ve USG ile postoperatif birinci ve 3.ayda değerlendirildi. Cerrahi işlem sonrasında DÜSG ve USG de rezidüel taş saptanmaması durumu taşsızlık, boyutu 4 mm'den küçük rezidüel taş saptanmasına rağmen, asemptomatik, nonobstruktif ve enfeksiyona yol açmıyorsa klinik olarak önemsiz rezidüel fragman (CIRF) olarak kabul edildi. Taşsızlık ve CIRF durumu başarılı olarak kabul edildi. Rezidüel taş boyutu 4 mm ve üzerinde olan veya semptomatik olan hastalar başarısız kabul edildi. Obstrüksiyon nedeniyle acil cerrahi girişim gerektiren veya postoperatif 1.ayda rezidüel taş nedeniyle ek müdahale gerektiği düşünülenlere ek tedavi uygulandı. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif ve postoperatif hemogram ve kan biyokimyası değerleri, taşların özellikleri, perkütan giriş sayısı ve dilatasyon yöntemi, ameliyat ve skopi süreleri, komplikasyonlar, yapılan ek müdahaleler, postoperatif birinci ay ve üçüncü ay cerrahi başarı oranları ve başarıyı etkileyen faktörler çalışmamızda değerlendirildi.

Çalışmamızda elde edilen veriler, SPSS 17.0 programıyla istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili değişkenler arasındaki bağıntı Pearson Korelasyon Analizi kullanılarak hesaplandı. Sayısal değerler, ortalama±standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki BMI, taş boyutu gibi sayısal değerler arasındaki bağıntı Mann-Whitney U test kullanılarak hesaplandı.

Cerrahi Teknik

Tüm hastalara litotomi pozisyonunda sistoskopi eşliğinde ipsilateral üretere 4-5 F açık uçlu üreter kateteri retrograd olarak yerleştirildi ve üretral foley sonda takılıp üreter kateteri buna tespit edildi. C-kollu skopi kullanılarak üreter kateterinin yeri kontrol edildi ve hasta prone pozisyona alındıktan sonra pelvikaliksiyel sistem radyoopak madde kullanılarak görüntülendi. Floroskopi altında 18-gauge Chiba iğne (diamond uçlu) ile taşın yerleşimi ve boyutuna göre en uygun renal kalikse giriş yapıldı. İğnenin içinden idrar geldiği görüldükten sonra 0,038-inch radyoopak kılavuz tel pelvikaliksiyel sisteme gönderildi. Kılavuz tel üzerinden nefrostomi traktı 14F'e kadar Amplatz ardışık dilatatörler ile dilate edildi. Daha sonra 15 F çapındaki çalışma kılıfı böbreğe kadar ilerletildi ve pelvikaliksiyel sisteme girildi. 12 F pediatrik nefroskopi (Karl Storz, Germany) nefroskopi için kullanıldı. Taş fragmantasyonu için Holmium YAG lazer ile litotripsi yapıldı ve kırılan taş, taş forsepsi veya basket ile çıkarıldı. Cerrahi, floroskopi altında pelvikaliksiyel sisteme 8-10 F nelaton sonda (nefrostomi) yerleştirilerek, double J stent takılarak veya tüpsüz olarak sonlandırıldı. Sistoskopi başlangıcından nelaton sondanın cilde tespitine kadar veya cilt kapatma arasındaki süre ameliyat süresi olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırmaya Ocak 2011 ile Kasım 2016 tarihleri arasında böbrek taşı nedeniyle mini-PCNL uygulanan 18 yaştan küçük 40 olgu dahil edildi. Olguların genel özelliklerine baktığımızda, 28 (%70) erkek, 12 (%30) kız mevcuttu, ortalama yaş 7.84±5.62 yılı (aralık: 1-17.8 yıl, median: 7.1 yıl). Taş hastalığına ek olarak 1 hastada serebral palsy, 1 hastada arjinosüsinik asidüri, 1 hastada glutarik asidüri, 1 hastada hipertansiyon ve 1 hastada da skolyoz mevcuttu. 12 hastada (%30) sağ taraf, 28 hastada (%70) sol taraf böbrek taşına müdahale edildiği görüldü. Operasyon öncesinde 26 hastada (%65) grade 2 ya da grade 3 hidronefroz tespit edildi. 39 hastaya tek, 1 hastaya çift çalışma kanalı oluşturuldu. 37 hastaya (%92.5) amplatz, 3 hastaya (%7.5) alken teleskopik metal dilatatör kullanılarak ortalama 1.02±0.15 adet giriş yapıldı. Hastaların hepsinde subkostal giriş uygun görüldü. Olguların 35'ine (%87.5) alt kaliks girişi, 3'üne (%7.5) orta kaliks girişi, 1'ine (%2.5) üst kaliks girişi, 1'ine (%2.5) çoklu kaliks girişleri yapıldı. Operasyon süresi ortalama 89.17±31.48 dakika, skopi süresi 146.35±63.16 saniye olarak hesaplandı. Nefrostomi tüpünü alma zamanı ortalama 2.00±1.70 gündü (aralık:0-7 gün, median:2 gün). Hastalar ortalama 3.77±2.32 gün (aralık: 1-12 gün, median: 3 gün) hastanede kaldı.

Hastaların ortalama taş çapı 24.4±15.3 mm (aralık: 10-65 mm, median: 20 mm) olarak hesaplandı. Hastaların taş boyutları 10-20 mm ve >20 mm'nin üzeri olarak gruplandırıldığında sırasıyla 22 ve 18 hasta saptandı. Hastaların 21'i basit taşlara, 19'u kompleks taşlara sahip olarak sınıflandırıldı. Basit taşların boyutu ortalama 14.76±6.52 mm iken, kompleks taşların ortalama boyutu 35.05±15.22 mm olarak hesaplandı (p=0.000). Toplam 22 hastanın taş kompozisyonları incelenebildi. Bunların sonuçları sırasıyla 12 hastada kalsiyum oksalat, 6 hastada struvit, 3 hastada sistin ve 1 hastada brushite taşı olarak geldi.

Hastalara ait özellikler Tablo I'de, ameliyat ve sonuçlarına ait veriler ise Tablo II'de verilmiştir.

Başarıya Ait Veriler

Mini-PCNL uyguladığımız 40 böbrek taşı olgusunun postoperatif birinci ayda çekilen direkt grafi ve USG lerinde %55 (n=22) başarı (CIRF+taşsızlık) elde edildi. Mini-PCNL operasyonu sonrası rezidü taşı olan 1 olguya operasyon sonrası tespit edilen üreteropelvik darlık nedeniyle pyelolitotomi-pyeloplasti, 1 olguya üreterorenoskopi, 3 olguya mini PCNL ve 3 olguya RIRS ile toplamda 8 hastaya (%20) ek müdahalede bulunuldu. 3 hastada bu tedaviler sonrası başarı elde edildi. Ek tedavi alanlar ve almayanlar karşılaştırıldığında ilk tedavi sonrası 3. ay başarı oranı ek tedavi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.002). Rezidü taş bulunan diğer 10 hastanın 6'sında ise taşlar spontan olarak düştü. Sonuç olarak operasyon sonrası postoperatif 3. ayda başarı oranı %77.5'e (n=31) yükseldi. Başarılı olan grupta taş boyutu 23.51±16.87 mm iken, başarısız olan grupta taş boyutu 27.44±7.77 mm olarak hesaplandı (p=0.50). Başarılı olan grupta vücut kitle indeksi (VKİ) 17.37±3,22 iken, başarılı olunamayan grupta 20.97±4.37 olarak hesaplandı (p=0.01).

Operasyon sonrası 3. ayda basit ve kompleks taşlarda taşsızlık oranı %90.5'a %52.6 (p=0.001) iken, başarı oranı %95.2'ye %57.9 (p=0.005) olarak bulundu. Taş boyutu 10-20 mm olanların %86.4'ünde, 20 mm'den büyük olanların %66.7'sinde başarı elde edildi (p=0.13). Hastaların 19 (%47.5)'u aynı taraf

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri ve operasyon öncesi veriler.

Toplam hasta sayısı (n)	40
Yaş (yıl) (ortalama ± SS)	7.84±5.62
Cinsiyet (Erkek/Kız) (n) (%)	28/12 (70/30)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) (ortalama±SS)	18.18±3.77
Taş boyutu (mm) (ortalama ± SS)	24.4±15.3
• 10-20 mm / >20 mm (n) (%)	22/18 (55/45)
Taraf (n) (%) (sağ/sol)	12/28 (30/70)
Hidronefroz (Grade 0-1/Grade 2-3) (n)(%)	14/26 (35/65)
Taş yerleşimi (Basit/Kompleks) (n)(%)	21/19 (52.5/47.5)
Hemoglobin (g/dl) (ortalama ± SS)	12,16±1,99
Kreatinin (mg/dl) (ortalama ± SS)	0,56±0,20

Tablo II: Ameliyat ve sonuçlarıyla ilgili veriler.

Ameliyat süresi (dakika)(ortalama ± SS) (min-maks)	89.17±31.48 (35-152)
Skopi süresi (saniye)(ortalama ± SS)(min-maks)	146.35±63.16 (60-310)
Hastanede kalış (gün)(ortalama ± SS)	3.77±2.32
Nefrostomi çekilmesi (gün)(ortalama ± SS)	2.00±1.70
Akses Sayısı (tek/multipl) (n)(%)	39/1 (97.5/2.5)
Dilatasyon yöntemi (amplatz/teleskopik) (n)(%)	37/3 (92.5/7.5)
İlk taşsızlık ve başarı oranları (1. ay) (%)	47.5 / 55
Son taşsızlık ve başarı oranları (3. ay) (%)	72.5 / 77.5
Hemoglobin düşüşü (g/dl) (ortalama)	0.73±0.16
Minör (Clavien I-II) komplikasyonlar (n) (%)	8 (20)
Majör (Clavien III-V) komplikasyonlar (n) (%)	1 (2.5)
Ameliyat sonu kateterizasyon (tüplü/tüpsüz) (n) (%)	34/6 (85/15)
• Nefrostomi	31 (77.5)
• Nefrostomi + jj stent	3 (7.5)
• JJ stent	3 (7.5)
• Tüpsüz	3 (7.5)

Tablo III: Başarıyı etkileyen faktörler.

	Başarı (n/n)(%)	p
Yaş		
• 0-6 yıl	15/20 (75)	0.700
• > 6 yıl	16/20 (80)	
Taş yerleşimi		
• Basit	20/21 (95.2)	0.005
• Kompleks	11/19 (57.9)	
Taş Boyutu		
• 10-20 mm	19/22 (86.4)	0.130
• > 20 mm	12/18 (66.7)	
Hidronefroz		
• Grade 0-1	13/14 (92.9)	0.080
• Grade 2-3	18/26 (69.2)	
Önceki Girişim		
• Var	14/19 (73.7)	0.580
• Yok	17/21 (81.0)	
Ek Girişim		
• Var	3/8 (37.5)	0.008
• Yok	28/32 (87.5)	

böbrekten ESWL ve/veya cerrahi operasyon öyküsüne sahipti (10 RIRS, 2 PCNL, 1 ESWL, 2 Pyelolitotomi, 4 jj stent tatbiki). Operasyon öncesi aynı taraf müdahale öyküsü olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında iki grup arasında başarı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.58). Yaşı 6 ve daha küçük (n=20) olan hastalar ile yaşı 6'dan büyük (n=20) olan hastalar karşılaştırıldığında, başarı oranları sırasıyla %75 ve %80 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.70). Başarıya etki eden faktörler Tablo III'te verilmektedir.

Taş lokalizasyonlarına baktığımızda pelvis taşlarında (n=9) ve alt pol taşlarında (n=9) başarı oranları sırasıyla %100 ve %88.9'du. Taşların ortalama boyutları ve lokalizasyonlarına göre elde edilen başarı oranları ayrıntılarıyla Tablo IV'te verilmektedir.

Komplikasyon Oranları

Toplam 9 hastada (%22.5) komplikasyon meydana geldi. Olguların 3'ünde (%7.5) tedavi gerektirmeyen uzamış hematüri (modifiye clavien class 1), 1 'inde (%2.5) transfüzyon gerektiren kanama görüldü (modifiye clavien class 2). Ortalama hemoglobin değişimi 0.73±0.16 g/dl olarak hesaplandı. 1 (%2.5) olguda operasyon esnasında intraperitoneal sıvı kaçağı nedeniyle operasyon sonlandırılıp intraperitoneal drenaj kateteri takılmak zorunda kalındı (modifiye clavien class 3b). Olguların 2'sinde (%5) postoperatif dönemde ateş 38.5°C'yi aştı ve hastalar uygun antibiyoterapi ile tedavi edildi (modifiye clavien class 2). Olguların 2'sinde (%5) nefrostomi tüpü alındıktan sonra uzayan drenaj ve/veya ekstrevasiyon nedeniyle yatış süreleri uzadı (modifiye clavien class 1).

TARTIŞMA

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalıklarında tekerrür etme oranlarının yüksekliği nedeniyle seçilecek tedavi yönteminin başarısı yanında en az invazif olması da önemlidir. ESWL 2 cm'den küçük böbrek taşlarında kılavuzlarda ilk seçenek olarak önerilmektedir (4). İnvazif olmamasının yanında, çocuklarda birden fazla seans gerekebilmesi ve genel anestezi altında uygulanması ESWL'nin olumsuz yönleridir. Taş boyutunun artmasıyla, özellikle 10 mm den büyük taşlarda, taşsızlık oranının azaldığı ve tekrarlayan ESWL ihtiyacı olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (14).

Tablo IV: Taşların konumu, taş boyutu ve 3. ay sonundaki taşsızlık, CIRF ve Rezidü oranları.

Basit Taşlar (n=21)	Taşsız		CIRF		Rezidü		Taş Boyutu	P
	n	%	n	%	n	%	Ort.±SS	
İzole pelvis	9	100	0	0	0	0	16.00±4.38	<0.000
İzole alt kaliks	8	88.9	0	0	1	11.1	12.00±3.24	
İzole üst kaliks	1	100.0	0	0	0	0	37.00±0.00	
İzole orta kaliks	1	50.0	1	50.0	0	0	10.50±0.70	
Toplam	19	90.48	1	4.76	1	4.76	14.76±6.52	
Kompleks Taşlar (n=19)								
Staghorn	3	60.0	0	0	2	40.0	31.00±6.96	
Pelvis+alt kaliks	4	50.0	1	12.5	3	37.5	27.16±9.86	
Çoklu kaliks	3	50.0	0	0	3	50.0	43.50±18.77	
Toplam	10	52.63	1	5.26	8	42.11	35.05±15.22	

PCNL ilk defa Fernström ve ve Johansson tarafından açık cerrahiye alternatif daha az invazif bir cerrahi yöntem olarak tarif edilmiştir ve en büyük avantajı doğru kullanıldığında tek seansta taşsızlık sağlamasıdır (15,16). Çocukluk çağındaki ilk PCNL ise 1985 yılında Woodside ve ark. tarafından yapılmıştır (10). PCNL'nin çocukluk çağındaki ilk defa Woodside ve ark. tarafından uygulanmasının ardından Jackman ve ark. çocukluk çağındaki ilk mini-PCNL'yi daha küçük giriş kılıfı kullanarak uygulamışlardır (12). Zamanla teknolojiye gelişmeyle ve kullanılan endoskopik aletlerin çapında azalmayla komplikasyonlar azalmış ve başarı oranları artmıştır. Düşük çaptaki trakt ve aletlerin özellikle görüntüde bozulma, ameliyat zamanında artış ve daha az taşsızlık oranına neden olduğu da bildirilmiştir (16).

Çocukluk çağındaki PCNL yöntemleri ile başarı oranları kaynaklarda %56-99 arasındadır (17,18). Zeng ve ark. (19) mini-PCNL serilerinde %71 taşsızlık oranına ulaşmışlar ancak kompleks taşlarda bu oran %66.4 olmuştur. Mishra ve ark. (20) ise mini-PCNL de %96'lık başarı oranına ulaşmışlardır. Ancak bu çalışmaya sadece basit taşlar dahil edilmiştir. Zeren ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada ise böbrek taşı olan 55 çocuğa, 67 renal üniteye PCNL yöntemini uygulamışlar ve bu çalışmada %86.9 taşsızlık sağlanırken, %96.7 başarı oranı bildirilmiştir. Bu çalışmada 6 hastada (%9) CIRF gözlenmiş ve ek tedavi gereksinimi olmamıştır. Rezidü taşı olanlardan ise 2 hastada (%3) ek müdahale gerekmiştir (21). Yapılan başka iki mini-PCNL çalışmasında ise < 20 mm taş yükü olanlarda başarı oranı %90.8 ve %100 iken, > 20 mm olanlarda %76.3 ve %83.9 olarak rapor edilmiştir (22,23). Çalışmamızı kaynaklar ile kıyasladığımızda benzer başarı ve taşsızlık oranlarına sahip olduğu görülmektedir.

Komplikasyon PCNL'de önemli bir konudur. Çocuklarda renal ünite küçük olup, çocuklar kanama, hipotermi, sıvı yüklenmesinden daha çabuk etkilenmekte ve sıvı absorpsiyonu daha çok olmaktadır. Mini-PCNL komplikasyon oranları kaynaklarda %11.9-37.9 arasında bildirilmektedir (24). En sık görülen komplikasyonlardan birisi ise kanamadır. Pediatrik hastalarda transfüzyon gerektiren kan kaybı %0.4 ile 33 arasında bildirilmiştir. Bu oran taş yükü, ameliyat süresi nefrostomi trakt

sayısı ve boyutu ile orantılıdır (25-27). İdrar kaçağı ve ateş ise PCNL'yi takiben meydana gelen diğer iki önemli sorundur (24,28). Çocuk hastalarda 18-30 Fr nefrostomi traktı kullanılan bir çalışmada %87 hastada taşsızlık sağlanırken, hastaların %30 unda post-operatif ateş meydana gelmiş ve %24 kan transfüzyon ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (21). Srivastava ve ark. (29) nın çalışmasında ise 7 hastada (%22) hematüri, 14 hastada (%45) postoperatif ateş, 12 hastada (%38) uzamış drenaj saptanmıştır. Yapılan başka çalışmalarda kan transfüzyonu ihtiyacının trakt boyutu 20 Fr'den büyük olduğunda arttığı gösterilmiştir (29-31). Kaynaklarda çocuk hastalarda mini-PCNL ile ilgili yapılan çalışmalarda ortalama hemoglobin düşüşü 1.5 – 2.2 mg/dl olarak belirtilmiştir (16,27). Bizim serimizde toplam komplikasyon oranı %22.5 olarak kaynaklar ile uyumlu bulunmuş olup, ortalama hemoglobin düşüşü ise 0.73±0.16 mg/dl olarak kaynaklardan düşük bulunmuştur.

Endoskopik cihazların boyutunun azalmasının mini-PCNL'de avantajları olduğu kadar dezavantajları da olabilir. Akses kılıfının boyutunun küçülmesi ekstrakte edilecek taşların boyutunun da küçük olmasını gerektirmekte ve bu da fragmantasyon ve ekstraksiyon süresini uzatabilmektedir. Bu nedenle hastaya ve taşa en uygun çapta cihazların seçiminin önemi vurgulanmaktadır. Taşın yerleşim yeri ve taş yükünün de operasyon süresini ve başarısını etkileyen diğer faktörler oldukları belirtilmektedir. Kompleks taşlarda büyük taşların eşlik ettiği hidronefrotik sistemlerde ise giriş kolay olabilmekle beraber, taşlar diğer kaliklere kaçabildiğinden başarısızlık oranı artmaktadır (16,30-32). Bizim çalışmamızda kompleks taşların basit taşlara göre taş boyutunun daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda hidronefrotik sistemi olanlardaki başarı oranının hidronefrotik sistemi olmayanlara göre daha düşük olduğu görülüp, kompleks taş yerleşiminin de başarıyı istatistiksel olarak anlamlı derecede olumsuz yönde etkilediği görülmüştür.

Yaşı 6 ve daha küçük olan çocuklarda PCNL'nin ne zaman uygulanması gerektiğini belirten ortak görüş net olmamasına rağmen genel olarak 1,5 cm'den büyük taşlarda ve 1 cm'den

büyük alt pol taşlarında veya 1 cm'den büyük sistin taşı olan çocuklarda uygun bir girişimdir. Yaşı 6 ve daha küçük olan çocuklar ile yaşı 6'dan büyük olan çocuklardaki başarı oranları kaynaklarda birbirine benzer olarak bildirilmektedir (8,33). Bizim çalışmamızda yaşı 6 ve daha küçük olan çocuklar ile yaşı 6'dan büyük olan çocuklar karşılaştırıldığında başarı oranları birbirine benzer bulunmuştur.

Çocukluk çağı böbrek taşlarının tedavisinde son zamanlarda micro-PCNL de popüler hale gelmeye başlamıştır. Micro-PCNL'nin dilatasyon çapının daha az olması, daha az kanama ve optik görüş altında giriş gibi avantajları varken, mini-PCNL basket ve forceps ile taş ekstraksiyonu avantajı sağlamaktadır. Her iki yöntemde de benzer başarı ve taşsızlık oranları yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (34,35).

Çalışmamızın geçmişe yönelik olması, taş boyutlarının farklı görüntüleme yöntemleriyle ölçülmesi, analjezik kullanımının ve post-operatif ağrı skorlarının değerlendirilmemesi, kısa takip süresi ve hasta sayısının az olması eksik noktalarıdır.

SONUÇ

Deneyimlerimiz, mini-PCNL'nin çocuklarda böbrek taşlarının tedavisi için güvenli ve etkin bir yöntem olduğunu ve standart PCNL'ye benzer taşsızlık oranları elde edildiğini desteklemektedir. Çalışmamızda mini-PCNL operasyonunda taş yerleşimi ve hastanın ek tedavi alması gerekliliğinin son başarı oranını etkilediği, VKİ'nin de başarılı olunan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır. Hasta yaşının, taş boyutunun, daha önceden operasyon geçirip geçirilmemiş olmasının başarıyı etkilemediği saptanmıştır. Çalışma serimizde hasta sayısının da artmasıyla mini-PCNL'de başarıyı etkileyen faktörler için daha net ve anlamlı değerlendirmeler yapılabileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Ost MC, Schneck FX. Campbell's Urology. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). Pediatric Urology; Pediatric Stone Disease Treatment. Philadelphia: W.B. Saunders, 2012: 3667-84.
- Hulbert JC, Reddy PK, Gonzales R, Young AD, Cardella J, Amplatz K, et al. Percutaneous nephrolithotomy: An alternative approach to the management of pediatric calculus disease. *Pediatrics* 1985;76:610-12.
- Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: A 25-year population based study. *J Urol* 2012;188:247-52.
- Tekgul S, Dogan HS, Erdem E. Urinary stone disease, guidelines on pediatric urology. *EAU Urol Guidel* 2015; 56-8.
- Krambeck AE, Gettman MT, Rohlinger AL, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. *J Urol* 2006;175:1742-7.
- Newman DM, Coury T, Lingeman JE, Mertz JH, Mosbaugh PG, Steele RE, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy experience in children. *J Urol* 1986;136:238-40.
- Kroovand RL. Pediatric urolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997;24:173.
- Sen H, Seckiner I, Bayrak O, Erturhan S, Demirbağ A. Treatment alternatives for urinary system stone disease in preschool aged children: Results of 616 cases. *J Pediatr Urol* 2015;11:34.e1-5.
- Straub M, Gschwend J, Zorn C. Pediatric urolithiasis: The current surgical management. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1239-44.
- Woodside JR, Stevens GF, Stark GL, Borden TA, Ball WS. Percutaneous stone removal in children. *J Urol* 1985;134:1166-7.
- Mishra S, Sharma R, Garg C, Kurien A, Sabnis R, Desai M. Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. *BJU Int* 2011; 108: 896-9; discussion 899-900.
- Jackman SV, Docimo SG, Cadeddu JA, Bishoff JT, Kavoussi LR, Jarrett TW. The "mini-perc" technique: A less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 1998;16:371-4.
- Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr; AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005;173:1991-2000.
- Penn HA, DeMarco RT, Sherman AK, Gatti JM, Murphy JP. Extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi. *J Urol* 2009;182:1824-7.
- Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:257-9.
- Manohar T, Ganpule AP, Shrivastav P, Desai M. Percutaneous nephrolithotomy for complex caliceal calculi and staghorn stones in children less than 5 years of age. *J Endourol* 2006; 20: 547-51.
- Boormans JL, Scheepe JR, Verkoelen CF, Verhagen PC. Percutaneous nephrolithotomy for treating renal calculi in children. *BJU Int* 2005;95:631-4.
- Nouralizadeh A, Basiri A, Javaherforoozshadeh A, Soltani MH, Tajali F. Experience of percutaneous nephrolithotomy using adult-size instruments in children less than 5 years old. *J Pediatr Urol* 2009;5:351-4.
- Zeng G, Zhao Z, Wan S, Zhong W, Wu W. Comparison of children versus adults undergoing mini-percutaneous nephrolithotomy: Large-scale analysis of a single institution. *PloSOne* 2013; 24;8:e66850.
- Mishra S, Sharma R, Garg C, Kurien A, Sabnis R, Desai M. Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. *BJU Int* 2011;108:896-9.
- Zeren S, Satar N, Bayazit Y, Bayazit AK, Payasli K, Ozkeceli R. Percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric renal calculi. *J Endourol* 2002;16:75-8.
- Abdelhafez MF, Amend B, Bedke J, Kruck S, Nagele U, Stenzl A, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: A comparative study of the management of small and large renal stones. *Urology* 2013;81:241-5.
- Resorlu B, Unsal A, Tepeler A, Atis G, Tokatli Z, Oztuna D, et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery and mini-percutaneous nephrolithotomy in children with moderate-size kidney stones: Results of multi-institutional analysis. *Urology* 2012;80:519-23.
- Ferakis N, Stavropoulos M. Mini percutaneous nephrolithotomy in the treatment of renal and upper ureteral stones: Lessons learned from a review of the literature. *Urol Ann* 2015;7:141-8.

25. Bodakci MN, Daggulli M, Sancaktutar AA, Söylemez H, Hatipoglu NK, Utangaç MM, et al. Minipercutaneous nephrolithotomy in infants: A single-center experience in an endemic region in Turkey. *Urolithiasis*.2014;42:427-33.
26. Guven S, Istanbuluoglu O, Gul U, Ozturk A, Celik H, Aygün C, et al. Successful percutaneous nephrolithotomy in children: Multicenter study on current status of its use, efficacy and complications using Clavien classification. *J Urol* 2011;185:1419-24.
27. Ozden E, Şahin A, Tan B, Doğan HS, Eren MT, Tekgul S. Percutaneous renal surgery in children with complex stone. *J Pediatr Urol* 2008;4:295-8.
28. Badawy AA, Saleem MD, Abolyosr A, Aldahshoury M, Elbadry MS, Abdalla MA, et al. Extra corporeal shock wave lithotripsy as firstline treatment for urinary tract stones in children: Outcome of 500 cases. *Int Urol Nephrol* 2012;44:661-6.
29. Srivastava A, Singh KJ, Suri A, Dubey D, Kumar A, Kapoor R, et al. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: Are there any predictive factors?. *Urology* 2005;66:38-40.
30. Desai MR, Kukreja RA, Patel SH, Bapat SD. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol* 2004; 18: 23-7.
31. Bilen CY, Kocak B, Kitirci G, Ozkaya O, Sarikaya S. Percutaneous nephrolithotomy in children: Lessons learned in 5 years at a single institution. *J Urol* 177: 1867-71.
32. Zeng G, Zhao Z, Wan S, Mai Z, Wu W, Zhong W, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for simple and complex renal caliceal stones: A comparative analysis of more than 10,000 cases. *J Endourol* 2013;27:1203-8.
33. Wu HY, Docimo SG. Surgical management of children with urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2004;31:589-94.
34. Hatipoglu NK, Tepeler A, Buldu I, Atis G, Bodakci MN, Sancaktutar AA, et al. Initial experience of micropercutaneous nephrolithotomy in the treatment of renal calculi in 140 renal units. *Urolithiasis* 2014;42:159-64.
35. Silay MS, Tepeler A, Atis G, Sancaktutar AA, Piskin M, Gurbuz C, et al. Initial report of microperc in the treatment of pediatric nephrolithiasis. *J Pediatr Surg* 2013;48:1578-83.

Tekrarlayan Bronşioliti/Hışıltısı Olan Okul Öncesi Çocuklarda İmmünglobulin Düzeylerinin Hışıltı Fenotiplerine Göre Değerlendirilmesi

Evaluation of Immunoglobulin Levels According to Wheezing Phenotypes in Preschool Children With Recurrent Wheezing/ Bronchiolitis

Burcu KÖKSAL, Özlem YILMAZ ÖZBEK

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



ÖZ

Amaç: Tekrarlayan bronşiolit/hışıltı okul öncesi dönemde sık görülmektedir. Epizodik hışıltı ve çoklu tetikleyici hışıltı fenotipleri tanımlanmıştır. Çalışmamızın amacı, epizodik hışıltı (EH) ve çoklu tetikleyici hışıltısı (ÇTH) olan çocukların immünglobulin düzeylerinde fark olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Tekrarlayan bronşiolit/hışıltısı olan 4 yaş altındaki son bir yılda en az 3 bronşiolit/hışıltı atağı geçirmiş olan çocuklar çalışmaya alındı. Hastalar fenotiplere göre epizodik ve çoklu tetikleyici hışıltı olarak iki grupta incelendi. Eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, immünglobulin (Ig) A, G, M düzeyleri kayıt edildi.

Bulgular: Tekrarlayan bronşioliti/hışıltısı olan 86 çocuk (55 erkek, 31 kız) çalışmaya alındı. IgA düzeyi EH (43.3±35 mg/dl) olan grupta ÇTH grubuna (74.1±45.1 mg/dl) göre daha düşük bulundu (p<0.001). IgG düzeyi de EH grubunda (565.4±173.7 mg/dl) ÇTH grubuna (769.9±198.8 mg/dl) göre daha düşüktü (p<0.001). İmmünglobulin düşüklüğü sıklığı EH grubunda (n=12, %37.5) ÇTH grubuna (n=4, %7.4) göre daha fazlaydı (p<0.001).

Sonuç: Tekrarlayan bronşiolit/hışıltısı olan çocuklarda immünglobulin düzeylerine bakılmalı ve takip edilmelidir. Epizodik hışıltıda immünglobulin seviyelerindeki düşüklüğün de enfeksiyon sıklığını artırarak hışıltıya yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Astım, Bronşiolit, İmmünglobulinler, Fenotip, Hışıltı

ABSTRACT

Objective: Recurrent bronchiolitis/wheeze is frequent in preschool children. Episodic viral wheeze (EVW) and multitrigger wheezing (MTW) phenotypes have been described. Our aim was to evaluate whether immunoglobulin levels differ in children with episodic and multitrigger wheezing.

Material and Methods: Children ≤4 years of age with the history of at least three episodes of acute bronchiolitis/wheeze during the last 12 months included in study. Patients were evaluated according to wheezing phenotypes as episodic and multi-trigger wheezing. Eosinophil count, eosinophil %, IgA, G, M levels were recorded.

Results: 86 (55 male, 31 female) children with recurrent bronchiolitis were included in study. IgA levels in EVW group (43.3±35 mg/dl) were found lower than MTW group (74.1±45.1) (p<0.001). IgG levels were also lower in EVW group (565.4±173.7 mg/dl) than MTW group (769.9±198.8 mg/dl) (p<0.0001). Frequency of children having low immunoglobulin levels was higher in EVW group (n=12, %37.5) than MTW group (n=4, %7.4) (p<0.001).

Conclusion: Immunoglobulin levels in children with recurrent bronchiolitis/wheeze should be evaluated and should be followed. We think that lower immunoglobulin levels in children with EVW may also increase infections that cause tendency to wheezing.

Key Words: Asthma, Bronchiolitis, Immunoglobulins, Phenotypes, Wheezing

GİRİŞ

Okul öncesi dönemde tekrarlayan bronşiolit sık görülmektedir. Okul öncesi prevalans %40'ı bulmaktadır (1). Üç yaş altındaki çocukların yaklaşık üçte biri en az bir kez bronşiolit atağı geçirmektedir. Bronşiolitin en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, reaktif hava yolu hastalığı, astım, prematürite, gastrointestinal hastalıklar, nöromuskuler hastalıklar, immün yetersizlik, kistik fibroz ve trakea özefageal fistül gibi anatomik sorunlar risk gruplarını oluşturmaktadır.

İmmünglobulin düşüklüğü olan çocuklarda sıklıkla sinüzit, otitis media, bronşiolit gibi tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir (2). İmmünglobulin düşüklüğü olan çocuklarda en sık başvuru nedeninin tekrarlayan bronşiolit olduğu gösterilmiştir (3). Tekrarlayan bronşioliti olan çocuklarda immünglobulinler de tam kan sayımı, akciğer grafisi ve ter testi gibi istenmesi gereken ilk tetkiklerdendir.

Okul öncesi tekrarlayan bronşioliti olan çocukların bazılarında daha sonraki yaşlarda astım gelişebilmektedir (4). Ancak hangi tekrarlayan bronşioliti olan çocuğun astım geliştireceğinin önceden tahmin edilmesi kolay olmamaktadır. Tanı ve takip kolaylığı açısından tekrarlayan hışiltısı olan çocuklar için hışiltı fenotipleri ve astım prediktif indeksi tanımlanmıştır. Epizodik hışiltı (EH) ve çoklu tetikleyici hışiltı (ÇTH) için genetik faktörler ve atopi sorumlu tutulmaktadır. Epizodik hışiltısı olan çocuklarda sadece viral enfeksiyonlar sırasında hışiltı atağı olurken, çoklu tetikleyici hışiltısı olan çocuklarda viral enfeksiyonlar dışında da egzersiz, ağlama, sigara gibi faktörlere bağlı olarak hışiltı atağı gelişmektedir (5). Epizodik hışiltısı olan çocukların çoğunda bu durum geçicidir. ÇTH'da ise okul çağında da devam edebilmektedir.

Çalışmamızın amacı tekrarlayan bronşioliti olan çocukların immünglobulin düzeylerini değerlendirmek, epizodik hışiltı ve çoklu tetikleyici hışiltısı olan çocukların immünglobulin düzeylerinde fark olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında Çocuk Alerji Bölümü'ne başvuran 4 yaş altındaki ve son bir yılda en az üç bronşiolit atağı geçirmiş çocuklar alındı. Son üç ay içerisinde hışiltı atağı geçirmemişlerdi ve tekrarlayan bronşiolit dışında hastalıkları yoktu. Çalışmaya katılan çocuklar fenotiplere göre viral tetikleyici hışiltı/epizodik hışiltı ve çoklu tetikleyici hışiltı olarak iki grupta incelendi. Sadece viral enfeksiyonlar sırasında hışiltısı olan çocuklar viral tetikleyici hışiltı grubuna (epizodik hışiltı), viral enfeksiyon dışında da semptomu olan ve gülme, ağlama ve egzersiz ile de hışiltısı olan çocuklar çoklu tetikleyici hışiltı grubuna alındı. Kronik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların retrospektif olarak yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı, laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, kanda eozinofil sayısı ve yüzdesi, CRP, IgA, G, M ve total IgE düzeyleri) kayıt edildi. Tam kan sayımı hemocytometer (Abbott Cell-Dyn Ruby system, Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) cihazı ile, immünglobulinler turbidimetrik yöntem ile (Architect C8000, Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ve CRP (Alinity CC, Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) turbidimetrik yöntem ile çalışılmıştı.

İmmünglobulin düzeylerinin yaşa göre olması gereken sınırları değerlendirilerek Ig düzeylerinde düşüklük olup olmadığı belirlendi (6). IgA, M ve G değerleri 2 standart sapma altında ise düşük kabul edildi (6).

Hastalar ayrıca astım prediktif indeks (API) pozitifliğine göre değerlendirildi (7). Modifiye API (mAPI) kullanıldı. Bir majör veya iki minör kriter pozitif ise mAPI pozitif kabul edildi. Major mAPI kriterleri; ebeveynde astım, çocukta doktor tanılı atopik egzema, aeroalerjen duyarlılığı olması, minor mAPI kriterleri ise soğuk algınlığı olmadan hışiltı, periferik eozinofili (≥ 4) ve besin alerjen duyarlılığı olmasını içermektedir (8). Çalışma Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (KA18/227).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 18 kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ShapiroWilks) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanıldı. Normal dağılan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda student t-test, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Mann-Whitney U test kullanıldı. Oran karşılaştırılmasında ise Kikare testleri kullanıldı. p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tekrarlayan bronşioliti olan 4 yaş altındaki son bir yılda en az 3 bronşiolit atağı geçirmiş olan 86 çocuk çalışmaya alındı. Çocukların 32'sinde (%37.2) EH ve 54'ünde (%62.8) ÇTH vardı. Çalışmaya katılan çocukların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların Ig düzeyleri yaşa göre değerlendirildiğinde düşüklük saptanan 16 vaka (%18.6) vardı.

Hastalar immünglobulin düzeylerine göre karşılaştırıldığında IgA düzeyi EH (43.3±35 mg/dl) olan grupta ÇTH grubuna (74.1±45.1 mg/dl) göre daha düşük bulundu ($p<0.001$) (Şekil 1). IgG düzeyi de EH grubunda (565.4±173.7 mg/dl) ÇTH grubuna (769.9±198.8 mg/dl) göre daha düşüktü ($p<0.001$) (Şekil 2). İki grup arasında IgE düzeyleri karşılaştırıldığında fark yoktu. EH olan çocukların IgM düzeyi (86.8±38.2 mg/dl) ÇTH grubuna (102.1±36.7 mg/dl) göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.07$) (Tablo II).

Tablo I. Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların hisilti fenotiplerine göre demografik özellikleri.

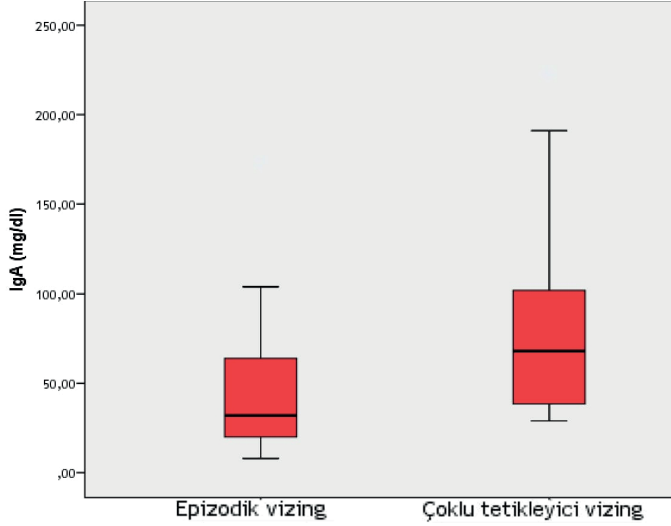
	Epizodik Hisilti	Çoklu Tetikleyici Hisilti	
n	32	54	p
E/K	20/12	35/19	0.010
Yaş(yıl)*	2.2±0.9 1-4	2.6±0.9 1-4	0.001
Hastalık süresi (ay)*	19.2±10.1 3-36	16.8±9.2 3-42	0.032
İlk bronşiolit (ay)*	8.5±5.5 2-24	15.4±9.5 2-36	<0.001
Atak sayı/yıl*	4.7± 1.3 3-8	4.7± 1.4 3-10	0.089
Atopik dermatit	8	4	0.002
Besin alerjisi	2	4	
Deri prik testi	6	34	<0.001
Atopi	5	36	<0.01
Sigara	1	6	0.023
Evde hayvan	3	6	0.072
Ailede alerji	19	32	0.081
Ailede astım	10	15	0.037
API pozitif	12	36	0.004

API: Astım prediktif indeksi; **Sonuçlar n değerleri veya *ortalama±SD, min-max olarak ifade edilmiştir.**

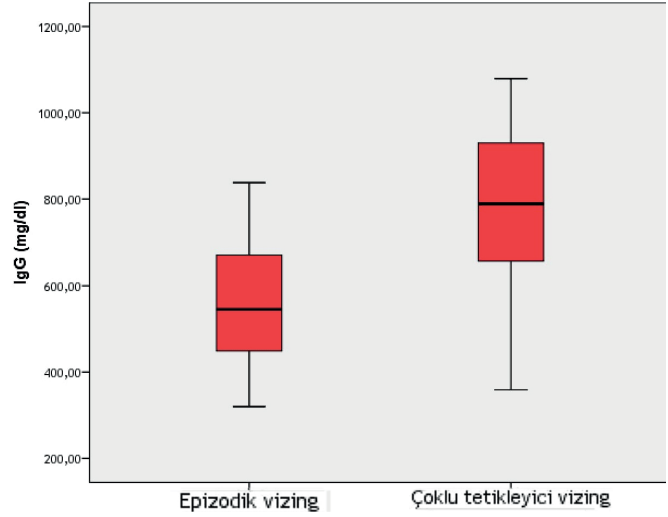
Tablo II. Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların hisilti fenotiplerine göre laboratuvar bulguları.

	Epizodik Hisilti	Çoklu Tetikleyici Hisilti	p
IgA (mg/dL)	43.3±35 8-173	74.1± 45.1 29-223	<0.001
IgM (mg/dL)	86.8± 38.2 31-212	102.1± 36.7 35-211	0.007
IgG (mg/dL)	565.4± 173.7 228-922	769.9± 198.8 299-1307	<0.001
IgE (IU/ml)	44.2± 69.1 1.4-284	79.5 ±118.4 1.1-675	0.014
Hb (g/dL)	12± 1.3 10-15.6	12±0.9 10-14	0.099
Lökosit (10 ³ /µL)	9200±2772 6500-14000	9137±2725 4450-15000	0.092
Total eozinofil (10 ³ /µL)	272.2±174.7 16-613	260.1±221.7 18-945	0.081
Eozinofil (%)	2.9±1.6 0.2-6	2.8±2.2 0.2-11	0.084
Trombosit sayısı (10 ³ /µL)	328153.8±76624.6 145000-461000	355577.8±116229.3 184000-647000	0.029
CRP (mg/L)	3.3±4.9 0.1-16	3.8±6.5 0.1-32	0.075

Sonuçlar ortalama±SD, min-max olarak ifade edilmiştir.



Şekil 1. IgA düzeylerinin hışiltı fenotiplerine göre karşılaştırılması



Şekil 2. IgG düzeylerinin hışiltı fenotiplerine göre karşılaştırılması

İmmünglobulin düşüklüğü sıklığı EH grubunda (n=12, %37.5) ÇTH grubuna (n=4, %7.4) göre daha fazlaydı ($p<0.001$). EH grubunda IgA düşüklüğü olan 4, IgG düşüklüğü olan 11 ve IgM düşüklüğü olan 4 hasta vardı. ÇTH grubunda ise IgG düşüklüğü olan 3, IgM düşüklüğü olan 1 hasta vardı ve IgA düşüklüğü olan hasta yoktu.

Epizodik hışiltılı çocukların (8.5 ± 5.5 ay) ilk bronşiolit yaşı ÇTH grubuna (15.4 ± 9.5 ay) göre daha düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo I).

Yaşa göre immünglobulin düşüklüğü olan çocuklar gruplardan çıkarılıp tekrar değerlendirildiğinde EH grubundaki çocukların IgG düzeyleri (655.5 ± 128.5 mg/dl) ÇTH grubundakilere (799.4 ± 173.1 mg/dl) göre daha düşüktü ($p<0.001$). IgA düzeyleri karşılaştırıldığında ise EH ve ÇTH grupları arasında fark yoktu (57.8 ± 36.8 mg/dl vs. 75 ± 46.1 mg/dl).

Onbir (%12.7) çocukta atopik dermatit hikayesi vardı. 6 (%6.9) çocukta besin alerjisi vardı.

Hastalar mAPI pozitifliğine göre karşılaştırıldığında API pozitif (n=48) ve API negatif (n=38) olan gruplar arasında IgA, G, M ve total IgE düzeyleri açısından fark görülmedi.

TARTIŞMA

Astım, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Son yıllarda astım sıklığı artmıştır. Astımı olan çocukların çoğunun hayatlarının ilk yıllarında semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ancak astım tanısını koymak okul öncesi çocuklarda zordur. Öncelikle diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Okul öncesi yaş grubunda astımın ilk bulguları çoğunlukla tekrarlayan bronşiolit/hışiltı olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer taraftan her tekrarlayan hışiltısı olan çocuk astım değildir (9). Tekrarlayan bronşioliti/hışiltısı olan çocukların hangilerinin astım olacağını

tahmin etmek klinisyenler için kolay olmamaktadır. Bu çocukların tanılarının konulması, takip ve tedavilerinin belirlenebilmesi için hangi çocuğun astım hangisinin astım olmadığını ayırt edilmesi önem taşımaktadır (10,11). Bu nedenle okul öncesi çocuklarda astım için risk faktörleri ve hışiltıya yatkınlığın nedenlerinin araştırıldığı çalışmalar ilgi çekmektedir (12,13).

Çocukların bazılarında sadece viral enfeksiyonlarla hışiltı olurken, bazılarında viral enfeksiyonlara ek olarak alerjen, sigara, parfüm ve egzersiz gibi etkenlerle hışiltı atakları olabilmektedir (14,15). Bu farklılık için birçok hastalıkta olduğu gibi ilk başta genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (16). Ancak genetik faktörlerin hangi mekanizmalarla bu farklılıklara neden olduğu araştırma konusudur ve birçok çalışma ile altta yatabilecek nedenler aydınlatılmaya çalışılmaktadır (3,4,17). Viral enfeksiyon sırasında bronşlarda aşırı cevap sonucu hışiltı oluşması genetik faktörlerle açıklanabilmektedir. Bu iki grubun viral enfeksiyonlar sırasında da sitokin cevaplarının farklı olduğu düşünülmektedir (18,19). Ancak genetik faktörlerin neden olduğu farklı mekanizmalar da olabilir. Epizodik hışiltısı olan çocuklarda sadece viral enfeksiyon ile hışiltı olurken, çoklu tetikleyici hışiltısı olan çocuklarda olduğu gibi diğer etkenlerle karşılaşıldığında da hışiltı olması immün cevaptaki farklılıklar ile açıklanabilir. Biz de çalışmamızda sadece viral enfeksiyonlarla hışiltısı olan çocukların çoklu tetikleyici hışiltısı olan çocuklara göre IgA ve IgG düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık. Bu sonuç da viral enfeksiyonlar sırasında tekrarlayan hışiltıya yatkınlığı açıklayacak nedenlerden biri olabilir. Tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda fenotiplere göre immünglobulin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda sadece viral enfeksiyonlarla hışiltı atakları olan çocukların IgA ve IgG değerlerinin çoklu tetikleyici hışiltılı çocuklara göre daha düşük olmasıyla birlikte immünglobulin düşüklüğü sıklığının EH grubunda ÇTH grubuna göre daha fazla olduğu da saptandı.

Bu sonuçlar epizodik hişiltısı olan çocuklarda hişiltıya yatkınlığın gelişmesinde immünglobulinlerin de önemli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda epizodik hişiltılı çocukların ilk bronşiolit yaşının ÇTH çocuklara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızla uyumlu olarak bazı yayınlarda da benzer sonuçlar olduğu tespit edilmiştir (20,21).

Hişiltıların büyük çoğunluğu viral enfeksiyonlar sırasında gelişmektedir (22,23). ÇTH olan çocuklarda viral enfeksiyon dışında da hişiltı ataklarının olması genetik, bronşial aşırı duyarlılık ve atopi gibi başka faktörlerin rol aldığını desteklemektedir. ÇTH'lı çocuklarda bronşlarda süregelen inflamasyon olduğu veya inflamasyon daha şiddetli olduğu için hava yollarının daha duyarlı olması nedeniyle hava kirliliği, soğuk hava, sigara gibi çevresel faktörler, egzersiz, gülme, alerjen, iritan gibi faktörlerle de hişiltı oluşmaktadır.

Epizodik hişiltısı olan çocuklarda sadece viral enfeksiyonlarla tetiklenen vizing görülmektedir ve büyük çoğunluğunda yaşla birlikte şikayetler azalmaktadır veya geçmektedir. Epizodik hişiltı grubunda ÇTH grubuna göre Ig A ve Ig G değerlerinin daha düşük olması ve epizodik hişiltısı olan çocukların daha erken yaşlarda bronşiolit ataklarının başlaması, bu gruptaki çocuklarda immünglobulin düşüklüğüne bağlı olarak daha erken yaşlarda bronşiolit ataklarının başlamış olabileceğini ve sadece enfeksiyonlarla bronşiolitin/hişiltının tetiklendiğini düşündürmüştür.

Epizodik hişiltı sıklığı genelde yaş büyüdükçe azalmaktadır. İmmünglobulin seviyeleri düşük olan çocuklarda yaşla birlikte immünglobulin seviyelerinin artmasıyla da enfeksiyon riskinin ve hişiltı sıklığının azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmüştür. ÇTH'da ise farklı genetik faktörler etkili olduğundan yaş büyüye de viral enfeksiyonlarla hişiltı devam edebilmektedir. EH için genetik faktörlerin yanında immünglobulin düşüklüğünün de hişiltıya olan yatkınlığa katkıda bulunduğu ancak ÇTH için bu durumun söz konusu olmadığı söylenebilir.

Tekrarlayan bronşioliti olan çocuklarda akciğer grafisi, tam kan sayımı, total lenfosit, total nötrofil sayısı, IgA, IgG, IgM düzeyleri ve ter testi yapılması gereken bazal tetkiklerdir. Altta yatabilecek gastroözofageal reflü, kistik fibroz, kalp hastalığı ve diğer konjenital hastalıklar hikaye, fizik muayene ve/veya yapılacak tetkiklerle ekarte edildikten sonra hastalar takibe alınmalıdır.

Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların bir kısmında astım gelişebilmektedir. Okul öncesi dönemde hangi çocuklarda astım gelişeceğini belirlemek güç olmaktadır. Astım prediktif indeks pozitifliğinin olması da çocukluk çağı astımının tahmininde yardımcı olmaktadır. Çalışmamızda, astım prediktif indeksi pozitif olan çocukların immünglobulin düzeyleri ile negatif olanlar arasında fark bulunamamıştır. Bu sonuç, immünglobulin düzeylerinin astım gelişimini öngörmede faydalı olmadığını gösterebilir.

Atopi varlığı, immün cevaptaki farklılıklar, hava yolu fonksiyonu ve çocukluk çağı astımı arasındaki ilişkiler oldukça karmaşık olmakla birlikte henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Tekrarlayan hişiltısı

olan çocuklarda fenotiplere göre immünglobulin düzeylerinin de farklı olduğu görülmüştür. Özellikle EH'lı çocuklarda genetik olarak enfeksiyon sırasında hişiltıya yatkınlık olsa da düşük immünglobulin değerlerinin de bu duruma katkıda bulunduğunu desteklemektedir. İmmünglobulinler yükselmeye ve bağışıklık sistemi olgunlaşmaya başladıkça hişiltı sıklığının azalması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç olarak, viral enfeksiyonlarla tetiklenen hişiltısı olan çocukların immünglobulin A ve G düzeylerinin ÇTH'lı çocuklara göre daha düşük bulunması EH fenotipine sahip çocukların hişiltıya yatkınlığını açıklayabilecek faktörlerden biri olduğunu gösterebilir. Tekrarlayan bronşioliti olan çocuklarda immünglobulin düzeylerine bakılmalı ve takip edilmelidir.

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. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-8.
2. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. J Clin Immunol 2006;26:7-11.
3. Kocacık Uygun DF, Filiz S, Yeğin O. Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemi ön tanılı olgularımızın değerlendirilmesi. J Pediatr Res 2015;2:128-33.
4. Taussing LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WS, Martinez FD, et al. Tuscon Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:661-75.
5. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing. Eur Respir J 2008;32:1096-110.
6. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Serum immunoglobulin levels with turbidimetric method in healthy Turkish children and adults. Turkish J Pediatr Dis 1996;39:649-56.
7. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. J Allergy Clin Immunol 2010;126:212-6.
8. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. Control Clin Trials 2004;25:286-310.

9. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-8.
10. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:325-31.
11. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-25.
12. Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Malmberg LP, Sundvall J, Pelkonen AS, et al. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:227-31.
13. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, et al. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:116-25.
14. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, Hansbro PM. Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions. *Pharmacol Ther* 2008;117:313-53.
15. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
16. Nwokoro C, Grigg J. Preschool wheeze, genes and treatment. *Paediatr Respir Rev* 2018;28:47-54.
17. Yao W, Barbe-Tuana FM, Llapur CJ, Jones MH, Tiller C, Kimmel R, et al. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:483-8.
18. Sarria EE, Mattiello R, Yao W, Chakr V, Tiller CJ, Kisling J. Atopy, cytokine production, and airway reactivity as predictors of pre-school asthma and airway responsiveness. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:132-9
19. Rothers J, Halonen M, Stern DA, Lohman IC, Mobley S, Spangenberg A, et al. Adaptive cytokine production in early life differentially predicts total IgE levels and asthma through age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:397-402.
20. İnal A, Kendirli SG, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB. Hışılı çocuklarda etioloji: dört yıllık verilerimiz. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009;3:24-30.
21. Topal E, Bakırtaş A, Yılmaz Ö, Ertoy Karagöl İH, Arga M, Demirsoy MS, et al. Okul öncesi yaş grubunda iki ana hışılı fenotipi: Benzerlikleri, farklılıkları ve klinik seyirlerinin karşılaştırılması. *Asthma Allergy Immunol* 2012;10:121-8.
22. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
23. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.

Anne Vücut Ağırlığının Yenidoğan Üzerine Etkisi Var mı?

Does Maternal Weight Have an Effect on Newborn ?

Emel OKULU¹, Nisa Eda ÇULLAS İLARSLAN², Saadet ARSAN¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

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



ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı, gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) ile gebelik boyunca ağırlık artışının doğum şekli, bebeğin demografik özellikleri ve hastaneye yatış sıklığı üzerine etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Dört aylık dönemde 36. gebelik haftasının üzerinde ve tekil doğum yapan kadınlar çalışmaya dahil edildi. Gebeler, gebelik öncesi VKİ'ye göre 'zayıf' (18.5 kg/m²'nin altında), 'normal' (18.5–24.9 kg/m²), 'fazla kilolu' (25–29.9 kg/m²) ve 'obez' (30 kg/m² ve üzeri) olarak gruplandırıldı. Gebelere ait demografik özellikler, gebelik öncesi VKİ, gebelik boyunca ağırlık artışı, doğum şekli, bebeğe ait demografik özellikler ve hastaneye yatış oranı değerlendirildi.

Bulgular: Gebelik öncesi VKİ'ye göre, çalışmaya alınan 177 gebenin %7'si (n=12) 'zayıf', %72'si (n=128) 'normal', %15'i (n=27) 'fazla kilolu' ve %6'sı (n=10) 'obez' olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında, gebe yaşları farklı (p=0.001), antenatal sorunlar (gestasyonel diyabet ve hipertansiyon) sıklığı benzerdi (p=0.39). Gruplardaki gebelerin çoğu lise veya üniversite mezunuydu. Gruplar arasında gebelik boyunca ağırlık artışı farklı (p=0.009), VKİ'nde değişiklik oranları benzerdi (p=0.2). Gebelik öncesi VKİ'ye göre gruplar arasında doğum şekli ve bebeklerin demografik özellikleri benzer (p>0.05), bebeklerinin hastaneye yatış oranı farklıydı (p=0.032), 'fazla kilolu' gruptaki gebelerden doğan bebekler hastaneye yatış oranı en yüksekti (%30). Gebelik boyunca VKİ'deki değişiklikler, bebeğin demografik özellikleri ve hastaneye yatış oranını etkilememişti, ancak yüksek ve çok yüksek düzeyde VKİ artışı olan gebelerde sezaryen oranı daha fazlaydı (p=0.015).

Sonuç: Gebelik öncesi VKİ'nin ve gebelik boyunca VKİ değişikliklerinin, doğum şekli ve bebeğin hastaneye yatış oranını etkilediği saptanmıştır. Uygun vücut ağırlığı ile gebeliğe planlı başlamak, gebelik boyunca dengeli ağırlık artışı, anne ve yenidoğan sağlığı açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, Vücut kitle indeksi, Gebelik

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to evaluate the effects of prepregnancy body mass index (BMI) and weight gain during pregnancy on the type of delivery, demographic findings and the rate of neonate's hospitalization

Material and Methods: During 4-months period, pregnant women who gave singleton birth after 36 weeks of gestation were included. Pregnant women were categorized into groups according to their prepregnancy BMI as 'underweight' (under 18.5 kg/m²), 'normal' (18.5–24.9 kg/m²), 'overweight' (25–29.9 kg/m²) and 'obese' (more than 30 kg/m²). The demographic findings of the pregnant women, prepregnancy BMI, weight change during pregnancy, type of delivery, the demographic findings and the rate of neonate's hospitalization were evaluated.

Results: One-hundred and seventy-seven pregnant women included. Seven percent (n=12) of them categorized as 'underweight', 72% (n=128) as 'normal', 15% (n=27) as 'overweight' and 6% (n=10) as 'obese'. The mean age of pregnant women was different (p=0.001), the rate of antenatal problems (gestational diabetes and hypertension) was similar (p=0.39) between the groups. Most of the pregnant women were high school or university graduates. Weight gain during pregnancy was different (p=0.009), whereas change in BMI was similar (p=0.2) between groups. Type of delivery and the demographic findings of the newborns were similar (p>0.05), but the rate of neonate's hospitalization was different (p=0.032) between the groups. The rate of neonate's hospitalization was highest in 'overweight' group (30%). Change in BMI during pregnancy did not effect the demographic findings and the rate of neonate's hospitalization, whereas the rate of cesarean section was higher in pregnant women whose change in BMI was 'high' or 'very high' during pregnancy (p=0.015).

Conclusion: It has been demonstrated that prepregnancy BMI and change in BMI during pregnancy effect the type of delivery and the rate of neonate's hospitalization. Planned pregnancy with appropriate body weight, balanced weight gain during pregnancy is important for both maternal and neonatal health.

Key Words: Newborn, Body Mass Index, Pregnancy

GİRİŞ

Vücut kitle indeksi (VKİ), erişkin bir bireyin boy ve vücut ağırlığını baz alarak vücut yağ oranını ölçen, vücut ağırlığının [kilogram (kg)], boy uzunluğunun [metre (m)] karesine ($VKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen basit bir ölçüttür. Bu ölçüt yetişkinde yaş, doğum sayısı, ırk, etnik köken ve kas kitlesinden bağımsızdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından VKİ, 18.5 kg/m²'nin altında olanlar 'zayıf', 18.5–24.9 kg/m² arasında olanlar 'normal', 25–29.9 kg/m² arasında olanlar 'fazla kilolu', 30 kg/m² ve üzerinde olanlar 'obez' olarak sınıflandırılmaktadır. Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM), DSÖ'nün bu sınıflandırmasını temel alarak, gebelik boyunca 'zayıf' olanların 12.5–18 kg, 'normal' olanların 11.5–16 kg, 'fazla kilolu' olanların 7–11.5 kg, 'obez' olanların ise 5–9 kg almaları önermektedir (1–3). Obezite sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Üreme çağındaki kadınlarda da giderek artan bu durum, perinatal dönemde anne ve bebeğin sağlığını direkt olarak etkilemektedir (1).

Zayıf ve obez kadınlar olumsuz gebelik sonuçları açısından risk altındadır. Gebeliklerinde fazla kilolu veya obez olan kadınlarda preeklampsi, gestasyonel diyabet, makrozomi, postpartum kanamanın daha sık görüldüğü, bunun yanısıra yetersiz kilo alan gebelerin bebeklerinde prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı bildirilmiştir (4–6).

Bu çalışmanın amacı, gebelik öncesi VKİ'nin ve gebelik boyunca ağırlık artışının doğum şekli, bebeğin demografik özellikleri ve hastaneye yatış oranı üzerine etkilerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu

Çalışmada Kasım 2007 ile Şubat 2008 tarihleri arasında 36. gebelik haftasının üzerinde tekil doğum yapan gebeler ve bebekleri geriye dönük olarak incelendi. Çalışma grubunu, iki farklı sosyodemografik çevreye sahip bir üniversite hastanesi ve bir özel hastanede izlenen ve doğumu gerçekleşen gebeler oluşturdu (7). Antenatal takibi yapılmayan gebeler, 36. gebelik haftası ve altındaki doğumlar ve çoğul gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada yer alan gebelerin ve bebeklerin verilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı.

Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan gebelerin yaş, eğitim durumu, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon gibi sorunları, gebelik öncesi vücut ağırlığı ve boy, gebelik boyunca ağırlık artışı kayıt edildi.

VKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı. Gebelik öncesi VKİ'ye göre çalışmaya alınan gebeler aşağıdaki gibi gruplandırıldı (2):

- I. Zayıf ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$)
- II. Normal (18.5–24.9 kg/m²)
- III. Fazla kilolu (25–29.9 kg/m²)
- IV. Obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Gebelik boyunca vücut ağırlığı değişimine göre hesaplanan VKİ'deki değişiklikler (8);

- i. Kayıp (≥ 1 birim düşme)
- ii. Aynı (< 1 birim değişiklik)
- iii. Orta düzeyde artış (≥ 1 ve < 2 birim artış)
- iv. Yüksek düzeyde artış (≥ 2 ve < 3 birim artış)
- v. Çok yüksek düzeyde artış (≥ 3 birim artış) olarak sınıflandırıldı.

Doğum şekli ile bebeğe ait demografik özelliklerden gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve hastaneye yatış öyküsü kayıt edildi. Gebelik öncesi VKİ ile gebelik boyunca vücut ağırlığı ile VKİ değişiminin doğum şekli, bebeğin demografik özellikleri ve hastaneye yatış oranı üzerine etkileri karşılaştırıldı.

Verilerin analizi

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 (Statistics Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama \pm SS olarak verildi. Gruplar arası oranların karşılaştırılmasında çoklu ki-kare testi kullanıldı. Gebelik öncesi VKİ ile bebeğin hastaneye yatış oranı arasındaki ilişki ile VKİ'deki değişiklik ile doğum şekli arasındaki ilişki çoklu lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Gebelik öncesi VKİ'ye göre çalışmaya alınan 177 gebenin %7'si ($n=12$) 'zayıf', %72'si ($n=128$) 'normal', %15'i ($n=27$) 'fazla kilolu' ve %6'sı ($n=10$) 'obez' olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında anne yaşı farklı ($p=0.001$), eğitim durumu ile gestasyonel diyabet ve hipertansiyon gibi antenatal sorunlar benzerdi ($p=0.3$ ve $p=0.39$). Gebelik öncesi VKİ'ye göre 'normal' grupta olan gebelerin yaşı 26–35 yaş aralığında yoğunlaşmış (%70), 'fazla kilolu' ve 'obez' grupta ise gebelerin yarısına yakını 35 yaş

Tablo I: Gebelik öncesi VKİ'ye göre gebeye ait demografik bulgular.

	Gebelik öncesi VKİ				P
	Zayıf (n=12)	Normal (n=128)	Fazla kilolu (n=27)	Obez (n=10)	
Anne yaşı, (y)	26.5±3.5	30.7±4.9	33.5±5.5	31.6±5.9	0.001
<18 yaş, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
18-25 yaş n (%)	7 (58)	18 (14)	2 (7)	2 (20)	
26-35 yaş n (%)	5 (42)	90 (70)	14 (52)	4 (40)	
>35 yaş n (%)	0 (0)	20 (16)	11 (41)	4 (40)	
Eğitim durumu, n (%)					0.3
Lise veya üniversite	9 (75)	115 (90)	22 (81)	8 (80)	
Diğer	3 (25)	13 (10)	5 (19)	2 (20)	
Sağlık sorunları, n (%)	1 (8.3)	3 (2)	2 (7)	0 (0)	0.391

VKİ: vücut kitle indeksi *Ortalama ± SS

Tablo II: Gebelik öncesi VKİ'ye göre gebelikte ağırlık artışı ve VKİ değişikliği, doğum öncesi VKİ.

	Gebelik öncesi VKİ				P
	Zayıf (n=12)	Normal (n=128)	Fazla kilolu (n=27)	Obez (n=10)	
Gebelik öncesi VKİ'	17.7±0.5	21.6±1.6	26.6±1.3	33±2.3	0.000
Gebelik boyunca ağırlık artışı, (kg)[†]	18.4±5.8 (12-32)	15.6±5 (0-32)	14.6±6.9 (2-28.6)	10.8±5.1 (3-20)	0.009
≤9 kg, n (%)	0 (0)	8 (6)	8 (30)	3 (30)	
10-12 kg, n (%)	2 (17)	25 (20)	2 (7)	4 (40)	
≥13 kg, n (%)	10 (83)	95 (74)	17 (63)	3 (30)	
Gebelik boyunca VKİ değişikliği, n (%)					0.2
Kayıp (≥1 birim düşme)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Aynı (<1 birim değişiklik)	0 (0)	2 (2)	1 (4)	0 (0)	
Orta düzey (≥1 ve <2 birim artış)	0 (0)	1 (1)	2 (7)	1 (10)	
Yüksek düzey (≥2 ve <3 birim artış)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	1 (10)	
Çok yüksek (≥3 birim artış)	12 (100)	122 (95)	24 (89)	8 (80)	
Doğum öncesi VKİ, n (%)					0.000
Zayıf (<18.5 kg/m ²)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Normal (18.5-24.9 kg/m ²)	9 (75)	23 (18)	0 (0)	0 (0)	
Fazla kilolu (25-29.9 kg/m ²)	2 (17)	86 (67)	7 (26)	0 (0)	
Obez (30 kg/m ²)	1 (8)	19 (15)	20 (74)	10 (100)	

VKİ: vücut kitle indeksi, *Ortalama ± SS, †Aralık

üzerindeydi (%41 ve %40). Gruplardaki gebelerin çoğu lise veya üniversite mezunuydu ('zayıf', 'normal', 'fazla kilolu' ve 'obez' gruplarda sırasıyla %75, %90, %81 ve %80) (Tablo I).

Gruplar arasında, gebelik boyunca ağırlık artışı açısından anlamlı fark saptandı (p=0.009). En fazla ağırlık artışı olan grup gebelik öncesi VKİ'ye göre 'zayıf' grup, en az kilo alanlar ise 'obez'

grubu (18.4 ± 5.8 vs. 10.8 ± 5.1 kg). Ancak bu durum, gebelik boyunca VKİ'deki değişiklikte istatistiksel fark yaratmamıştı (p=0.20). Gruplarda gebelik boyunca VKİ artışı çoğunlukla 3 birim ve üzerindeydi (sırasıyla %100, %95, %89 ve %80). Doğum öncesi ulaşılan VKİ, gruplar arasında farklıydı (p=0.000). Gebelik öncesi VKİ'ye göre 'zayıf' olan grubun çoğunluğu (%75) doğum öncesi VKİ'ye göre 'normal'; 'normal' grubun çoğunluğu

Tablo III. Gebelik öncesi VKİ, gebelik boyunca VKİ’de değişikliğe göre doğum şekli ve bebeğin demografik özellikleri.

	Gebelik öncesi VKİ					Gebelikte VKİ değişikliği				
	Zayıf (n=12)	Normal (n=128)	Fazla kilolu (n=27)	Obez (n=10)	P	Aynı (n=3)	Orta n=4)	Yüksek (n=4)	Çok yüksek (n=166)	P
Doğum şekli, n (%)										
Sezaryen	9 (75)	101 (79)	20 (74)	8 (80)	0.94	1 (33)	1 (25)	3 (75)	133 (80)	0.015
Normal vajinal yol	3 (25)	27 (21)	7 (26)	2 (20)		2 (67)	3 (75)	1 (25)	33 (20)	
Gebelik haftası (hf)	38.5±1.2	38.8±1.1	38.4±1.3	38.9±1.2	0.54	38.7±1	38.8±1.3	38.9±1	38.7±1.2	0.980
Doğum ağırlığı (g)	3170±553	3283±480	3244±551	3073±468	0.55	2883±322	3192±225	3579±223	3258±502	0.320
APGAR 1. Dk[‡]	8.5	9	8	8	0.37	9	8	8	8	0.570
APGAR 5. Dk[‡]	9	10	10	9	0.06	10	9	9	10	0.120
Cinsiyet, n (%)										
Kız	3 (25)	66 (52)	11 (41)	4 (40)	0.26	1 (33)	2 (50)	3 (75)	78 (47)	0.680
Erkek	9 (75)	62 (48)	16 (59)	6 (60)		2 (67)	2 (50)	1 (25)	88 (53)	
Hastaneye yatış, n (%)	1 (8)	12 (9)	8 (30)	2 (20)	0.03	0 (0)	1 (25)	0 (0)	22 (13)	0.660

VKİ: vücut kitle indeksi, *Ortalama ± SS, †Ortanca

(%82) ‘fazla kilolu’ veya ‘obez’; ‘fazla kilolu’ grubun çoğunluğu (%74) ise ‘obez’ grupta yer almıştı (Tablo II).

Gruplar arasında, doğum şekli, gebelik haftası, doğum ağırlığı, bebeğin 1. ve 5. dakika APGAR skorları ile cinsiyeti benzerdi. ($p > 0.05$). ‘Fazla kilolu’ gruptaki gebelerin bebekleriyle (%30), ‘obez’ gruptaki gebelerin bebeklerinin (%20) hastaneye yatış oranları fazlaydı ($p=0.032$) (Tablo III). Gebelik öncesinde VKİ’ye göre ‘fazla kilolu’ veya ‘obez’ olmanın, doğum sonrası bebeğin hastaneye yatış durumunu 3.6 kat artırdığı (OR 3.61 %95 CI 1.437–9.108, $p=0.007$) saptandı.

Gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış ve VKİ’deki değişikliğin bebeğin demografik özellikleri ile hastaneye yatış oranına etkisinin olmadığı saptandı ($p > 0.05$). Gebelik boyunca VKİ’deki değişikliği ‘yüksek’ (≥ 2 ve < 3 birim artış) ve ‘çok yüksek’ (≥ 3 birim artış) düzeyde artış şeklinde olanlarda sezaryen ile doğum oranı daha fazlaydı ($p=0.015$) (Tablo III). VKİ’deki değişikliğin ‘yüksek’ veya ‘çok yüksek’ düzeyde artış olmasının sezaryen ile doğum riskini 10 kat artırdığı (OR 10.0 %95 CI 1.859–53.781, $p=0.006$) saptandı.

TARTIŞMA

Gebelik, kadınların vücut ağırlıklarındaki değişikliklerin hızlı olarak yaşandığı bir dönemdir ve VKİ gebelik sürecini etkileyen önemli bir faktördür. Gebelik öncesi düşük veya yüksek VKİ’ye sahip olmak, anne ve fetüsü dolayısıyla yenidoğanı etkileyebilmektedir. Gebelik boyunca vücut ağırlığındaki

dengelessiz artış veya azalmalar da anne ve bebek için olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (6,9,10). Bu çalışmada, gebelik öncesi VKİ’nin doğum sonrası bebeğin hastaneye yatış oranını, gebelik boyunca VKİ değişikliklerinin doğum şeklini etkilediği saptanmıştır.

Gebelik öncesi VKİ’yi içeren pekçok çalışmada olguların çoğunluğunun gebelik öncesi VKİ’nin ‘normal’ olduğu saptanmıştır (11–14). Çalışmamızda da benzer şekilde olguların %72’sinin gebelik VKİ ‘normal’di. Gebenin yaşı ile VKİ’nin arttığını, eğitim düzeyi düşük gebelerin ‘fazla kilolu’ veya ‘obez’ olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9,13,15,16). Çalışmamızda yaş ilerledikçe, gebelik öncesi VKİ’nin arttığı, eğitim düzeyi yüksek olanların gebelik öncesi VKİ’lerinin daha fazla oranda ‘normal’ olduğu görülmüştür.

Gebelik boyunca gözlenen vücut ağırlığı artışının da önemi büyüktür. DSÖ’nün obezite sınıflamasını temel alarak gebelikte farklı VKİ düzeylerine göre kilo alımını düzenleyen öneriler, anne ve bebek açısından gebeliğin en iyi şekilde sonuçlanmasını amaçlamaktadır (1,3). Gebelik boyunca ve doğumda ‘fazla kilolu’ ve ‘obez’ olan annelerin antenatal, intrapartum, postpartum ve neonatal sorunları olabileceği bilinmektedir (17,18). Literatürde gebelik boyunca aşırı kilo alımının sezaryen ile doğum, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve makrozomi gibi çeşitli gebelik komplikasyonları için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (19–24). Çalışmamızda da, rehberlerde önerildiği gibi ‘zayıf’ olanlar daha fazla, ‘obez’ olanlar ise daha az kilo almışlardı. Ancak gebelerin hemen tamamında (%96) gebelik boyunca VKİ’deki birim değişikliğin artış yönünde yüksek olması çarpıcı ydi. Gebelik öncesi VKİ’ye göre ‘zayıf’ veya ‘obez’ kadınlarda

prematüre doğumun daha fazla gerçekleştiği, VKİ'nin bebeğin cinsiyet ve doğum ağırlığı ile ilişkisinin olmadığı bildirilmektedir (9,11,13,18,25). Çalışmamızda, 36. gebelik haftası altındaki gebeler ve bebekleri değerlendirmeye alınmadığı için prematüre doğum ile gebelik öncesi VKİ ilişkisi incelenememiştir. Bunun yanısıra gebelik öncesi VKİ ile bebeğin doğum ağırlığı, cinsiyeti ve APGAR skorları arasında ilişki saptanmadı, ancak gebelik öncesinde 'fazla kilolu' veya 'obez' olan gebelerin bebeklerinin hastaneye yatış oranınının daha yüksek olduğu saptandı.

Obezite ve sezaryen ile doğum arasında pozitif bir ilişki olduğu, VKİ'deki her bir birimlik artışın sezaryen doğum olasılığını %7 oranında arttırdığı bildirilmektedir (6,26). Abdomen ve pelvisteki yağ dokusu, fetal başın inişini ve uterus kasılmasını olumsuz etkilemektedir (27). Obez kadınların fetüslerinin makrozomik olması da sezaryen ile doğumu artıran etmenlerinden birisidir. Sezaryen ile doğum ise anestezi, enfeksiyon riski ve hastanede yatış süresinde uzama gibi perioperatif riskleri beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada, gebelik öncesi VKİ ile doğum şekli arasında ilişki olmadığı, ancak gebelik boyunca VKİ'deki değişikliğin artış ('yüksek' veya 'çok yüksek') yönünde olmasının sezaryen ile doğum oranını arttırdığı saptanmıştır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013 raporunda, ülkemizdeki sezaryen oranı %48.1 olarak bildirilmiştir ki, bu oran DSÖ önerilerinin üzerindedir (28). Ancak bu çalışmanın yapıldığı hasta grubunda sezaryen oranı %78 ile hem dünya hem ülkemiz verilerinin çok üzerindedir. Dolayısıyla VKİ ile sezaryen oranı ilişkisini net olarak değerlendirmek mümkün olmayabilir.

Çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Kesitsel olarak planlanan çalışmada veriler geriye dönük olarak toplanmıştır. Gruplar sayı olarak homojen dağılmamış, sezaryen ile doğum endikasyonları ve doğum eylemine ait komplikasyonları içermemektedir.

Bu çalışmada, gebelik öncesi VKİ'nin ve gebelik boyunca VKİ değişikliklerinin, doğum şekli ve bebeğin hastaneye yatış oranına etki ettiği saptanmıştır. Son yıllarda ciddi bir küresel bir sağlık sorunu haline gelen obezite sıklığı, üreme çağındaki kadınlarda da giderek artmaktadır. Üreme çağındaki kadınların sağlığı ise obstetrik ve perinatal dönem sonuçları ile direkt ilişkilidir. Olumsuz sonuçları önlemek için, gebeliğin planlı olarak başlaması, gebelikten önce yüksek VKİ'ye sahip kadınların kilo vermesi ve uygun vücut ağırlığına ulaştıktan sonra gebe kalmaları için teşvik edilmesi, yüksek VKİ ile gebe kalan kadınların ise gebelik boyunca dikkatle takibi önemlidir. Gebelik süresince dengeli kilo alımını sağlayacak, aşırı kilo alımını engelleyecek düzenlemeler hem anne hem yenidoğan için olumsuz sonuçları önlemeye yardımcı olacaktır.

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. World Health Organization (2014). Obesity and Owerweight. Fact Sheet No: 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Rasmussen KM, Yaktine AL (eds). Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Washington (DC): Natio Academies Press (US); 2009.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee Opinion No: 584: Weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121:210-12.
4. Sahu MT, Agarwal A, das V, Pandey A. Impact of maternal body mass index on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:655-9.
5. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of body mass index on the pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007;7:168.
6. Papachatz E, Dimitriou G, Dimitropoulos K, Vantarakis A. Prepregnancy obesity: maternal, neonatal and childhood outcomes. *J Neonatal Perinatal Med* 2013;6:203-16.
7. Arsan S, Okulu E, Atay G, Atasay B, Akin MI, Erdeve O, Turmen T. Factors associated with suboptimal breast feeding behavior in two different sociodemographic settings. *XXI European Congress of Perinatal Medicine*; 2008, Sep 10-13; Istanbul, Turkey.
8. Callegari LS, Sterling LA, Zelek ST, Hawes SE, Reed SD. Interpregnancy body mass index change and success of term vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:330.e1-e7.
9. Baeten MJ, Bukuski AE, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001;91:436-40.
10. Catalano P, Ehrenberg H. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG* 2006;113:1126-33.
11. Nohr EA, Vaeth M, Rasmussen S, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI. *Human Reprod* 2009;24:226-32.
12. Chang M, Kuo C, Chiang K. The effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on neonatal birth weight in Taiwan. *Int J Nurs Midwifery* 2010;2:28-34.
13. Dündar Ö, Atay M, Çiftınar T, Ergür AR, Müngen E. Gebelik öncesi maternal vücut kitle indeksinin perinatal sonuçlara etkisi. *Perinatoloji Dergisi* 2008;16:43-8.
14. Aydın Ç, Baloglu A, Yavuzcan A, İnci A. The effect of body mass index value during labor on pregnancy outcomes in Turkish population. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:49-54.
15. Chen M, Dammann O, Davis M J, Goodman E, Madan J, Mcniff C. Maternal obesity and neonatal APGAR scores. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:89-95.

16. Li N, Liu E, Guo J, Pan L, Li B, Wang P, et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on offspring overweight in early infancy. *PLoS One* 2013;20:e82310.
17. Yanık kerem E, Mutlu S. Maternal obezitenin sonuçları ve önleme stratejileri. *TAF Prev Med Bull* 2012;11:353–64.
18. Ejder Apay S, Pasinlioğlu T. Obezite ve gebelik. *TAF Prev Med Bull* 2009;8:345–50.
19. Getahun D, Kaminsky LM, Elsass DA, Kirby RS, Ananth CV, Vintzileos AM. Changes in prepregnancy body mass index between pregnancies and risk of primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:376.e1–e7.
20. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1164–70.
21. Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004;15:733–7.
22. Whiteman VE, McIntosh C, Rao K, Mbah AK, Salihu HM. Interpregnancy BM change and risk of primary caesarean delivery. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:589–93.
23. Ehrlich SF, Hedderson MM, Feng J, Davenport ER, Gunderson EP, Ferrara A. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1323–30.
24. Mostello D, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstet Gynecol* 2010;116:667–72.
25. Ata KA, Şahin NH. Gebelik öncesi beden kitle indeksinin perinatal ve neonatal sonuçlara etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2015;46:112–17.
26. Morken NH, Klungsoyr K, Magnus P, Skjaerven R. Prepregnant body mass index, gestational weight gain and the risk of operative delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:809–15.
27. Briana DD, Malamitsi-Pucher A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 2009;16:921–37.
28. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA 2013). T.C. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2013, Ankara. [cited 2013 Apr 8]. Available from http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA_2013_ana_rapor.pdf.

Akut Atipik İnme Şikayetleriyle Başvuran Çocuklarda Nörogörüntüleme Bulguları

Neuroimaging Findings in Children with Acute Atypical Stroke Symptoms

Altan GÜNEŞ¹, Dilek CEBECİ², Damla HANALIOĞLU³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

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

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Acil serviste akut atipik inme şikayetleri ile başvuran hastalarda, bu klinik tabloya neden olan hastalıkları araştırmak, klinik bulgular ile anormal nörogörüntüleme bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız hastane etik kurul onayı alınarak yapıldı. Ocak 2016 ile Ocak 2018 tarihleri arasında, akut atipik inme şikayetleri nedeniyle beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yapılmış ardışık 117 hastanın (66 kız, 51 erkek, ortalama yaş 10.9±4.8 yıl), klinik ve nörogörüntüleme bulguları geriye dönük olarak tarandı. Kategorik ve sayısal değişkenler Ki-kare, Fisher, t-testi ile analiz edilerek lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hastalarda en sık saptanan şikayetler baş ağrısı (%25.6), kusma (%19.6) ve bilinç bulanıklığı (%17.9)'di. Hastaların %20.5'inde klinik ile ilişkili vaskülopati, konjenital afibrinojenemi gibi komorbiditeler saptanırken, %39.3'ünün nörolojik muayenesi ve %35'inin nörogörüntülemesi anormaldi. On iki hastada klinik ve nörogörüntüleme bulgularına göre acil tedavi gerektiren patolojiler (akut arteriyel iskemik inme [1 hasta], sinovenöz tromboz [1 hasta], intrakraniyal kitle [3 hasta], menenjit [3 hasta], ensefalit [4 hasta]) saptandı. Eşlik eden komorbiditelerin varlığı, bilinç bulanıklığı ve nörolojik muayenenin anormal olması ile nörogörüntüleme anormal bulgu saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.045$). Lojistik regresyon analizinde anormal nörogörüntüleme bulgularını öngörmede, bilinç bulanıklığı ve nörolojik muayenenin anormal olması anlamlıydı ($p=0.006$). MR görüntüleme (%45.2) ile saptanabilen anormal bulgular BT'ye göre (%17.1) anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.001$).

Sonuç: Akut atipik inme şikayetleri ile başvuran hastalarda, inme dışında saptanan patolojiler inmeye göre daha sıkı. Hikayesinde klinik ile ilişkili komorbiditenin eşlik ettiği, bilinç bulanıklığı bulunan, nörolojik muayenesi anormal olan hastalara yapılan nörogörüntülemelerde daha fazla anormallik saptandığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans görüntüleme, İnme

ABSTRACT

Objective: To investigate the abnormalities detected in patients with acute atypical stroke symptoms in the emergency department and to determine the relationship between clinical and abnormal neuroimaging findings.

Material and Methods: The study was approved by the local ethics committee. We retrospectively reviewed the medical and imaging records of 117 consecutive patients (male/female=51/66; mean age±standard deviation=10.9±4.8 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's exact, t-tests and logistic regression analysis was performed.

Results: The most common complaints were headache (25.6%), vomiting (19.6%), and confusion (17.9%). 20.5% of the patients had clinical-related comorbidities such as vasculopathy, congenital afibrinogenemia, 39.3% had abnormal neurological examination findings, and 35% had abnormal neuroimaging findings. In 12 patients, a disorder requiring urgent treatment was detected based on their clinical features, laboratory and neuroimaging findings. (acute arterial ischemic stroke [n=1], dural sinus thrombosis [n=1], neoplasia [n=3], meningitis [n=3], and encephalitis [n=4]). There were statistically significant correlations between the presence of comorbidities, confusion, abnormal neurological

examination and neuroimaging findings ($p=0.045$). In predicting abnormal neuroimaging findings in logistic regression analysis, confusion and abnormal neurological examination findings were found to be significant ($p=0.006$). Abnormal findings detected by MRI (45.2%) were significantly higher than CT (17.1%) ($p<0.001$).

Conclusion: The disorders other than stroke were more frequent in patients with acute atypical stroke like complaints than the stroke. In patients with a history of clinical-related comorbidities, confusion and abnormal neurological examinations, abnormal neuroimaging findings were more frequent.

Key Words: Computed tomography, Magnetic resonance imaging, Stroke

GİRİŞ

Arteriyel, hemorajik ve sinovenöz trombozları içeren çocukluk çağı inmelerinin insidansı düşüktür (0.3–2.7/100000) (1). Ancak nörolojik defisiti olan vakaların %50–90'ının nedeni inmedir (1–4). Günümüzde çocukluk çağı inmeleri daha fazla tanı almasına rağmen, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma gibi atipik şikayetlere neden olabilmesi, inmeye neden olabilecek altta yatan hastalıkların çeşitliliği tanıları zorlaştırmaktadır (1). Acil serviste değerlendirilen hastaların büyük bir kısmının baş ağrısı, baş dönmesi, kusma gibi şikayetlere sahip olması, çocuk hastalarda hikaye almakta ve nörolojik muayenede karşılaşılan sorunlar, inme veya inme benzeri kliniğe neden olan ve acil tedavi gerektiren durumları belirlemeyi daha da zorlaştırmaktadır (5,6). Hastaların değerlendirilmesinde ve acil tedavi gerektiren durumların belirlenmesi ve/veya dışlanmasında sıklıkla nörogörüntüleme yöntemleri kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (BT), kolay ulaşılabilirliği ve tetkik süresinin kısalığı nedeniyle sıklıkla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Çalışmalar, akut atipik inme şikayetleri ile başvuran hastalarda, BT'nin erken dönem arteriyel iskemik inme, ensefalit başta olmak üzere bazı patolojilere tanı koymada yeterli olamayabileceğini göstermektedir (7). Tanısal etkinliği BT'den yüksek olan manyetik rezonans (MR) görüntülemeye ulaşmadaki zorluklar, tetkik süresinin uzun olması, sedasyon ihtiyacı ve hasta yoğunluğu gibi faktörler MR görüntülemenin kullanımını sınırlamaktadır (8, 9).

Çalışmadaki amacımız, acil servise akut atipik inme şikayetleri ile başvuran hastalarda, bu klinik tabloya neden olan hastalıkları araştırmak, klinik bulgular ile anormal nörogörüntüleme bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız hastane etik kurul onayı alınarak yapıldı (etik kurul onay numarası: 2019-039). 01 Ocak 2016 ile 01 Ocak 2018 tarihleri arasında, 17 yaşın altında, akut atipik inme şikayetleri (baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, görme bulanıklığı veya kaybı, çift görme, konuşma veya yürüme bozukluğu, ekstremitelerde güçsüzlük, senkop, dengesizlik, bilinç bulanıklığı) ile acil servise başvuran, BT-MR görüntülemesi yapılmış hastalar geriye dönük olarak tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, şikayetleri ve bulguları iki pediatrist tarafından, hastaların BT ve MR görüntüleri bir pediatrik radyolog tarafından yeniden değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda, klinik bilgilerine ve nörogörüntülerine

ulaşılabilen 15 hasta, nöbet nedeniyle araştırılan 64 hasta, nörogörüntülemeleri tanısal kalitede olmayan 9 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Görüntüleme Tekniği

Tüm BT görüntülemesi, 16 kesitli cihaz ile (Toshiba America Medical Systems), (100–120 kV; kesit kalınlığı ≤ 2 mm; matris 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 görüntülemeleri 1.5T cihaz ile (GE Healthcare, Milwaukee, WI) çok kanallı kafa sarmalı kullanılarak, aksiyel spin-eko T1 ağırlıklı (TR/TE:400–500/15–30 ms), aksiyel fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR, 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 sagittal üç boyutlu T1 ağırlıklı gradient-echo (BRAVO, TR/TE:2000/3.9 ms) sekansları ile elde edildi. Görüntülerin kesit kalınlığı üç boyutlu T1 ağırlıklı görüntülemelerde 1 mm, diğer sekanslara ait görüntülerde ise 3–4 mm'di. MR görüntülemeler, klinik olarak gerekli görülen koşulların varlığında (intrakraniyal kitle, enfeksiyöz süreçler gibi) intravenöz kontrast madde kullanılarak çekilmiştir.

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. Anormal nörogörüntüleme bulguları ile ilişkili olabilecek klinik bulguları belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz edilen değişkenler; yaş, cinsiyet, şikayet, hikayede saptanan komorbiditeler (vaskülopati, kanama diatez bozukluğu gibi), anormal nörolojik muayene 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 1.5 ile 17 arasında değişen (ortalama yaş \pm standart sapma, 10.9 \pm 4.8 yıl, yaş aralığı 1.5–17 yıl) ardışık 117 çocuk (66 kız, 51 erkek) dahil edildi (Tablo I). Kızlar (11.2 \pm 4.9 yıl) ile erkeklerin (10.7 \pm 4.8 yıl) ortalama yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.614$).

Hastalarda en sık saptanan şikayetler baş ağrısı (%25.6), kusma (%19.6) ve bilinç bulanıklığı (%17.9)'di. Hastaların %20.5'inin hikayesinde, mevcut klinik ile ilişkili komorbidite mevcuttu (Guillain Barre, Moya-Moya, konjenital afibrinojemi, 3 MC

Tablo I: Hastaların klinik ve nörogörüntüleme bulgularını gösteriyor.

Bulgular	Toplam (117 hasta)
Cinsiyet	51/66
Yaş, yıl	
Erkek	10.7±4.8 (1.5–17)
Kız	11.2±4.9 (1.5–17)
Şikayetler, %	
Baş ağrısı	30 (25.6)
Kusma	23 (19.6)
Bilinç bulanıklığı	21 (17.9)
Senkop	11 (9.4)
Dengesizlik	10 (8.6)
Görmeye bulanıklık veya kayıp	9 (7.7)
Baş dönmesi	4 (3.4)
Eşlik eden komorbiditeler¹, %	24 (20.5)
Anormal nörolojik muayene, %	
Bilinçdeğişikliği, letarji	30 (25.6)
Ataksi	2 (1.7)
Nörolojik defisit	5 (4.2)
Anormal serebellar test	2 (1.7)
Pitoz-nistagmus	5 (4.2)
Fasial paralizi	1 (0.8)
Kore	1 (0.8)
Nörogörüntüleme, (%)	
Normal	76 (65)
Anormal	41 (35)
BT, (%)	
Normal	97 (82.9)
Anormal	20 (17.1)
MRG, (%)	
Normal	34 (54.8)
Anormal	28 (45.2)
Son tanı, (%)	
Santral-periferel sinir sistemi ilişkili ²	49 (41.8)
Santral-periferel sinir sistemi ilişkisiz ³	31 (26.5)
	18 (15.3)

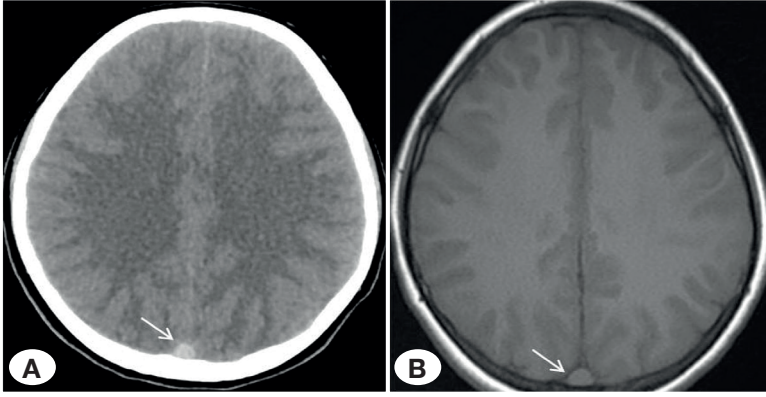
BT: bilgisayarlı tomografi. **MRG:** manyetik rezonans görüntüleme. **1:** Guillain Barre, Moya-Moya, konjenital afibrinojenemi, 3 MC sendromu, doğumsal kalp hastalığı, psödotümör serebri, tip I diabetes mellitus, mental retardasyon, serebral palsi, ailevi akdeniz ateşi, hipertansiyon, geçirilmiş kafa travması. **2:** menenjit (3 hasta), ensefalit (4 hasta), vestibüler-optik nörit (3 hasta), transvers myelit (1 hasta), epilepsi (6 hasta), arteriyel iskemi (1 hasta), sinovenöz tromboz (2 hasta), febril konvülsyon (1 hasta), psödotümör serebri (2 hasta), multiple skleroz (1 hasta), migren (2 hasta), intrakraniyal kitle (3 hasta), Sydenham koresi (1 hasta), benign pozisyonel vertigo (2 hasta). **3:** Gastroenterit-dehidratasyon (6 hasta), ailevi akdeniz ateşi (1 hasta), Henoch-Schonlein purpurası (1 hasta), hipoglisemi (2 hasta), ilaç intoksikasyonu-gaz inhalasyonu (8 hasta).

sendromu, doğumsal kalp hastalığı, psödotümör serebri, tip I diabetes mellitus, mental retardasyon, serebral palsi, ailevi akdeniz ateşi, hipertansiyon, geçirilmiş kafa travması).

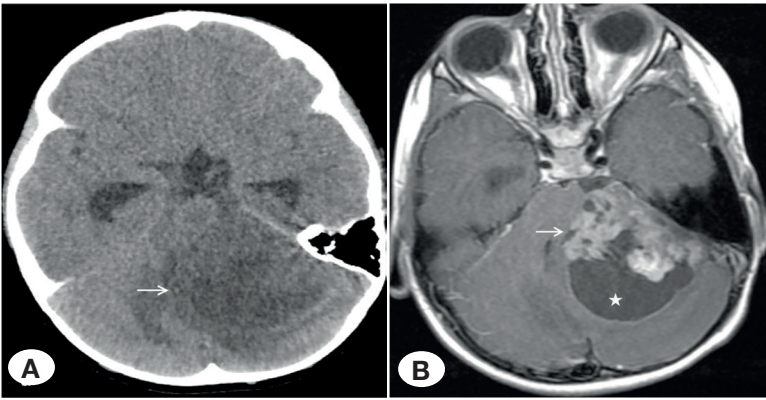
Nörogörüntüleme bulgularına göre 12 hastada (%10.2) acil tedavi gerektiren nedenler saptandı (bir hastada akut arteriyel iskemik inme, bir hastada sinovenöz tromboz, dört hastada ensefalit, üç hastada menenjit, üç hastada intrakraniyal kitle). BT’de bu patolojik bulgulardan sinovenöz tromboz ve intrakraniyal kitle dışındakilere ait anormal bulgu izlenmedi (Resim 1, 2). Acil tedavi gerektiren nedenlerin saptandığı 12 hasta, bilinç bulanıklığı (5 hasta), baş ağrısı (4 hasta), kusma (4 hasta), ekstremitelerde

güçsüzlük (1 hasta) şikayetleriyle başvurmuş, intrakraniyal kitle saptanan iki olgu dışında tüm hastaların nörolojik muayeneleri anormal bulunmuştu (%83.3, 10/12).

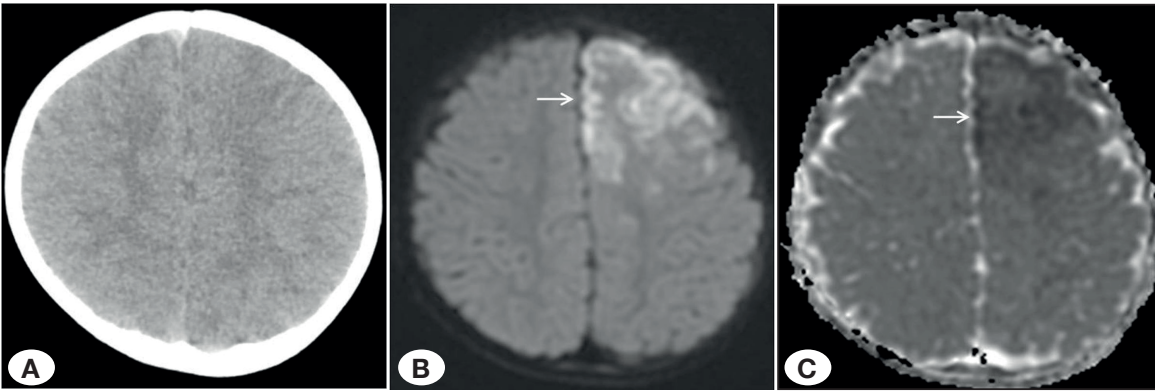
Hastaların bilinç bulanıklığı ile başvurması (p=0.023), nörolojik muayenenin anormal olması (paralizi/parestezi, nistagmus, pitoz, dismetri, letarji) (p=0.027) ve eşlik eden komorbiditelerinin varlığı (p=0.045) ile anormal nörogörüntüleme bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Lojistik regresyon analizinde de bilinç bulanıklığı (p=0.006) ve nörolojik muayenenin anormal olması (p=0.003) ile nörogörüntüleme anormal bulgu saptanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı



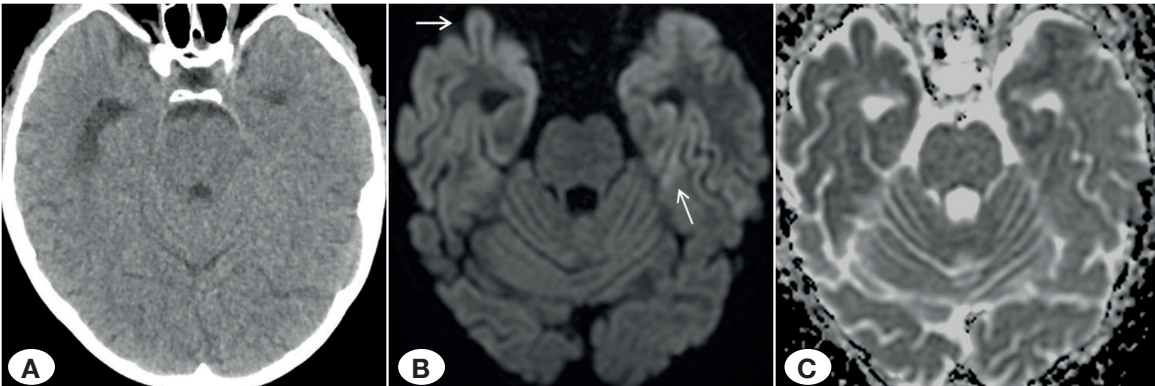
Resim 1: Dört yaşında erkek hastada dural sinüs trombozu. **(A)** Aksiyel kontrastsız beyin BT'de **(B)** ve kontrastsız T1 ağırlıklı MR görüntülerde süperior sagittal sinüste tromboza bağlı yüksek dansite-sinyal izleniyor (ok).



Resim 2: Üç yaşında erkek hastada posterior fossa kitlesi (glial tümör). **(A)** Aksiyel kontrastsız beyin BT'de sol serebellar hemisferde kitle etkisi gösteren heterojen düşük dansiteli lezyon izleniyor (ok). **(B)** Aksiyel kontrast madde verilerek elde edilen T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüde lezyonun kontrast tutan solid (ok) ve kistik (yıldız) alanlara sahip olduğu, dördüncü ventrikülde ve beyin sapında yaptığı baskı etkisi görülüyor.



Resim 3: Ondört aylık erkek hastada akut iskemide. **(A)** Aksiyel kontrastsız beyin BT'de sol frontal lobda korteks-beyaz cevher ayrımının korunduğu ve iskemide bulgusunun olmadığı görülüyor. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, **(B)** ve ADC haritasında **(C)** sol frontalde ön ve orta serebral arter sulama alanında akut iskemide uyumlu difüzyon kısıtlanması görülüyor (oklar).



Resim 4: On yaşında erkek hastada ensefalit. **(A)** Aksiyel kontrastsız beyin BT'de bilateral temporal loblarda anormal bulgu izlenmiyor. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme **(B)** ve ADC haritasında **(C)** her iki temporalde asimetric ağırlıklı kortikal difüzyon kısıtlanması görülüyor (oklar).

(duyarlılık %84.8, özgüllük %72.2, pozitif prediktif değer %94.3, negatif prediktif değer %46.4).

Hastaların tamamına BT çekilmiş, %53'üne MR görüntüleme yapılmıştı. Tüm hastaların %35'inde BT ve MR görüntüleme anormallik saptandı. MR görüntüleme (%45.2) ile saptanabilen anormallikler BT'ye göre (%17.1) anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.001$). BT'si anormal olan 20 hastanın 7'sine MR görüntüleme yapılmış, hastaların birisi dışında (koroid fissür kisti) diğerlerinde BT ile uyumlu bulgular saptanmıştı (1 hastada perisilviyan polimikrogr, 2 hastada periventriküler lökomalazi, 3 hastada intrakraniyal kitle). BT'si anormal olan diğer 13 hastada klinik olarak önemsiz bulgular saptandı (10 hastada serebral ve/veya serebellar atrofi, 3 hastada fokal periferik subaraknoid mesafe genişlemesi). BT'si normal olan ve sonrasında MR görüntüleme yapılan 55 hastanın 21'inde (%38.1) anormal bulgu saptanırken, bunların %57.1'i (12/21) tedavi gerektirmeyen, klinik olarak önemsiz (8 hastada fokal T2 hiperintensitesi, 4 hastada serebral veya serebellar atrofi), %42.9'u (9/21) acil tedavi gerektiren, klinik olarak önemli bulgular (3 hastada leptomeningeal kontrastlanma, 2 hastada difüzyon kısıtlanması ve serebral parankimde-vasküler yapılar da anormal sinyal değişikliği, 4 hastada anormal parankimal sinyal değişikliği) (Resim 3,4).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %41.8'inde klinik ve radyolojik bulgulara göre santral-periferik sinir sistemi ilişkili (%26.5) veya ilişkisiz (%15.3) nedenler saptanmıştı (Tablo 1).

TARTIŞMA

İnme tanısındaki gecikme, kısmen, hastaların şikayet ve bulgularını belirlemedeki zorluklardan kaynaklanmaktadır (7). Fokal nörolojik defisit veya hemipleji gibi anormal nörolojik bulguların varlığında ilk akla gelen ayırıcı tanı arteriyel iskemik inme olabilirken nöbet, baş ağrısı, kusma gibi atipik şikayetlerin varlığında ayırıcı tanı oldukça geniştir (7). Çalışmalarda acil serviste atipik şikayetler ile araştırılan hastaların %20 ile %50'sinde inme dışı nedenlerin saptandığı bildirilmiştir (10-12). Bunlar intrakraniyal kitle, ensefalit gibi doğrudan santral sinir sistemi ilişkili veya sepsis, metabolik bozukluk ve intoksikasyon gibi santral sinir sistemi ile ilişkisiz durumlar olarak bildirilmiştir (1,13,14). Santral sinir sistemi ilişkili nedenlerin tanısına veya dışlanmasına yönelik en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi, kontrast madde kullanılmadan elde edilen BT'dir (1,7). Ancak BT'nin gerek inme gerekse inme benzeri kliniğe neden olan durumların saptanmasında duyarlılığının düşük olması ve hastaların %40'ından fazlasında tanısız katkısının olmadığı düşünüldüğünde MR görüntüleme yapılması kaçınılmazdır (1). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi BT'di. Arteriyel iskemik inme ve sinovenöz trombozlar ait görüntüleme bulguları, yaygınlığına ve etkilenmenin zamanına bağlı olarak değişir (7). Arteriyel iskemik inmeler ve sinovenöz trombozlar erken dönemde BT ile saptanamayabilir (15). Her iki durumda da tercih edilmesi gereken

yöntem difüzyon ağırlıklı ve kanamaya duyarlı görüntüleri içeren MR görüntülemesidir (1,7). Bizim çalışmamızda da akut arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz saptanan iki hastanın BT'si normal iken MR görüntülemeleri anormaldi. Çalışmamızda acil tedavi gerektiren durumların saptandığı hastalarda, baş ağrısı, kusma ile anormal nörogörüntüleme bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmazken, bilinç bulanıklığı ve nörolojik muayenenenin anormal olması ile anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızda intrakraniyal kitle saptanan olgular dışında diğer acil tedavi gerektiren patolojilere ait bulguları saptamada MR görüntüleme, BT'ye üstündü ve MR görüntülemelerde, BT'si normal olan olguların %42'sinde klinik olarak önemli bulgular saptandı. Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde inme ve inme benzeri kliniğe neden olabilen menenjit, ensefalit gibi patolojilerin saptanmasında MR görüntülemenin tanısız katkısı BT'den fazlaydı (1,7,12). Yine önceki çalışmalarla benzer şekilde, hastaların öyküsünde saptanan ve klinik durumları ile ilişkili komorbiditelerin varlığı (vaskülopati, kanama diatez bozukluğu gibi) ile anormal nörogörüntüleme bulguları arasındaki ilişki anlamlıydı (1,14).

Klinisyenlerin acil şartlarda görüntüleme yöntemi seçiminde başta tecrübesi olmak üzere hasta yoğunluğu, tetkike ulaşılabilirlik gibi çeşitli faktörler etkili olmaktadır. Hasta hazırlığı ile birlikte tetkik süresi BT'de 3-5 dakika, farklı düzlemlerde T1, T2, FLAIR, difüzyon ağırlıklı ve kanamaya duyarlı görüntüleri içeren rutin bir MR görüntülemesinde ise 25-30 dakika arasındadır. BT ve MR görüntüleme imkanlarına sahip olan merkezlerde, akut iskemik inme düşünülen her hastaya BT ve/veya rutin MR görüntüleme yapmak yerine, öncelikle difüzyon ağırlıklı ve kanamaya duyarlı MR görüntüleme (T2*gradient-echo, susceptibility-weighted imaging [SWI]) yapılarak tetkik süresi 5-7 dakikalara indirilebilir. Bu görüntülerde anormallik saptanması durumunda ise vasküler görüntülemeyi de (anjiyografi-venografi) içerecek şekilde rutin bir MR görüntüleme yapılabilir. Bu sıralı görüntüleme yöntemi ile BT daha az kullanılarak radyasyon maruziyetinde azalma, MR görüntülemenin daha etkin kullanılması ile de tanısız verimlilikte artış sağlanabilir. Difüzyon ağırlıklı ve kanamaya duyarlı görüntüleme ile iskemik inmenin yanı sıra intrakraniyal kitle, ensefalit, sinovenöz tromboz gibi durumlarında saptanabilir olması bu görüntüleme yöntemlerinin diğer avantajlarıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hastaların acil servise başvuru anındaki klinik değerlendirmelerinin tek bir klinisyen yerine farklı klinisyenler tarafından yapılması, geriye dönük çalışma tasarımı, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının görece az olması ve intrakraniyal anormallikleri göstermede daha duyarlı olan MR görüntülemenin her hastada yapılamamış olması sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda akut atipik inme şikayetleri ile başvuran hastalarda arteriyel iskemik inme dışında saptanan nedenler inmeye göre daha sıkı. Hikayesinde klinik ile ilişkili komorbiditenin eşlik ettiği, bilinç bulanıklığı bulunan ve nörolojik muayenesi anormal olan hastalara yapılan nörogörüntülemelerde daha fazla anormallik saptandığı görüldü.

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. Yock-Corrales A, Varela-Bulgarelli F, Barboza C, Gutierrez-Mata A, Mackay MT, Babl F. Presentation of Acute childhood stroke in a tertiary pediatric emergency department. *Pediatr emerg care* 2018;34:552-7.
2. Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, Alwell K, Szaflarski JP, Broderick JP, et al. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study. *J Child Neurol* 2009;24:9-12.
3. van de Port IG, Visser-Meily A, Post MW, Lindeman E. Long-term outcome in children of patients after stroke. *J Rehabil Med* 2008;39:703-7.
4. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000;15:316-24.
5. Bent C, Lee PS, Shen PY, Bang H, Bobinski M. Clinical scoring system may improve yield of head CT of non-trauma emergency department patients. *Emerg Radiol* 2015;22:511-6.
6. Newman-Toker DE, Hsieh Y-H, Camargo Jr CA, Pelletier AJ, Butchy GT, Edlow JA, editors. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clinic Proceedings*; 2008: Elsevier.
7. Mirsky DM, Beslow LA, Amlie-Lefond C, Krishnan P, Laughlin S, Lee S, et al. Pathways for neuroimaging of childhood stroke. *Pediatr neurol* 2017;69:11-23.
8. Mitsunaga MM, Yoon H-C. Journal Club: Head CT scans in the emergency department for syncope and dizziness. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:24-8.
9. Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections. *NeuroRx* 2005;2:324-32.
10. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics* 2006;118:704-9.
11. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, Kirton A, Chan AK, Hovinga CA, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke* 2015;46:880-5.
12. Ladner TR, Mahdi J, Gindville MC, Gordon A, Harris ZL, Crossman K, et al. Pediatric acute stroke protocol activation in a children's hospital emergency department. *Stroke* 2015;46:2328-31.
13. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: From the American Heart Association councils on clinical cardiology, cardiovascular nursing, cardiovascular disease in the young, and stroke, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group; and the American College of Cardiology Foundation in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:473-84.
14. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109:116-23.
15. Ichord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Front Pediatr* 2017;5:163.

Oligoartiküler Juvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Aktif ve İnaktif Dönemdeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Cytokine Levels of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients in Active and Inactive Period

Özge BAŞARAN¹, Fatma AYDIN¹, Nilgün ÇAKAR², Nermin UNCU¹, Ajda BAL³,
Murat KIZILGÜN⁴, Banu ÇELİKEL ACAR¹

¹S.B.Ü, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

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

³S.B.Ü, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴S.B.Ü, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji SUAM, Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye

Bu yazı 4. Çocuk romatoloji kongresi (4-7 Nisan 2018, Bodrum, Türkiye)'nde poster bildirimi olarak sunulmuştur.



ÖZ

Amaç: Juvenil idiyopatik artrit (JIA) çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığıdır. Kısa ve uzun dönemde ciddi morbiditelere yol açabilir. JIA'da hastalık aktivasyonu klinik değerlendirme ve inflamasyonun bilinen belirteçleri ile gösterilebilir. Ancak günümüz pratiğinde bu iki parametre her zaman birbiri ile uyum içerisinde olmamakta, bu durumda da özellikle tedavinin planlanmasında ve izleminde zorluklara yol açmaktadır. Bu çalışma ile amacımız interlökin-1β (İL-1β), interlökin-6 (İL-6), tümör nekrozitan faktör alfa (TNF-α)'nın oligoartiküler JIA'da hastalık aktivitesini göstermede kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Yeni tanı almış 13 oligoartiküler JIA hastası ve 8 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Hastaların başvurularında ve inaktif dönemlerinde İL-1β, TNF-α ve İL-6 düzeyleri bakıldı. Hastaların aktivite ve yaşam kalitesi ölçümleri için JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) ve JAQQ (Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire) kullanıldı.

Bulgular: Hastaların aktif dönemlerinde bakılan İL-6, İL-1β ve TNF-α düzeyleri ile inaktif dönem ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların ilk başvurularındaki JADAS-27 skorları ile inaktif dönemdeki JADAS-27 skorları karşılaştırıldığında inaktif dönemde skorda anlamlı azalma olduğu saptandı (p=0.02). Hastaların JAQQ puanları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.382). JADAS-27 puanları >10 ve ≤ 10 olanların sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında, düşük puana sahip hastalarda İL-1β düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. İL-6 ve TNF-α düzeyleri için ise fark anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Juvenil idiyopatik artrit hastalarında aktivasyonun ve remisyonun değerlendirilmesi için çeşitli laboratuvar değerleri ve aktivite skorları kullanılmaktadır. Sonuçlarımız ve literatür ışığında bakıldığında oligoartiküler JIA hastalarında sitokin düzeylerinin hastalık izlem ve aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği kısıtlıdır.

Anahtar Sözcükler: Sitokin, Juvenil idiyopatik artrit, İnterlökin-1β, İnterlökin-6, Tümör nekrozitan faktör

ABSTRACT

Objective: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatologic disorder in childhood. It may cause short and long-term morbidities. Disease activity assessment in JIA patients is based on clinical examination and conventional parameters of inflammation. However, those parameters are not always in concordance and there could be difficulties in planning of therapy and management. The aim of this study is to evaluate the role of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alfa (TNF-α) in determining disease activity of JIA patients.

Material and Methods: Thirteen new diagnosed oligoarticular JIA patients and eight healthy controls were enrolled in the study. We investigated serum levels of IL-1β, TNF-α and IL-6 during both active and inactive phases of the disease. To evaluate the disease activity and quality of life we used JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) and JAQQ (Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire).

Results: There were no statistically significant differences regarding IL-6, IL-1 β and TNF- α between the active phase, inactive phase and control group. Comparing JADAS-27 scores, there was a statistically significant decrease in inactive period compared with the active period ($p=0.02$). However, no significant difference was obtained about the JAQQ scores between active and inactive stages ($p=0.382$). Levels of IL-1 β were significantly decreased in patients with low disease activity (JADAS-27 score ≤ 10) compared with those of severe and moderate disease activity (JADAS-27 score >10). On the other hand, no significant difference was obtained for IL-6 and TNF- α .

Conclusion: There are few methods to evaluate the activation and remission periods of JİA. According to our results and the literature assessment of cytokine levels has limited value in diagnosis, monitoring and evaluating the severity of the oligoarticular JİA patients.

Key Words: Cytokine, Juvenile idiopathic arthritis, Interleukin-1 β , Interleukin-6, Tumor necrosis factor

GİRİŞ

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), 16 yaşından önce başlayıp en az 6 hafta süren, en az bir eklem tutulduğu ve altta yatan nedenin belirlenemediği artrit olarak tanımlanır. JİA çocukluk çağında kısa ve uzun dönemde ciddi morbiditelere yol açar. Aynı zamanda çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığıdır. Etiyopatogenezi bilinmemekle birlikte, değişken immünite, anormal immünoregülasyon mekanizmaları ve sitokin üretimi gibi pek çok sebep üzerinde durulmaktadır (1,2).

JİA hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi klinik incelemenin temel parçalarından birisini oluşturmaktadır. Genel olarak aktivite değerlendirmesi fizik muayene ve inflamasyon parametreleri ile yapılmaktadır. Ancak günümüzde tedavi seçeneklerini belirlemede bu iki parametre yeterli olmamaktadır, bunun yanı sıra JİA tanısı için altın standart denebilecek bir yöntem yoktur. Bu nedenle, hastalık aktivitesini gösterebilecek duyarlı, güvenilir ve geçerli belirteçlere ihtiyaç vardır (3). Sitokinler otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda immün ve inflamatuvar reaksiyonlarda görev yapan hücrelerin maturasyonunda, başkalaşmasında ve aktivasyonunda görevli küçük protein parçacıklarıdır. İnflamatuvar sitokinlerden interlökin-1 (İL-1), interlökin-6 (İL-6) ve tümör nekrozitan faktör alfa (TNF- α) pek çok inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Yine pek çok çalışmada JİA' da inflamatuvar sitokinlerin rolü tartışılmıştır (4,5). İL-1 sistemik ve eklem inflamasyonunda rol alan bir sitokindir. İL-1 β ve TNF- α eklemdaki destrüktif süreç sonucunda prostaglandinlerin ve proteazların salınımını başlatır ve aynı zamanda kırıkta rezorpsiyonunu indükler. İmmün ve inflamatuvar süreçlerin başlamasında İL-6'nın da önemli rolü vardır. TNF- α ise İL-1 ve İL-6 yapımını başlatarak akut faz yanıtının giderek artmasına yol açar (5,6). C-reaktif protein (CRP), eritrosit çökme hızı (EÇH), trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi de JİA izleminde kullanılmıştır (2). Tüm bu sitokinlerin JİA'da inflamasyondaki rollerinin ortaya konulması ile birlikte hastalık aktivitesi ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi önem kazanmıştır (1,6). Hastaların aktif dönemdeki serum sitokin seviyeleri ile hem biyolojik hem de klinik olarak hastalık aktivitesini gösteren belirteçler arasında anlamlı ilişki olduğu önceki çalışmalarda saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (7). Bugüne kadar pek çok yayında JİA hastalarında aktif dönemlere ait veriler bulunmakla birlikte hem aktif hem de inaktif dönemlerdeki sitokin düzeylerine yönelik çalışma sayısı sınırlıdır (8).

Araştırmaların bir kısmında oligoartiküler JİA alt tiplerin etyopatogenezi farklılıklar olabileceği belirtilmiştir. Bu farklılıkları genetik altyapı ve immün sistem yanıtlarındaki değişkenlerin ortaya çıkarmış olabileceği düşünülmektedir. (7,9). Bu çalışmanın amacı oligoartiküler JİA hastalarımızda aktif ve inaktif döneme ait sitokin seviyelerinin (İL-1 β , TNF- α ve İL-6) değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Ekim 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında hastanemiz çocuk romatoloji kliniğine başvuran Uluslararası Romatoloji Birliği [International League of Association for Rheumatology (ILAR)]'nin JİA tanı kriterlerine (10) göre oligoartiküler JİA tanısı almış 13 yeni hasta dahil edildi. Benzer cinsiyet ve yaşta, çalışmaya alındığı dönemde herhangi bir aktif inflamasyon süreci geçirmeyen, kronik bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 8 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma hastanemiz yerel etik komitesi tarafından onaylandı (onay no=2013-070). Tüm ailelerden bilgilendirilmiş olur formu alındı. Klinik ve laboratuvar değerlendirme ilk değerlendirmeden altı ay sonra tekrarlandı. Altıncı aydaki kontrollerinde inaktif dönemde kabul edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Aktif eklem tutulumu, ateş yüksekliği, döküntü, serozit, splenomegali, jeneralize lenfadenopati, aktif üveit olmaması, EÇH ve CRP'nin normal olması, hekimin global değerlendirmesinde hiçbir hastalık aktivitesi göstermemesi inaktif hastalık olarak kabul edildi. İL-1 β , İL-6 ve TNF- α düzeylerinin çalışılması için ilk başvurularda ve 6. aydaki kontrollerde jelli kan alma tüplerine kan örnekleri alındı. 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri -80°C'de muhafaza edilerek çalışma gününe kadar saklandı. Çalışmada DİASource ImmunoAssays marka (Louvain-la-Neuve-Belçika) insan IL-6, İL-1 β ve TNF- α hazır ticari ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri kullanıldı. Serum örnekleri kit içerisinde bulunan kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı.

Juvenil idiyopatik artrit hastalık aktivite skoru 27 eklemda hesaplandı. JADAS'a (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) göre 0-1 puan arası remisyon, 1-10 puan arası düşük aktivite düzeyi, 10-25 puan arası orta aktivite düzeyi ve 25 ve üstü puan ağır aktivite düzeyi olarak kabul edilir (11). Fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçeklerinden faydalanıldı. Bu amaçla 'Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ)' (Juvenil artrit yaşam kalitesi anketi)

kullanıldı. Hesaplanan puan 1-7 arasında değişebilir ve yüksek skorlar düşük hayat kalitesini gösterir (12).

Aktif eklem, tedavi öncesi ve izlemi sırasında aynı deneyimli kişi tarafından gri-skala ultrasonografi ile değerlendirildi. Eklemde efüzyon, sinoviyal kalınlaşma ve tendinit gibi inflamasyon bulguları kaydedildi.

Altı aylık tedavi sonrasında aynı hastalardan tüm bu değerlendirmeler tekrar yapıldı, sitokin düzeyleri yeniden çalışıldı. Altı aylık süre boyunca hastaların rutin kontrolleri, tedavi değişimleri ve klinik izlemleri not edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde Windows için SPSS (Statistical Package for Social Science) 16 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; devamlılık gösteren normal dağılımı olmayan değişkenlerde (TNF- α , İL-1 β , İL-6) ortanca, normal dağılım gösteren değişkenlerde ise ortalama \pm standart sapma (SS) olarak belirtildi. İki gruptaki değişkenlerin karşılaştırılmasında; parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Mann-Whitney U testi, parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde ise Student t testi ve ki-kare (χ^2) testi uygulandı. P değeri 0.05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 7.36 \pm 5.2 (1.5-15.9) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 8.25 \pm 4.94 (2.5-16) (p= 0.705) yılı. On üç hastanın 9 (%69.2)'u kız, 4 (%30.8)'ü erkekti. Kontrol grubunda 6 kız (%75) ve 2 erkek (%25) vardı. Hastaların ilk

şikâyetlerinin başlaması ile başvurularına kadar geçen süre ortalaması 8.76 aydı (2-36 ay). Bir hastada anti nükleer antikor (ANA) pozitif, bir hastada romatoid faktör (RF) pozitif. Hiçbir hastada başvuru ve takiplerde üveit gelişmedi. Hastaların aktif dönemlerinde bakılan beyaz küre, EÇH, CRP ortalaması inaktif dönemdekiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo I). Aktif dönem, inaktif dönem ve kontrol gruplarının İL-6, İL-1 β ve TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo II). Hastaların ilk başvurularındaki JADAS-27 skorları ile inaktif dönemdeki JADAS-27 skorları karşılaştırıldığında inaktif dönemde skorda anlamlı azalma olduğu saptandı (p=0.02) (Tablo I). JADAS-27 skoru 10'un üzerinde olan hastalarla (orta ve ağır aktif) ve 10 ve altında olan (remisyon-hafif) hastaların sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında; hastalık aktivitesi 10'un üzerinde olan hastalarda İL-1 β ortanca değerinde anlamlı yükseklik saptanırken (p=0.006), İL-6 ve TNF- α düzeylerinde fark saptanmadı (Tablo III). Hastalık aktivitesi JAQQ puanları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo I).

Hastaların tedavilerinde 4 hastaya (%30.8) nonsteroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİİ), 5 hastaya eklem içi steroid enjeksiyonu ve NSAİİ, 2 hastaya NSAİİ, eklem içi steroid enjeksiyonu ve metotreksat, 2 hastaya ise NSAİİ ve metotreksat tedavisi başlandı. Hastaların ilk başvurusunda; bir hastada hafif, 5 hastada orta düzeyde, 3 hastada ise şiddetli düzeyde sinoviyal hipertrofi vardı. Hastaların 13'ünde eklem içinde efüzyon, birinde erozyon saptandı. İnaktif dönemde bakılan eklem ultrasonografilerinde; sadece 4 hastada az miktarda sinoviyal hipertrofi saptanırken bir hastada mevcut olan erozyon devam ediyordu.

Tablo I: Aktif dönem ve inaktif dönemdeki laboratuvar parametreleri ve ölçekleme sonuçlarının karşılaştırılması.

	Aktif dönem	İnaktif dönem	p
EÇH (mm/saat)	21.0 \pm 16.2 (4-57)	8.92 \pm 4.0 (4-18)	0.327
CRP (mg/dl)	0.65 \pm 0.74 (0.1-2.44)	0.37 \pm 0.2 (0.1-1)	0.271
Hemoglobin (g/dl)	12.44 \pm 1.22 (10.6-15.3)	12.43 \pm 1.41 (10.6-15.8)	0.721
Beyaz küre (/mm ³)	9761 \pm 2396 (7900-15900)	8730 \pm 1730 (6400-12200)	0.142
JADAS-27 (0-57)	13.8 \pm 5.88 (4-24)	5.07 \pm 4.46 (0-13)	0.002
JAQQ	2.84 \pm 1.37 (0.96-6)	2.48 \pm 1.46 (1.08-6.59)	0.382

EÇH: Eritrosit çökme hızı, **CRP:** C reaktif protein, **JADAS:** Juvenile Arthritis Disease Activity Score, **JAQQ:** Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire

Tablo II: Aktif, inaktif dönem ve kontrol grubunun sitokin sonuçlarının karşılaştırılması.

	Aktif dönem	İnaktif dönem	Kontrol	p		
				Aktif inaktif	Aktif kontrol	İnaktif kontrol
İL-6 (pg/ml)	210 \pm 69.89 (140-340)	180 \pm 162 (140-700)	186.2 \pm 36.6 (150-250)	0.929	0.202	0.799
İL-1 β (pg/ml)	310 \pm 134.5 (200-750)	300 \pm 168.9 (200-810)	357 \pm 300.5 (72-920)	0.506	0.659	0.547
TNF- α (pg/ml)	740 \pm 252.85 (140-800)	560 \pm 196.05 (140-830)	447 \pm 149 (180-640)	0.505	0.095	0.327

İL-1 β : İnterlökin-1 β , **İL-6:** İnterlökin-6, **TNF- α :** Tümör nekrozitan faktör α .

Tablo III: JADAS-27 puanı ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması.

	JADAS-27 >10	JADAS-27 ≤ 10	p
IL-1β (pg/ml) (ortanca)	79.5	11.5	0.006
TNF-α (pg/ml) (ortanca)	55	36	0.260
IL-6 (pg/ml) (ortanca)	62	29	0.940

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score, **İL-1β:** İnterlökin-1β, **İL-6:** İnterlökin-6, **TNF-α:** Tümör nekrozitan faktör α.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile oligoartiküler JİA hastalarında aktif ve inaktif hastalık dönemlerindeki sitokin (İL-1β, TNF-α ve İL-6) düzeyleri ve hastalık aktivite parametreleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların hem aktif hem de inaktif dönemlerinde İL-1β düzeyleri çalışıldı. Aktif dönemde yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalık aktiviteleri orta ve ağır olan hastalarda İL-1β değerinde anlamlı olarak yükseklik saptandı. İL-1 ve İL-1β aktivitesi ilk kez Prieur ve ark. tarafından çalışılmış ve sistemik JİA hastalarında yüksek saptanmıştır (13). Yılmaz ve ark.nın (8) çalışmasında da aktif dönemdeki sistemik ve poliartiküler JİA hastalarında İL-1 seviyelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmış, hastalık aktivitesi ile İL-1β düzeyi arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Benzer şekilde Mangee ve ark.nın çalışmasında da sadece sistemik JİA hastalarında yüksek seviyede İL-1β seviyesi saptanmıştır (5). Bir başka çalışmada ise İL-1β düzeyi ile etkilenen eklem sayısı arasında özellikle poliartiküler tutulumda anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Bunlardan farklı olarak bazı çalışmalarda ise JİA hastalarında kontrol grupları ile benzer seviyelerde İL-1 düzeyi saptanmıştır (15,16). Yine bir başka çalışmada da tüm alt gruplarda aktif ve inaktif dönemde ölçülen İL-1β seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır (6). Çalışmamıza benzer şekilde Spirchez ve ark. (3) oligoartiküler JİA gruplarında kontrol grubuna benzer İL-1 seviyeleri bulmuşlardır. Tüm bu çalışmalarda ortak olarak JİA'da başta sistemik ve poliartiküler alt tiplerde olmak üzere yüksek İL-1 seviyesi saptandığı ve patogeneizde bu sitokinin önemli bir rol aldığı sonucu çıkarılmıştır.

Çalışmamızda hastaların tanı anında bakılan TNF-α ve İL-6 seviyelerinde kontrol grubu ve inaktif dönem ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine hastalarımızın hastalık aktivite skorları ile bu sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yılmaz ve ark.nın (8) çalışmasında aktif dönemlerindeki sistemik JİA ve poliartiküler JİA hastalarının İL-6 düzeyleri hem oligoartiküler hastalardan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmış ve hastaların İL-6 seviyeleri klinik düzelme ile birlikte azalmıştır. Spirchez ve ark.nın (3) 2012 yılında yaptığı bir çalışmada aktif hastalık dönemlerinde sistemik ve poliartiküler JİA alt tiplerinde serum İL-6 seviyelerini oligoartiküler JİA'ya göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Madson ve ark.(17) ile De Benedetti ve ark.nın

(18) yaptığı çalışmalarda ise oligoartiküler JİA hastalarında da yüksek İL-6 seviyeleri saptanmıştır (16). Ancak JİA'da hastalık aktivitesi ve alt türü ile İL-6 düzeyi arasında anlamlı fark ve ilişki bulunmamış yayınlar da vardır (5,19). Literatür bilgileri göz önüne alındığında İL-6'nın başta sistemik JİA olmak üzere JİA etiyopatogenezinde önemli olduğu sonucu çıkarılabilir. Spirchez ve ark. (3) hastalarından dört tanesinin sinoviyal sıvılarında da İL-6 seviyeleri çalışmış ve hastalık alt tipinden bağımsız olarak plazma seviyelerine göre artmış İL-6 seviyesi saptamışlardır. Yazarlar özellikle İL-6'nın diğer sitokinlerden farklı olarak inflamasyonun olduğu doku ve eklemlerden salgılanması üzerinde durmuşlar ve sinoviyal sıvı İL-6 seviyelerinin hastalık aktivasyonu ve eklem harabiyetini serum seviyelerine göre daha iyi gösterebileceğini belirtmişlerdir (3).

Literatürde İL-1 ve İL-6'da olduğu gibi TNF-α düzeyleri ile ilgili olarak da farklı sonuçlar saptanmıştır. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde aktif dönemdeki oligoartiküler JİA hastalarında anlamlı düzeyde artmış TNF-α düzeyi saptanmamış ve yine hastalık aktivitesi ile arasında pozitif korelasyon bulunmamış yayınlar vardır (5-7,17). Gattorno ve ark.nın (20) yaptığı çalışmada TNF reseptörlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmış ve TNF'nin JİA patogenezinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yine El Gazzar ve ark.nın(16) çalışmasında hem TNF-α düzeyleri hem de TNF-α-308 A/G gen polimorfizminin JİA ve JİA aktivitesi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (21). Diğer bir çalışmada 22 oligoartiküler JİA hastasının serum TNF-α seviyeleri tedavi öncesi, tedavinin 6. ayı ve 1. yılında değerlendirilmiş; tanı dönemindeki TNF-α düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanırken, hastaların aktif ve inaktif dönemleri arasında ve inaktif dönem ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yazarlar çalışmamıza benzer şekilde TNF-α'nın oligoartiküler JİA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek açısından uygun bir parametre olmadığı sonucuna varmışlardır (7).

Hastaların ilk başvurularındaki JADAS-27 skorları ile inaktif dönemdeki JADAS-27 skorları karşılaştırıldığında anlamlı olarak inaktif dönemde skorda azalma olduğu saptandı. Hastalık fonksiyon değerlendirilmesinde JAQQ puanları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine JADAS-27 skoruna göre orta ve ağır aktif olan hastaların İL-1β seviyelerinde anlamlı yükseklik saptandı. Funk ve ark.nın (16) yaptığı çalışmada benzer şekilde tüm JİA alt gruplarında JADAS-70 skorları tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldığında tedavi sonrasında anlamlı düşüklük

saptanmıştır. Ancak bu hastalarda grubumuzdan farklı olarak özellikle IL-6 seviyesi ile JADAS skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (16). Yine Spirchez ve ark.nın (3) yaptığı yayında tüm hasta gruplarında sitokin düzeyleri ile JADAS-27 skoru karşılaştırılmış ve çalışmamızdan farklı şekilde JADAS-27 skoru 10 ve üstü olan hastalarda sadece IL-6 seviyesi ile anlamlı bir ilişki kaydedilmiştir. Bir başka çalışmada ise sadece TNF- α düzeyleri çalışılmış ve JADAS-27 skoru ile arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (21). Ancak tüm bu yayınların çalışmamızdan farklı olan ortak yönü tüm JIA alt gruplarını dahil etmiş olmalarıdır. Yirmi oligoartiküler JIA hastasının değerlendirildiği bir başka yayında ise hastalık aktivite skorları ile TNF- α arasında çalışmamıza benzer şekilde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu hasta grubunda fonksiyonel değerlendirme için CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire-Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi) kullanılmış ve hastaların aktif ve inaktif dönemlerinde bakıldığında hasta grubumuza benzer şekilde fonksiyonel skorlamada farklılık saptanmamıştır. Yazarlar, yayınımıza benzer şekilde, hastaların oligoartiküler alt tipte olması nedeniyle anlamlı bir farklılık görülmemiş olabileceği üzerinde durmuşlardır (7). El Gazzar ve ark.nın (21) yaptığı çalışmada ise CHAQ skorları ile hastalık aktivite dönemi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ancak bu yayında da tüm JIA alt tipleri çalışmaya dahil edilmiştir (21).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi ve en önemlisi hasta sayısının yetersiz olmasıdır. Aynı zamanda sadece oligoartiküler JIA hastaları alındığından diğer alt gruplar ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Juvenil idiyopatik artrit hastalarında aktif hastalık döneminde serum ve sinoviyal sıvıda sitokin düzeylerinde artış olabilir. Ancak bu hem JIA alt tiplerine hem de inflamasyonun yoğun olduğu dokuya göre farklılaşabilir. Sitokin seviyesindeki değişiklikler sadece JIA'ya özgül olmayıp farklı kronik hastalıklar ve inflamatuvar süreçlerde de yükseklik ya da farklılıklar gösterebilmektedir. Yine bazı sitokinlerin nöroendokrin sistem kontrolü altında olduğu ve diurnal ritme göre değişiklik gösterebileceği de akılda tutulmalıdır (22).

Sonuç olarak; JIA'nın doğası ve geniş bir klinik yelpazeye sahip olması nedeni ile tanı, takip ve hastalık aktivasyonlarının değerlendirilmesi aşamalarında klinisyenlerin kullanabileceği testler ve izlem belirteçleri yetersiz kalabilmektedir. Sonuçlarımız ve literatür ışığında bakıldığında; oligoartiküler JIA hastalarında sitokin düzeylerinin tanı, izlem ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği kısıtlıdır.

Teşekkür

İnterlökin-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin çalışılmasında emeği geçen kimyager Özlem İşgüzar'a ve biyolog Cihan Karadeniz'e katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

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. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR (2016) Juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB et al (eds) Textbook of pediatric rheumatology, 7th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 188–204.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007;369:767-78.
3. Spîrchez M, Samaşca G, Iancu M, Bolba C, Miu N. Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients. Clin Lab 2012;58:253-60.
4. Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol 1995;34:454-60.
5. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. Arthritis Rheum. 1995;38:211-20.
6. Ou LS, See LC, Wu CJ, Kao CC, Lin YL, Huang JL. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 2002;21:52-6.
7. Kaminiarczyk-Pyzalka D, Adamczak K, Mikos H, Klimecka I, Moczko J, Niedziela M. Serum TNF- α levels and indicators of disease activity in children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (oJIA) in the first year of the disease. Clin Lab 2014;60:799-807.
8. Yılmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingöl G, Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2001;20:30-5.
9. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol 2009;5:616-26.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.
11. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:23.
12. Amine B, Rostom S, Benbouazza K, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Health Related quality of life survey about children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int 2009;29:275-9.
13. Prieur AM, Kaufmann MT, Griscelli C, Dayer JM. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. Lancet 1987;2:1240-2.

14. Alarcon-Riquelme ME, Vazquez-Mellado J, Gomez-Cordillo M, Alcocer-Varela J, Burgos-Vargas R, Alarco n-Segovia D. Immuregulatory defects in juvenile rheumatoid arthritis: Comparison between patients with systemic or polyarticular forms. *J Rheumatol* 1988;15:1547-50.
15. Sandborg CI, Berman MA, Andrews BS, Mirick GR, Friou GJ. Increased production of an interleukin-1 inhibitor with fibroblast stimulation activity by mononuclear cells from patients with scleroderma. *Clin Exp Immunol* 1986;66:321-9.
16. Funk RS, Chan MA, Becker ML. Cytokine Biomarkers of Disease Activity and Therapeutic Response after Initiating Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pharmacotherapy* 2017;37:700-711.
17. Madson KL, Moore TL, Lawrence JM, 3rd, Osborn TG. Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1994;12:2359-63.
18. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, Viola S, Albani S, Martini A. Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;5:493-8.
19. Lepore L, Pennesi M, Saletta S, Perticarari S, Presani G, Prodan M. Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;5:561-5.
20. Gattorno M, Picco P, Buoncompagni A, Stalla F, Facchetti P, Sormani MP, et al. Serum p55 and p75 tumor necrosis factor receptors as markers of disease activity in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:243-7.
21. El Gazzar II, Fathy HM, Gheita TA, Nour El-Din AM, Rasheed EA, Bassyouni RH, et al. Tumor necrosis factor- α -308 A/G gene polymorphism in children with juvenile idiopathic arthritis: relation to disease activity, damage, and functional status. *Clin Rheumatol* 2017;36:1757-63.
22. Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:452-7.

Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and co-existing liver diseases

Obez Çocuklarda Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Eşlik Eden Diğer Karaciğer Hastalıkları

• Ceyda TUNA KIRSACLIOGLU¹, • Aslıhan SANRI², • Gulin HIZAL¹, • Esra KARAKUS³

¹ Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Ankara Child Health Diseases, Haematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Pediatrics, Ankara Child Health Diseases, Haematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Department of Pathology, Ankara Child Health Diseases, Haematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.



ABSTRACT

Objective: The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children increased parallel to the increment of childhood obesity. Also, NAFLD may be the presenting feature of different liver diseases in non-obese children. We aimed to determine whether there were co-existing liver diseases in overweight and obese children with NAFLD.

Material and Methods: Pediatric gastroenterology outpatient clinic records of obese and overweight patients, aged between 5-18 years, were retrospectively reviewed. Seventy patients who had liver steatosis on ultrasonography, and alanine aminotransferase (ALT) levels were higher than 1.5 times the upper limit of normal were recruited to the study. The demographic findings, laboratory tests for infectious, metabolic, and autoimmune causes, abdominal ultrasonography and liver biopsy findings of patients were recorded.

Results: At presentation, 94.2% of the patients (n: 66) had mild transaminase elevation. All patients were negative for viral hepatitis, anti-tissue transglutaminase immunoglobulin (Ig) A, anti-liver-kidney-microsome type 1 and anti-smooth muscle antibody. They had normal erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), ceruloplasmin, and total IgG levels. Only one patient with low alpha-1 antitrypsin levels had heterozygotes of the PiMZ phenotype. Three (4.3%) patients had antinuclear antibody (ANA) positivity. 44.7% of patients were given ursodeoxycholic acid treatment. On follow-up, normalization of ALT was achieved in 31 (44.2%) patients at mean 6.1±4.6 (2-19) months, but no relation was found between normalization and ursodeoxycholic acid treatment. A patient with ANA positivity had increased ALT, ESR, CRP, IgG levels and ANA titers on follow-up, and she was diagnosed with autoimmune hepatitis with the support of liver biopsy. Under prednisolone and azathioprine treatment, ESR and IgG levels were normalized, ALT and ANA titers decreased.

Conclusion: Other causes of chronic hepatitis should be screened in obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and the development of autoimmune hepatitis should be kept in mind in the presence of ANA.

Key Words: Autoimmunity, Child, Non-alcoholic fatty liver disease, Obesity

ÖZ

Amaç: Çocuklarda obezitede artışa paralel olarak alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (AOYKH) da giderek artmaktadır. Ancak obez olmayan çocuklarda, farklı karaciğer hastalıklarında da karaciğer yağlanması görülebilir. Bu çalışmada aşırı kilolu ve obez çocuklarda, AOYKH'ye eşlik edebilecek diğer karaciğer hastalıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Polikliniğimizde aşırı kilo ya da obezite ile izlenen, 5-18 yaş aralığındaki hastaların dosyaları geriye dönük tarandı. Ultrasonografide karaciğerde yağlanma ve normalin üst sınırından en az 1.5 kat kadar alanin transaminaz (ALT) yüksekliği olan 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, enfeksiyöz, metabolik ve otoimmun nedenler için yapılan laboratuvar testleri, abdominal ultrasonografi ve karaciğer biyopsi bulguları kaydedildi.

Bulgular: Tanıda olguların %94.2'ünde (66 olgu) hafif transaminaz yüksekliği vardı. Tanıda viral hepatit tarama, anti-doku transglutaminaz immunglobulin (Ig) A, anti-liver-kidney-mikrozomal-1 ve anti-düz kas antikor negatifdi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), total Ig G, seruloplazmin düzeyleri normaldi. Bir olguda alfa-1 antitripsin düzeyi düşüktü ve PiMZ fenotipi saptandı. Üç (%4.3) olguda antinükleer antikor (ANA) pozitifliği saptandı.

Olguların %44.7'sine ursodeoksikolik asit verildi. İzlemede 31 (%44,2) olguda ortalama 6.1 ± 4.6 (2-19) ayda ALT normalleşme görüldü ancak ursodeoksikolik asit tedavisi ile ilişkisi saptanmadı. Tanıda ANA pozitif olan bir olguya izlemede ALT ve ANA titre düzeyi artması, eşlik eden IgG, ESH ve CRP yükselmesi nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılarak otoimmün hepatit (OİH) tanısı konuldu, prednizolon ve azatiopürin tedavisi ile ALT düzeyinde ve ANA titresinde gerileme, ESR ve IgG'de normalleşme saptandı.

Sonuç: Obezite ile ilişkili alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında diğer kronik hepatit nedenleri taranmalı, ANA pozitifliğinde OİH gelişebileceği akıld tutulmalıdır

Anahtar Sözcükler: Otoimmün hepatit, Çocukluk çağı, Yağlı karaciğer hastalığı, Obezite

OBJECTIVE

Obesity is thought to be the main risk factor for pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nearly 38%-80% of overweight/obese children have NAFLD (1,2). Though most of the children with NAFLD have a benign simple fatty liver disease, it may progress to cirrhosis (2,3). Recently, North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition recommended the evaluation of children of obese/overweight children for other causes of chronic hepatitis if alanine aminotransferase (ALT) levels elevated >3 upper limits of normal (ULN) (4) In non-obese children NAFLD may be due to other causes of chronic hepatitis such as chronic hepatitis C, alpha-1 antitrypsin deficiency, Wilson's disease, autoimmune hepatitis (4,5).

We aimed to determine the co-existing liver diseases in overweight and obese children with NAFLD.

MATERIAL and METHODS

In this retrospective study, we reviewed the medical records of overweight and obese children, admitted or referred to our pediatric gastroenterology outpatient clinic from January 2010 to December 2013. Seventy patients who had liver steatosis on ultrasonography and ALT levels were higher than 1.5 times the ULN were recruited to the study.

The demographic information, laboratory and abdominal ultrasonography and liver biopsy findings, treatment, and ALT levels on follow-up were recorded.

We calculated body mass index (BMI) as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). According to age and gender charts of BMI from the World Health Organization (WHO), a BMI in the $\geq 85^{\text{th}}$ to $< 95^{\text{th}}$ percentile is considered overweight, and a BMI in the $\geq 95^{\text{th}}$ percentile is considered obese (4).

Aspartate aminotransferase (AST), ALT, gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total and direct bilirubin, creatine kinase, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), lipid profile, serologic markers for hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Human immune deficiency virus (HIV), alpha-1 antitrypsin and ceruloplasmin levels, urinary copper excretion,

total immunoglobulin (Ig) A, tissue transglutaminase IgA, total IgG, ANA, anti-liver-kidney microsome type 1 antibody (LKM-1), anti-smooth muscle antibody (ASMA) were recorded. The patients were followed-up in 1-3 months period for ALT levels. Normal ranges of ALT and AST were 0-33 IU/L in our laboratory reference. All patients were given a diet and exercise programme.

The exclusion criteria were as the following; patients who had a previously known liver or muscle disease, patients with a single measurement of transaminase level, accompanied hyperbilirubinemia and patients who weren't screened for Wilson's disease, celiac disease, alpha-1 antitrypsin, viral causes, and autoimmunity.

According to the increment of transaminase levels, mild ($< 5x$ ULN), moderate (5-10x ULN), and severe ($> 10x$ ULN) hypertransaminasemia were defined.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software 17.0. Results are presented as means \pm SDs with descriptive statistics. The Student's unpaired t-test and Mann Whitney -U test was used as appropriate. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Of the 70 patients, 49 (70%) were males. The mean age was 11.8 ± 3.8 years. Sixty-seven (95.7%) patients were obese and 3 (4.3%) patients were overweight.

Three patients had a concomitant disease and medication. One patient was taking Na valproate for the epileptic disorder, the others were given in Table I. None of the patients had taking herbal medicine, recent infectious disease, blood transfusion, contact to a person with jaundice, tooth extraction. Of the patients, 15 had consanguinity between their parents.

At presentation, the mean value of ALT [93.4 ± 23.7 (50-415) IU/l] was higher than AST [61.6 ± 12.6 (27-227) IU/l] but it was not statistically significant. Most of the patients (n: 66, 94.2%) had mild transaminase elevation.

Serologic markers for HAV, HBV, HCV, CMV, EBV, HIV, tissue transglutaminase IgA were negative, total Ig A, ceruloplasmin, creatine kinase levels, fasting glucose levels, thyroid function tests were in normal ranges in all patients. Urinary copper excretion was insignificant in 15/15 patients.

Table I: The characteristics of patients with anti-nuclear antibody positivity at presentation.

Gender	Patient 1 Female	Patient 2 Female	Patient 3 Female
Age (years)	10	8.5	16
Body mass index (kg/m ²)	27.2 (>97%)	20.1 (95%)	40 (>97%)
Accompanying disease	Hashimoto thyroiditis, insulin resistance	-	Bardett-Biedel syndrome, diabetes mellitus type 2
Medication	L-thyroxine, metformin	-	Metformin
Abdominal ultrasonography	Grade 1-2 hepatosteatosi, mild hepatomegaly	Grade 2 hepatosteatosi	Grade 2-3 hepatosteatosi, hepatomegaly.
Alanine transferase (Normal ranges:0-33 IU/L)	52	60	117
Aspartate transferase (Normal ranges:0-33 IU/L)	32	48	73
Lipid profile	Normal	Normal	Normal
Anti-nuclear antibody	1/100 (+)	1/100 (+)	1/1000 (+)

Table II: The characteristics of patients with anti-nuclear antibody positivity at time of biopsy, and follow up.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Time of biopsy after presentation (months)	6	16	12
Alanine transferase (Normal range: 0-33 IU/l)	53	108	157
Aspartate transferase (Normal range: 0-33 IU/l)	69	38	191
Immunglobuline G (Normal range: 910- 1884 mg/dl)	1170	1140	1980
Erythrocyte sedimentation rate (0-20 mm/hour)	19	12	57
C-reactive protein (0-0.5 mg/dl)	0.3	0.1	1.5
Anti nuclear antibody	1/100 (+)	1/100 (+)	1/1000 (+)
Non-alcoholic steatohepatitis score	5/8	5/8	7/8
Fibrosis score	¼	0-1/4	2/4
Revised International Autoimmune Hepatitis (AIH) Group Score	6	4	18
Definite diagnosis	Obesity related	Obesity related	Obesity+AIH type 1
Follow-up period (months)	22	30	21

Total cholesterol levels were >200 mg/dl in 9 children and triglyceride levels were >150 mg/dl in 15 children, LDL levels were >150 mg/dl in 2 patients, HDL levels were <40 mg/dl in 9 patients.

Alpha-1 antitrypsin deficiency was found only in 1 (1.4%) patient and he was diagnosed heterozygotes of the PiMZ phenotype.

At presentation, all patients were negative for LKM-1 and ASMA, only 3 (4.3%) patients had ANA positivity. They all had normal ESR, CRP, and IgG levels at presentation. The demographic characteristics of the 3 patients with ANA positivity were given in Table I.

Abdominal ultrasonography revealed hepatomegaly in 76.3%,

splenomegaly in 10.5% and sludge in gallbladder in 5.2% of the patients.

Ursodeoxycholic acid treatment was given to 44.7% of the patients. On follow-up, none of the patients had weight control, but normalization of transaminases was achieved in 31 (44.2%) patients at mean 6.1±4.6 (2-19) months. The normalization of ALT wasn't related to ALT levels at presentation and ursodeoxycholic acid treatment ($p>0.05$, $p>0.05$ respectively).

Only 3 patients had a liver biopsy due to the persistence of ANA positivity and hypertransaminasemia. The timing of biopsy, ALT, AST, IgG, ESR, CRP levels, ANA titers and the follow-up period of the patients were given in Table II.

Liver biopsy revealed macrovesicular dominant mixed type steatosis in patient 1 and 2. The liver copper content was negative in both and there was no increment in ESR, IgG and CRP levels at the time of biopsy and on follow-up. Even they didn't lose weight, transaminase levels became normal and ANA was undetectable on follow-up (Table II).

At the time of biopsy, only the 3rd patient had elevated IgG, ESR, CRP levels and high titer ANA (Table II). The liver biopsy revealed macrovesicular dominant mixed type steatosis, mild-moderate dilation of portal areas, mononuclear lymphocyte inflammation and multifocal portal parenchymal limiting plate irregularity, mild increased fibrous tissue and rare plasma cell infiltration in portal areas. The liver copper content was negative. She diagnosed AIH type 1, treated with prednisolone (40 mg/day) and azathioprine (100 mg/day). At the first month of the treatment, her laboratory findings revealed ALT 81 IU/L, AST 36 IU/L, ESR 32 mm/hour, CRP (-) and IgG as 1350 mg/dl. At the 6th month of treatment, transaminases were in normal ranges. During the subsequent 21 months, she remained morbid obese, ALT and AST levels were generally lower than 1.5xULN and ESR, CRP and IgG levels were within normal ranges, ANA titers decreased gradually.

DISCUSSION

Non-alcoholic fatty liver disease becomes the most common cause of chronic hepatitis due to the increasing prevalence of obesity. It may progress to liver cirrhosis in adult age and it is frequently associated with metabolic syndrome, an obesity-related disorder. In non-obese children, NAFLD may be related to chronic viral hepatitis, metabolic disease, Wilson's disease, autoimmune disease, and drugs. Also, it is well known that all these diseases may progress to cirrhosis (5). Perhaps an accompanying undiagnosed liver disease may contribute to cirrhosis development in NAFLD patients.

In our study, we aimed to determine whether there was a co-existing liver disease in obese and overweight children with NAFLD. We demonstrated one patient had heterozygote PiMZ phenotype, 3 patients had ANA positivity but only one of them diagnosed AIH.

It was previously reported that PiMZ heterozygous phenotype was related to liver enzyme abnormalities mainly in the first 6 months of life (6). In an adult study, the PiMZ phenotype was found an independent risk factor for the development of liver cirrhosis beyond the main causes such as chronic viral hepatitis (7). In our study, screening for alpha-1 antitrypsin deficiency revealed low levels in one patient with PiMZ heterozygous phenotyped which may be a risk factor for NAFLD related liver fibrosis in adult life.

In adults with NAFLD, antinuclear antibodies (ANA) are occasionally detected, but the significance of ANA remains

controversial (8-13). The prevalence of ANA in NAFLD is reported to be 12 - 46%, higher than the general population (1,8-13), predominately in females (9,12,14). Loria P. et al. (8) suggested that ANA positivity was an accompanying feature of insulin resistance, not an index of primary autoimmune disease. Host's dietary triglycerides enhance adipose tissue or monocyte production of proinflammatory cytokines (such as tumour necrosis factor alpha and interleukin-6) might promote liver injury, and/or trigger the production of autoantibodies such as ANA in steatohepatitis (8,15). On the other hand, ANA is one of the characteristic parameters in AIH. Liver biopsy is required to rule out AIH in most NAFLD patients with positive ANA because AIH scoring system was found to be insufficient without liver biopsy in adults (11,13,14,16). In different studies, 0.5-8% of NAFLD patients with positive autoantibodies was diagnosed with definite AIH after liver biopsy (9,10). In our study, ANA positivity was 4.3%, and of the children with NAFLD, AIH diagnosed in 1.4%.

Liver histology is rarely used to diagnose NAFLD in children, blood tests and ultrasonography are used as screening tools (1). But liver biopsy should be performed to diagnose AIH (5). Due to both follow-up and treatment of NAFLD and AIH differs significantly, the timing of liver biopsy is important in children with NAFLD and ANA positivity.

We performed liver biopsy in 3 overweight/obese girls with NAFLD and ANA positivity on follow-up. Despite all of them had normal serum IgG and ESR levels at presentation, the 3rd patient with high ANA titers at presentation, had an increment in IgG, CRP and ESR levels on the 12th month of follow-up. She diagnosed AIH with the support of liver biopsy, and a significant laboratory improvement was seen under corticosteroid treatment. This good response strengthened the diagnosis of AIH. So IgG and ESR levels might be helpful to screen AIH, in children with ANA positive NAFLD. Similarly, limited number of adult patients with NAFLD, type 2 diabetes mellitus and AIH were reported the effect of corticosteroid treatment and the importance of IgG and ANA titer follow-up (17,18). While thinking of the side effects of prednisolone treatment, no serious adverse event was seen in our patient despite her severe comorbidities.

The association of ANA positivity and histopathological findings of steatohepatitis is also controversial. A significant relation between ANA positivity and high fibrotic stage and necroinflammatory grade was demonstrated in some studies (9,11), while others found no relation (8,10,12,14). In our study, 3rd case who was diagnosed AIH with high ANA titers had higher fibrotic stage in liver biopsy compared to others.

Another important issue in children with NAFLD is screening the immunization status for hepatitis A and B. It is strongly recommended if no prior vaccination was received (4).

The main limitations of the study are being a retrospective study, and not following the patients with NAFLD for autoantibodies on follow up.

CONCLUSION

Especially the obese/overweight children who had NAFLD should be screened for other causes of chronic hepatitis and the development of autoimmune hepatitis should be kept in mind in the presence of ANA:

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

- Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 131-9.
- Middleton JP, Wiener RC, Barnes BH, Gurka MJ, DeBoer MD. Clinical features of pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a need for increased awareness and a consensus for screening. *Clin Pediatr (Phila)* 2014; 53: 1318-25.
- Sharma A, Freese DK, Chandan V, Zarroug AE, Swain JM, Kumar S. Hepatic cirrhosis secondary to nonalcoholic fatty liver disease in a 12-year-old girl with morbid obesity. *Clin Pediatr (Phila)* 2014; 53: 86-8.
- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 319-34.
- Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis* 2018;38:1-13.
- Pittschliel K. Liver involvement in alpha1-antitrypsin-deficient phenotypes PiSZ and PiMZ. *Acta Pædiatr* 2002; 91: 239-40.
- Gorska K, Korczynski P, Struniawski R, Krenke R, Oldakowska-Jedynak U, Grabczak EM et al. Heterozygous alpha-1 antitrypsin deficiency in liver transplant candidates. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 14-20.
- Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, Carulli L, Verrone AM et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2173-81.
- Niwa H, Sasaki M, Haratake J, Kasai T, Katayanagi K, Kurumaya H, Masuda S et al. Clinicopathological significance of antinuclear antibodies in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; 37: 923-31.
- Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int* 2012; 6: 379-85.
- Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316-20.
- Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, Jensen DM, Jakate S. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:801-4.
- Ravi S, Shoreibah M, Raff E, Bloomer J, Kakati D, Rasheed K et al. Autoimmune Markers Do Not Impact Clinical Presentation or Natural History of Steatohepatitis-Related Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3788-93.
- Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, Tani M, Tokushige K, Shiratori K. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol* 2005; 40: 1130-8.
- Tsuneyama K, Baba H, Kikuchi K, Nishida T, Nomoto K, Hayashi S et al. Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 143-8.
- Weiler-Normann C, Lohse A.W. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis: further reason for teeth GNASHing? *Dig Dis Sci* 2016; 61; 2462-4.
- Komura T, Ohta H, Seike T, Shimizu Y, Nakai R, Omura H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in a patient with non-alcoholic steatohepatitis overlapping autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2018;57:807-12.
- Fukuda S, Komori A, Itoh M, Mihara Y, Hashimoto S, Bae SK, et al. Histological remission during corticosteroid therapy of overlapping nonalcoholic steatohepatitis and autoimmune hepatitis: Case report and literature review. *Case Rep Gastroenterol* 2011;5:553-7.

Incidence of and Risk Factors For Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in a Level III Neonatal Intensive Care Unit

Üçüncü Basamak Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri

• Ferit KULALI, • Ahmet Yağmur BAŞ, • Sara EROL, • Hüsniye YÜCEL, • Deniz YAPRAK, • İter ARİFOĞLU, • Nihal DEMİREL

Division of Neonatology, Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections are significant causes of morbidity and mortality for the patients in the neonatal intensive care unit (NICU). The identification of risk factors that lead up to the development of MRSA infections is of utmost importance in terms of preventing infections. In this study, we aimed to determine the risk factors of MRSA infections.

Material and Methods: This retrospective study was conducted in a tertiary NICU between 1 st January 2011 and 31 st December 2015. All patients with *S. aureus* isolated in the blood cultures were included. According to the antibiogram pattern, the patients were separated into two groups: MRSA and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Results: Of the 9864 patients admitted to the NICU, 54 had *S. aureus* infection. *S. aureus* infections were more frequent in infants under 1500 g (2.27%) than in infants of 1500 grams and above (0.23%) [OR=10.149, CI: 5.790-17.790, p<0.001]. Forty-three (79.6%) of cases with having *S. aureus* were MSSA and 11 (20.4%) cases were MRSA. Although, MRSA infections were more frequent in infants under 1500 grams, there was no statistically significant association between MRSA and birth weight [OR=1.580, CI: 0.366-6.831, p=0.728]. We found that birth weight, gestational age, sex, SNAPPE score, therapeutic procedures (central venous catheter, total parenteral nutrition, assisted ventilation) and prenatal or empirical antibiotic treatment did not make a significant difference in terms of methicillin resistance.

Conclusion: Very low birth weight is the most important risk factor for *S. aureus* infections in the NICU.

Key Words: Anti-bacterial agents, Central venous catheters, Methicillin resistance, NICU, Very low birth weight

ÖZ

Amaç: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenen hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. MRSA enfeksiyonlarının gelişimine zemin hazırlayan risk faktörlerinin belirlenmesi, enfeksiyonların önlenmesi açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada, MRSA enfeksiyonları için risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma, 1 Ocak 2011 – 31 Aralık 2015 arasında üçüncü basamak bir YYBÜ'de yapıldı. Çalışmaya, kan kültürlerinde *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) izole edilen tüm hastalar alındı. Antibiogram sonucuna göre hastalar iki gruba ayrıldı: MRSA ve metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA). Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları dokümanite edildi.

Bulgular: Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'ne kabul edilen 9864 hastanın 54'ünde *S. aureus* enfeksiyonu saptandı. *S. aureus* enfeksiyonları, 1500 gr altındaki hastalarda (1542 hastanın 35'i), 1500 ve üzerindeki hastalara (8322 hastanın 19'u) göre daha sık görülmekteydi [p<0.001 IRR=9.94 CI=(5.69 - 17.39)]. Olguların % 79.6'sında (54 hastadan 43'ünde) MSSA, % 20.4'ünde (54 hastanın 11'inde)'ünde ise MRSA suşları tespit edildi. MRSA enfeksiyonları 1500 gr ve altındaki bebeklerde 1500 gr ve üstü bebeklerden daha sık görülmesine rağmen, MRSA enfeksiyonları ile doğum ağırlığı arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Doğum ağırlığı, gebelik yaşı, cinsiyet, SNAPPE skoru, tedavi yöntemleri (santral venöz kateter, total parenteral beslenme, yardımcı ventilasyon) ve kullanılan antibiyotikler (prenatal veya ampirik) metisilin direnci açısından anlamlı bir fark oluşturmadı.

Sonuç: Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde *S. aureus* enfeksiyonları için en önemli risk faktörü, çok düşük doğum ağırlığına (<1500 gram) sahip olmaktır.

Anahtar Sözcükler: Antibakteriyel ilaçlar, Santral venöz kateter, Metisilin direnci, YYBÜ, Çok düşük doğum ağırlığı

INTRODUCTION

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection is an important cause of morbidity and mortality for infants in the neonatal intensive care unit (NICU) (1-3). It is also one of the common causes of life-threatening, health-care-associated infections in the NICU (4,5). The worldwide prevalence of MRSA infections has been increasing (6). According to the National Nosocomial Infections Surveillance System, between 1995 and 2004, the incidence of late-onset MRSA infections in the NICU increased three times. Many risk factors have been identified for MRSA infections. Immune system immaturity, frequent contact with health care providers, frequent invasive procedures, crowded NICU, and long hospitalization are among these risk factors (7-11). Colonization with MRSA is also a risk factor for infection (4). The identification of the risk factors that lead up to the development of MRSA infections is of utmost importance in terms of prevention.

This study aims to determine the risk factors of MRSA infections in a cohort of neonates, admitted to level-III NICU of a tertiary health care referral center.

MATERIAL and METHODS

This retrospective study was conducted in a tertiary NICU between 1 st January 2011 and 31 st December 2015. The study protocol was approved by the local ethics committee. All patients who were hospitalized between January 1, 2011 - December 31, 2015 and isolated *S. aureus* in blood culture were included in the study. Patients who had positive blood culture in the presence of clinical features and laboratory findings of infection were given treatment with anti-staphylococcal antibiotics. Patients were divided into two groups as MRSA and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) according to antibiogram patterns. Demographic characteristics of the patients, and clinical and laboratory information were obtained from the patient files, NICU and electronic medical records. Gestational age, birth weight, gender, birth weight according to gestational age, presence of congenital anomaly, birth mode, multiple pregnancy, resuscitation requirement, Apgar score, score for neonatal acute physiology-perinatal extension (SNAPPE-II), age at positive blood culture for *S. aureus*, nutritional status, duration of respiratory support, duration of hospitalization, interventional procedures (umbilical catheterization, peripherally placed central catheter insertion,

thoracostomy tube placement, and endotracheal intubation), respiratory distress syndrome (RDS), surfactant therapy, patent ductus arteriosus (PDA), intraventricular hemorrhage (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), premature retinopathy (ROP), bronchopulmonary dysplasia (BPD) were all recorded. On the first day of hospitalization, the SNAPPE-II score was used to assess the disease severity (12).

Positive pressure ventilation (balloon-mask or endotracheal intubation), chest compression, and drug application performed in the delivery room were defined as the need for resuscitation. Infants with a birth weight of less than 10 percentile were accepted as small for gestational age (SGA), infants with a birth weight of above 90 percentile were accepted as large for gestational age (LGA), and infants with a birth weight of between 10 and 90 percentile were accepted as appropriate for gestational age (AGA) (13). Patients with stage 2 or higher disease according to Bell criteria in the presence of specific signs and symptoms were identified as NEC (14). The Papile classification method was used in grading Periventricular - intraventricular hemorrhage (15). According to the National Institute of Child Health and Human Development criteria, patients with a gestational age of <32 weeks at 36 weeks of postmenstrual, and patients with gestational age of ≥32 weeks who were in need of oxygen for longer than 28 days were identified as BPD (16). According to the service protocol, penicillin (Pen G) and aminoglycoside (Gentamycin) treatment were applied for three days until early reproduction signal was reported in the blood cultures, and it was defined as early empirical antibiotic treatment since early-onset neonatal sepsis could not be ruled out in infants under 32 weeks and/or 1500 g. Deaths within 14 days after positive culture were accepted as sepsis related mortality.

The blood which was taken from the vein with a sterile needle after the skin disinfection with the antiseptic solution was placed in BacT/ALERT PF culture bottle (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). *S. aureus* infection was defined as a positive culture from blood in the setting of clinical signs of infection and subsequent treatment with appropriate antimicrobial treatment. Identification and antibiotic susceptibility of microorganisms were performed using the Phoenix (BD) automated identification system, and the results were evaluated in accordance with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (17). The D zone test was performed clindamycin-sensitive and erythromycin-resistant isolates for the inducible clindamycin test. Taking into account the clinical and laboratory findings of the patients, infections that began 48 hours after the

Table I: The demographic characteristics of all patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection.

	n=54
Birth weight (g)	1297.5 (1030.0 – 1645.0)*
<1500 g	35 (64.8%)
>1500 g	19 (35.2%)
Gestational age (weeks)	30 ^{0/7} (28 ^{0/7} – 33 ^{1/7})*
<37 ^{0/7} , preterm	51 (94.4%)
≥37 ^{0/7} , term	3 (5.6%)
Gender	
Female	20 (37.0%)
Male	34 (63.0%)
Age at diagnosis of infections (days)	14 (8 – 20)*
Duration of hospitalization (days)	48.5 (29 – 80)*
Death within 14 Days of Culture	5 (9.3%)

***Median IQR:** interquartile range

infection occurred in the hospital were defined as nosocomial infection according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria (18,19). Nosocomial infection surveillance was performed by a physician and a nurse.

Statistical Analysis

Data analysis was performed by using IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Whether the distributions of continuous variables were normally or not was determined by Kolmogorov Smirnov test. Continuous variables were shown as mean ± standard deviation or median (interquartile range), where applicable. Number of cases and percentages were used for categorical data. While, the mean differences between groups were compared by Student's t test, otherwise, Mann Whitney U test was applied for comparisons of the not normally distributed data. Categorical variables were analyzed by Continuity corrected Chi-square or Fisher's exact test, where appropriate. Multiple Logistic Regression analysis was applied for determining the best predictor(s) which discriminate MSSA and MRSA groups each other after adjustment for all possible confounding factors. Any variable whose univariable test had a p value <0.25 was accepted as a candidate for the multivariable model along with all variables of known clinical importance. Odds ratios, 95% confidence intervals and Wald

statistics for each independent variable were also calculated. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

During the study period, 9864 patients were admitted to our NICU and 1542 (15.6%) of them were very low birth weight (VLBW; <1500 g) infants. The cumulative incidence of *S. aureus* BSI for hospitalized infants was 54 cases per 10000 infants. The demographic characteristics of all patients with *S. aureus* are shown in Table I. *S. aureus* infections were more frequent in infants under 1500 g (35 of 1542 infants) than in infants of 1500 g and above (19 of 8322 infants) [OR=10.149, CI: 5.790-17.790, p<0.001] (Table II).

Characteristics of Infected Patients with *S. aureus*

Thirty-four (63.0%) of 54 cases infected with *S. aureus* were male, 20 (37.0%) of them were female, 51 (94.4%) of them were preterm, and 3 (5.6%) of them were term babies. The birth weights of patients were between 680 – 4130 g and gestational ages were between 234/7- 411/7 weeks. The median hospitalization duration of the patients was 48.5 days (IQR, 29-80). One of our patients died because of Conradi-Hünemann

Table II: Distribution of MSSA and MRSA infections according to birth weight.

Birth weight (gram)	NICU admissions N (% of total admissions)	Number of infections (% of admissions by birth weight)	
		MSSA (n=43)	MRSA (n=11)
<750	152 (1.5%)	3 (2.0%)	0
750 – 999	404 (4.0%)	7 (1.7%)	1 (0.3%)
1000 – 1499	986 (9.9%)	17 (1.7%)	7 (0.7%)
1500 – 2499	3536 (35.4%)	14 (0.4%)	2 (0.1%)
≥ 2500	4918 (49.2%)	2 (0.04%)	1 (0.02%)

MSSA: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, **MRSA:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, **NICU:** Neonatal intensive care unit

Table III: The clinical characteristics of patients with MSSA vs MRSA.

	MSSA (n=43)	MRSA (n=11)	p
Gestational age, weeks, (n (%))			
Median (IQR)	30 ⁰ (26 ⁶ – 33 ¹)	30 ⁰ (28 ² – 33 ¹)	0.683†
<29	14 (32.6)	3 (27.3)	>0.999‡
29 ⁰ – 33 ⁶	21 (48.8)	7 (63.6)	0.590¶
34 ⁰ – 36 ⁶	6 (14.0)	0 (0.0)	0.327‡
37 ⁰ – 41 ⁶	2 (4.7)	1 (9.1)	0.502‡
Birth weight, (n (%))			
Median (IQR)	1320 (1020 – 1682.5)	1130 (1105 – 1460)	0.830†
<1000 g	10 (23.3)	1 (9.1)	0.426‡
1000-1499 g	17 (39.5)	7 (63.6)	0.186‡
1500-2499 g	14 (32.6)	2 (18.2)	0.474‡
2500-3999 g	1 (2.3)	1 (9.1)	0.369‡
≥4000 g	1 (2.3)	0 (0.0)	-
Male gender, (n (%))	28 (65.1)	6 (54.5)	0.728‡
Born by cesarean delivery, (n (%))	28 (65.1)	10 (90.9)	0.144‡
Birth weight adjusted for gestational age			
Small for gestational age, (n (%))	6 (14.0)	1 (9.1)	>0.999‡
Appropriate for gestational age, (n (%))	35 (81.4)	10 (90.9)	0.667‡
Large for gestational age, (n (%))	2 (4.7)	0 (0.0)	>0.999‡
APGAR score at 5 min. (n (%))			
<7	11 (25.6)	4 (36.4)	0.475‡
≥7	32 (74.4)	7 (63.6)	
SNAPPE score, median (IQR)	17 (9.5 – 32.5)	28 (13.5 – 35.0)	0.311†
Need for resuscitation, (n (%))	22 (51.2)	7 (63.6)	0.688¶
Congenital anomaly, (n (%))	3 (7.0)	2 (18.2)	0.266‡
Frequency of invasive procedures, (n (%))	27 (62.8)	8 (72.7)	0.728‡
Ventilator support, median (IQR)			
Invasive (hours)	24 (24 – 240)	24 (24 – 72)	0.735†
Non-invasive (hours)	96 (48 – 180)	24 (24 – 192)	0.181†
Starting time of enteral nutrition (days), median (IQR)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0.845†
Length of parenteral nutrition (days), median (IQR)	15 (10 – 26)	26 (13.5 – 29.3)	0.231†
Age at first positive culture, (days), No (%)	14 (7 – 19)	17 (9 – 24)	0.491†
Median stay of hospitalization (days), (IQR)	46 (28 – 76)	66 (29 – 86)	0.446†
Empirical antibiotics treatment (n (%))	25 (58.1)	7 (63.6)	>0.999‡
Mother Age (year)	27.8 (±6.4)	28.7 (±7.0)	0.671\$
Nulliparity (n (%))	23 (53.5)	3 (27.3)	0.224¶
Death within 14 days of culture (n (%))	7 (16.3)	2 (18.2)	>0.999‡
Age at death (days), median (IQR)	16.0 (14-37)	16.5 (4-29)	0.56†
Multiple pregnancy (n (%))	10 (23.3)	1 (9.1)	0.426‡
Prenatal antibiotics treatment (n (%))	4 (9.3)	1 (9.1)	>0.999‡
Antenatal steroid administration (minimum ≥2doses) (n (%))	19 (44.2)	4 (36.4)	0.741‡
Blood transfusion administration	27 (62.8)	6 (54.5)	0.733‡
Clinical presentations			
Skin and soft tissue	17 (39.5)	3 (27.3)	0.510‡
Apnea	15 (34.9)	4 (36.4)	>0.999‡
Fever	8 (18.6)	3 (27.3)	0.676‡
Septic arthritis	1 (2.3)	1 (9.1)	0.369‡
Other site of infection	2 (4.7)	0 (0.0)	>0.999‡

Laboratory parameters			
Leukopaenia (<5 000/mm ³)	2 (4.7)	0 (0.0)	>0.999‡
Leukocytosis (>15 000/mm ³)	24 (55.8)	6 (54.5)	>0.999‡
Thrombocytopaenia (<150 000/mm ³)	12 (27.9)	3 (27.3)	>0.999‡
Elevated CRP (>0.5mg/dL)	38 (88.4)	11 (100.0)	0.571‡
Highly elevated CRP (>20 mg/dL)	20 (46.5)	7 (63.6)	0.499¶
Morbidity			
Patent ductus arteriosus	12 (27.9)	3 (27.3)	>0.999‡
Intraventricular haemorrhage (Grade 3 and 4)	4 (9.3)	2 (18.2)	0.590‡
Necrotising enterocolitis (Stage ≥2)	2 (4.7)	0 (0.0)	>0.999‡
Bronchopulmonary dysplasia	7 (16.3)	2 (18.2)	>0.999‡
Retinopathy of prematurity	6 (14.0)	1 (9.1)	>0.999‡

SNAPPE-II: Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension, Version II., †: Mann Whitney U test, ‡: Fisher's exact test, ¶: Continuity corrected Chi-square test, §: Student's t test, **MSSA:** Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, **MRSA:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, **CRP:** C-reactive protein, **IQR:** Interquartile range

Table IV: The results of multiple logistic regression analysis.

	OR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Cesarean delivery	4.291	0.409	45.006	0.225
Multiparity	8.513	0.834	86.896	0.071
Parenteral nutrition	1.049	0.970	1.134	0.228
Duration of non-invasive ventilator support	0.995	0.988	1.003	0.257

OR: Odds ratio, **CI:** Confidence interval.

Table V: Antimicrobial resistance pattern of MSSA vs MRSA.

Antimicrobial agents	Resistant n (%)	
	MSSA (n=43)	MRSA (n=11)
Penicillin	39 (90.7%)	11 (100.0%)
Clindamycin	7 (16.3%)	5 (45.5%)
Erythromycin	11 (25.6%)	5 (45.5%)
Gentamicin	7 (16.3%)	5 (45.5%)
Ciprofloxacin	1 (2.3%)	5 (45.5%)
Cefazolin	7 (16.3%)	8 (72.7%)
Tetracycline	6 (14.0%)	4 (36.4%)
Trimethoprim - sulfamethoxazole	2 (4.7%)	2 (18.2)
Vancomycin	0	0

MSSA: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, **MRSA:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Syndrome at the age of four days. The longest hospitalized patient in the study group was admitted to ventilator therapy due to subglottic stenosis. The median age of initial positive blood culture was 14 days (IQR, 8-20).

Twenty of patients (37.1%) had soft tissue infections (abscess, cellulitis, phlebitis, etc.), 19 (35.2%) had apnea, 11 (20.4%) had fever, 2 (3.7%) had septic arthritis and 2 (3.7%) had other

findings (see Table III). The most common invasive procedures were intubation (59.3%) and umbilical vein catheterization (16.7%).

It was determined that during birth, twenty-nine (53.7%) patients underwent aggressive resuscitation, 25 (46.3%) patients received surfactant treatment with due to RDS, 35 (64.8%) patients underwent invasive procedures, 43 (79.6%)

patients needed mechanical ventilation. PDA was detected in 15 (27.8%) of the patients, grade 3 - 4 IVH in 6 (11.1%), stage ≥ 2 NEC in 2 (3.8%), ROP in 7 (13.0%) and BPD in 9 (16.7%). Nine (16.7%) of 54 patients died in the study group.

Characteristics of Infected Patients with MSSA vs MRSA

Forty-three (79.6%) cases of *S. aureus* were MSSA and 11 (20.4%) cases were MRSA. Although MRSA infections were more frequent in infants under 1500 g, there was no statistically significant association between MRSA and birth weight [OR=1.580, CI: 0.366-6.831, $p=0.728$]. The lack of a relationship between MRSA and birth weight may be due to insufficient number of patients. Although the occurrence of MSSA infection was earlier but it was not statistically significant ($p=0.491$).

Patients with MSSA and MRSA had similar characteristics such as gestational age, birth weight and gender, small for gestational age status or cesarean birth rate (Table III). When the risk factors such as early empirical antibiotic therapy, invasive procedure, blood transfusion ventilator and parenteral nutritional supports were evaluated, there were no significant difference between MRSA and MSSA. Possible risk factors, identified in the univariate statistical analysis, to be effective in distinguishing the MSSA and MRSA groups were then entered into a multivariate logistic regression analysis. None of these factors were found to be independent risk factors ($p > 0.05$) (Table IV).

There was not significant difference between the two groups in terms of combined morbidity and mortality such as PDA, IVH, stage 2 and 3 NEC, BPD, and ROP (Table III). C-reactive protein levels and white cell numbers were similar in both of the groups ($p = 0.571$ and $p = 0.999$, respectively).

Antimicrobial Susceptibility

Resistance rates of the strains to various antimicrobials were shown in Table V. Penicillin resistance was considerably high in both MRSA and MSSA strains (100% vs. 90.7%). A significant number of MRSA strains (72.7%) were also resistant to cefazolin. The resistance to clindamycin, erythromycin, gentamicin and ciprofloxacin was also significantly high in MRSA strains (45.5%).

DISCUSSION

This study is one of the few recent studies investigating the risk factors of MRSA infections in the NICU patients. The prevalence of MRSA infections ranges from 0.6% to 8.4%, depending on the prevalence of MRSA in the community, the MRSA colonization in the NICU and the success of infection control programs (3). We found that the prevalence of MRSA was 0.11% and we did not investigate MRSA colonization, which is a limitation of the study.

In the current study, we found that the proportion of patients with MRSA was 20.4%, a finding that is in accordance with

the literature that states an 8% of the proportion in the United Kingdom, and 33% in the United States (20). Limited number of patients and unknown MRSA colonization rates constitute the restraints of this study.

S. aureus is the second most common cause of late-onset sepsis in VLBW infants with birth-weight less than 1500 grams (2). It is also known that VLBW infants are prone to both MSSA and MRSA infections (21-23). Again, consistent with the literature, we found that *S. aureus* infections were more common in infants weighing under 1500 grams. We did not, however, found a significant correlation between birth weight and methicillin resistance.

The more the severity of the disease increases, the more the risk of invasive procedures increases (24). Thaden et al. (1) found that infants with more severe disease to be infected with MRSA at an earlier age. Similarly, in our study, patients with MRSA were found to have higher SNAPPE scores and higher rates of invasive procedures. But they were not statistically significant.

We found that birth weight, gestational age, sex, SNAPPE score, therapeutic procedures (central venous catheter, total parenteral nutrition, assisted ventilation) and antibiotic treatment (prenatal or empirical) did not make a significant difference in terms of methicillin resistance. We need multicenter, large-scale studies to determine the risk factors for MRSA infections. Possible risk factors, identified in the univariate statistical analyzes, to be effective in distinguishing between the MSSA and MRSA groups were then entered into a multivariate logistic regression analysis. None of these factors were found to be independent risk factors. We believe that a larger study sample size may reveal different results.

In bloodstream infections related to *S. aureus*, the mortality ranged from %1 to %17, and our study had a pre-discharge mortality rate of 16.7% (7, 25-28). Thaden et al. (1), reported 3339 infants with *S. aureus* bloodstream infection, and showed that inadequate empirical antibiotic therapy was associated with an increased risk of mortality on day 30. The high rate of mortality at day 30 in our study may be due to inadequate empirical antibiotic therapy.

In conclusion, *S. aureus* infections, especially MRSA infections remain a significant source of morbidity in the NICU population. Very low birth weight is the most important risk factor for *S. aureus* infections.

Financial Support: No financial support was provided for our study by any sponsoring organization or any for-profit product companies. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Thaden JT, Ericson JE, Cross H, Bergin SP, Messina JA, Fowler VG Jr, et al. Survival benefit of empirical therapy for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1175-9.

2. Ericson JE, Popoola VO, Smith PB, Benjamin DK, Fowler VG, Clark RH, et al. Burden of invasive *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized infants. *JAMA Pediatr* 2015;169:1105-11.
3. Nelson MU, Gallagher PG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2012;36:424-30.
4. Nelson MU, Bizzarro MJ, Baltimore RS, Dembry LM, Gallagher PG. Clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit in the decade following implementation of an active detection and isolation program. *J Clin Microbiol* 2015;53:2492-501.
5. Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, et al. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med* 2013;173:1970-8.
6. Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants: updates and current challenges. *Clin Perinatol* 2015;42:119-32.
7. Carey A, Duchon J, Della-Latta P, Saiman L. The epidemiology of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit, 2000–2007. *J Perinatol* 2010;30:135-9.
8. Gerber SI, Jones RC, Scott MV, Price JS, Dworkin MS, Filippelli MB, et al. Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:139-45.
9. Huang Y-C, Chou Y-H, Su L-H, Lien R-I, Lin T-Y. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2006;118:469-74.
10. Khoury J, Jones M, Grim A, Dunne WM, Fraser V. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit by active surveillance and aggressive infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:616-21.
11. Sakaki H, Nishioka M, Kanda K, Takahashi Y. An investigation of the risk factors for infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2009;37: 580-6.
12. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138:92-100.
13. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:125:e214-24.
14. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
15. Papile L-A, 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.
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
17. Wayne P. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 2007;17.
18. Huskins W, Goldmann D. Prevention and control of nosocomial infections in health care facilities that serve children. Hospital control of infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* Philadelphia: Saunders, 2004: 2924-41.
19. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control* 2008;36:e1-e12.
20. Kempley S, Kapellou O, McWilliams A, Banerjee J, McCorquodale A, Millar M. Antibiotic treatment duration and prevention of complications in neonatal *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2015;91:129-35.
21. Saiman L, Cronquist A, Wu F, Zhou J, Rubenstein D, Eisner W, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:317-21.
22. Morel A-S, Wu F, Della-Latta P, Cronquist A, Rubenstein D, Saiman L. Nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a mother to her preterm quadruplet infants. *Am J Infect Control* 2002;30:170-3.
23. Regev-Yochay G, Rubinstein E, Barzilai A, Carmeli Y, Kuint J, Etienne J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal intensive care unit. *Emerg Infect Dis* 2005;11:453-6.
24. Williams K, Hopkins S, Turbitt D, Seng C, Cooksone B, Patel BC, et al. Survey of neonatal unit outbreaks in North London: identifying causes and risk factors. *J Hosp Infect* 2014;88:149-55.
25. Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, et al. Changing epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:398-405.
26. Suryati B, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: a 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 2002;38:290-4.
27. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
28. Burke RE, Halpern MS, Baron EJ, Gutierrez K. Pediatric and Neonatal *Staphylococcus aureus* Bacteremia Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:636-44.

Evaluation of Patients Referred Following Cystic Fibrosis Newborn Screening: Four Year Experience of A Single-Center

Kistik Fibrozis Yenidoğan Taraması Sonrası Yönlendirilen Bebeklerin Değerlendirilmesi: Dört Yıllık Tek Merkez Deneyimi

• Nisa Eda ÇULLAS İLARSLAN¹, • Gizem ÖZCAN², • Döndü Nilay YILDIRIM¹, • Fatih GÜNAY¹,

• Nazan ÇOBANOĞLU²

¹ Department of Pediatrics, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

² Department of Pediatric Pulmonology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

This study was presented in 22nd Annual Congress of Turkish Thorax Foundation (10-14 April 2019, Antalya).



ABSTRACT

Objective: Cystic fibrosis (CF) is an inherited disorder which has negative impact on life span and quality. Newborn screening (NBS) is carried out by sweat chloride test (SCT) in babies with high immunoreactive trypsinogen (IRT) values. We aimed to present our data consisting of application and evaluation of sweat chloride test in babies referred to our center with two elevated IRT levels following national NBS.

Material and Methods: This retrospective study evaluated clinical data, sweat chloride test and CF transmembrane regulator (CFTR) gene mutation analysis results of referred infants due to positive CF NBS between January 2015–January 2019. Sweat chloride test results were interpreted as normal (<30mmol/L), intermediate (30-59 mmol/L) or high (≥60mmol/L). Infants missing a second test despite an initial invalid result (<10 mmol/L) or inadequate sweat collection were not included.

Results: The study group consisted of 184 infants of female/male ratio as 113/71(61.4/38.6%). The median admission time was postnatal 26 (9-98) days. The mean gestational week was 39 ± 1.75 weeks and mean birth weight was 3300 ± 432 grams. All infants passed their first stool in 48 hours at most. Five infants (3.6%) faced prolonged jaundice and two (1.4%) had neonatal pneumonia. Weight gain was insufficient in seven (5%) infants. No infant showed physical examination findings consistent with CF. First SCT was normal (n=153, 83.1%), intermediate (n=9, 4.9%) or high (n=1, 0.5%). Thirty-one infants had the second test because of inadequate sweat collection, invalid or high/intermediate range initial result. Consequently, 178 infants (96.7%) reflected normal results. Repeated SCT was high (n=2, 1.1%)/intermediate (n=4, 2.2%) in six (3.3%) infants. CFTR mutation analysis revealed one homozygote F508 deletion and three 5T/7T/9T polymorphisms. Three patients received treatment while three were conservatively followed-up.

Conclusion: NBS can provide early diagnosis of patients with CF if standardized implementation and careful interpretation of sweat chloride test are achieved. Sharing of data by centers performing sweat chloride test is extremely important for the assurance of interoperability of the system.

Key Words: Cystic fibrosis, Newborn screening, Sweat chloride test

ÖZ

Amaç: Kistik fibrozis (KF), yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Ülkemizde yenidoğan taraması topuk kanında bakılan immün reaktif tripsinojen (IRT) düzeyi yüksek bulunan bebeklerde ter testi (TT) yapılarak uygulanmaktadır. Bu çalışmada ulusal yenidoğan taramasında iki defa yüksek çıkan IRT nedeniyle merkezimize yönlendirilen bebeklerin TT yapılma ve değerlendirilme sürecinde elde ettiğimiz verileri sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada Ocak 2015 - Ocak 2019 arasında merkezimize KF yenidoğan tarama testi pozitifliği nedeniyle yönlendirilen bebeklerin klinik verileri, TT ve kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) geni mutasyon analizi sonuçları araştırıldı. Ter testi <30 mmol/L olanlar normal, 30-59 mmol/L olanlar şüpheli yüksek, ≥60 mmol/L olanlar yüksek olarak değerlendirildi. İlk TT<10 mmol/L olması veya yetersiz ter elde edilmesine rağmen ikinci TT yapılamayan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışma grubunu toplam 184 bebek [kız/erkek 113/71 (%61.4/%38.6)] oluşturdu. Başvuru süreleri ortancası postnatal 26 (9-98) gün, ortalama gestasyon haftası 39±1.75 hafta, ortalama doğum ağırlıkları 3300±432 gr'dı. Tamamı

ilk dışkıasını ilk 48 saat içinde yapmıştı. Beşinde (%3.6) uzamış sarılık, ikisinde (%1.4) yenidoğan pnömonisi vardı. Yedi bebeğin (%5) kilo alımı yetersizdi. Fizik incelemede KF bulgusu olan bebek yoktu. Toplam 153 bebeğin (%83.1) ilk TT sonucu normal, birinin (%0.5) yüksek, dokuzunun (%4.9) şüpheli yüksekti. Otuzbir hastada TT geçersiz sonuç, yetersiz ter miktarı, yüksek/şüpheli yüksek sonuç nedeniyle tekrarlandı. Sonuç olarak 178 bebeğin (%96.7) TT sonucu normaldi. Altı bebeğin (%3.3) ikinci TT yüksek (%1.1, n=2) /şüpheli yüksekti (%2.2, n=4). KFTR mutasyon analizinde bir bebekte F508del homozigot mutasyonu, üç bebekte 5T/7T/9T polimorfizmi saptandı. Bu bebeklerin üçüne tedavi başlandı, üçü tedavisiz izleme alındı.

Sonuç: Yenidoğan taraması ile KF hastalarının erken dönemde saptanılması ancak standardize TT uygulanması ve sonuçların dikkatli yorumlanması ile mümkün olacaktır. TT uygulayan merkezlerin TT yöntemlerini ve sonuçlarını içeren verileri paylaşması sistemin işlerliğinin kontrolü açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Kistik fibrozis, Yenidoğan taraması, Ter testi

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is a life-shortening autosomal recessive (OR) disease which has negative impact on quality of life. It is caused by mutations in the gene which encodes CF transmembrane regulator (CFTR) protein located on the cell surface of all mucus producing organs in the body (1). To date, more than 2000 mutations of CFTR protein, which plays a role in the epithelial chloride transport, have been identified (2). The estimated incidence of the disease in whites is 1/2.000-1/3.500 and carrier frequency is reported as 1/25 (3). As seen in other OR inherited diseases, its incidence is higher in countries including ours with high consanguinity. Based on the limited number of studies performed before incorporation of CF into the NBS program, the incidence was reported as 1/3,000 (4,5) in Turkey. The disease doesn't show gender predominance.

Cystic fibrosis is a multisystem disorder which may affect all the exocrine glands in the body. It causes chronic obstructive lung disease, malabsorption and malnutrition due to pancreatic insufficiency, hepatic insufficiency, cirrhosis, diabetes mellitus and defects of the reproductive system (6). The most frequently affected organ is the lung and mortality is due to respiratory insufficiency in more than 90% of patients (7).

Diagnosis criteria for CF developed by CF Foundation have been revised in 2015 (8). A positive NBS or signs suggestive of CF or positive family history of CF in a parent or sibling will be diagnosed with CF if at least one of the following criteria is met: A sweat chloride level ≥ 60 mmol/L or identification of 2 CF-causing mutations or nasal potential difference measurement consistent with CF.

The current median survival age for CF has risen to 40 years from less than two years at the time of initial description of the disease in 1938 (9). This improvement in survival is due to widespread implementation of NBS programs, modification of standard treatment modalities and new treatment strategies. Implementation of NBS in many countries with a high incidence of CF has positive effects such as prevention of progressive lung injury and malnutrition in addition to increased survival age (10-12). NBS has been implemented in our country since January 1st, 2015. For this purpose, immunoreactive tripsinogen (IRT), which acts as an indicator of pancreatic damage, is measured from dried blood samples obtained on the 3rd-5th days of

life. This measurement is repeated if IRT level is higher than expected (13). Newborns with two high IRT levels are referred to centers performing sweat chloride test. Turkish Ministry of Health has published a guide called "Guide for monitorization of patients diagnosed with CF by newborn screening" (14). Infants with a high or intermediate range sweat chloride test should be referred to a CF center, and receive necessary follow-up and treatment. CFTR mutation analysis is especially helpful for infants with intermediate range (30-59 mmol/L) sweat chloride values.

Herein, we aimed to present our data consisting of application and evaluation of SCT in babies referred to our center with two elevated IRT levels following national NBS.

MATERIALS and METHODS

Records of infants referred to Department of Pediatric Pulmonology, Ankara University School of Medicine between January 2015-January 2019 for sweat chloride test due to positive CF NBS were evaluated in this retrospective study. The study protocol was approved by the ethical committee of our university (Study approval number:02-109-19; Jan 2019). Infants missing a second test despite an initial invalid result (<10 mmol/L) or inadequate sweat collection were not included.

Age at referral, gender, time of passage of first stool, signs and symptoms suggesting CF, gestational age, birth weight, consanguinity between parents and family history of infant loss were searched and recorded. Sweat chloride test values and CFTR gene mutation analysis, if available, were evaluated.

Sweat chloride test and its interpretation:

Sweat chloride test, based on the measurement of chloride value in sweat, remains the gold standard for the diagnosis of CF. This test was developed by Gibson and colleagues in 1959 (15). It is being performed in accordance with recommendations of "National Cystic Fibrosis Newborn Screening Program - Sweat Chloride Test Guide", released by Turkish Ministry of Health, Turkish Public Institution of Health in our country (5). Sweat chloride testing can be performed in infants more than 36 weeks of gestational age, 2 kg and 10 days of age for the collection of adequate amount of sweat. Sweat chloride test is applied using pilocarpine iontophoresis" (UTSAT CF

Collection System) technique in our center. Both conductivity and sweat chloride measurement are achieved by this method. Pilocarpine containing gels are placed on electrodes, fixed on a small area on the forearm and low dose electric current is applied. The stimulated area is dried following five minutes of this iontophoresis procedure. A macroduct collector is placed to this area, and sweat is collected for 25-30 minutes. Sweat is analyzed at the last phase. Electrical conductivity of sweat is measured for this procedure. Conductivity is an indirect measurement which reflects the total amount of many electrolytes in sweat. In addition, sweat chloride values are also calculated in our center.

A high sweat chloride value in an infant with a positive NBS is consistent with a diagnosis of CF. An infant with a positive NBS or signs suggestive of CF or positive family history of CF in a parent or sibling will be diagnosed with CF if sweat chloride value is ≥ 60 mmol/L, but a repeated sweat chloride test is recommended for a definite diagnosis. A diagnosis of CF is excluded in an infant with positive NBS and a sweat chloride test value < 30 mmol/L unless clinical signs suggestive of CF are present. Sweat chloride test is repeated in infants with a positive NBS or signs suggestive of CF or positive family history of CF in a parent or sibling and a sweat chloride test value 30-59 mmol/L when the infant is two months of age. A thorough clinical evaluation and CFTR mutation analysis should be considered if the second test is also in the intermediate range. If 0 or 1 CF-related mutations are identified, the infant will be diagnosed with "CFTR-related metabolic syndrome" (CRMS) or "CF screen-positive, inconclusive diagnosis" (CFSPID) (14).

Statistical analysis:

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package (v.18.0). Counts and percentages were reported for categorical variables. For continuous variables, mean \pm SD were used for normal distribution, while median values and ranges were used for non-normal distribution. Comparison analysis and hypothesis testing were not made as it was designed as a descriptive study.

RESULTS

Demographic and clinical findings:

A total of 229 infants were referred to our center between January 2015-January 2019 as a result of positive NBS. Sweat chloride test was administered to all. Infants missing a second test despite an initial invalid result (< 10 mmol/L $n=33$) or inadequate sweat collection ($n=12$) were not included (Figure 1). As a result, the study group consisted of 184 infants [female/male 113/71(61.4%/38.6%)]. The median admission time was postnatal 26 (9-98) days and 50 infants (27.2%) have admitted beyond postnatal 30 days.

Demographic and clinical data of 45 referred infants with only sweat chloride values recorded but clinical evaluation missing were excluded. The mean gestational age of 139 infants with adequate file information was 39 ± 1.75 weeks. Corrected gestational age was < 36 weeks in only one infant (353 weeks). Mean birth weight was 3300 ± 432 gr. Time of passage of first stool was 24 hours in 136 infants (97.8%), and between 24-48 hours in 3 infants (2.2%). Nine infants (6.5%) were admitted to the neonatal intensive care unit in the neonatal period due to respiratory distress. Five infants (3.6%) faced prolonged jaundice and two (1.4%) had a history of neonatal pneumonia. Cough ($n=2$, 1.4%), diarrhea ($n=1$, 0.7%) and salty skin taste ($n=1$, 0.7%) were other rare symptoms. Wheezing, nasal discharge and history of meconium ileus were not reported. Parental consanguinity was positive in 12 infants (8.6%). Family history of CF or infant death were not positive for any of the infants. Weight gain was insufficient in seven (5%) infants. Signs suggestive of CF were considered in physical examination. Rales, rhonchi, retractions, rectal prolapse or edema suggestive of hypoalbuminemia were not mentioned in any of the infants.

Sweat chloride test results:

Sweat chloride test results are given in Figure-1. First sweat chloride test was normal in a total of 153 infants (83.1%). The initial test was high (≥ 60 mmol/L) in 1 infant (0.5%) and intermediate (30-59 mmol/L) in 9 infants (4.9%). Thirty-one infants had the second test in two weeks because of

Table I: The summary of patients on follow-up with a diagnosis or suspicion of cystic fibrosis (CF).

Patients	1.st sweat chloride test (mmol/L)	2. nd sweat chloride test (mmol/L)	CFTR* protein mutation analysis	Treatment
1	Inadequate amount of sweat	77	Homozygote F508 deletion, 5T/7T/9T polymorphism (9T allele)	Yes
2	Inadequate amount of sweat	32 and 50	Result pending	No
3	40	43	5T/7T/9T polymorphism (5T/7T allele)	No
4	79	85.5	5T/7T/9T polymorphism (7T allele)	Yes
5	48	56	Result pending	Yes
6	31	34	Result pending	No

*CFTR: Cystic fibrosis transmembrane regulator

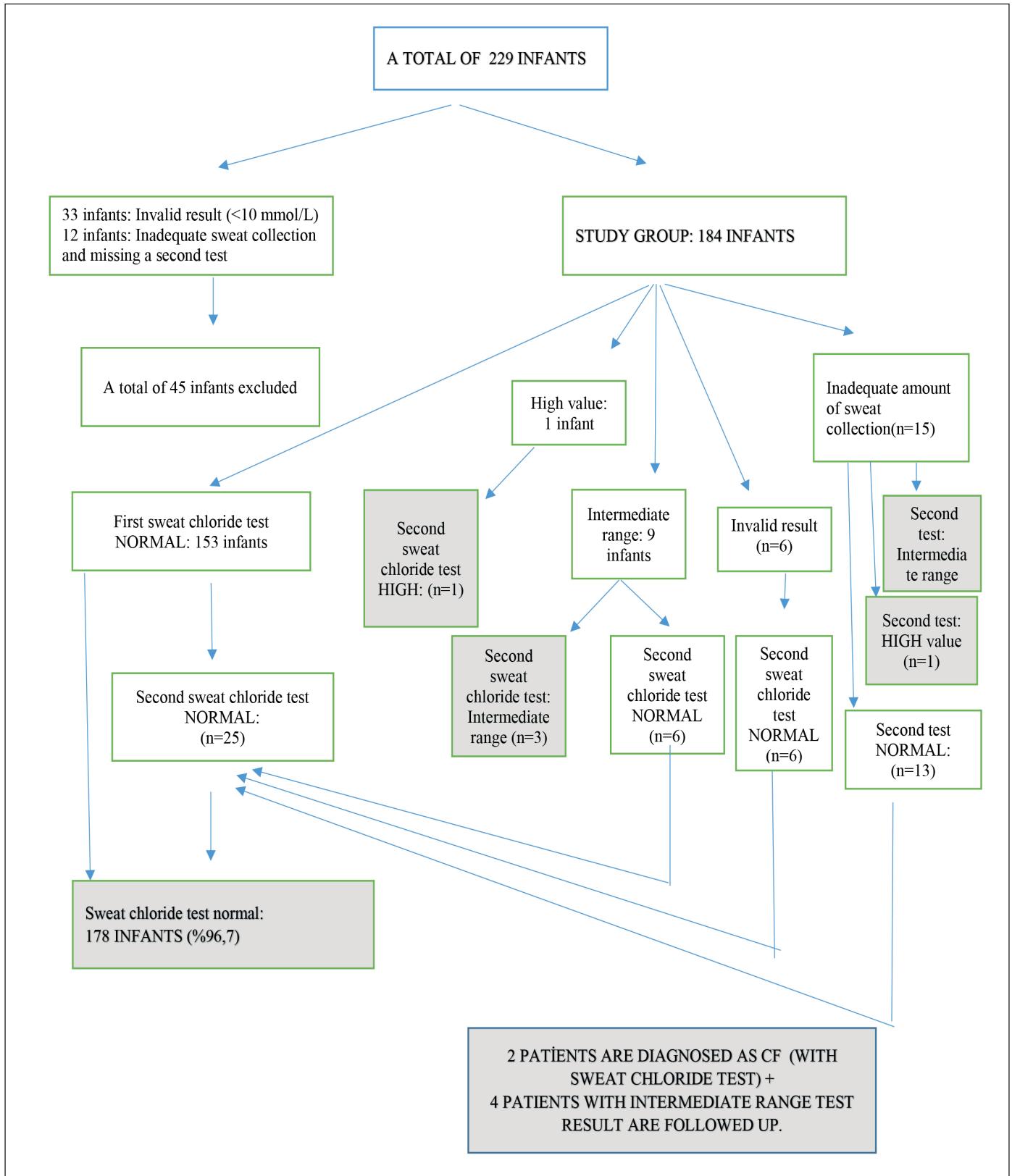


Figure 1: Sweat chloride test results of referred infants

inadequate amount of sweat collection (n=15), invalid (n=6) or high/intermediate range (n=10) initial result. One infant with a high value in the initial sweat chloride test also had a high value in the second test. The second sweat chloride test of 9 infants with an intermediate test value revealed normal in 6 and an intermediate value in 3 of them. Amongst 15 infants with inadequate amount of sweat collection in the initial sweat chloride test, second test resulted with a normal value in 13 infants while one infant showed a high value and one infant had an intermediate value. The repeated test result of six infants with an invalid result (<10 mmol/L) was normal in all. Consequently, 178 infants (96.7%) reflected normal results. In a total of 6 (3.3%) infants, repeated sweat chloride test was high (n=2, 1.1%) or intermediate (n=4, 2.2%), and follow-up was decided for these infants.

Patients followed-up with a diagnosis or suspicion of CF:

The summary of patients on follow-up with a diagnosis or suspicion of cystic fibrosis (CF) is seen in Table 1. Consanguinity between parents was present in one of these infants. None of the infants had a positive familial history of infant loss or CF. All of them have passed their first stool in the first 24 hours. One infant passed through prolonged jaundice and one had respiratory distress in the neonatal period. Two infants were diagnosed with CF at postnatal days 31. and 36. as a result of high value (≥ 60 mmol/L) in the repeated sweat chloride test. The remaining four patients had an intermediate value. CFTR mutation analysis was studied in all patients who were followed. One patient had homozygote F508 deletion and three patients had 5T/7T/9T polymorphisms. Treatment consisting of pancreatic enzyme extract, vitamins A,D,E and K, and dornase alfa were initiated to two patients who were diagnosed with CF as a result of high value in the sweat chloride test. Four patients with an intermediate test value were conservatively followed-up. On the follow-up, chronic treatment was initiated to one of these patients who did not receive any treatment initially, as a result of repeated lower respiratory tract infection on the follow-up. Of these patients, four of them are still followed by both pediatric pulmonology and hepatology and nutrition departments.

DISCUSSION

Newborn screening tests present amongst preventive health services which possess significant importance in the context of public health programs throughout the world. NBS tests are implemented for early diagnosis of relatively often encountered diseases in a defined population, which have cost-effective screening methods, appropriate confirmatory test if screening is positive, and acceptable treatment or control of the clinical course following diagnosis. In this context, we aimed to draw attention to CF NBS, the latest included screening to our NBS program, by presenting the data of our center.

The IRT test, first established in 1979, has been developed to provide diagnosis of CF in the first weeks of life, before the presentation of clinical signs and symptoms (16). Currently,

NBS is implemented in many countries including our country. The diagnosis of CF initially relied basically on clinical symptoms and signs before the introduction of NBS, while currently at least 64% of new diagnoses in the US consist of asymptomatic infants following a positive NBS (17). Approximately 1000 new cases are diagnosed with CF annually in the US. NBS program is the main cause of diagnosis of 70% of these infants in the first 2 years of life (6). Similarly, UK CF Registry notifies a diagnosis of 180 infants in 2016 by NBS (18). A total of 140-150 infants are being diagnosed with CF by NBS annually since 2015 in our country, presenting with a birth rate of approximately 1.300.000 infants per year, according to The General Directorate of Public Health Department of Child and Adolescent Health Report. It is believed that the large majority of patients diagnosed with CF will consist of infants detected by NBS program in the previous years. Nevertheless, some individuals are diagnosed symptomatically even in regions administering NBS, either because of birth before the incorporation of CF NBS or false-negative screening results. For this reason, clinical signs and symptoms of CF must be well known by clinicians, and infants presenting with suggestive signs should be evaluated regardless of the NBS results (11).

The IRT cut-offs are generally set such that 1-5% of all sample values are resulted as positive in the initial test in order to optimize the sensitivity and positive predictive value of this screening method. Moreover, conditions such as prematurity and perinatal distress increase the likelihood of false-negative results. Therefore, repetition in infants with positive initial results increase the positive predictive value of this test (11).

Diagnosis in the first weeks of life before the appearance of signs is possible if infants with two positive IRT values are referred on time to centers implementing sweat chloride test (19).

The cut-off value is accepted as 90 ng/ml for the first and 70 ng/ml for the second sweat chloride test. Similarly, our cases did not exhibit signs and symptoms suggestive of CF. Even though NBS aims diagnosis and initiation of the treatment by at most 1 month of age, 2013 CF NBS Registry data in US shows that the median age of referral of infants to a CF center was beyond postnatal 30 days in 39 states, and > 42 days in 21 states (20). Similarly, 50 (27.2%) of patients in our study group have admitted to our center after postnatal day 30. Two of our patients with CF were also diagnosed later than postnatal 30 days. This finding delineates the necessity of rapid assessment of CF screening results, rapid reach to infants with a positive screening and implementation of a second test, family explanation and referral to a center where sweat chloride test is performed in case of a second positive test result.

Correct implementation and interpretation of sweat chloride test, which is accepted as the gold standard for the diagnosis of CF, by an experienced team is crucial. Repetition of the test following enough hydration at rest is mandatory in patients with inadequate amount of sweat collection. Our series also

reflected inadequate material in 8.2% (n=15). Repetition of the test revealed a high result in one patient and an intermediate result in one patient. Repetition of sweat chloride test is also advocated if the result indicates <10 mmol/L or >160 mmol/L (7). The repeated test results were normal in six patients with an initial low test result.

Based on the CF Foundation Consensus Guideline which was last updated in 2017, a diagnosis of CF is excluded in newborns with a sweat chloride test result <30 mmol/L performed due to positive IRT and without symptoms of CF or a family history of CF (8). We concluded that a diagnosis of CF is unlikely in 96.7% of our series because of a normal sweat chloride test and no family history or symptoms of CF. The same guideline notifies that infants with an intermediate range (30-59 mmol/L) value in two sweat chloride tests should undergo CFTR gene analysis, and close monitorization by pediatric pulmonology department should be provided. These patients are diagnosed with CF if 2 CF-related mutations exist while a diagnosis of CFTR-related metabolic syndrome (CRMS) is likely in case of 0-1 mutations. Follow-up is provided for these patients subsequently. These patients generally exhibit normal pancreatic functions and growth whereas *Pseudomonas*-positive oropharyngeal culture rates are reported as 10.7-78.4% (11). Patients considered as CRMS should be followed on a regular basis. A diagnosis of CF can be made in these patients on the follow-up in case of appearance of clinical signs, a repeated sweat chloride value ≥ 60 mmol/L or determination of CF-related mutations by a detailed genetic evaluation. This rate was reported as 8-48 % in a systematic review of Grooves et al. which included studies performed in this area (21). Repeated sweat chloride test of four patients in our series revealed intermediate values. CFTR gene analysis was made in all of these patients. To date, only one patient's analysis has resulted yet, - and signified 5T/7T/9T polymorphism (5T/7T allele). The presence of this polymorphism is reported as 10% in the population (22). This patient was decided to be followed without treatment as positive clinical findings or family history were not present. On the follow-up, treatment was initiated to one patient with repeated lower respiratory tract infections and an intermediate sweat chloride test result whose genetic testing has not resulted yet.

CF Foundation suggests a diagnosis of CF if the sweat chloride value is ≥ 60 mmol/L, and performance of CFTR gene mutation analysis in these patients (8). Similarly, one of our two patients with a high value of sweat chloride test had homozygote F508 deletion while the other patient displayed 5T/7T/9T polymorphism. Treatment was initiated to both of our patients and follow-up was planned.

This study has several limitations. Firstly, our data includes single center data and our study group consist of a limited number of patients. Conduction of multi-center studies and investigation of complete national data will enlighten clinicians better in regarding steps to be taken following positive CF NBS. The second limitation was the deficiency of clinical data in

patient records. Lastly, adequate long-term follow-up findings of patients could not be collected as this study covered a period of four years.

CONCLUSION

CF is an inherited disorder with a relatively higher incidence in countries like ours presenting with high consanguinity. NBS can provide early diagnosis of patients with CF if standardized implementation and careful interpretation of sweat chloride test are achieved. Sharing of data by centers performing sweat chloride test is extremely important for the assurance of interoperability of the system. Future research reflecting complete, long-term national data will provide significant contribution regarding incidence, diagnosis and long-term prognosis of CF in our country.

Ethical approval: The study protocol was approved by the Ankara University School of Medicine Institutional Ethics Committee (Study approval number:02-109-19; Jan 2019).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: No funding was received for this study.

REFERENCES

1. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63.
2. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>2013. Accessed Jan 14, 2019.
3. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007;6:57-65.
4. Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Paediatr Acta* 1973;28:165-74
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Kistik Fibrozis Taraması Ter Testi Rehberi 2015
6. Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 2014;35:194-205.
7. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011; 12:2. <https://www.toraks.org.tr/book.aspx?list=1078&menu=222&menu=222>
8. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr* 2017;181S:S33-S44.e2.
9. Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry; 2013.
10. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report.3rd; Cystic Fibrosis Foundation.*J Pediatr* 2008;153:S4-S14.

11. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am* 2016;63:599-615.
12. Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelase JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001402.
13. Therrell BL Jr, Hannon WH, Hoffman G, Ojodu J, Farrell PM. Immunoreactive Trypsinogen (IRT) as a Biomarker for Cystic Fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol Genet Metab* 2012;106:1-6.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastaları izleme rehberi, 2015 (Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği, Çocuk Göğüs Hastalıkları Derneği) http://kistikfibrozisturkiye.org/2017/files/admin/KF_yenidogan_tarama_rehberi.pdf
15. Gibson Le, Cooke Re. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-9.
16. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1:472-4.
17. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2014 annual data report. Bethesda (MD): Cystic Fibrosis Foundation; 2015. <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
18. Cystic fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry annual data report 2016. 2017. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources>.
19. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016;4:653-61.
20. McColley SA, Michelson P, Petren K. A state level registry report for assessment of cystic fibrosis newborn screening programs. *Pediatr Pulmonol* 2014;49: S383.
21. Groves T, Robinson P, Fitzgerald DA. Question 7: For an infant with an equivocal sweat chloride following newborn screening, how likely is a diagnosis of cystic fibrosis? *Paediatr Respir Rev* 2016;20:48-50.
22. Salinas DB, Azen C, Young S, Keens TG, Kharrazi M, Parad RB. Phenotypes of California CF Newborn Screen-Positive Children with CFTR 5T Allele by TG Repeat Length. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20:496-503.

İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanılı Çocuklarda Ultrasonografi, Teknesyum-99m Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi ve Voiding Sistoüretrografi Bulgularının Uyumu

Compliance of Ultrasonography, Technetium-99m Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy and Voiding Cystourethrography Findings in Children With Urinary Tract Infection

• Fatma YAZILITAŞ¹, • Fatma Zehra ÖZTEK ÇELEBİ², • Sare Gülfem ÖZLÜ¹, • Evrim KARGIN ÇAKICI¹,
• Hasibe Gökçe ÇINAR³, • Ayşe Seçil EKŞİOĞLU³, • Nedim Cüneyt Murat GÜLALDI⁴, • Mehmet BÜLBÜL¹

¹ S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye

³ S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, Türkiye

⁴ S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Nükleer Tıp Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan çocuklarda ultrasonografi, teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi ve voiding sistoüretrografi ile saptanan bulguların karşılaştırılması ve ayrıca önemli vezikoüretal reflü ve renal hasar tespitini artırırken invaziv testleri en aza indirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde bir yıllık süre içinde ultrasonografi, teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi ve voiding sistoüretrografi uygulanan idrar yolu enfeksiyonu tanılı çocuk hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 99 (%40.9) erkek (ortalama yaşı 1.7 ± 3.1 yıl) ve 143 (%59.1) kız (yaş ortalaması 5.3 ± 3.9 yıl) hasta çalışmaya alındı. Ultrasonografinin 196 (%81.0) hastada anormal olduğu saptandı. Vezikoüretal reflü 102 (%42.1) hastada gözlemlendi. Vezikoüretal reflü evresi 4-5 olan hastaların %65.7'sinde teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde renal parankimal skar saptandı.

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonu ilişkili vezikoüretal reflü saptanması için tarama yöntemi olan ultrasonografi vezikoüretal reflüyü tamamen öngörememektedir. Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi ultrasonografiye göre daha güvenilir bir inceleme olsa da vezikoüretal reflü saptanması için günümüzde voiding sistoüretrografi en güvenilir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Ultrasonografi, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Vezikoüretal reflü, Voiding sistoüretrografi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the findings of ultrasonography, technetium-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy and voiding cystourethrography in children with a history of urinary tract infection, and also to increase the detection of significant vesicoureteral reflux and renal damage, while minimizing invasive tests.

Material and Methods: The medical records of pediatric patients with urinary tract infection who underwent ultrasonography, technetium-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy and voiding cystourethrography within one year in our hospital were evaluated retrospectively.

Results: A total of 99 (40.9%) boys (mean age 1.7 ± 3.1 years) and 143 (59.1%) girls (mean age 5.3 ± 3.9 years) were included in the study. Ultrasonography was found to be abnormal in 196 (81.0%) patients. Vesicoureteral reflux was observed in 102 (42.1%) patients. Renal parenchymal scar was detected on technetium-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy scans in 65.7% of patients with vesicoureteral reflux stages 4 and 5.

Conclusion: Ultrasonography, which is a screening method for the detection of vesicoureteral reflux related to urinary tract infection, cannot completely predict vesicoureteral reflux. While technetium-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy is more reliable than ultrasonography, voiding cystourethrography is currently the most reliable method for detection of vesicoureteral reflux.

Key Words: Children, Ultrasonography, Urinary Tract Infection, Vesicoureteral reflux, Voiding cystourethrography

GİRİŞ

Çocukluk çağında ultrasonografi (US), invaziv olmayan bir tetkik olarak üriner sistemin hem konjenital hem de edinilmiş hastalıklarının tanısında ve takibinde görüntüleme için en iyi başlangıç tanısıl yöntemdir (1). İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan çocuklarda erken dönemde uygulanması önerilmektedir (2).

Voiding sistoüretrografi (VCUG), hem vezikoüretal reflü tanısı hem de mesane ve üretranın anatomik yapısının değerlendirilmesi için en iyi görüntüleme yöntemi olmakla birlikte invaziv bir işlemdir. VCUG endikasyonları arasında idrar yolu enfeksiyonu, antenatal veya postnatal olarak tanısı konmuş hidronefroz, duplikasyon, nörojen mesane ve şüpheli posterior üretral valv değerlendirilmesi yer alır (1,2).

Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi, kısa ömürlü radyoizotop ile renal korteksin görüntülenmesi için uygun bir yöntemdir. DMSA sintigrafisi akut-kronik piyelonefrit veya böbrek parankim anormalliklerine bağlı parankimal hasarın varlığını kanıtlamak, kortikal skar, rölatif böbrek büyüklüğü böbrek enfarktleri ve konjenital böbrek anomalileri (çift topluyucu sistem, at nalı böbrek, multikistik displastik böbrek ve ektopik böbrek) ile ilgili bilgi elde etmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir (3,4).

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda vezikoüretal reflü ve renal hasar bulgularının birbirleri ile uyumunu değerlendirmek amacı ile US, VCUG ve DMSA ile saptanan görüntüleme bulgularının karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çocuk Nefrolojisi Kliniğinde idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen, bir yıllık sürede US, DMSA ve VCUG görüntülemeleri uygulanan ve yaşları 0-17 yaş arasında değişen çocuk hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu çalışmaya idrar yolu enfeksiyonu (üst ve alt üriner sistem İYE, tekrarlayan İYE, komplike İYE veya komplike olmayan ateşli İYE) tanısı ile izlenen tüm hastalar dahil edildi. Her üç tetkiki yapılmamış olanlar, asemptomatik bakteriürisi bulunanlar ve uygun idrar örneği alınmayan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, ateş, üreyen mikroorganizma gibi klinik ve laboratuvar verileri, US, DMSA ve VCUG görüntüleme sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi.

Yenidoğanlarda ve bebeklerde genital temizlik sonrasında sonda uygulanması ile alınan idrar örnekleri, idrar kontrolü olan çocuklarda ise orta akım idrar yöntemi ile alınan idrar örnekleri kaydedildi. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) ateş (38°C ve/veya daha yüksek) veya tipik semptomların varlığı ve eş zamanlı temiz orta akım veya sonda ile alınan idrar numunesinde en az 100.000 koloni birim (CFU)/ml'den oluşan tek bir tür patojen mikroorganizmanın üremesi ile birlikte piyüri (> 5 beyaz kan

hücre/bir büyütme alanı) ve/veya idrarda değişiklik (lökosit esteraz, nitrit pozitifliği) olarak tanımlandı (5). Tekrarlayan İYE aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı olarak tanımlandı: (a) iki veya daha fazla akut piyelonefrit/üst üriner sistem enfeksiyonu varlığı; (b) bir akut piyelonefrit/üst üriner sistem enfeksiyonu ve iki veya daha fazla sistit/alt üriner sistem enfeksiyonu varlığı; (c) üç veya daha fazla sistit/alt üriner sistem enfeksiyonu varlığı (5).

Hastalara çocuklarda deneyimli radyologlar tarafından yapılan üriner sistem US sonuçları kaydedildi. Hidronefroz (HN), renal pelvikalisiyel sistemin dilatasyonu olarak tanımlandı. Hidronefroz, böbrek pelvis ön-arka çap ölçülerek uygun sınıflama kriterleri kullanılarak derecelendirildi (6). İYE tedavisinden en erken 4 hafta sonra çekilen ve pediatrik radyolog tarafından mesane ve üretra anatomisinin değerlendirildiği VCUG raporları kaydedildi. VUR evrelemesi uluslararası vezikoüretal reflü çalışma komitesi önerilerine göre yapıldı (7). Her iki üretere reflü tespit edildiğinde en yüksek evre kaydedildi.

Aktif idrar yolu enfeksiyonundan en az 120 gün sonra uygulanan DMSA sintigrafisi bulguları kaydedildi. Diferansiyel renal fonksiyon normal aralıkta ve radyoizotop alımı skar kanıtı olmadan homojen ise, kortikal hipoaktivite yoksa DMSA normal olarak kabul edildi. Dış kontürlerde belirgin lokalize deformite olması ve volüm kaybı, kortekste hacim azalması skar olarak kabul edildi (8). Mesane duvarında kalınlaşma, trabekülasyon, divertikül, ve nörojen mesane bulguları mesane bozukluğu olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Verilerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca, sayı ve yüzde) bulundu. İki grup karşılaştırılırken normal dağılan sayısal değişkenlerde student t test, normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann-Whitney U test kullanıldı. VUR için risk faktörü araştırılırken önce tek değişkenli logistik regresyon yapıldı. Daha sonra tek değişkenli sonuçlarda p<0.25 çıkan değişkenler ile çoklu regresyon yapıldı ve risk faktörü belirlenmeye çalışıldı. Eğer p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 0-17 yaş arasında olan ve US, DMSA ve VCUG görüntüleme yöntemleri uygulanan 99'u (%40.9) erkek, 143'ü (%59.1) kız toplam 242 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması 4.3 ± 4.4 (ortanca 3 yıl)'di. Erkeklerin ortalama yaşı 1.7 ± 3.1 yıl (0-15 yıl), kızların yaş ortalaması 5.3 ± 3.9 yıl (0-17 yıl) olup kızların yaşları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük bulundu (p <0.001) (Tablo I). Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de verildi.

Hastaların 196'sında (%81.0) anormal renal US bulguları saptandı. Renal US'de anormal bulgular hastaların 56'sında

Tablo I: Hastaların cinsiyete göre demografik ve klinik değerlendirmeleri.

	Total Sayı (yüzde)	Erkek Sayı (yüzde)	Kız Sayı (yüzde)	p
Yaş				
0-1 yaş	69 (28.5)	51 (73.9)	18 (26.1)	<0.001
1 yaş ve üzeri	173 (71.5)	48 (27.7)	125 (72.3)	<0.001
Tekrarlayan İYE öyküsü	197 (81.4)	73 (73.7)	124 (86.7)	0.012
Yüksek ateş ile birlikte İYE öyküsü	148 (63.2)	54 (54.5)	94 (69.6)	0.018
Yüksek CRP ile birlikte İYE öyküsü	100 (51.5)	34 (40.5)	66 (60.0)	0.007
İdrar Kültüründe Üreyen Mikroorganizma				
E. Coli	167 (69.0)	48 (48.5)	119 (83.2)	<0.001
Diğer	75 (31.0)	51 (51.5)	24 (16.8)	<0.001
VUR				
Evre 1-2-3	67 (65.7)	24 (63.2)	43 (67.2)	0.291
Evre 4-5	35 (34.3)	14 (36.8)	21 (32.8)	0.705
Anormal US bulgusu	196 (81.0)	85 (85.9)	111 (77.6)	0.108
Renal Parankimal Skar	109 (45.2)	34 (34.7)	75 (52.4)	0.007

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, **E.coli:** Escherichia coli, **CRP:** C reaktif protein, **US:** Ultrasonografi, **VUR:** Vezikoüretal reflü.

Tablo II: Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre DMSA sintigrafisi bulguları.

	DMSA Sintigrafisinde Renal Parankimal Skar		p
	Yok; n (%)	Var; n (%)	
Yaş			
0-1 yaş	55 (79.7)	14 (20.3)	<0.001
1 yaş ve üzeri	77 (44.8)	95 (55.2)	
Yüksek ateş ile birlikte İYE öyküsü	75 (59.5)	72 (67.3)	0.221
Yüksek CRP ile birlikte İYE öyküsü	43 (41.0)	57 (64.8)	0.001
Hidronefroz varlığı	102 (77.9)	58 (54.2)	<0.001
VUR varlığı	36 (27.3)	66 (60.6)	<0.001

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, **E.coli:** Escherichia coli, **CRP:** C reaktif protein, **VUR:** Vezikoüretal reflü, **DMSA:** Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi.

(%23.1) sağ böbrekte, 74'ünde (%30.6) sol böbrekte ve 66'sında (%27.3) her iki böbrekte gözlemlendi. Anormal US bulgusu olanların 85'inde (%43.4) VUR tespit edildi (p=0.428). Normal US bulgularına sahip olan hastaların VCUG ile 17'sinde (%36.9) VUR, üçünde (%6.5) mesane bozukluğu ve ikisinde (%4.3) posterior üretral valv (PUV) saptandı. US bulguları normal olan 29 (%63.0) hastada ise DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar gözlemlendi. DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar 109 (%45.0) hastada saptandı ve renal parankimal skar, kızlarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta gözlemlendi (p<0.001) (Tablo II). DMSA sintigrafisiyle hastaların 35'inde (%14.5) sağ böbrekte, 40'nda (%11.6) sol böbrekte ve 25'inde (%10.3) her iki böbrekte renal parankimal skar saptandı. DMSA sintigrafisi bulguları Tablo II'de verildi.

DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar saptanan hastaların VCUG ile görüntülenmesi sonucunda beşinde (%4.6) mesane bozukluğu, beşinde (%4.6) PUV ve 66'sında (%60.6) VUR tespit edildi. VUR evresi 1-2-3 olan hastaların %64.2'sinde, VUR evresi 4 ve 5 olan hastaların %65.7'sinde DMSA sintigrafisi

ile renal parankimal skar tespit edildi. DMSA ile skar saptanan ancak VCUG ile VUR gözlenmeyen 41 hasta (%37.6) vardı. VUR gözlenmeyen bu hastaların 27'sinde (%65.8) ateşle birlikte İYE geçirme öyküsü, 21'inde (%51.2) İYE sırasında yüksek CRP ve 35'inde (%85.4) tekrarlayan İYE öyküsü vardı.

Hem DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar hem de VCUG ile VUR saptanması erkeklere göre kızlarda daha fazla gözlemlendi (Şekil 1).

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda VCUG ile 102 (%42.1) VUR, dokuz (%3.7) mesane anomalisi, dokuz (%3.7) PUV ve bir (%0.4) vesikovajinal fistül tespit edildi. Hastaların 18'inde (%7.4) sağ böbreğe VUR, 28'inde (%11.6) sol böbreğe VUR ve 56'sında (%23.1) her iki böbreğe VUR olduğu gözlemlendi. VUR'u olan hastaların klinik bulguları ile DMSA sintigrafisi bulguları karşılaştırıldığında renal parankimal skar varlığı (p<0.001), tekrarlayan İYE öyküsü (p=0.007), ve İYE sırasında yüksek ateş varlığı (p=0.021) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Tablo III: İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda DMSA sintigrafisi ve US ile veziköüretal reflü (VUR) arasındaki ilişki.

VUR	US		P	DMSA		P	DMSA ve US ^a		P	DMSA veya US ^b		P
	Anormal	Normal		Anormal	Normal		Anormal	Normal		Anormal	Normal	
Yok	111	29	0.336	43	96	<0.001	26	114	<0.001	128	12	0.650
Evre 1	5	0		3	2		3	2		5	0	
Evre 2	17	6		12	11		9	14		20	3	
Evre 3	31	8		28	11		22	17		37	2	
Evre 4	19	3		15	7		13	9		21	1	
Evre 5	13	0		8	5		8	5		13	0	
Total	196	46		109	132		81	161		224	18	

VUR: Veziköüretal reflü, **US:** Ultrasonografi, **DMSA:** Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi,

DMSA ve US^a: Hem Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde hem de ultrasonografide anormal bulgusu olan hastalar

DMSA veya US^b: Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde ya da ultrasonografide anormal bulgusu olan hastalar

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaların US, DMSA sintigrafisi ve VUR bulguları tablo III'de özetlendi.

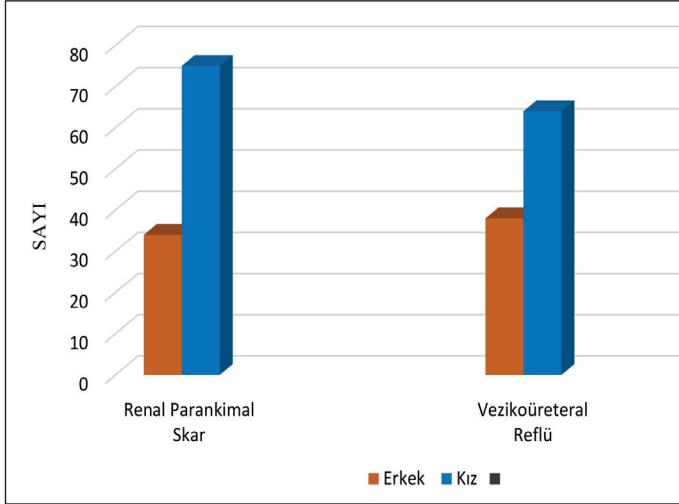
Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde VUR için bağımsız risk faktörleri incelendi. VUR riskini DMSA'da renal parankimal skar varlığının 3.6 kat (%95CI: 2.0-6.6) artırdığı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunun 2.5 kat (%95CI: 1.1-5.6) artırdığı ve idrar yolu enfeksiyonu sırasında yüksek ateş varlığının ise 2.0 kat (%95CI: 1.1-3.7) kat artırdığı saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada İYE geçiren çocuklarda VCUG ile %42.1 sıklıkta VUR tespit edildi. Bulgularımız İYE geçiren çocuklarda literatürde %25-40 olarak bildirilen VUR sıklığı ile uyumluydu (9,10). Bu çalışmada kızların sayısı erkeklere göre daha fazlaydı. Bu bulgu, tekrarlayan İYE'nin kızlarda daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir. Çalışmamız sonucunda, tekrarlayan İYE öyküsü olanlarda, İYE sırasında yüksek ateş saptananlarda ve DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar hasarı gözlenen hastalarda ileri evre VUR sıklığının istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tekrarlayan İYE öyküsü, İYE sırasında yüksek ateş ve DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar hasarı olan hastalarda VCUG uygulamasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın bulguları, literatür ile de uyumlu olacak şekilde İYE ilişkili VUR tanısında US'nin, risk altındaki hastaların belirlenmesinde tek başına yetersiz kalabileceğini göstermektedir (11,12). Ultrasonografi, minimal rahatsızlık hissi dışında uygulanması kolay ve riski olmayan non-invaziv bir tetkiktir. Ateşli İYE tanısı sırasında ve sonrasında ilk görüntüleme çalışması amacıyla tarama yöntemi olarak yapılacak görüntüleme yöntemidir (1,2,13). US, American Academy of Pediatrics (AAP) tarafından İYE geçirenlerde VUR'un varlığını tahmin etmekte tarama yöntemi olarak önerilmektedir (14). US bulgularının normal olması VUR olasılığını ekarte ettirmez dolayısı ile özellikle de atipik klinik seyirli İYE olgularında ve renal skar mevcut ise VCUG

uygulanması daha doğru bir yaklaşım olarak düşünülmektedir (14-16). Bununla birlikte İYE sonrası VUR açısından çocukların değerlendirilmesi için VCUG'un zamanlaması ve endikasyonu konusunda fikir birliği yoktur. Çalışmamızda US normal olan hastaların %36.9'unda VUR, %6.5'inde mesane bozukluğu, %4.3'ünde PUV gözlemlendi. AAP ve National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) kılavuzlarına göre US normal olduğunda VCUG endikasyonu bulunmamaktadır (14,17). Bulgularımız; NICE ve AAP kılavuzlarına göre görüntüleme yapıldığında VCUG ile saptadığımız %7.4 sıklığındaki patolojinin atlanabilecek olduğunu göstermiştir. VUR için risk altında olan hastaların bir kısmını tespit etmede tek başına US'un yetersiz olacağını saptanması NICE ve AAP kılavuzları için en fazla eleştiri nedeni olmuştur (18-20).

Çalışmamızda DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar saptanan hastaların %39.4'ünde VUR tespit edilmedi. VUR yokluğunda renal skar saptanması, prenatal dönemde mevcut bir VUR'un sonucu, hidronefrozun immatür böbreklerde yüksek mesane basıncının oluşturduğu hasara bağlı küçük displazik böbrek gelişimine neden olması ile veya mevcut VUR'un kendiliğinden rezolüsyonu ile açıklanabilir (21). Çocukluk çağı İYE sonrası renal skarlaşma hem VUR varlığında hem de yokluğunda ortaya çıkabilir (22,23). Ateşli ve tekrarlayan İYE geçiren hastalarda renal parankimal skar sıklığının ateşli olmayan İYE geçirenlere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. İYE sırasında renal parankim inflamasyonun eşlik etmesi VUR olmadan renal parankimal skar bulunması için bir açıklama olabilir. Bu sonuçlar renal parankimal skar oluşumunda renal parankimal enfeksiyon varlığının önemini gösterebilir. Preda ve arkadaşları, İYE geçiren bebeklerde ileri evre VUR olanların %96'sında anormal DMSA sintigrafisi saptamış ve normal bir DMSA sintigrafisinin VCUG'u gereksiz hale getirdiğini belirtmiştir (24). Fouzas ve ark.(25) ise, DMSA sintigrafisi ve ultrasonografi bulguları normal olan 296 çocuğun 12'sinde VUR saptamıştır. Tekgül ve ark. (26) İYE sonrası DMSA sintigrafisi normal olan olgularda VCUG uygulanmadığı takdirde %5-27 sıklıkta VUR tanısının atlanabileceğini bildirmişlerdir. DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar saptanmadığı durumlarda VCUG çekilmesi radyasyon maruziyeti ve düşük evre VUR saptanmasının klinik



Şekil 1: Cinsiyet ile renal parankimal skar ve vezikoureteral reflü arasındaki ilişki.

önemi az olduğundan günümüzde çoğu yazar tarafından önerilmemektedir. Kronik böbrek hastalığına ilerleme riski yüksek olanların belirlenmesi amaç olarak önerilmektedir. DMSA sintigrafisinde skar saptanmamasına rağmen VUR mevcut olabileceği bilinmekle birlikte bu çalışma sonucunda DMSA sintigrafisinde renal parankimi normal olan hastalarda VCUG çekilmesi açısından yorum yapmak zordur. Shaikh ve ark.(27) normal bir DMSA sintigrafisi olan bir çocukta yüksek dereceli VUR olasılığının <% 1 olmasına rağmen, DMSA'nın yüksek dereceli VUR için bir tarama testi olarak kullanılmasının sorgulanması gerektiğini bildirmiştir.

Pecile ve ark.(28) renal skar olasılığının yaş ile korele olarak yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da DMSA sintigrafisinde renal parankimal skar varlığının, yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir ($p < 0.001$). Bu sonuç yaş arttıkça hastalarımızda tekrarlayan İYE sıklığının artmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörleri retrospektif bir çalışma olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle hem radyolojik değerlendirmeler hem de DMSA sintigrafisi merkezimizde uygulanmış olmasına rağmen değerlendirmeler aynı radyolog veya aynı nükleer tıp uzmanı tarafından çekilememiştir. Bununla birlikte görüntülemeler retrospektif olarak alanında uzman iki radyolog ve nükleer tıp uzmanı tarafından tekrar gözden geçirilerek birlikte yorumlanmıştır. Ayrıca hasta sayımız kesin sonuçlara ulaşmak açısından yeterli değildir. Çalışma izlem süremizin bir yıl gibi kısa bir süre olması da çalışmamız için diğer bir kısıtlayıcı faktördür. Diğer bir kısıtlama ise hastanemizin üçüncü basamak bir sağlık merkezi olmasına ve ülkemizin her yerinden hasta kabul edilmesine rağmen tek merkez sonuçları olması nedeniyle bulgularımız ülke genelini tam olarak yansıtmayabileceğidir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda pediatrik hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ilişkili vezikoureteral reflü saptanmasında, US ve DMSA sintigrafisinin rutin kullanımının VCUG uygulama ihtiyacını ortadan kaldırmaya

yetmeyebileceği belirlenmiştir. Ultrasonografi ve DMSA sintigrafisi VUR'u tamamen öngörememektedir. VCUG, VUR saptanması için daha güvenilir bir yöntem olarak görünmektedir.

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. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric urology: Minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol* 2008;38:138-45.
2. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Koçvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015;67:546-58.
3. Gordon I. Indications for 99m-technetium dimercaptosuccinic acid scan in children. *J Urol* 1987;137:464-7.
4. Rossleigh MA. Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children. *J Nucl Med* 2001;42: 91-5.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. London: RCOG Press; 2007 Aug. PMID: 21290637

6. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014;10:982-98.
7. Fernbach SK, Feinstein KA, Schmidt MB. Pediatric voiding cystourethrography: a pictorial guide. *Radiographics* 2000;20:155-68.
8. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, et al. Guidelines for 99mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:BP37-BP41.
9. Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:619-25.
10. Ristola MT, Hurme T. NICE Guidelines Cannot Be Recommended for Imaging Studies in Children Younger Than 3 Years with Urinary Tract Infection. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25:414-20.
11. Ristola MT, Löytyniemi E, Hurme T. Factors Associated with Abnormal Imaging and Infection Recurrence after a First Febrile Urinary Tract Infection in Children. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27:142-9.
12. Kimata T, Kitao T, Yamanouchi S, Tsuji S, Kino M, Kaneko K. Voiding cystourethrography is mandatory in infants with febrile urinary tract infection. *Tohoku J Exp Med* 2013;231:251-5.
13. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;103:1052.
14. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.
15. Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:87-9. PMID: 10588276
16. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739-44.
17. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management*. London: RCOG Press; 2007.
18. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*. 2013;131:e665-71.
19. Kimata T, Kitao T, Yamanouchi S, Tsuji S, Kino M, Kaneko K. Voiding cystourethrography is mandatory in infants with febrile urinary tract infection. *Tohoku J Exp Med* 2013;231:251-5.
20. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, Lin SM, Wang MH. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013;82:905-9.
21. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, et al. 99m Technetium dimercapto- succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;164:1674-8.
22. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The Presence of Vesicoureteric Reflux Does Not Identify A Population At Risk For Renal Scarring Following A First Urinary Tract Infection. *Arch. Dis. Child* 2005;90:733-6.
23. Gonzales E, Papazyan JP, Giardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol* 2005;173:571-474.
24. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007;151:581-4.
25. Fouzas S, Krikelli E, Vassilakos P, Gkentzi D, Papanastasiou DA, Salakos C. DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics* 2010; 126:513-9.
26. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 2012;62:534-42.
27. Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010657.
28. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 2009;124:23-9.

A Study on the Psychological Status of Hospitalized Children and Their Perceptions of Hospital and Sickness Through Drawings

Hastanede Yatarak Tedavi Gören Çocukların Hastalık ve Hastane Algıları ile Ruhsal Durumlarının Çizimler Yoluyla Değerlendirilmesi

İrem ERDEM ATAĞ¹, Utku BEYAZIT², Gönül TAŞÇIOĞLU³, Aynur BÜTÜN AYHAN⁴

¹Dalya Danışmanlık ve Eğitim Merkezi, İstanbul, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, Antalya, Türkiye

³Yakındoğu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Lefkoşa KKTC

⁴Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, Ankara, Türkiye



ABSTRACT

Objective: Sickness and hospitalization may have negative influences on the development and psychological status of children. It is important to understand children's perceptions of sickness and hospital in order to reduce and eliminate the negative effects of hospitalization experiences on the psychological well-being of the children. From this perspective, the aim of this study was to examine the hospitalized children's psychological status and their perceptions of hospital and sickness.

Material and Methods: The study was based on a both descriptive and content analysis approach. The study group consisted of 31 children between the ages of 5 and 16 years who were recruited from a public hospital in North Cyprus. The children's experiences were examined through their family and hospital drawings and draw-and-tell interviews.

Results: Anxiety, depression, regression, and the representation of the hospital as unsafe, need for a well-structured environment, problems with social relations, difficulties with holding onto life and lack of quality in the drawings were found to be the common findings in the drawings. When the drawings of each child were evaluated individually, it was found that regression increases in the hospital drawings.

Conclusion: The findings of this study might help for understanding the hospitalization experiences from the children's perspective and might have clinical implications for practice in terms of supporting children in the hospitalization process.

Key Words: Psychological status, Hospitalized children

ÖZ

Amaç: Hastalık ve hastaneye yatış süreci çocuğun gelişimini ve psikolojik durumunu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu olumsuz etkileri azaltmak ve ortadan kaldırmak için çocukların hastalık ve hastane algılarının değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu noktadan hareketle bu çalışmada, hastanede yatan çocukların psikolojik durumları ile hastalık ve hastane algılarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, betimleyici analiz ve içerik analizi yöntemlerine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın çalışma grubunu Kuzey Kıbrıs'ta bir devlet hastanesinde yatarak tedavi gören 5 ve 16 yaşları arasındaki 31 çocuk oluşturmuştur. Araştırmanın verileri çocukların aile ve hastane çizimleri ile çocuklar ve aileleri ile yapılan mülakatlar aracılığıyla elde edilmiştir.

Bulgular: Araştırma sonucunda kaygı, depresyon, regresyon, hastaneye ilişkin olumsuz algı, akranlarla ilişkilerde problemler, gerçekliğe tutunmada zorluk, çizim niteliği ve içeriğinde zayıflık gibi bulguların, çocukların resimlerindeki ortak özellikler olduğu görülmüştür. Çizimlerin genelinde regresyon olgusu dikkat çekmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulguların, çocukların hastane deneyimlerinin yine çocukların perspektifinden anlaşılmasına olanak sağlaması ve hastaneye yatış sürecinde çocukların desteklenmesine yönelik ipuçları sunması bakımından önemli katkıları olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Psikolojik durum, Hastanede yatan çocuklar

INTRODUCTION

Sickness, medical procedures and hospitalization may affect a child's psychological well-being (1). Many children may exhibit responses and behaviours that they have not previously shown during periods of sickness or hospitalization (2). This process is a traumatic situation with varying degrees depending on the child's age and reason for hospitalization. Firstly, the child is required to leave their home, an environment that they perceive to be safe (3). They often experience a fear of the unknown related to the place to which they are taken. A hospitalized child experiences the fear of being removed and separated from his/her mother, environment, home as well the general fear of being hospitalized (4). Being unfamiliar with the sickness, hospital setting and the medical procedures, also increases the stress and fear of the child. This situation arises even children that are admitted for short periods (5,6). Children admitted to hospital develop the fear of being physically hurt, having an operation and being taken away from their family (7). The continuous injections, medications to be taken, having to follow a certain diet and various limitations to the child's regular life can represent significant anxiety factors for the child (8).

A growing number of research studies have reported that in the process of sickness and hospitalization, children may experience adjustment problems, depression, anxiety, fear, post-traumatic stress, aggression, and low self-esteem (9-15). Chronic sicknesses such as chronic renal failure, cancer, diabetes or asthma involve continuous medication use, laboratory tests for diagnostic or treatment purposes and the repetition of surgical procedures, which may affect the acknowledgement process and increase the psychological pressures experienced during this period (16). Spending more time in bed and the decrease in physical power due to the sickness preventing mobility, which is a very common urge discharge technique in children, leading them to use denial of the sickness or regression strategies (17). Regression, which can be described as the child exhibiting emotions that are not age appropriate or acting in a manner that is developmentally younger than their age, is one of the basic results of sickness and hospitalization among children (18). Increased caretaking can result in the weakening of the recently gained skills, particularly among young children. Thumb sucking, nail biting and bed wetting are common regressive responses (19). Many children, especially when faced with terminal diseases, can develop defence mechanisms such as denial (20). However, can sometimes materialise in anger targeted at the child's parents or the hospital staff leading problem in social relationships. Feelings of fear may lead a need to hold onto external reality and mental preoccupation with the illness (21).

The psychological difficulties children experience during periods of sickness may reduce their participation in health procedures and prevent them from receiving appropriate health care, which may have a negative impact on the treatment process; in other

words, the poorer the psychological health, the more limited the benefits from the treatment (22,23). In turn, emotional difficulties may occur as psychogenic and triggering factors of somatic disturbances (24). Children are affected by the hospital's environment, which may be the primary source and/or triggers their fears, desires, concerns and needs, as much as the sickness itself (25). Therefore, it is of crucial importance that the hospital setting be arranged in a manner that increases both the child's and family's quality of life, helps them to adapt to the sickness, supports the child's psychological development, and helps to manage the psychological difficulties experienced during sickness such as regression and depression (26, 27).

Sickness and hospitalization may have negative influences on the personality development and psychological status of children. It is important to understand children's perceptions of sickness and hospital in order to reduce and eliminate the negative effects of hospitalization experiences on the psychological well-being of the children. A number of studies have utilised drawings in child samples for the assessment of emotions related to pain; hospital-related fears; ascertaining children's wishes and feelings about hospital life; children's representations of their relationship with nurses and doctors; and anxiety, aggression and self-esteem in children with cancer (12,14,28-30). However, no studies have focused on the concepts of sickness, hospitalization and hospital arrangements by implementing a content analysis approach or attempted to combine the emotional status of the sick children and hospital arrangements. From this perspective, the aim of this study is to examine the hospitalized children's psychological status and their perceptions of hospital and sickness by adhering a content analysis approach. In order to acquire a more in-depth understanding of the personal interpretations and attributions referring to the subjective experiences of the given phenomenon of interest, children's experiences were examined through their drawings and draw-and-tell interviews.

MATERIAL AND METHODS

Participants and Procedure

The study group consisted of 31 children between the ages of 5 and 16 ($M=9$; $SD=3.03$) who were recruited from a public hospital in North Cyprus, which is populated by the Turkish community of the island. A total of 68% ($n=21$) of these children were female and 32% ($n=10$) of them were male. Out of the total sample, 58% ($n=18$) of the children had chronic and 42% ($n=13$) of the children had acute health problems. Furthermore, 80.6% ($n=25$) of the children had been hospitalized for at least one week, 9.7% ($n=3$) of them for at least two weeks, and 9.7% ($n=3$) for more than a month. 51.6% ($n=16$) of the children had been hospitalized before and 48.4% ($n=15$) of the children had been hospitalized on more than two occasions. Additionally, 29% ($n=9$) of the children's parents had low and 71% ($n=22$) of them had middle socio-economic status.

The children were recruited from one of the state hospitals in North Cyprus. The data of the study was collected between May 2017 and February 2018. Initially, permission was obtained from the North Cyprus Ministry of Health in order to conduct the study. Afterwards, the hospital administration and the head of the paediatric service of the hospital were given information about the study and their permission was also obtained. Prior to the onset of the data collection, the service medical doctors were informed about the eligibility criteria of the study which were: being hospitalized in the last 24 hours, ranging in age from 5 to 15 years, having agreed to participate in the study and (4) health condition being adequate to participate in the study (1-4). The information about children who could be eligible for the study was provided from the service medical doctors. Depending on the opinions of the doctors, 32 children were included in the study. One of the children did not want to continue the drawings and the information provided from these children was not included in the study. Therefore, a total of 31 children were ultimately included in the study.

The parents of the children were initially approached by the service staff and the research team was introduced. Prior to approaching the children, parents were provided with a written information sheet about the study and written permission was obtained from the parents who had expressed interest in participating in the study. Afterwards, the children were provided with a simplified information sheet and their assent was obtained. It was explained to both the parents and the children that they had the option to decline participation and could withdraw at any time without any consequences.

The data of the study were collected from the children's drawings, interviews with the children about their drawings. In addition to the interviews with the parents, information regarding the children's diagnoses and subsequent treatment was obtained from the paediatric doctors as well as the hospital files. The children were provided with 12 coloured crayons and plain drawing paper. Then, they were respectively asked to draw whatever came to their minds when they thought of the word "hospital" and to draw themselves while performing an activity with their parents. Each session lasted between 30 and 45 minutes. The drawings took place in the podiatry service of the hospital. In order to avoid fatigue, the researcher ensured that the drawing sessions did not exceed 45 minutes.

Measures

Hospital drawings: The hospital drawings were used in order to assess the children's perceptions of and emotional responses to sickness and hospitalization, particularly in relation to distressing treatment procedures and hospital conditions such as painful procedures and surgery.

Family drawings: Family drawings were used as a measure to gather data as they illustrated the interpersonal and emotional interactions among the family members prominently. In the study, the family drawings are not analyzed by their own but

implemented to identify the children's projections regarding the family dynamics. An examination of the family dynamics through the eyes of the child and analysis of whether the child regarded the family as an active and functional unit was beneficial to assess how the child reflected themselves in the family, as such reflections project their defences and strategies used for adaptation to the sickness and hospitalization process (31, 32).

Data analysis

The study was based on a both descriptive and content analysis technique which allowed the children to express the functioning of their mind, including the status of the emotions, thoughts, fantasies and other psychological factors through symbols, associations and drawings. For children, drawings are assumed to represent their inner world, and they help to understand the child's characteristics, emotional problems, anger and fears that are also reflected in their interpersonal space, expectations and anxieties (33). Drawings of family and other people provide data regarding the children's character and emotional status, as well as how the children perceive themselves within their families and the closest object relations which will help to elaborate the interaction among them. The purpose of such drawings is to understand how the child perceives inter-familial relations and relations among family members (34). In some studies, drawings have also been used to evaluate the emotional responses exhibited by children during sickness. Withrow (35) argued that the use of colours in drawings allows sick children to express the emotions and moods that cannot be expressed verbally. Malchiodi (25) suggests that drawings allow sick children to describe their experiences about traumatic memories related to sickness and their environment. Drawing pictures facilitates communication with children, both in research settings and clinical practice (36). It should be noted that although drawings provide strong information about children's inner worlds and provide clinical grounds for further evaluation, they are not diagnostic (37).

In the present study, the drawings were examined in terms of emotional status (fear, anxiety, anger, depression and regression), the image of the hospital and family dynamics (problems in social relationships, mental preoccupations, the need to hold onto external reality, difficulties in ego-integrity and intergenerational difficulties) and the drawing composition (compartmentalization, rounding, size of the figures, framing, color use, omission self and omission of others). These criteria were determined upon the investigation of the relevant literature. The findings extracted from the determined criteria are examined through descriptive and content analysis. The interpretation of children's drawings has been employed for clinical assessment and research in psychology, education and child development (25). However, in terms of the interpretations of the drawings by content analysis, there are not established rules or procedures, particularly for a child sample. The size of the figures may be interpreted as indications of children's emotional status; for example, the children's self-confidence and self-image (e.g.

small vs. large figures). Figures that are disproportionately small suggest regressive tendencies, depression and insecurity (38). The omission of the self suggests low self-esteem and feelings of inferiority. The omission of family members may suggest high emotional reactivity, negative feelings such as alienation, rejection and exclusion of a particular member of the family (32). A drawing that has many indicants of erasure may suggest anxiety, whereas a fluent drawing may indicate confidence (39). In terms of the color choice, bright colors may point out a positive mood whereas black, brown and blue indicate negativity, frustration and depressiveness. Intense use of red may be interpreted as aggression. Compartmentalization may suggest isolation, withdrawal, communication difficulties or a fear to get separated from family members. Framing may suggest the need to protect familial relationships and rounding may suggest a need to get protected from an outside danger (31,40).

The interpretations of the drawings were made by two professionals who are experts in drawing analysis. In order to provide the reliability of the analysis, the interpretations were performed independently by the experts. The results of the analysis were coded on two independent forms by the experts and compared in terms of the reliability of the analysis. The codings that the both experts 100% agreed were explicitly included in the study. The codings that differed according to the experts were included in the study upon providing the agreement of the experts. In order to facilitate the understanding of the interpretations, sample drawings from the study are included in the findings section.

RESULTS

Descriptive Analysis

Initially hospital drawings were categorized and examined in terms of themes. The themes identified for hospital drawings were fright, anxiety, anger, depression, regression and perception of hospital. The drawings were also examined in terms drawing characteristics including compartmentalization, rounding, size of the figures, framing, use of color, omission of self and omission of others. The characteristics represented with in the hospital drawings are shown in Table I.

According to the results shown in Table 1, fright in 83.3% (n=25), anxiety in 93.1% (n=93.1), depression in 79.3% (n=23) and regression in 96.8% (n=30) of the drawings were common themes. In the 73.3% (n=22) of the drawings the hospital setting was presented negatively. An examination of the drawing characteristics showed that in half of the drawings (n=15) compartmentalization, in 67.9% (n=19) of them small figures and in %55.2 (n=16) of them framing were the most common. In 63.3% (n=19) of the drawings, the children used more than one color. In 66.7% (n=20) of the drawings omission of self and in 76.7% (n=23) of them omission of others were also common characteristics.

Table I: Characteristics of hospital drawings.

Characteristics	n	%
Fear		
Yes	25	83.3
No	5	16.7
Anxiety		
Yes	27	93.1
No	2	6.9
Anger		
Yes	9	31.0
No	29	69.0
Depression		
Yes	23	79.3
No	6	20.7
Regression		
Yes	30	96.9
No	1	3.2
Perception of hospital		
Positive	8	26.7
Negative	22	73.3
Compartmentalization		
Yes	15	50.0
No	15	50.0
Rounding		
Yes	4	12.9
No	26	83.9
Size of figures		
Large	9	32.1
Small	19	67.9
Framing		
Yes	16	55.2
No	13	44.8
Color use		
Yes	19	63.3
No	11	35.5
Omissions of self		
Yes	20	66.7
No	10	33.3
Omissions of others		
Yes	23	76.7
No	7	23.3

As in the hospital drawings, the family drawings were also categorized and examined in terms of themes. The themes identified for family drawings were problems in relationships with parents, investment in thought, the need to hold onto external reality, difficulties in ego-integrity and differences between generations, the family drawings were also examined in terms

Table II: Characteristics of family drawings

Characteristics	n	%
Problems in social relations		
Yes	18	69.2
No	8	30.8
Mental occupations		
Yes	21	87.5
No	3	12.5
The need to hold onto external reality		
Yes	28	100.0
No	0	0
Difficulties in ego-integrity		
Yes	24	92.3
No	2	7.7
Intergenerational difficulties		
Yes	13	50.0
No	12	50.0
Compartmentalization		
Yes	7	23.3
No	23	76.7
Rounding		
Yes	10	32.3
No	21	67.7
Size of figures		
Large	15	48.4
Small	16	51.6
Framing		
Yes	8	25.8
No	23	74.2
Color use		
Yes	22	71.0
No	9	29.0
Omissions of self		
Yes	2	6.5
No	29	93.5
Omissions of others		
Yes	6	19.4
No	25	80.6

of the same drawing characteristics as in hospital drawings. The characteristics represented with in the hospital drawings are shown in Table II.

According to the results shown in Table II, problems in relationships with parents were observed in 69.2% (n=18), investment in thought in 87.5 % (n=21), the need to hold onto external reality in 100% (n=28), difficulties and ego-integrity in 92.3% (n=24) of the drawings. In terms of the drawing qualities, it was observed that in 51.6% (n=16) of the drawings small

figures were common. In 71% (n=22) of the drawings more than one color was used. Compartmentalization, rounding, omission of self and omission of others were not common qualities in family drawings of the children.

Content Analysis

In a general examination of the drawings, the most striking aspect is that regressive structures are commonly observed (see Figure 1).

Figure 1 is a drawing by a ten-year-old child hospitalized due to immune deficiency. The drawings contain intense images indicating anxious and regressive findings regarding the sickness process. The figures drawn as “hungry dinosaurs” are noticeable in the hospital drawing.

In addition to regression, it was observed that most drawings were below the expected level in terms of the quality and the content richness of the drawings (see Figure 2).

Figure 2 is drawn by a 12-year-old boy hospitalized due to chronic headaches. It is possible to mention the existence of regression and lack of quality in the drawings.

A significant finding in the hospital drawings, along with the intense use of the colours used, is the toys added to the hospital room and the hospital garden. In fact, children introducing their supportive setting to an unfamiliar setting during the regressive process activated by the sickness can be interpreted as part of their adaptation process (see Figure 3).

Figure 3 is a drawing of a 10-year-old girl hospitalized due to a chronic bladder abnormality. It was observed that the quality and the content of the drawing are at the richness level expected from a child of her age. It can be said that there is a need for a well-structured environment as well as a setting with clear rules. The fact that the “bookshelf” drawing that resembles barriers is obvious in the hospital drawing.

In family drawings, usually, problems the children experience with holding onto life, the need for certainty and standing on their own feet are present in the foreground of the drawings. Attitudes highlighting the need for others and the need for support are drawn. When the family drawings of the children are reviewed, it is seen that as the intrafamilial interaction weakens, depressive emptiness is emphasized in the drawings and aggressive designs become more common under the dominance of aggressive urges (see figure 4).

Figure 4 is drawn by a 6-year-old girl hospitalized due to chronic asthma. It is thought that the generation and gender differences are not fully established and in relation to this, although the ability to assess reality may seem weak, the super-ego structuring is consistent with the age. Emptiness in the self, depressive features and introverted structuring are observed in the drawings. Another striking finding from the drawings are the problems related to holding onto life and being on her own. Further salient findings frequently observed in the drawings

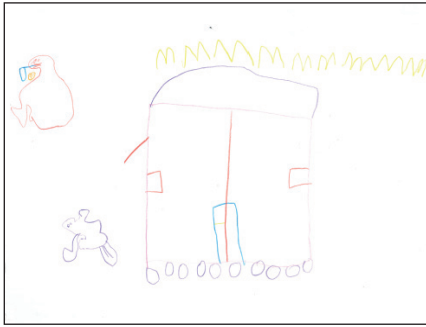


Figure 1: Drawing of a 10-year-old child hospitalized due to immune deficiency.



Figure 2: Drawing of a 12-year-old boy hospitalized due to chronic headaches.



Figure 3: Drawing of a 10-year-old girl hospitalized due to a chronic bladder abnormality.



Figure 4: Drawing of a 6-year-old girl hospitalized due to chronic asthma.

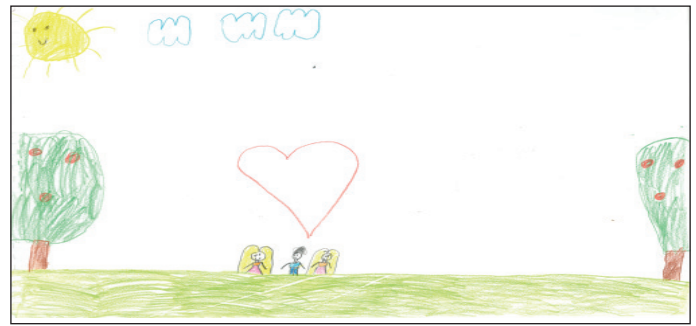


Figure 5: Drawing of a 6-year-old girl hospitalized due to leukaemia.

commonly are problems with social relations and special needs within intrafamilial relations (see figure 5).

Figure 4 is drawn by a year girl hospitalized due to leukaemia. It can be argued that the generation difference is not fully established, although gender differences do exist. The quality and content richness of the drawing is consistent with a child of her age. It is also possible to mention the colourful spiritual world created. There are indications of narcissistic defences, sexual preoccupations and the desire to be liked. It is striking that there are findings suggesting the need to be in a well-structured setting with clear rules, and the need to be remembered, as along with anxiety and fear. It can be said that she shows appropriate behaviours towards authority. It is seen that she is highly productive and is attempting to make her desires become reality. It is also important to note that the hospital drawing of this child was is poor in terms of content and it contains no human figures.

CONCLUSION

In this study, it was aimed to examine the sickness, hospitalization experiences and the psychological status of hospitalized children by implementing both a descriptive and a content analysis approach. Anxiety, depression, regression, and the representation of the hospital as unsafe, need for a well-structured environment, problems with social relations,

difficulties with holding onto life and lack of quality in the drawings were found to be the common findings in the drawings. When the drawings of each child were evaluated individually, it was found that regression increases in the hospital drawings. It is noteworthy that the child who drew a family drawing with high quality and rich content presented a regressive drawing for the hospital. Also, images representing dangers in the outside world were observed in the hospital drawings.

For most children, sickness is a process that disorganizes internal reality by increasing such psychological challenges. As a result of the sickness -either acute or chronic- the need of the child to hold onto the reality of the outside world becomes more evident (17, 41). The need to hold onto external reality and the perception of the dangerous outside world are observed in almost all hospital drawings. The hospital is pictured as a new external reality and regardless of the children's age or level of sickness, they wish to hold onto this new reality as well receive protection from it. Particularly in chronic sickness conditions with long-term hospital admissions, heavy treatment conditions and the fear of death result in the need for a well-structured setting with clear rules and to get support from external reality (12, 27).

Regression was a remarkable common finding in all drawings. The details might decrease in the drawings due to regression and inhibition. Regression, which can be described as the child exhibiting emotions that are not age appropriate or acting in a manner that is developmentally younger than their age, is

one of the basic results of sickness and hospitalization among children (18). Spending more time in bed and the decrease in physical power due to the sickness preventing mobility may lead children to use denial of the sickness or regression strategies. Increased caretaking can result in the weakening of the recently gained skills, particularly among young children (17). In addition, the inhibition caused by the sickness may have challenged the relationship with the outside world. The children may believe that things are being hidden from them and may feel curious and insecure.

The anxiety about the disintegration of self-unity is existent in almost all drawings. Moreover, the sick child not only believes that his own body is under threat, but also behaves in a way that other family members' body unities are also at risk. Within the family unit, parents and children learn about disappointments, lack of acceptance, making mistakes, making unsuitable decisions and living with the consequences of these decisions, and subsequently develop certain management strategies to help them benefit from all these experiences (42). When the family drawings of the children are reviewed, it is seen that as the intrafamilial interaction weakens, depressive emptiness is emphasized in the drawings and aggressive designs become more common under the dominance of aggressive urges. Families that are drawn separate from each other may be an indication of weak emotional investment. The limitations of the intrafamilial communication are emphasized through the missing facial features and dullness of the facial expressions (25, 32)

The theme of play is noticed in some of the drawings. Play is an indication of aggressive emotions and behaviours that would be dangerous in real life and would not be acceptable in a safe setting by the child who is free from the obstacles and prohibitions of the real world. Play is not only an entertainment device, but it is an action that involves the player's emotions, conflicts, intentions, desires and environmental impact (43). Although some children bringing their own game space to the hospital may be insufficient and it may ultimately not work as the child's own imagination potential is suppressed by the sickness, the environmental design of the health care setting is particularly crucial for the reduction and elimination of negative emotions and the prevention of permanent scars caused by such emotions that may occur due to sickness and hospitalization (44,45).

When designing the hospital environment, the effect of such an environment on the psychological well-being of children should be taken into consideration and these settings must be designed using a child-centred approach that focuses on the child-space interaction, meeting the psycho-social needs of the children (46,47). A beneficial approach to relieve the stress of the sick children and to enable them to cope with regression is to provide them with an interior and exterior environment in which they feel a sense of safety and where their socio-psychological and physical needs are met (48). Providing communication

opportunities for children whose mothers cannot stay with them in the hospital; presenting opportunities for the use of therapeutic play methods as part of the planned initiatives to help the child to transform the sense of desperateness into active dominance; introducing children with the opportunity to socialise so that they can form relations with their peers and be part of a peer group as well as needing to stay away from others from time to time; allowing children to make temporary changes even though the admission period is short, are required to help them manage the negative feelings of being isolated from their environment, loneliness, anger and frustration (2,49-51).

In summary, the findings of this study could help in understanding the hospitalization experiences from the children's perspective and might have clinical implications for practice in terms of supporting children in the hospitalization process. However, some limitations of the present study need to be highlighted as well. Children's experiences are interpreted through their drawings. However, it should be noted that children's drawings may be affected by many other factors such as their socio-economic status, personal developmental characteristics of the child, schooling, the severity of the disorder, and the way the parents react to the sickness of the child. In addition to this, the study group includes a relatively small number of children selected from a single clinical setting. Therefore, the findings of this study are limited in terms of generalization and the subject needs further exploration on larger samples by controlling the confounding factors. In the study, children produced a drawing of the hospital and a drawing of their houses. However, no attempt is made to examine possible associations between the data collected from the two drawings. The family drawings were only analyzed in terms of family dynamics and children's emotional reactions to family members. In the future studies, an examination of the associations between the two data may provide a vigorous depth to the content analysis. In the present study, the relationship between the duration of the hospitalization and the qualities of the drawings was also not a concern of examination whereas the period of time the child spends in the hospital may be a factor on the child's perception of illness and hospitalization. Hence, in the future studies, it would be beneficial to consider the duration of the stay at the hospital when examining the children's experiences related to hospitalization and sickness.

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

1. Wennström B, Törnåge CJ, Hedelin H, Nasic S, Bergh I. Child drawings and salivary cortisol in children undergoing preoperative procedures associated with day surgery. *J Perianesth Nurs* 2013;28:361-7.
2. Keene N, Prentice R. *Your child in the hospital*. USA: O'Reilly & Associates, Inc 1999.
3. Vessey JA. Children's psychological responses to hospitalization. *Annu Rev Nurs Res* 2003;21:173-201.
4. Aujoulat I, Simonelli F, Deccache A. Health promotion needs of children and adolescents in hospitals: A review. *Patient Educ Coun* 2006;61:23-32.
5. Chesson R A, Good M, Hart C. Will it hurt? Patients' experience of X-ray examinations: A pilot study. *Pediatr Radiol* 2002;32:67-73.
6. Atay G, Eras Z, Ertem İ. Developmental support of children during their hospitalizations. *Çocuk Dergisi* 2011;11:1-4.
7. Coyne I. Children's experience of hospitalization. *J Child Health Care* 2006;10: 326-36.
8. Brewer S, Gleditsch S, Syblik D, Tietjens M, Vacik H. Pediatric anxiety: Child life intervention in day surgery. *J Pediatr Nurs* 2006;21:13-22.
9. Small L, Melnyk B. Early predictors of post-hospital adjustment problems in critically ill young children. *Res Nurs Health* 2006; 29:622-35.
10. Bennett D S. Depression among children with chronic medical problems: A meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 1994;19:149-69.
11. Foster R, Park J. An integrative review of literature examining psychometric properties of instruments measuring anxiety or fear in hospitalized children. *Pain Manag Nurs* 2012;13: 94-106.
12. Salmela M, Salanterä S, Aronen E T. Coping with hospital-related fears: experiences of pre-school-aged children. *J Adv Nurs* 2010; 66: 1222-31.
13. Rennick JE, Johnston CC, Dougherty G, Platt R, Ritchie JA. Children's Psychological Responses After Critical Illness and Exposure to Invasive Technology. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23:133-44.
14. Köçkar Ç, Gürol A. Anxiety, aggression and self-esteem analysis through pictures in children with cancer. *FN Hem Derg* 2013; 21: 33-9.
15. ŞenBeytut D, Bolışık B, Solak U, Seyfioğlu U. A Study of the Influences of Hospitalization on Children through Drawings as a Projective Method. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2009; 2: 35-44.
16. Meijer SA, Sinnema G, Bijstra JO, Mellenbergh GJ, Wolters WH. Coping styles and locus of control as predictors for psychological adjustment of adolescents with a chronic illness. *Soc Sci Med* 2002; 54:1453-61.
17. Petrillo M, Sanger S. *The Emotional Care of the Hospitalized Child: An Environmental Approach*. 2nd ed. USA: Lippincott Company, Philadelphia; 1980.
18. Beyazıt U, Bütün Ayhan, A. The psychological characteristics of the sick children and approaching to the sick child. In A. BütünAyhan (ed). *The Development and Education of Sick Children*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları, 2015: 60-78.
19. Mash E, Wolfe D. *Abnormal Child Psychology*. 3rd ed. USA: Wodsworth Learning, 2007.
20. Karaaslan T, Beyazıt U, Bütün Ayhan A. The sick children according to their developmental stages and the arrangement of the hospital. In A. Bütün Ayhan (ed). *The Development and Education of Sick Children*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları, 2015: 26-56.
21. Karabekiroğlu K. *Çocuğuma Nasıl Davranmalıyım?*, Say Yayınları, İkinci baskı, İstanbul, 2011.
22. Zeev NK, Mayes L C, Caramico L A. Preoperative preparation in children: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Anesthesia* 1996; 8: 508-514.
23. Luborsky L, Diguier L, Luborsky E., McLellan A T, Woody G, Alexander L. Psychological health-sickness (PHS) as a predictor of outcomes in dynamic and other psychotherapies. *Journal of Consulting Psychology* 1993;61:542-8.
24. Eminson DM. Somatising in children and adolescents. *Clinical presentations and a etiological factors*. *APT* 2001;7:266-24.
25. Malchiodi CA. *Understanding Children's Drawings*. New York: Guilford Publications, 1998.
26. Landsdown R. *More Than Sympathy. The Everyday Needs of Sick and Handicapped Children and Their Families*. London: Tavistock Publications, 1980.
27. Julie L. Lerwick, PhD, LPC, NCC, RPT. Psychosocial implications of pediatric surgical hospitalization. *Seminars in Pediatric Surgery* 2013; 22:129-33.
28. Kortessuoma R, Punamäki R, Nikkonen M. Hospitalized children drawing their pain: the contents and cognitive and emotional characteristics of pain drawings. *J Child Health Care* 2008;12:284-300.
29. Coyne I, Kirwan L. Ascertaining children's wishes and feelings about hospital life. *J Child Health Care* 2012;16: 293-304.
30. Corsano P, Majorano M, Vignola V, Cardinale E, Izzi G, Nuzzo M J. Hospitalized children's representations of their relationship with nurses and doctors. *J Child Health Care* 2013;17: 294-304.
31. Metin Aslan Ö, Üstün E. Styles and actions in kinetic family drawing test. *The Journal of Academic Social Science Studies* 2013;6:599-614.
32. Kim J K, Suh J H. Children's kinetic family drawings and their internalizing problem behaviors. *The Arts in Psychotherapy* 2013;40:206-15.
33. Burns-Nader S. Examining children's healthcare experiences through drawings. *Early Child Development and Care* 2017;187:1809-18.
34. Yavuzer H. [Child with drawings]. İstanbul: Remzi Kitabevi, 2013.
35. Withrow R. The use of color in art therapy. *Journal of Humanistic Counseling, Education and Development* 2004; 43:33-40.
36. Stuyck K. Art therapy helps children affected by cancer express their emotions. *Oncology* 2003;48: 1-4.
37. Skybo T, Ryan-Wenger N, Su Y. Human figure drawings as a measure of children's emotional status: Critical review for practice. *J Pediatr Nurs* 2007;22:15-28.
38. Cherney I D, Seiwert C S, Dickey T M, Flichtbeil J D. Children's Drawings: A mirror to their minds. *Educational Psychology* 2006;26:127-42.
39. Hamama L, Ronen T. Children's drawings as a self-report measurement. *Child and Family Social Work* 2009;14:90-102.
40. Merriman B, Guerin S. Using Children's Drawings as Data in Child-Centred Research. *The Irish Journal of Psychology* 2006; 27:48-57.

41. Ortega A N, Huertas S E, Canino G, Ramirez R, Rubio-Stipec M. Childhood Asthma, Chronic Illness, and Psychiatric Disorders. *J NervMent Dis* 2002;190:275-81.
42. Colette J. *Le Desin De La Famille*. Paris: Editions Et Applications Psychologiourd, 2000.
43. Terr L. [Why play is important for children and adults beyond loving and working?]. İstanbul: Literatüryayıncılık, 2000.
44. Dolidze K, Smith E, Tchanturia K. A clinical tool for evaluating emotional well-being: Self-drawings of hospitalized children. *J Pediatr Nurs* 2013; 28: 470-8.
45. Livesley J, Long T. Children's experiences as hospital in-patients: voice, competence and work. Messages for nursing from a critical ethnographic study. *Int J Nurs Stud* 2013;50:1292-303.
46. Sherman-Bien S A, Malcarnei V L, Roesch S, Varni J W, Katz E. R. Quantifying the relationship among hospital design, satisfaction, and psychosocial functioning in a pediatric hematology-oncology inpatient unit. *HERD* 2011; 4:34-59.
47. Utkan M S. (Children hospital design in children picture. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2012; 51:110-4.
48. Alzoubi H H, Al-Rqaibat S A. The effect of hospital design on indoor daylight quality in children section in King Abdullah University Hospital, Jordan. *Sustainable Cities and Society* 2015; 14: 449-55.
49. Baykoç N. [Child and Teen at the hospital]. Ankara: Gazi Kitabevi, 2006. [in Turkish].
50. Gültekin G, Baran G. [Sickness and child]. *Family and Society* 2005; 7: 61-8. [in Turkish].
51. Boyd J R, Hunsberger M. Chronically ill children coping with repeated hospitalizations: their perceptions and suggested interventions. *J Pediatr Nurs*1998;13:330-42.

Intertechnique Agreement in Epilepsy Imaging

Epilepsi Görüntülemesinde Modaliteler Arası Uyum

Altan GÜNEŞ¹, Fatma İRSEL TEZER², Dilek YALNIZOĞLU³, Ceren GÜNBEY³,
Bilge VOLKAN SALANCI⁴, Figen SÖYLEMEZOĞLU⁵, Burcak BİLGİNER⁶, Eser LAY ERGUN⁴,
Güzide TURANLI³, Belkis ERBAŞ⁴, Meral TOPCU³, Serap SAYGI², Kader KARLI OĞUZ⁷

¹ Department of Radiology, University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³ Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁴ Department of Nuclear Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁵ Department of Pathology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁶ Department of Neurosurgery, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁷ Department of Radiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: To analyze seizure semiology, scalp video-electroencephalography, magnetic resonance imaging (MRI) and 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) findings in patients with medically refractory epilepsy, to assess the concordance rate between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies for localizing epileptogenic foci.

Material and Methods: This retrospective study included 108 consecutive patients (male/female=59/49; mean age=26.6±10.5 years) who were classified according to clinical-electroencephalography findings (either temporal or extra-temporal lobe epilepsy [TLE]) between January 2011 and January 2017. Statistical analysis was performed using a t, Mann-Whitney U, McNemar, or χ^2 tests.

Results: Fifty-six patients had TLE (male/female=30/26, mean age=30.1±8.9 years) and 52 had extra-TLE (male/female=29/23, mean age=22.8±10.9 years) according to clinical-electroencephalography findings. Twelve of 108 patients (male/female=6/6, mean age=28.7±10.2 years) underwent epilepsy surgery and the mean postoperative follow-up period was 32 months. The highest concordance rate between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies (76%) was found in patients with non-hippocampal sclerosis abnormality in TLE group. In patients with malformations of cortical development on MRI, the concordance rate (84.2%) between clinical-electroencephalography findings and MRI was better than those between clinical-electroencephalography findings and FDG-PET (52.6%) ($p=0.010$). The concordance rate between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies for TLE (48.2%) was better than for extra-TLE (9.6%) ($p<0.001$). No significant difference was found in the localization of the epileptogenic focus between MRI and FDG-PET according to the seizure outcome of patients ($p=1$).

Conclusion: FDG-PET may not help in revealing epileptic region in cases with abnormal MRI especially in malformations of cortical development. The highest concordance rate between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies is found in TLE patients with findings inconclusive of hippocampal sclerosis. With low concordance rate between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies in extra-TLE, meticulous use of multiple modalities is necessary for accurate pre-surgical evaluation.

Key Words: Epilepsy, Magnetic resonance imaging, Positron emission tomography

ÖZ

Amaç: Medikal tedaviye dirençli epilepsi hastalarında nöbet semiyolojisi, skalp-video elektroensefalografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18-floro-2-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) bulgularının değerlendirilmesi, epileptojenik odağı lokalize etmede klinik-elektroensefalografi bulguları ile nörogörüntüleme yöntemleri arasındaki uyumun değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olan çalışmamız hastane etik kurul onayı alınarak yapıldı. Çalışmaya, Ocak 2011 ile Ocak 2017 tarihleri arasında, klinik-elektroensefalografi bulgularına göre temporal (30 erkek, 26 kız, ortalama yaş 30.1 ± 8.9 yıl) ve ekstra-temporal lob epilepsi (29 erkek, 23 kız, ortalama yaş 22.8 ± 10.9 yıl) gruplarına ayrılan ardışık 108 hasta (59 erkek, 49 kız, ortalama yaş 26.6 ± 10.5 yıl) dahil edildi. Kategorik-sayısal değişkenler t, Mann-Whitney U, McNemar veya Ki-kare testi ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın 12'si (6 erkek, 6 kız, ortalama yaş 28.7 ± 10.2 yıl) epilepsi cerrahisi geçirdi ve bu hastaların operasyon sonrası ortalama takip süresi 32 aydı. Klinik-elektroensefalografi bulguları ile nörogörüntüleme yöntemleri arasında en yüksek uyum (%76) hipokampal skleroz dışı anormallikler sahip temporal lob epilepsili hastalarda saptandı. MRG'de kortikal gelişimsel anormalliklere sahip hastalardaki, klinik-elektroensefalografi bulguları ile MRG arasındaki uyum (%84.2), klinik-elektroensefalografi bulguları ile FDG-PET arasındaki uyumdan (%52.6) yüksekti ($p=0.010$). Temporal lob epilepsilerindeki klinik-elektroensefalografi bulguları ile nörogörüntüleme yöntemleri arasındaki uyum (%48.2), ekstra-temporal lob epilepsilerine (%9.6) göre daha yüksekti ($p<0.001$). Opere olan hastaların takiplerine göre MRG ile FDG-PET arasında epileptojenik odağı lokalize etmede anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1$).

Sonuç: FDG-PET epileptojenik odağın lokalize edilmesinde, özellikle MRG'de kortikal gelişimsel anormalliklerin saptandığı hastalarda yardımcı olamayabilir. Klinik-elektroensefalografi bulguları ile nörogörüntüleme yöntemleri arasındaki en yüksek uyum hipokampal skleroz dışı anormalliklere sahip temporal lob epilepsili hastalarda saptandı. Ekstra-temporal lob epilepsilerindeki klinik-elektroensefalografi bulguları ile nörogörüntüleme yöntemleri arasındaki düşük uyum, ekstra-temporal lob epilepsilerinin cerrahi öncesi değerlendirilmesinde, farklı yöntemlerin kullanılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, Manyetik rezonans görüntüleme, Pozitron emisyon tomografi

INTRODUCTION

Epilepsy is a common neurological disorder with a prevalence of 0.4–0.8% (1, 2) and nearly one-third of patients with epilepsy have medically refractory epilepsy (3). Surgery has been validated as an effective treatment for selected patients with medically refractory epilepsy both in children and adults. Epilepsy surgery involves resection/destruction/disconnection of the epileptogenic region without causing neurological deficit (1, 2, 4). Diagnostic evaluation is based on the clinical and non-invasive modalities including electroencephalography (EEG), structural (magnetic resonance imaging [MRI]), and metabolic (positron emission tomography [PET], ictal single-photon-emission computed tomography) imaging (4). Scalp video-EEG monitoring is the primary method of searching for localizing ictal activity and MRI plays a crucial role in identifying the anatomic location of the epileptogenic focus. The sensitivity of MRI in identifying the epileptogenic focus has been reported as being between 80% and 90% (3), however, in some patients; MRI fails to show lesions, despite localizing features on seizure semiology and EEG (5). In this situation, multiple diagnostic modalities are usually necessary to detect the epileptogenic focus and the correlation of clinical-EEG findings with these studies is essential to localize the proper epileptogenic focus in patients who can be good candidates for surgery. In previous studies, a wide range of concordance rate between clinical-EEG findings and neuroimaging studies (MRI and PET) has been reported for temporal (13%–68%) and extra-temporal lobe epilepsy (TLE, 36%–83%) in patients with medically refractory epilepsy (6–9).

Our study was designed to analyze seizure semiology, scalp video-EEG, MRI and 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET findings in patients with medically refractory epilepsy and to assess the concordance rates (CR) between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies for localizing epileptogenic foci. Unlike most previous studies, we

also evaluated the CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies in non-hippocampal sclerosis abnormalities of the temporal lobe.

MATERIAL and METHODS

Patient population

The study was approved by the local ethics committee (ethics reference number: 36/09). This retrospective study included 108 consecutive patients with medically refractory epilepsy (male/female = 59/49; mean age = 26.6 ± 10.5 years, age ranges, 4–46 years) who underwent presurgical evaluation for epilepsy surgery between January 1, 2011 and January 1, 2017. Exclusion criteria for the patients in the study included a) having inadequate medical information (the age at epilepsy onset, duration of epilepsy, and potential risk factors for epilepsy such as family history, febrile seizures), scalp video-EEG, MRI and FDG-PET ($n = 7$), b) missing or inconclusive histopathological records ($n = 4$), c) prior cranial surgery ($n = 7$), and d) having brain neoplasm, vascular malformation, posttraumatic lesions, and infarction or bleeding residua ($n = 19$).

Scalp electroencephalography

All patients were admitted to the video-EEG monitoring unit for 3–10 days; recordings were obtained using a 32-channel EEG system (Grass-Telefactor). Electrodes were placed according to the standard 10–20 system; in addition T1 and T2 electrodes were placed. The seizure semiology and interictal-ictal EEG changes of patients were reviewed by experienced epileptologists after a consensus was reached (F.I.T., S.S. for adult patients, D.Y., C.G., G.T., and M.T. for pediatric patients). The location and frequency of interictal epileptiform discharges were assessed by visual analysis of interictal EEG samples. Patients' seizure types and epilepsy syndromes were

determined according to International League Against Epilepsy classifications (10). No patients underwent to intracranial EEG monitoring. According to clinical-EEG findings, the patients were divided into two groups: TLE (lateralizing, 100% [56/56]) and extra-TLE (lateralizing, 76.9% [40/52], non-lateralizing, 23.1% [12/52]).

Magnetic resonance imaging

All MRI was performed on 1.5T scanners (Symphony, Siemens, Germany and Achieva, Philips Healthcare, Netherlands) with a multi-channel head coil and included the following sequences: axial spin-echo T1-weighted imaging (WI) (TR/TE: 300–500/15–30 ms), axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR, TR/TE: 8000–10000/100–120 ms), axial T2WI and coronal T2WI (TR/TE: 4000–5500/90–110 ms) and coronal inversion recovery (TR/TE/TI: 9000–9650;6000–7000/16;15/750;400 ms) obtained perpendicular to the long axis of the hippocampus, axial T2* weighted gradient-echo (TR/TE: 850;700/20–20 ms), coronal 3D T1-weighted gradient-echo (TR/TE: 1800–2000;19–25/3.9;4.6–5.2 ms). All sequences were obtained with 3 mm section thickness except 3D T1-weighted gradient-echo (1 mm). Images were analyzed for the hippocampal sclerosis, non-hippocampal sclerosis abnormality of the temporal lobe, and malformations of cortical development by consensus of two neuroradiologists (A.G. and K.K.O.) who were unaware of the clinical-EEG and FDG-PET findings of patients. The MRI features of hippocampal sclerosis included hippocampal atrophy, increased signal on T2WI/FLAIR, and loss of internal architecture of hippocampus (11–13). The hippocampal volume loss without T2/FLAIR signal abnormality or hippocampal T2WI/FLAIR signal abnormality without volume loss, and signal and/or morphological asymmetry of the amygdale, indistinct gray-white matter junction in the medial temporal lobe were considered to have potential epileptogenic lesions and were recorded as MRI-positive, non-hippocampal sclerosis abnormality of the temporal lobes.

Positron emission tomography

Interictally, epileptogenic zones are frequently associated with reduced regional cerebral metabolism, which can be detected with PET by using FDG (14). If more than one PET scan had been performed on a patient, the first FDG-PET scan was used in this analysis. All patients underwent FDG-PET at the Department of Nuclear Medicine and all studies were performed at least 2 days after the last seizure of patients. PET scans were interpreted by consensus of three experienced nuclear medicine physicians (B.V.S., E.L.E., and B.E.) who were unaware of the clinical histories or the results of other presurgical evaluations of the patients. For the PET images, the area of the greatest decrease in uptake of FDG was considered the epileptogenic zone based on symmetry by means of side-by side visual analysis.

Histopathology

All tissue specimens and histopathology independently evaluated by a neuropathologist with 25 years of experience

(F.S.). Focal cortical dysplasia was classified according to ILAE 2011 classification (10). Hippocampal sclerosis was defined by characteristic loss of neurons and gliosis in the hippocampus, preferentially involving the dentate, CA4, CA3, and CA1 regions (15).

Evaluation of findings

All neuroimaging and electrophysiological studies were done within 6–8 weeks, and the localization of the presumed epileptogenic zone was determined by consensus during the patient management conference of the epilepsy unit (including adult and pediatric epileptologists, nuclear medicine physicians, neuroradiologists and neurosurgeon [B.B.]). ‘Concordance’ was accepted when the abnormal findings were consistent between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies. Patients who had concordance between clinical-EEG findings and neuroimaging studies underwent surgery. The postoperative seizure outcomes of patients at final follow up were assessed by using Engel classification system (16). Patients were categorized as seizure-free (Engel’s class I) or not (Engel’s classes II–IV).

Statistical analysis

Continuous data that were expressed as the mean \pm standard deviation or median (interquartile range) were analyzed using a t-test or Mann-Whitney U test. Categorical data that were expressed as numbers with percentages were compared using a χ^2 , McNemar or Fisher’s exact test. Binary logistic regression analysis was performed to identify risk factors of hippocampal sclerosis. Statistical analysis was conducted with statistical software (SPSS, version 21.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Fifty-six patients had TLE (M/F = 30/26, mean age = 30.1 ± 8.9 years, age ranges, 12–45 years) and 52 had extra-TLE (M/F = 29/23, mean age = 22.8 ± 10.9 years, age ranges, 4–46 years) according to clinical-EEG findings. Twelve of 108 patients (11.1%) (M/F = 6/6, mean age = 28.7 ± 10.2 years, age ranges 12–44 years) underwent epilepsy surgery and the postoperative follow-up period ranged from 14 to 54 months (mean, 32 months). Seventy-five of 108 patients (69.4%) had possible risk factors (i.e. febrile seizure, head injury, family history of epilepsy, perinatal insult, and encephalitis) for epilepsy. No significant difference was found between age at onset of epilepsy and the presence of risk factors ($p = 0.406$) (see Table I, supplementary material).

The mean ages of patients ($p < 0.001$) and age at epilepsy onset ($p = 0.007$) of extra-TLE patients were lower than those of TLE patients. There was no significant difference in the epilepsy duration between TLE and extra-TLE groups ($p = 0.051$). Clinical characteristics of the patients, history related

Table I: Medical information, scalp video-electroencephalography (EEG), magnetic resonance imaging (MRI) and 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) findings of patients categorized as temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE.

	Age*/Sex	Age at onset of seizures	Epilepsy duration*	Risk factors	GTCS	SE	ii-EEG	i-EEG	Semiology and EEG	MRI	FDG-PET
1	32/M	13	19	1	+	+	L t	L t	TLE-L	L t,NHAS	L t
2	26/M	6	20	1	-	-	L t	L t	TLE-L	L t,FCD	L t
3	45/M	36	9	1	+	+	Bl t t	R t	TLE-R	L t,FCD	n
4	25/M	5	20	1,2,4	-	-	R t	R t	TLE-R	R t,FCD	n
5	26/F	20	6	3	+	-	R t	R t	TLE-R	R t,FCD	R t
6	42/M	35	7	2,6	+	-	R t	R t	TLE-R	R t,NHAS	n
7	37/M	24	13	0	+	+	L t	L t	TLE-L	L t,NHAS	L t
8	36/F	20	16	3,4	-	-	Bl t t	R t	TLE-R	n	R t
9	35/M	18	17	4	+	-	Bl t t(R>L)	Bl t t (L>R)	TLE-L	n	Bl t t
10	39/M	25	14	4	+	+	Bl t t	Bl t t	TLE-L	L HS	n
11	33/M	7	26	1,4	-	-	L t	L t	TLE-L	L HS	Bl t t
12	31/F	20	11	0	-	-	L t	L t	TLE-L	R t,NHAS	Bl t t
13	27/M	12	15	1,4	+	-	Bl t t	Bl t t(R>L)	TLE-R	R t,NHAS	R t
14	25/M	17	12	1,3	-	-	R t	R t	TLE-R	R t,NHAS	R t
15	29/M	10	19	1	+	-	L t	L t	TLE-L	L t,NHAS	L t
16	25/F	3	22	4	-	-	L t	L t	TLE-L	L t,NHAS	L t
17	20/F	8	12	0	+	-	R t	R t	TLE-R	R t,NHAS	R t
18	31/F	6	25	2,4	+	-	R t	R t	TLE-R	R oc, FCD	n
19	22/F	7	15	3	-	-	L t	n	TLE-L	R t,NHAS	n
20	40/F	17	23	0	+	-	L t	L t	TLE-L	L t,NHAS	L t
21	40/M	19	21	4,5	+	+	R t	n	TLE-L	n	L t
22	23/F	12	11	0	+	+	L t	L t	TLE-L	L t,NHAS	L t
23	33/F	12	21	1,3,4	+	+	Bl t t(L>R)	R t	TLE-L	L HS	Bl t t
24	41/M	27	14	0	-	+	Bl t t(R>L)	R t	TLE-R	n	R t
25	36/M	30	6	0	+	-	L t	L t	TLE-L	R t,NHAS	R t
26	36/F	28	8	3	+	+	L t	L t	TLE-L	n	L t
27	25/F	11	14	1,4	+	+	L t	n	TLE-L	R t,NHAS	n
28	20/M	13	7	0	+	+	L t	L t	TLE-L	L t,FCD	L t
29	19/M	1.5	17.5	2,3	-	-	L t	L t	TLE-L	L t,FCD	L t
30	20/F	10	10	3	-	-	Bl t t(L>R)	n	TLE-L	R t,NHAS	R t
31	18/F	5.5	12.5	0	+	+	L t	L t	TLE-L	L t,NHAS	L t
32	31/F	15	16	3	+	-	L t	L t	TLE-L	n	n
33	34/M	14	20	1,4	+	+	L t	L Hms	TLE-L	L HS	L t
34	31/F	1.5	29.5	1,4	+	+	R t	L t	TLE-L	L HS	L t
35	43/F	15	28	3,4	-	-	Bl t t(L>R)	L t	TLE-L	R HS	n
36	27/M	1	26	4	+	-	Bl t t(L>R)	L t	TLE-L	L HS	L t
37	35/F	17	18	4	+	-	Bl t t(L>R)	L t	TLE-L	L HS	L t
38	36/M	2.5	33.5	1,3	-	-	Bl t t(R>L)	R t	TLE-R	L HS	L t
39	24/F	20	4	0	+	-	R t-p	R t-p	TLE-R	n	R t
40	38/M	30	8	4	+	-	L t	L t	TLE-L	L HS	n
41	41/F	16	25	3	+	-	R t	Bl t t	TLE-R	R HS	n
42	44/F	7	37	4	-	+	L t	L t	TLE-L	L HS	L t
43	40/M	1.5	38.5	4	+	+	R t	R t	TLE-R	R HS	R t
44	33/M	12	11	1,4	+	-	Bl t t(R>L)	R t	TLE-R	R HS	R t

45	27/M	3	24	4	+	+	L t	L t	TLE-L	L HS	L t
46	45/M	10	35	1,3	+	-	Blit t(L>R)	n	TLE-L	L HS	Blit t
47	37/M	5	32	3	+	-	R t	R t	TLE-R	R HS	R t
48	19/F	16	3	0	+	+	n	R t-p	TLE-R	R HS	n
49	32/F	18	14	0	+	-	R t	R t	TLE-R	R t,NHAS	R t
50	25/M	13	12	0	+	-	L t	L t	TLE-L	n	L t
51	12/M	9	3	0	-	-	R Hms	R t	TLE-R	R t,FCD	Blit t
52	12/M	9	3	0	-	-	L fr-t	L fr-t	TLE-L	n	L t
53	8/F	2.5	5.5	0	-	-	L t	L t	TLE-L	n	n
54	20/F	7	13	4	+	+	R Hms	R Hms	TLE-R	R HS	R t
55	12/F	0.75	11.25	6	-	-	L fr	L fr	TLE-L	L HS	L t
56	43/F	14	29	0	+	-	R t	R t	TLE-R	R t,FCD	n
57	20/F	8	12	0	+	+	n	n	ETLE	R fr,FCD	R fr
58	20/F	15	5	1	-	-	Blit t	n	ETLE	heterotopia	n
59	16/M	14	2	1,3	+	-	L fr	L fr	ETLE-L	L p,FCD	n
60	33/M	15	18	2	+	-	Blit t	n	ETLE-R	n	n
61	35/M	7	28	1,6	-	-	L fr	L fr	ETLE-L	L fr,FCD	n
62	40/M	31	9	0	+	+	R fr	R oc	ETLE-R	n	n
63	32/F	5	27	1	+	-	L fr	L fr	ETLE-L	L fr,FCD	L fr
64	22/M	10	12	3	-	-	L Hms	extra-t	ETLE	L t,NHAS	Blit t
65	28/M	5	23	0	+	-	R fr	n	ETLE-R	n	n
66	29/F	13	16	2	-	-	L fr	L fr	ETLE-L	L fr,FCD	L fr
67	43/M	30	13	1	+	+	L Hms	L fr	ETLE-L	n	L fr
68	26/M	11	15	1,2,3,4	-	-	R fr-t	R Hms	ETLE-R	n	R t-p
69	31/M	6	25	1,3	+	+	n	fr	ETLE	n	n
70	32/F	20	12	1,3,4	+	+	n	n	ETLE	n	n
72	34/M	16	18	2	+	+	Blit t(L>R)	extra-t	ETLE-L	n	n
72	38/F	4	34	1,3	+	-	L t	L t-p	ETLE-L	n	n
73	23/F	6	17	1,3	+	+	R p	R fr	ETLE-R	n	n
74	46/F	4	42	3,4	+	-	L Hms	n	ETLE	L HS	L t
75	19/F	16	3	0	+	-	R fr-t	R fr-t	ETLE-R	n	n
76	25/M	17	8	1,3	+	-	R fr-t	R fr-t	ETLE-R	n	n
77	18/F	3	15	1,2,3	-	-	Blit fr	generalized	ETLE	n	n
78	36/M	10	26	1,2	+	+	R fr-t	R fr	ETLE-R	n	R fr-p
79	22/F	2.5	19.5	4	+	+	Blit t(L>R)	R t	ETLE-R	n	n
80	23/F	11	12	2	+	-	L Hms	L Hms	ETLE-L	n	n
81	21/M	8	13	3,4,5	+	-	L fr	extra-t	ETLE-L	n	n
82	25/F	7	18	0	+	+	n	L Hms	ETLE-L	n	n
83	26/M	4	22	3	+	+	Blit t	n	ETLE-R	R fr,FCD	R fr
84	39/M	20	19	3,4	+	+	n	R Hms	ETLE-R	n	R fr
85	22/M	12	10	2,4,5	+	-	n	R extra-t	ETLE-R	n	n
86	30/F	4	26	0	+	-	L t	n	ETLE-L	n	n
87	19/M	8	11	3	+	+	Blit fr(L>R)	L fr	ETLE-L	n	n
88	12/M	5	7	6	-	-	Blit fr(L>R)	generalized	ETLE	n	n
89	12/F	7	5	0	-	-	n	n	ETLE	n	n
90	10/M	7	3	0	-	-	L fr	n	ETLE-L	n	n
91	14/F	11	3	6	-	-	L fr	n	ETLE-L	n	n
92	14/F	12	2	0	-	-	Blit fr	n	ETLE	n	n

93	14/F	3	11	1	-	-	R fr	R fr	ETLE-R	R schizencephaly	R fr
94	9/M	9	0	0	-	-	n	L fr	ETLE-L	n	Blt fr
95	2/M	0.25	1.75	6	-	-	L t-p-oc	n	ETLE-L	n	n
96	1/M	0.5	0.5	4	-	-	Blt fr-t(L>R)	n	ETLE-L	n	n
97	7/M	3	4	0	-	-	L fr	n	ETLE-L	n	n
98	12/M	7	5	4	-	-	R fr-t	n	ETLE-R	n	n
99	13/M	7	6	4	-	-	L Hms	n	ETLE-L	n	n
100	6/F	0.5	5.5	0	-	-	R p	R p	ETLE-R	R p,FCD	Blt p
101	15/M	7	8	0	-	-	L fr	L fr	ETLE-L	n	n
102	11/M	3.5	7.5	4	-	-	Blt fr	Blt fr	ETLE	n	L t
103	6/M	6	0	0	-	-	L t	n	ETLE	n	n
104	9/M	5	4	4	-	-	L fr	L fr	ETLE-L	n	L fr
105	14/M	0.7	13.3	4	-	-	R Hms	R Hms	ETLE-R	n	n
106	5/F	0.1	4.9	0	-	-	n	n	ETLE	n	n
107	15/F	14	1	4	-	-	n	R Hms	ETLE-R	n	n
108	12/F	12	0	0	+	-	R Hms	L Hms	ETLE	L fr, polymicrogyria	n

*: years, **t**: temporal, **fr**: frontal, **p**: parietal, **oc**: occipital, **n**: normal, **GTCS**: generalized tonic clonic seizure, **SE**: status epilepticus, **ii**: interictal, **i**: ictal, **MRI**: magnetic resonance imaging, **FDG-PET**: 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography, **TLE**: temporal lobe epilepsy, **ETLE**: extra temporal lobe epilepsy, **L**: left, **R**: right, **HS**: hippocampal sclerosis, **NHAS**: non-hippocampal sclerosis abnormality of the temporal lobe, **FCD**: focal cortical dysplasia, Risk factors; **0**: no risk factors, **1**: head injury, **2**: perinatal insult, **3**: family history of epilepsy, **4**: febrile seizure, **5**: encephalitis, **6**: others, **Blt**: bilateral, **Hms**: hemisphere.

to seizures, findings of scalp video-EEG monitoring, MRI and FDG-PET studies were presented in Table I, II.

In TLE group, the results were abnormal in 82.1% (46/56) of patients on MRI (hippocampal sclerosis [n = 20], non-hippocampal sclerosis abnormality [n = 17], and malformations of cortical development [n = 9]) and 75% (42/56) patients on PET. There was a significant relationship between a history of febrile seizure and hippocampal sclerosis on MRI ($p < 0.001$). When logistic regression analysis was performed between hippocampal sclerosis and febrile seizures; hippocampal sclerosis could be predictive of 23.4% of febrile seizures and the sensitivity and specificity of febrile seizures were 0% and 100%, respectively.

The clinical-electroencephalography findings were concordant with MRI and FDG-PET in 67.8% (38/56) and 62.5% (35/56) of patients with TLE, respectively (Table II). This difference in the CR (67.8% versus 62.5%) was not statistically significant ($p = 0.159$). The highest CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies were found in patients with non-hippocampal sclerosis abnormality (76%, 13/17) and hippocampal sclerosis (50%, 10/20) in TLE group (see Figure 1, 2). The differences in the CRs between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies among the hippocampal sclerosis, non-hippocampal sclerosis abnormality, and the malformations of cortical development were not statistically significant (p value range 0.094 to 1).

In extra-TLE group, the results were abnormal in 23% (12/52) of patients on MRI (hippocampal sclerosis [n = 1], non-hippocampal sclerosis abnormality [n = 1], and malformations of cortical development [n = 10]) and 26.9% (14/52) of patients on FDG-PET. The clinical-electroencephalography findings were concordant with MRI and FDG-PET in 13.4% (7/52) and 21.1% (11/52) of patients with extra-TLE. The difference in the CR (13.4% versus 21.4%) was statistically significant ($p = 0.044$) (Table III). The CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies for TLE (48.2%, 27/56) was better than for extra-TLE (9.6%, 5/52) ($p < 0.001$). In patients with malformations of cortical development on MRI, the clinical-electroencephalography findings were concordant with MRI and FDG-PET in 84.2% (16/19) and 52.6% (10/19) of patients, respectively (see Figure 3). The difference in the CR (84.2% versus 52.6%) was statistically significant ($p = 0.010$).

Twelve of 32 patients (TLE [n = 11] and extra-TLE [n = 1]) who had concordance between clinical-electroencephalography findings underwent epilepsy surgery (Table IV). According to the seizure outcome of patients, MRI and FDG-PET were correct the localization in 100% (12/12) and 100% (12/12) of patients, respectively ($p = 1$). Surgical outcome was excellent in 83.3% of the patients (10/12) with an Engel class I outcome. Other two patients had significant improvement with an Engel class II outcome.

Table II: Clinical features, magnetic resonance imaging (MRI) and 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) findings of patients categorized as temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE.

Variables	Total (n = 108)	TLE (n = 56)	Extra-TLE (n = 52)
History related to seizure			
Age at onset of seizures, years	11.1±8.1 (0.1–36)	12 (6.2–18)	7 (4–12)
Epilepsy duration, years	15.5±9.3 (0–42)	15 (9.6–22)	12 (6.1–18)
Febrile seizure, % (n)	33.3 (36)	39.3 (22)	26.9 (14)
Head injury, % (n)	26.9 (29)	26.8 (15)	26.9 (14)
Family history of epilepsy, % (n)	25 (27)	25 (14)	25 (13)
Perinatal insult, % (n)	11.1 (12)	7.1 (4)	15.4 (8)
Encephalitis, % (n)	2.8 (3)	1.8 (1)	3.4 (2)
No risk factors, % (n)	30.6 (33)	30.4 (17)	30.8 (16)
Clinical-scalp video-EEG results, % (n)			
Lateralizing	88 (96)	100 (56)	76.9 (40)
Non-lateralizing	11.1 (12)	–	23.1 (12)
FDG-PET, % (n)			
Normal	48.1 (52)	25 (14)	73.1 (38)
Abnormal	51.9 (56)	75 (42)	26.9 (14)
Unilateral temporal	48	37	11
Bilateral temporal	8	5	3
MRI, % (n)			
Normal	46.2 (50)	17.9 (10)	76.9 (40)
Abnormal	53.8 (58)	82.1 (46)	23.1 (12)
Clinical-EEG findings and MRI and FDG-PET, % (n)			
Concordant	29.6 (32)	48.2 (27)	9.6 (5)
Non-concordant	70.4 (76)	52.8 (29)	90.4 (47)

Table III: Table shows the abnormal magnetic resonance imaging findings of 58 patients with clinical-electroencephalography findings and 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography results.

	HS (n=21)	Non-HS (n=18)	MCD (n=19)	
			FCD (n=15)	Other than FCD (n=4)
EEG				
Lateral	20	17	14	2
Non-lateral	1	1	1	2
PET				
Unilateral Hm	13	13	8	1
Bilateral Hm	3	2	2	–
No Hm	5	3	5	3

HS: hippocampal sclerosis, **MCD:** malformations of cortical development, **FCD:** focal cortical dysplasia, **EEG:** electroencephalogram, **PET:** positron emission tomography, **Hm:** hypometabolism.

Table IV: The histopathologic finding of 12 patients who underwent epilepsy surgery.

TLE	n	Extra-TLE	n
HS type I	4	FCD type IIb	1
HS type I and FCD type IIb	3		
HS type II and FCD type IIIa	2		
HS type III	1		
FCD type IIa	1		

TLE: temporal lobe epilepsy, **HS:** hippocampal sclerosis, **FCD:** focal cortical dysplasia

DISCUSSION

Many patients with mesial temporal sclerosis have febrile seizures or other cerebral insults early in life; however, it is likely to be multifactorial (17). In our study, we found a significant historical difference in between patients with and without hippocampal sclerosis for febrile seizures, as found in previous studies (17–19). The age of seizure onset was younger in our patients with focal cortical dysplasia compared to those with other etiologies, as found in previous study (20).

In our study, the CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies for TLE was not low (48.2%) compared with the previous studies (13%–68%) (6, 7). Similar with a previous report (21), in our study, the highest CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies was found in patients with non-hippocampal sclerosis abnormality (76%) in TLE group. This abnormality was defined on the basis of the MRI criteria rather than histopathological examination in our study because only one patient of 17 with non-hippocampal sclerosis abnormality underwent to surgery and the histopathological diagnosis of this patient was focal cortical dysplasia type IIa. Gok et al. (21) have shown that the finding of 75% of patients with non-hippocampal sclerosis abnormality showing focal lesions in histology emphasizes the importance of describing even the most subtle changes in MRI reports. Some of these patients may have hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy or T2 signal abnormality, which makes detection difficult on MRI. In our study, on MRI, hippocampal sclerosis was the most common lesion in patients with TLE, as found in previous studies (22, 23). Ten of these patients who had concordance between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies underwent surgery, and MRI and FDG-PET correctly identified hippocampal sclerosis in 100% of surgical specimens. In line with this finding, MRI and FDG-PET were repeatedly found as an effective tool in diagnosis of hippocampal sclerosis with a sensitivity of 90% to 95% compared with histopathologic examination as a standard (22, 23).

In our study, the CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies for extra-TLE was low (9%) compared with the previous studies (36%–83%) (8,9). However, the CR between clinical-electroencephalography findings and FDG-PET (21%) was better than those between clinical-electroencephalography findings and MRI (13%), as found in previous studies (24). Among our patients with extra-TLE, focal cortical dysplasia was the most common malformations of cortical development identified on MRI similar to the previous studies (25, 26). Comparing to MRI, FDG-PET was found more yielding in showing the focal cortical dysplasia, and more sensitive in localizing the epileptogenic focus in both TLE and extra-TLE in previous studies (26–29). In our study, however, MRI was better than FDG-PET to show the focal cortical dysplasia, given that one-third of patients with focal cortical dysplasia, and

approximately two-thirds of patients with other malformations of cortical development had normal FDG-PET scans. Higher diagnostic yield of MRI in this series may have resulted from the fact that all MRI studies applied a dedicated epilepsy protocol and possibly longer experience of the neuroradiologists on epilepsy imaging. Nevertheless our results showed that FDG-PET may fail to localize malformations of cortical development when MRI does, MRI and FDG-PET shows the similar sensitivity to localize the epileptogenic focus in patients who underwent epilepsy surgery.

The use of FDG-PET for patients with apparently normal MRI has been discussed by several authors (8, 19). MRI fails to show lesions in some patients with medically refractory epilepsy that is often associated with malformations of cortical development, especially focal cortical dysplasia (5). In our study, 26% of patients with apparently normal MRI had positive FDG-PET results. Unfortunately, we could not obtain pathological examination findings in these patients because none of them underwent surgery due to imprecise focus determination. FDG-PET/MRI coregistration, where PET images are fused onto the structural MRI of the same patient and hybrid PET-MRI that allows for acquisition of both PET and MR in one session offer a potential improvement in the detection of cortical dysplasia and the epileptogenic zone localization (28, 30–32). FDG-PET/MRI coregistration could not be performed in our study due to retrospective study design, and this situation may have reduced the diagnostic yield of neuroimaging. We could expect different results if we used FDG-PET/MRI coregistration, especially in extra-TLE group with high non-concordance rate (90%).

Our study has limitations. Although the same imaging protocol was used on 1.5T scanners, use of two MRI scanners from different manufacturers may still have hampered technical uniformity of studies. Then, we solely evaluated hippocampus visually but did not perform quantitative volumetric analyses in the patients. MRI volumetry might reveal subtle hippocampal volume loss; however quantitative analysis is usually not performed during routine practice with high daily through put in radiology services. Besides, visual and quantitative assessment of the hippocampus showed no significant change in diagnosis of hippocampal sclerosis, thus MR volumetry was not strongly recommended for unilateral cases (33, 34). Finally, patients with negative MRI lacked a specific pathological diagnosis because surgical operation did was not offered them. Imprecise focus determination or patients' refusal of surgery was reasons why a limited number of patients had surgery.

In conclusion, our results show that FDG-PET may not help in revealing epileptic region in cases with abnormal MRI especially in malformations of cortical development. The highest CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies is found in TLE patients with findings inconclusive of hippocampal sclerosis. With low CR between clinical-electroencephalography findings and neuroimaging studies in extra-TLE in the present study, meticulous use of

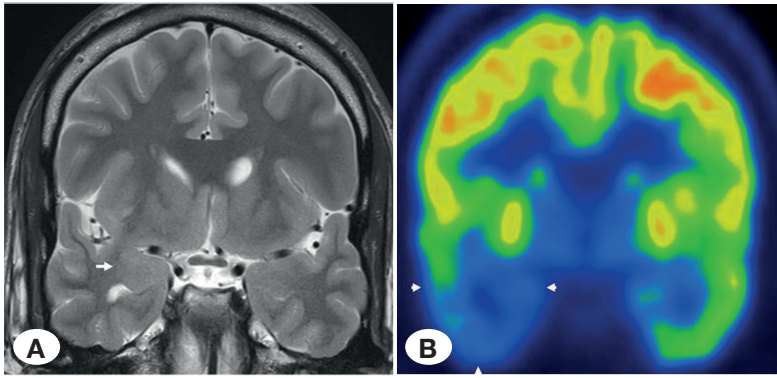


Figure 1: The concordance between MRI and FDG-PET in a 26-year-old male with non-hippocampal sclerosis abnormality. **A)** Coronal oblique fast spin-echo T2-weighted (TR/TE: 5000/120 ms) shows thickening of the right mesial temporal cortex and amygdale (arrow). **B)** Coronal oblique FDG-PET scan shows different metabolism between temporal lobes that the right side shows hypometabolism (arrowheads).

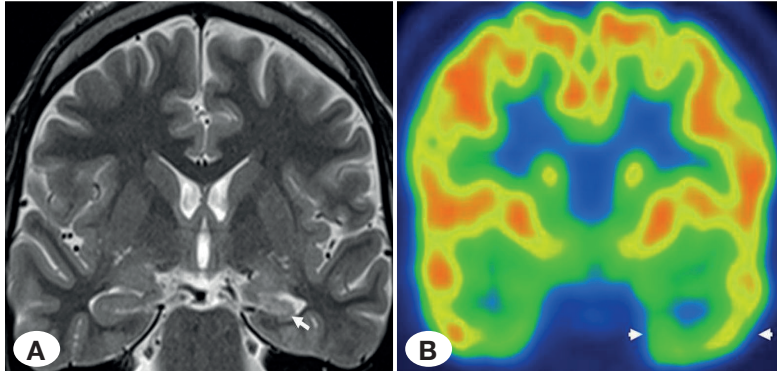


Figure 2: The concordance between MRI and FDG-PET in a 28-year-old male with hippocampal sclerosis. **A)** Coronal oblique fast spin-echo T2-weighted image (TR/TE: 4000/100 ms) shows atrophy and increased signal of the left hippocampus (arrow). **B)** Coronal oblique FDG-PET scan shows hypometabolism in the left temporal lobe (arrowheads).

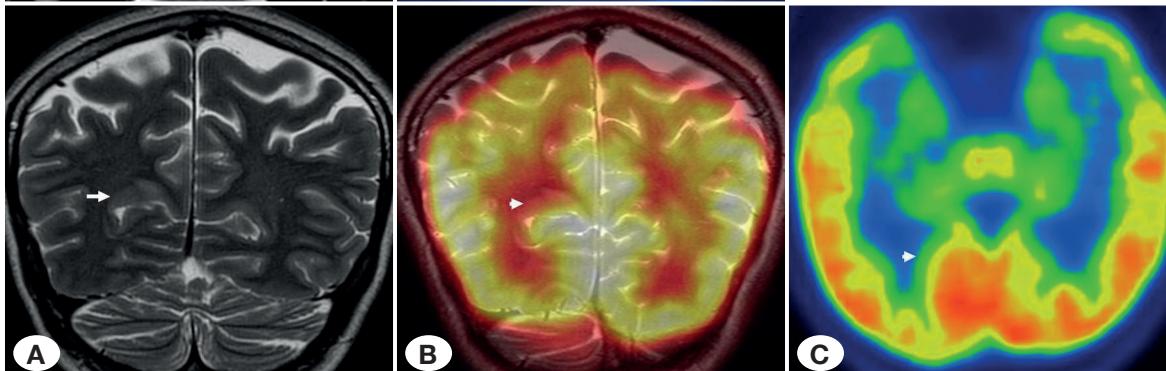


Figure 3: The non-concordance between MRI and FDG-PET in a 27-year-old female with focal cortical dysplasia. **A)** Coronal oblique fast spin-echo T2-weighted image (TR/TE: 4000/100 ms) shows thickening of the right parietal cortex at the level of the parieto-occipital sulcus (arrow). **B-C)** Oblique coronal and axial FDG-PET scans show no hypometabolism around the region of the parieto-occipital sulcus (arrowheads)

multiple modalities is necessary for accurate pre-surgical evaluation.

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

1. Nguyen DK, Spencer SS. Recent advances in the treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 2003; 60: 929–35.
2. Cascino GD. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 60:179–86.
3. Cascino GD. Neuroimaging in Epilepsy: Diagnostic Strategies in Partial Epilepsy. *Semin Neurol* 2008; 28: 523–32.
4. Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, et al. Long term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006; 104: 513–24.
5. Seo JH, Noh BH, Lee JS, Kim DS, Lee SK, Kim TS, et al. Outcome of surgical treatment in non-lesional intractable childhood epilepsy. *Seizure* 2009;18: 625–9.

6. Gaillard WD, White S, Malow B, Flamini R, Weinstein S, Sato S, et al. FDG-PET in children and adolescents with partial seizures: role in epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Res* 1995; 20: 77–84.
7. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy: A meta-analysis. *Seizure* 2007; 16: 509–20.
8. O'Brien TJ, Hicks RJ, Ware R, Binns DS, Murphy M, Cook MJ. The utility of a 3-dimensional, large-field-of-view, sodium iodide crystal-based PET scanner in the presurgical evaluation of partial epilepsy. *J Nucl Med* 2001; 42: 1158–65.
9. Muzik O, Chugani DC, Shen C, da Silva EA, Shah J, Shah A, et al. Objective method for localization of cortical asymmetries using positron emission tomography to aid surgical resection of epileptic foci. *Comput Aided Surg* 1998; 3: 74–82.
10. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernardoni A, et al. International consensus classification of hippocampal. *Epilepsia* 2013; 54: 1315–29.
11. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, Shambrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30: 31–6.
12. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones Gotman M, Watson C, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 719–25.
13. Engel J Jr, Henry TR, Risperger MW, Mazziotta JC, Sutherling WW, Levesque MF, et al. Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 1990;40: 1670–7.
14. Baron JC, Bousser MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. Potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol* 1981; 20: 273–84.
15. Blümcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, et al. A new clinicopathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 235–44.
16. Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, New York: Raven;1987, p. 553–71.
17. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34: 774–80.
18. Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 201–6.
19. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004; 127: 2276–85.
20. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009; 50: 1310–35.
21. Gok B, Jallo g, Hayeri R, Wahl R, Aygun N. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology* 2013; 55: 541–50.
22. Wieser HG. ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy: ILAE commission report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695–714.
23. Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: Pathologic correlations. *Neurology* 1993;43: 681–7.
24. Kim S, Salamon N, Jackson HA, Blüml S, Panigrahy A. PET imaging in pediatric neuroradiology: current and future applications. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 82–96.
25. Becker AJ, Blumcke I, Urbach H, Hans V, Majores M. Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneuronal malformations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 99–108.
26. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146–55.
27. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 72–89.
28. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 71: 1594–601.
29. Kim SK, Na DG, Byun HS, Kim SE, Suh YL, Choi JY, et al. Focal cortical dysplasia: comparison of MRI and FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 296–302.
30. Lee KK, Salamon N. [18F] fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1811–6.
31. Rubí S, Setoain X, Donaire A, Bargalló N, Sanmartí F, Carreño M, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2216–24.
32. Oldan JD, Shin HW, Khandani AH, Zamora C, Benefield T, Jewells V. Subsequent experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure* 2018; 61:128–34.
33. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997; 42: 737–46.
34. Cheon JE, Chang KH, Kim HD, Han MH, Hong SH, Seong SO, et al. MR of hippocampal sclerosis: comparison of qualitative and quantitative assessments. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 465–68.

Bilateral Femur Fraktürü ve Hipotoni ile Prezente Olan Nemalin Miyopatisi

Nemaline Myopathy Presented with Bilateral Femur Fracture and Hypotonia

Erbu YARCI¹, Ufuk ÇAKIR¹, Aslıhan KÖSE ÇETİNKAYA¹, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR¹, Beril TALİM², Fatma Nur SARI¹, Cüneyt TAYMAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Nemalin miyopatisi değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü hipotoni ve derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybı ile karakterize nadir görülen konjenital, herediter bir nöromusküler hastalıktır. Kas güçsüzlüğü ve hipotoni en belirgin özellik olup en sık yüz kasları, boyun ve gövde fleksör kasları, ayak dorsifleksör ve ayak parmak fleksör kasları etkilenir. Bazı hastalarda ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum gibi minör bulgular da görülebilmektedir. Diğer atipik bulgular arasında artrogripozis, santral sinir sistemi tutulumu ve konjenital fraktürler sayılabilir. Burada hipotoni ve bilateral femur fraktürü ile prezente olan bir nemalin miyopatisi olgusu sunulmaktadır. Bu olgu hipotonisi olan olgularda diğer klinik bulgularla birlikte nemalin miyopatisinin ayırıcı tanıda düşünülmesi ve tanı konmasında kas biyopsisinin önemini vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Femur fraktürü, Hipotoni, Nemalin miyopatisi, Yenidoğan

ABSTRACT

Nemaline myopathy is a rare congenital, hereditary, and neuromuscular disease characterized by hypotonia and diminished or loss of deep tendon reflexes of various degrees and usually non-progressive muscle weakness. Muscle weakness and hypotonia are the most prominent features, and most notably the facial muscles, neck and trunk flexor muscles, foot dorsiflexors and toe flexors are affected. Some patients may also have minor findings such as thin facial appearance, high palate, and pectus excavatum. Other atypical findings include arthrogryposis, central nervous system involvement, and congenital fractures.

Here we present a neonate diagnosed with nemaline myopathy presenting with hypotonia and bilateral femur fracture. This case has been presented in terms of emphasizing the necessity to consider nemaline myopathy with the other clinical findings and the importance of muscle biopsy in the diagnosis of hypotonia in the neonatal period.

Key Words: Femur fracture, Hypotonia, Nemaline myopathy, Neonate

GİRİŞ

Nemalin miyopatisi değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü, hipotoni ve derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybı ile karakterize nadir görülen konjenital, herediter nöromusküler hastalıktır (1). Konjenital miyopatilerin sık görülen tiplerinden biri olan nemalin miyopatisi patogenezinin sorumlu çok sayıda gen defekti bildirilmiştir (2). Hastalığın sıklığı 1/50000 olarak tahmin edilmektedir (3).

Nemalin miyopatisinde kas güçsüzlüğü ve hipotoni en belirgin özellik olup en fazla yüz kasları, boyun ve gövde fleksör kasları,

ayak dorsifleksör ve ayak parmak fleksörleri etkilenir. Distal ekstremitte kasları proksimal ekstremitte kaslarından daha güçsüzdür. Bazı hastalarda ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum gibi minör bulgular da görülebilmektedir (4). Diğer atipik bulgular arasında artrogripozis, santral sinir sistemi tutulumu ve konjenital fraktürler sayılabilir (5). Ayrıca kardiyak tutulumu bağlı kalp yetmezliğine neden olabilecek progresif kardiyomiyopati de gelişebilmektedir (6). Bu yazıda bilateral femur fraktürü ile prezente olan ve kas biyopsisi ile nemalin miyopatisi tanısı alan bir yenidoğan sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Erbu YARCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: erbuyarci@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 13.07.2018

Kabul tarihi / Accepted : 09.11.2018

Elektronik yayın tarihi : 20.12.2018

Online published

DOI: 10.12956/tjpd.2018.399

OLGU

Yirmi üç yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, makat geliş ve mükerrer sezaryen nedeni ile 38 hafta 6 günlük doğan kız bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırası ile 6 ve 7 olarak değerlendirildi. Annenin prenatal öyküsünde özellik yoktu. İnleme, takipne ve retraksiyonu olan hasta nazal yol ile non-invaziv mekanik ventilasyonda izleme alındı. Düzenli gebelik takibi yapılan annenin; fetal ultrasonografisinde anormal bulgu saptanmamıştı. Doğum esnasında perinatal asfiksiye yol açabilecek uterin rüptür, plasenta dekolmanı veya umbilikal kord prolapsusu gibi bir komplikasyon olmadığı öğrenildi. Anne



Şekil 1: Doğum sonrası çekilen grafide bilateral femur fraktürü.

doğum sonrasında sorgulandı gebeliğin son iki gününde bebek hareketlerinin azaldığını fark ettiğini belirtti. Anne-baba arasında akrabalık ve ailede bilinen kas hastalığı öyküsü olmadığı öğrenildi.

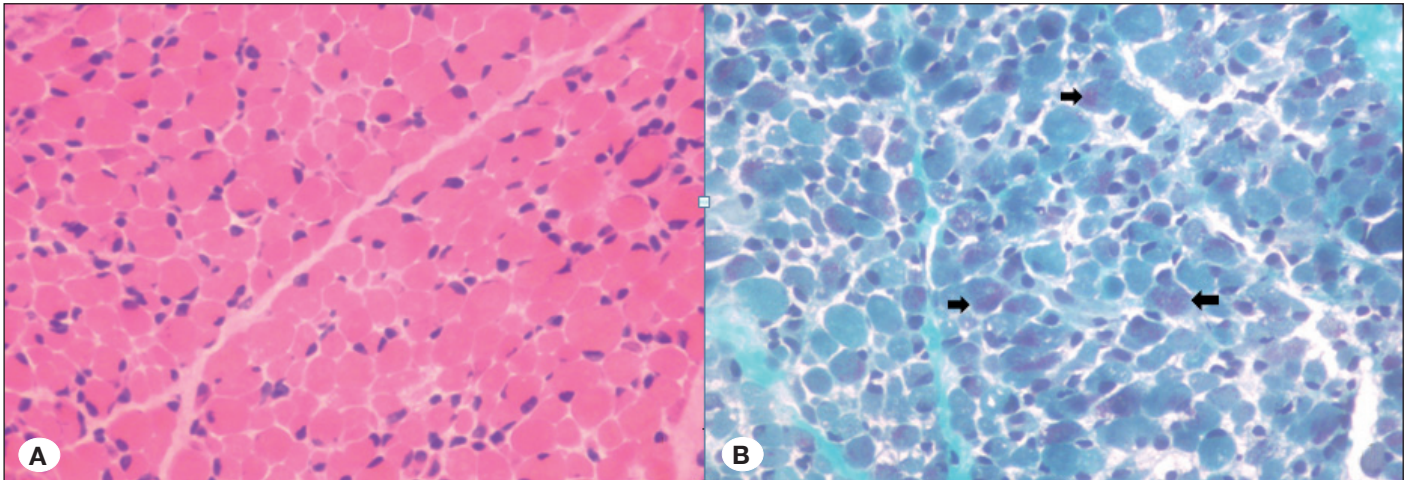
Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 2640 gr (10-25P), baş çevresi 35 cm (75-90P)'di. Yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde belirgin azalma, göğüs deformitesi ve yüksek damak dikkati çekiyordu. Yenidoğan refleksleri zayıf alınan hastanın alt ekstremitelerinde spontan hareket olmaması ve uyluk bölgesinde palpasyonda krepitasyon ve hassasiyet olması nedeni ile alt ekstremitte grafisi çekildi. Grafide bilateral femur fraktürü saptandı ve her iki alt ekstremitte atele alındı (Şekil 1).

Hipotoni etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerinde metabolik tarama testleri, tiroid fonksiyon testleri ve kreatin kinaz (CK) (355U/L; N:145-725U/L) düzeyi normal sınırlarda bulundu. Göz muayenesi normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Kromozom analizi normal olup, tip 1 spinal muskuler atrofi açısından SMN1 geninde mutasyon gösterilmedi.

Hipotoni nedeninin aydınlatılması amacıyla yapılan kas biyopsisinde; kas lifleri arasında belirgin çap farkı ve Gomori-trikrom boyasında birçok lifte nemalin cisimcikleri ile uyumlu kırmızı-mor renkli birikimler saptandı (Şekil 2A, B). Hasta kas biyopsisiyle nemalin miyopatisi tanısı aldı. Solunum, enfeksiyon kontrolü ve beslenme yönünden destek tedavileri verilen hastaya gastrotomi açıldı. Postnatal 66. günde vücut ağırlığı 3435 gr olarak önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Nemalin miyopatisi; yaygın hipotoni ve kas güçsüzlüğü ile karakterize bir konjenital miyopatidir. Küçük olgu serilerine dayanılarak yenidoğan dönemindeki sıklığı 1/500000 canlı doğum olarak bildirilmektedir (7).



Şekil 2: Kas biyopsisinde H&E boyasında lifler arasında belirgin çap farkı (A), Gomori trikrom boyasında ise birçok lifte kümeler halinde kırmızı-mor renkli nemalin cisimcikleri (B) izleniyor.

Kas güçsüzlüğü ve hipotoni en belirgin özellik olup özellikle yüz, boyun ve gövde fleksör kasları, ayak dorsifleksör ve parmak ekstensör kaslarını tutar (1,8). Bazı hastalarda ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum gibi minör bulgular da görülebilmektedir (4). Diğer atipik bulgular arasında artrogripozis, santral sinir sistemi tutulumu ve konjenital fraktürler sayılabilir (5). Bizim olgumuzda da ince yüz görünümü, yüksek damak ve pektus ekskavatum ve bilateral femur fraktürü saptandı.

Hastalığın tanısında ayrıntılı öykü alma büyük öneme sahiptir. Prenatal dönemde azalmış fetal hareketler; fetal ultrasonografide polihidramniyoz, eklem kontraktürleri, fetal bradikardi; natal öyküde prematüre doğum, doğum asfiksisi, malprezentasyon, soygeçmişte aile öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık sorgulanmalıdır. Hastamızın prenatal ve natal öyküsünde özellik saptanmamıştı. Hastaların fizik incelemelerinde, özellikle proksimal kaslarda daha belirgin olan yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma ve hastalığa ilişkin önceden bahsedilen klinik bulgulara dikkat edilmelidir. Laboratuvar incelemelerinde serum CK düzeyi normal veya hafif yükselmiştir (4,9).

Olgumuzda, perinatal asfiksi öyküsü mevcut olmamasına rağmen, hipotonisinde düzelme olmaması ve ek fizik muayene bulgularındaki benzerlikler nedeniyle konjenital miyopati olabileceği düşünüldü.

Doğumdan sonraki ilk aylarda elektromiyografi uygulanması önerilmekte, ancak teknik olarak çoğunlukla mümkün olmamaktadır. O olgumuzda da elektromiyografi yapılmamıştır.

Hipotonik bir yenidoğanda konjenital miyopati tanısı; klinik bulgular ile birlikte, kas biyopsisindeki histopatolojik özellikler ile konulur (10,11). Nemalin miyopatisi, kas liflerindeki sarkomerik ince filamanların bileşenlerini kodlayan genlerin (alfa ve beta tropomiyozin, troponin T, nebulin ve alfa aktinin) veya sarkomerik ince filamanların yapım ve yıkımından sorumlu olan proteinlerin defektleri sonucunda ortaya çıkar (4). Işık mikroskopunda Gomori-trikrom boyamasında çubuk şeklinde nemalin cisimcikleri görülür (1). Bu boyama ile sarkoplazma mavi-yeşil, nemalin cisimcikleri kırmızı-mor renkte boyanır. Bu çubukların miyofibriller arasındaki dağılımı rastgele olmakla birlikte, sıklıkla sarkoplazma içinde subsarkolemmal alanda ve nükleus etrafında; nadiren de nükleus içinde yer alırlar. Klasik hematoksilen-eozin boyasıyla görülmezler. Bazen, yenidoğanlarda olduğu gibi, liflerin çok küçük olduğu durumlarda ışık mikroskopisinde nemalin cisimcikleri fark edilemeyebilirler. Bu gibi durumlarda elektron mikroskopide elektron dens çubuklar şeklinde izlenirler (4). Olgumuzda kas biyopsisi tanısız olmuş, Gomori-trikrom boyasında birçok lifte nemalin rodla uyumlu kırmızı-mor renkli birikimler saptanarak kesin tanı konulmuştur (Şekil 2A, B).

Nemalin miyopatisi kas ve solunum sistemi tutulumunun başlangıç yaşına ve şiddetine göre ağır konjenital (neonatal) form, Amish nemalin miyopati, orta şiddetli konjenital form, tipik

konjenital form, çocukluk çağıında başlayan form ve erişkin form olarak sınıflandırılmıştır (4). Ryan ve ark (5). nemalin miyopatisi olan 143 hasta ile yaptıkları çalışmada sırası ile ağır konjenital form %16, orta şiddetli konjenital form %20, tipik konjenital form %46, çocukluk çağıında başlayan form %13, ve erişkin başlangıçlı form %4 sıklıkta bildirmiştir.

Ağır konjenital formda doğumda spontan hareketler ve solunum çabası yoktur. Kontraktürler ve konjenital kırıklar olabilir. Ayrıca yüksek damak, kardiyomiyopati ve oftalmopleji görülebilir (3). Olgumuzda da doğumda spontan hareketler ve solunum çabası yoktu. Ek olarak yüksek damağı olan olgumuzda ek olarak bilateral femur fraktürü mevcuttu. Yapılan diğer değerlendirmelerde kardiyomiyopati ve oftalmopleji saptanmadı.

Ara konjenital formda doğumda spontan solunum ve hareket mevcuttur. Hastaların erken çocukluk çağıında solunum cihazı gereksinimi olmaktadır, oturma ve yürüme olmamakla birlikte hastalığın erken evresinde kontraktürler oluşmaya başlar. Solunum yetmezliği ve pnömoni nedeni ile yaşamın ilk hafta veya aylarında ölüm sık rastlanan bir durumdur (11).

Tipik form en sık rastlanan form olup erken çocukluk döneminde bulgu verir. Juvenil form daha nadir görülen form olup benzer şekilde çocukluk çağıında bulgu vermektedir. Mevcut klinik bulgular ile bizim olgumuzda da nemalin miyopatisi tipik konjenital form tanısı konulmuştur. Nemalin miyopatisi çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösterir, nadiren otozomal dominant geçiş gösterdiği de literatürde bildirilmiştir (4). Hastamızda aile öyküsü mevcut değildi. Genetik inceleme henüz yapılamadı.

Günümüzde nemalin miyopatisi için kesin tedavi seçeneği olmayıp, yaşam kalitesinin artırılması ve olası komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır (12). Solunum desteği, pnömoni gibi enfeksiyonların gelişiminin önlenmesi, ağızdan beslenmenin sağlanamadığı durumlarda nazogastrik yol veya gastrostomi aracılığı ile beslenme, kontraktür gelişiminin önlenmesi için fizik tedavi ve diğer sistemleri ilgilendiren komplikasyonlar için multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.

Burada hipotoni ve bilateral femur fraktürü ile prezente olan bir nemalin miyopatisi olgusu sunulmaktadır. Bu olgu yenidoğan döneminde hipotoni ayırıcı tanısında, diğer klinik bulgularla birlikte nemalin miyopatisinin de düşünülmesinin ve kas biyopsisinin tanıdaki öneminin vurgulanması açısından sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Shy GM, Engel WK, Somers JE. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. Brain 1963;86:793-810.
2. Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF. Recent advances in nemaline myopathy. Curr Opin Neurol 2013;26:519-26.
3. Nemaline myopathy. GeneReviews. North KN, Ryan MM, Pagon RA (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2014. 2002 Jun 19 [updated 2014 Sep 18].

4. Wallgren-Pettersson C, Rapola J, Donner M. Pathology of congenital nemaline myopathy. A follow-up study. *J Neurol Sci* 1988;83:243-57.
5. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, Iannaccone ST, et al. Nemaline myopathy: A clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001;50:312-20.
6. Finsterer J, Stöllberger C. Review of cardiac disease in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 2015;53:473-7.
7. Youssef NC, Scola RH, Lorenzoni PJ, Werneck LC. Nemaline myopathy: Clinical, histochemical and immunohistochemical features. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:886-91.
8. Nowak KJ, Wattanasirichaigoon D, Goebel HH, Wilce M, Pelin K, Donner K, et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet* 1999;23:208-12.
9. Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Gulati S, Kalra V, Singh S et, al. Congenital myopathies: A clinicopathological study of 25 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:474-80.
10. Gurgel-Giannetti J, Reed UC, Marie SK, Zanoteli E, Fireman MA, Oliveira AS, et al. Rod distribution and muscle fiber type modification in the progression of nemaline myopathy. *J Child Neurol* 2003;18:235-40.
11. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: An update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:165-74.
12. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol* 2012;27:363-82.

Valproik Asit Zehirlenmesi Olan Çocuk Hastanın Hemodiyaliz ile Başarılı Tedavisi

The Successful Treatment of Pediatric Valproic Acid Intoxication with Hemodialysis

Ahmet Osman KILIÇ¹, Selman KESİCİ²

¹Kızılcahamam Devlet Hastanesi, Kızılcahamam, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Valproik asit, epilepsi, duygudurum bozuklukları, migren profilaksisi gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Terapötik aralığının dar olması ve kullanım endikasyonlarının genişliği sebebiyle valproik asit zehirlenmeleriyle sıkça karşılaşmaktadır. Burada valproik asit zehirlenmesi olan ve hemodiyaliz ile tedavi edilen bir olgu bildirilmiştir. Bilinen hiçbir hastalığı olmayan 14 yaşındaki kız hasta intihar amaçlı valproik asit alma sebebiyle çocuk yoğun bakım birimine kabul edildi. Hastanın ilaç alımından üç saat sonra başvurusunda yapılan tetkiklerinde serum valproik asit seviyesi 347.8 µg/mL olarak saptandı. Kan gazında yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve laktat yüksekliği dikkati çekti. Metabolik asidozun kötü prognoza işaret etmesine istinaden, hastaya organ yetmezliği bulguları gelişmeden hemodiyaliz uygulandı. Dört saatlik hemodiyaliz sonrası hastanın uykuya meyilli ortadan kayboldu, serum valproik asit seviyesi azalarak normal referans aralıklarına geldi. Hastanın metabolik asidozu düzeldi, laktat yüksekliği ortadan kalktı. Tedavi sonrası bulguları düzelen hasta sağlık ile taburcu edildi. Yüksek doz valproik asit zehirlenmesi olgularında hemodiyaliz tedavisi başarılı olabilir. Bu olguda yüksek doz valproik asit zehirlenmesi olan hastalarda organ yetmezliği bulguları gelişmeden yapılan hemodiyalizin etkili olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Hemodiyaliz, Valproik asit, Zehirlenme

ABSTRACT

Valproic acid (VPA) is an antiepileptic drug that has been used for various indications. VPA intoxication is frequent because of its narrow therapeutic range and widespread prescription for different clinical situations. We reported a pediatric VPA intoxication case who was treated with hemodialysis. A 14-year-old previously healthy girl was admitted to the pediatric intensive care unit three hours after ingestion of 15 tablets of controlled release VPA (7500 mg) VPA ingestion for suicidal attempt. She was lethargic while other physical examination findings were normal. Serum VPA level was 347.8 µg/mL on admission. Blood gas analysis revealed high anion gap metabolic acidosis and elevation of lactate. Because of metabolic acidosis is indicating poor prognosis, hemodialysis was performed. After four hours of hemodialysis her consciousness was improved and serum VPA level decreased and blood gas analysis revealed normal pH and lactate level. After the first hemodialysis session, the serum VPA level continued to decrease and there was no abnormality on blood gas analysis during follow-up. She was discharged on the third day of her hospitalization. Hemodialysis treatment is effective in VPA intoxication because it removes the drug and treats the acidosis. In this case report, it is shown that in case of high amount of VPA ingestion especially controlled release drug and early initiation of metabolic acidosis, performing hemodialysis before the organ failure symptoms would be protective for further organ failure development.

Key Words: Child, Hemodialysis, Valproic acid, Intoxication

GİRİŞ

Valproik asit (VPA) ilk defa 1978 yılında Amerika Birleşik Devletler'inde anti epileptik ilaç olarak üretilen ancak ilerleyen yıllarda, başta parsiyel ve jeneralize nöbetler olmak üzere, duyu

durum bozuklukları ve migren tedavisinde sıklıkla kullanılan bir etken maddedir (1).

Kullanım endikasyonlarının fazlalığı ve terapötik aralığının dar olması sebebiyle VPA zehirlenmeleriyle her geçen gün daha fazla karşılaşmaktadır. VPA zehirlenmesi, hipotansiyon, taşikardi,

hipertermi gibi vital bulgulara anormalliklerle, hiperamonyemi, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalsemi gibi laboratuvar bulgusu değişiklikleriyle bulantı, kusma, ajitasyon, tremor, myoklonus gibi bulgularla ve santral sinir sistemi baskılanması, solunum depresyonu gibi organ sistemi yetersizlikleriyle karşımıza çıkabilir (2).

Çoğu olgunun yönetiminde destek tedavisi yeterli olurken, aktif kömür, levokarnitin desteği, naloksan uygulaması ve hemodiyaliz ihtiyacı olan olgular da olabilmektedir (3). Bu olgu sunumunda amaç, yüksek doz VPA zehirlenmelerinde hemodiyalizin başarılı bir tedavi yöntemi olduğuna dikkat çekmektir.

OLGU

Bilinen bir hastalığı olmayan 14 yaşındaki kız hasta VPA zehirlenmesi tanısıyla çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hastanın intihar etmek amacıyla, annesine ait olan, uzun etkili VPA preparatından 7500 mg (15 tablet) içtiği öğrenildi. İlaç alımından üç saat sonra ailesi tarafından bir dış merkeze götürülen hastaya mide lavajı ve aktif kömür uygulandığı öğrenildi. Hastanın ileri tetkik ve tedavi için merkezimize sevk edildiği anlaşıldı. Hastanın kabulünde yapılan fizik muayenesinde genel durumunun iyi olduğu, bilincinin açık, Glaskow Koma Skalası puanının 15 olduğu ancak uykuya meyilli olduğu görüldü. Kalp tepe atımı 80/dk, tansiyon arteriyel 110/60 mm Hg, solunum sayısı 16/dk, vücut sıcaklığı 36,4°C olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı 50 kg'dı. Hastanın sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi. Yatış anında alınan tetkiklerinde beyaz küre sayısı 6.65/mm³ hemoglobin 13.3 G/dl, trombosit sayısı 228000/mm³, glukoz 68 mg/dl, BUN 18 mg/dl, kreatinin 0.84 mg/dl, sodyum 141 mEq/L, potasyum 4.04 mEq/L, klor 110 mEq/L, kalsiyum 8.4 mg/dl, fosfor 5.7 mg/dl, total protein 7 g/dl, albumin 4.5 g/dl, venöz kan gazında pH:7.23, HCO₃⁻: 13.8, BE: -14.7, PCO₂: 30.9, PO₂: 33.7, laktat 65.8 mmol/L(4.5-19.8), anyon açığı 21.24 (8-16), protrombin zamanı 14.7 sn(10-14.7), uluslararası düzeltme oranı (INR) 1.21 (0.8-1.2), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 27.6 sn (22-34), serum VPA seviyesi 347.8 (µg/mL), serum amonyak 54 µmol/L olarak saptandı. Hastanın çekilen EKG'sinde normal sinüs ritminde olduğu, aksının normal olduğu, pr: 0.16 msn qrs: 0.04 msn, qtc: 0.43 olduğu görüldü. Hastaya intravenöz hidrasyon ve oral karnitin 3 gr/gün olacak şekilde başlandı. Hastanın başvuru anında yüksek anyon açıklı metabolik asidozunun saptanması, serum VPA seviyesinin 347.8 µg/mL olması ve serum laktik asit seviyesinin 65.8 mmol/L olması üzerine hastaya hemodiyaliz yapılmasına karar verildi. Dört saatlik hemodiyaliz sonrası hastanın serum VPA seviyesinin 153 µg/mL'e gerilediği, kan gazı değerlerinin pH:7.48 HCO₃⁻:23.1 BE:-2.5, PCO₂:28.3, Laktat: 18.2 mmol/L olduğu görüldü. Hastanın tekrar hemodiyaliz ihtiyacı olmadı. Hastanın karnitin tedavisine devam edildi. Hastanın takibinde VPA seviyesi tedricen 107.6 µg/mL, 80.4 µg/mL,67.9 µg/mL'ye geriledi. Taburculuk öncesi bakılan son VPA seviyesi <12.5 olarak ölçüldü. Kan gazı değerleri normal aralıklarda seyretti.

Takibinin üçüncü gününde genel durumu iyi, vital bulguları stabil seyreden kan gazında asidozu olmayan, serum VPA seviyesi eser miktara gerileyen hasta salah ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Valproik asit, epilepsi, duyu durum bozuklukları ve migren profilaksisinde sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Oral yolla alındığında hemen hemen tamamına yakını gastrointestinal kanaldan emilir. Plazmada pik konsantrasyonuna altı saatte ulaşır, uzun etkili ve geç salınımlı formlarının pik konsantrasyon zamanı 24 saate kadar ulaşabilir. Terapötik konsantrasyonlarında %90 oranında plazma proteinlerine bağlıdır. Ancak bu bağlanma oranı, plazma VPA seviyesi 300mg/L'yi aştığında %35'e kadar gerileyebilir. (3)

Valproik asit metabolizması karaciğerde glukuronidasyon ve oksidasyon üzerinden ilerler. Metabolizmanın %80'ini glukuronidasyon oluşturur. Oksidasyon işlemi hepatositsitozölü ve mitokondrisinde gerçekleştirilir. Oksidasyon işleminde levokarnitin molekülü kofaktör olarak işlev görür (3).

Sunulan olgu başvurudan üç saat önce intihar etmek amaçlı 15 adet uzun salınımlı 500 mg tablet almıştı. Hastanın aldığı miktar 7500 mg'di. Uzun salınım formülü ilaçla zehirlenme gerçekleşmişti. Hastanın gastrointestinal sisteminden ilacı uzaklaştırmak için mide lavajı, ilaç emilimini engellemek için de aktif kömür uygulanmıştı fakat bu işlemler ilaç alımından üç saat sonra yapılabildiği için, ilacın kana geçmesini engelleyemediği ve hastada metabolik asidoz geliştiği saptandı. Hastanın başvuru anında bakılan serum VPA seviyesi 347.8 (µg/mL)'di.

Valproik asit zehirlenmelerinin tanısında ayrıntılı anamnezin önemi büyüktür. Hangi ilaç preparatının alındığı, kaç saat önce ve ne kadar alındığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Uzun etki süreli ve geç salınımlı preparatlarla olan zehirlenmelerin takibinin daha uzun süre gerektirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Eşlik eden başka ilaç, alkol ve uyuşturucu alımının olup olmadığı, ilacın kazaen mi yoksa bilerek mi alındığı sorgulanmalıdır. Serum VPA seviyesi tüm olgularda mutlaka ölçülmelidir. Tek ölçümle yetinilmemeli 4-6 saat aralıklarla serum VPA seviyesinin değerlendirilmesi aralıklı olarak yapılmalıdır. Elektrolit ölçümü, kan gazı, kan şekeri, serum amonyak seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı tetkikleri değerlendirilmelidir (1-3).

Serum VPA seviyesinin yükselmesi oldukça geniş spektrumda bulgularla karşımıza çıkabilir. Hastaların bir kısmı asemptomatik olabilir. Klinik bulguların şiddeti ile serum VPA seviyesi arasında ilişki vardır. Klinik bulgular içinde en sık santral sinir sistemi bulguları görülür. Letarjiden komaya kadar santral sinir sistemi baskılanması VPA zehirlenmelerinde görülebilir (4).

Spiller ve ark. (5) çalışmasına göre serum VPA seviyesi 850 mg/L'nin üzerindeki tüm olgularda koma, olguların %63'ünde entübasyon gerektiren solunum depresyonu, %25'inde hipotansiyon gözlenmiştir. Metabolik sorunlardan, hipernatremi,

hipokalsemi, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve hiperamonyemi ile karşılaşılabılır (5).

Özellikle yüksek anyon açıklı metabolik asidoz kötü prognoz göstergesidir. Kemik iliği süpresyonuna bağlı trombositopeni ve pansitopeni gözlenebilir. Akut zehirlenmede nadiren pankreatit, hepatotoksisite ve böbrek yetmezliği görülebilir. Valproik asit ilişkili hiperamonyemik ensefalopati (VHE) bilinç değişiklikleri, tek veya iki taraflı nörolojik bulgular ve artış nöbet sıklığı şeklinde tanımlanmış bir klinik durumdur. VHE, serum VPA seviyesinden bağımsız olarak görülebilir (3).

Bizim olgumuzda başvuru anında yapılan fizik muayenede anormal bir bulgu saptanmadı. Genel durumu iyi, Glaskow Koma Skalası puanı 15'ti ancak uykuya meyilliydi. Vital bulguları normal olarak değerlendirildi. Hastanın kan sayımında patolojik bulgu görülmedi. Serum amonyak seviyesi normal referans aralıklarındaydı. Hastanın elektrolit imbalansı yoktu. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri olağandı. Ancak kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve laktat yüksekliği dikkati çekmekteydi.

Yüksek doz VPA alan olguların çoğunda destek tedavisi yeterli olmaktadır. İlaç alımından itibaren 18 saatte kadar 1g/kg dozunda aktif kömür uygulanması önerilmektedir (6). Aktif kömür uygulanırken nazogastrik yol ile verilmemesi, özellikle santral sinir sistemi baskılanması olan hastalarda ancak kafli entübasyon kanülü ile entübe edildikten sonra nazogastrik tüp ile aktif kömür uygulanması önemlidir. Geliş anında bilinç durumu, solunum yolunu korumakta güçlük çekebilecek hastalarda entübasyon seçeneği değerlendirilmelidir. Vital bulgulardaki anormalliklerin, örneğin hipotansiyonun uygun yaklaşımlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. VPA zehirlenmelerinde, oksidasyon mekanizmalarında etkili olan levokarnitin kullanımı tavsiye edilmektedir (7). Semptomatik olgularda damardan 100 mg/kg dozunda maksimum doz 6 gram olacak şekilde 30 dakikada levokarnitin yüklemesi yapılabilir. Yükleme sonrasında 15mg/kg'dan günde 4-6 defa olacak şekilde idame tedavisine geçilmelidir. Asemptomatik olgularda oral L-karnitin uygulanabilir.

Arslanköylü ve ark. (8) 4000 mg uzun etki süreli valproik asite maruz kalmış bir olguyu bildirmişlerdir. Bu olguda başvuru anındaki fizik muayenede hastanın genel durumunun kötü ve bilincinin kapalı olduğu, başlangıç tedavisi olarak levokarnitin başlandığı ancak solunum sıkıntısı ve hava yolunu korumada güçlük sebebiyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (8).

Bizim olgumuzda da, rutin destek tedavilerinin yanısıra levokarnitin tedavisi 3x1 g olacak şekilde oral yolla başlandı.

Yüksek doz (300mg/L'den fazla) serum VPA seviyesi varlığında, molekülün plazma proteinlerine bağlanma oranlarında azalmaya bağlı olarak serbest serum VPA miktarı artış göstermektedir. Ayrıca valproik asitin düşük molekül ağırlığına ve düşük dağılım hacmine sahip olması ekstrokorporal yöntemlerle uzaklaştırılmasını daha olanaklı hale gelmektedir (9).

Temel ve ark. (10), yüksek doz VPA alımı sonrası santral sinir sistemi baskılanması olan hasta hemodiyaliz ile etkili şekilde tedavi ettiklerini bildirmiştir.

Al Aly ve ark.nın çalışmasında, inotrop ihtiyacı ve solunum yetmezliği olan VPA zehirlenmesi olgusunun hemodiyaliz ile tedavi edildiği bildirilmiştir (2).

Yine sunulan bir olgu örneğinde serum VPA seviyesi 300 mg/L'nin üzerindeyse ekstrakorporal yöntemlerin başarılı olabileceği bildirilmiştir (11).

Ghannoum ve ark. Valproik asit zehirlenmelerinde mutlak hemodiyaliz endikasyonlarını, serum VPA konsantrasyonu 1300 mg/L (9000 μ mol/L)'nin üzerindeyse ve VPA zehirlenmesine bağlı şok veya serebral ödem varlığı olarak, rölatif endikasyonlarını ise, serum VPA konsantrasyonu 900 mg/L (6250 μ mol/L)'nun üzerindeyse, mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektiren solunum depresyonu ve koma varlığı, akut hiperamonyemi, kan gazında serum pH \leq 7.10 olarak bildirmişlerdir (12).

Hastanın başvuru anında alınan kan gazında pH değeri 7.23 olarak ölçülmüştü. Artmış anyon açıklı metabolik asidozunun ve laktat yüksekliğinin ilaç alımının üçüncü saatinde ortaya çıkması sebebiyle hastaya bir seans hemodiyaliz uygulandı. Hemodiyaliz sonunda hastanın serum VPA seviyelerinin hızla düştüğü, kan gazında metabolik asidozun ve laktat yüksekliğinin ortadan kalktığı görüldü. Düşüncemize göre zehirlenmenin erken saatlerinde hemodiyaliz ile ilacın uzaklaştırılması ve asidozun tedavi edilmesi hastada izlemde gelişebilecek daha ağır laktik asidoz ve organ yetmezliklerini engelledi.

Thanacoody'nin çalışmasında da serum VPA düzeyinin 850 mg/L'nin üzerinde olması, ciddi hiperamonyemi varlığı, elektrolit imbalansı ve asid baz dengesizliği durumunda, VPA'nın ekstrakorporal yolla uzaklaştırılması önerilmiştir (13).

Valproik asitin ekstrakorporal olarak uzaklaştırılması ile ilgili yayınlanmış randomize kontrollü çalışma yoktur. Bundan dolayı VPA zehirlenmesinde sınırları tam olarak belirlenmiş bir ekstrakorporal tedavi endikasyonu yoktur. Bu sebeple her hastanın kendi klinik durumu göz önünde bulundurularak tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önemlidir. Hastanın aldığı ilacın miktarı, alım süresi, fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları kadar klinik gidişinin takibi de mühimdir.

Olgumuzun ilaç alımını takiben üç saat içinde kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz saptanması, uykuya meyil bulgusunun ortaya çıkması ve laktat yükselmesi hastanın kötü prognozunu olabileceğini düşündürmüştür (3). Valproik asit plazma düzeyinin altıncı saatte en yüksek seviyesine çıkacağı bilindiğinden ve hastamızın da geç salınımlı tablet aldığı göz önünde bulundurulduğunda hastada proaktif davranılmış ve ekstrakorporal yöntemle ilaç uzaklaştırma yöntemine başvurulmuştur. Sunulan vaka literatürdeki diğer vakalardan hastanın klinik bulguları ağırlaşmadan ve organ yetmezlikleri gelişmeden ilaç uzaklaştırılması yapıldığı için farklılık göstermektedir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların ekstrakorporal yöntemlerle uzaklaştırılmasında plazma

değişimi kullanılmasına rağmen valproik asitin farmakolojik özellikleri nedeniyle yüksek doz alım sonrası zehirlenme durumunda hemodiyaliz ilaç uzaklaştırmada etkilidir (12). Valproik asit zehirlenmelerinde alınan dozun miktarına bağlı olarak plazma proteinlerine bağlanmasının azalması, serumda serbest miktardaki VPA seviyelerinin artmasına ve toksik etkilerin daha fazla ortaya çıkmasına sebebiyet verebilmektedir. Valproik asit molekül yapısı itibarıyla diyalize edilebilir bir maddedir. Yüksek doza maruziyet durumlarında plazma proteinlerine bağlanan miktarın azalması, serbest VPA molekül miktarının artmasına bağlı olarak toksik etkilerin daha fazla olması kaçınılmaz olacaktır. Bu sebeple hastaların maruz kaldığı VPA miktarının fazla olduğu durumlarda ve özellikle metabolik asidoz ve laktat yüksekliği varlığında, plazma proteinlerine bağlanmamış, serbest halde bulunan VPA moleküllerinin ekstrakorporeal yolla uzaklaştırılmasının izlemde gelişebilecek organ yetmezlikleri için koruyucu olacağı düşünülmüştür. Son olarak ilaç zehirlenmeleri gibi dinamik klinik süreçlerin takibinde gelişen bulguların titizlikle takip edilmesi ve eğer hasta başvurusu birinci ve ikinci derece sağlık kuruluşlarına yapılmışsa hastalara ilk müdahalelerin yapılmasının ardından ileri merkezlere yönlendirilmesi, tedaviye erken başlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: Overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:789-801.
2. Al Aly Z, Yalamanchili P, Gonzalez E. Extracorporeal management of valproic acid toxicity: A case report and review of the literature. *Semin Dial* 2005;18:62-6.
3. Doyon S. Anticonvulsants. In: Goldfrank LR, Howland MA, Flomenbaum NE (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York, NY: McGraw Hill, 2011:47-705,706.
4. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26:110.e3-6
5. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:755-60.
6. Farrar HC, Herold DA, Reed MD. Acute valproic acid intoxication: Enhanced drug clearance with oral-activated charcoal. *Crit Care Med* 1993;21:299-301.
7. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996;20:55-8.
8. Arslanköylü AE, Alakaya M, Akylmaz E, Çelik Y, Delibaş A. Severe valproic acid intoxication responding to hemodialysis. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2017;4:77-9.
9. Jung J, Eo E, Ahn KO. A case of hemoperfusion and l-carnitine management in valproic acid overdose. *Am J Emerg Med* 2008;26:388.e3,4.
10. Temel V, Arıkan M, Temel G. High-flux hemodialysis and levocarnitine in the treatment of severe valproic Acid intoxication. *Case Rep Emerg Med* 2013;2013:526469.
11. Ghannoum M, Laliberte M, Nolin TD, Mactier R, Lavergne V, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP work group. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:454-65.

Aşılar ve Mikrobiyota

Vaccines and Microbiota

• Melda ÇELİK, • Sıddıka Songül YALÇIN

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



ÖZ

Aşılama enfeksiyon hastalıkları yükünü azaltan temiz su erişiminden sonra ikinci en önemli yöntemdir. Aşı etkinliği bireyler arasında farklılık göstermektedir. Mikrobiyotanın immün sistemin gelişmesinde birçok role sahip olduğunun gösterilmesi aşı etkinliğinde de rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bu derlemede, mikrobiyotanın aşı yanıtları üzerine etkileriyle ilgili yayınları özetlemeyi hedefledik. Bazı çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının farklı üyelerinin belli immün hücre bölümlerinin gelişimini düzenleyerek sistemik bir etki yaptığını göstermiştir. Ayrıca yapılan çalışmaların sonuçları gelişmekte olan ülkelerde aşıların etkinliğinin gelişmiş ülkelere göre daha az olmasında mikrobiyotanın bozulmasının etkili olabileceğini düşündürmektedir. Birçok çalışma probiyotiklerin uygulanmasının ardından serum antikorlarının arttığını göstermekle birlikte, bu yanıtlar plasebo kontrollerdeki yanıtlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmamıştır. Bazı probiyotikler bir aşı için özgül etkiler göstermekle birlikte diğer aşılarla etkisiz olmuştur. İnsanlarda yapılan çalışmalarda prebiyotik kullanımının aşı etkinliğine etkisi gösterilememiştir. Mikrobiyotanın immün sistemin gelişimindeki merkezi rolü nedeniyle, mikrobiyotanın aşı etkinliği üzerinde etkili olması olağandır. Ancak şimdiye kadar az sayıda veri bulunmaktadır. Burada özetlenen çalışmalar belli ölçüde aşı-mikrobiyota ilişkisini göstermekle birlikte, bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: İmmün sistem, Mikrobiyota, Prebiyotik, Probiyotik

ABSTRACT

Objective: Vaccination is the second most important method after access to clean water that reduces the burden of infectious diseases. Vaccine efficacy varies among individuals. The fact that microbiota has many roles in the development of the immune system has suggested that it may play a role in vaccine efficacy. In this review, we aimed to summarize publications about the effects of microbiota on vaccine responses. Some studies have shown that different members of the gut microbiota have a systemic effect by regulating the development of certain immune cell segments. In addition, the results of the studies suggest that microbiota deterioration may be effective on the lower efficacy of vaccines in developing countries than developed countries. Although many studies showed that serum antibodies increased after the application of probiotics, these responses were not significantly higher than the placebo controls. Some probiotics show specific effects for a vaccine but have been ineffective for others. In human studies, the effect of prebiotic use on vaccine efficacy has not been demonstrated. Due to the central role of microbiota in the development of the immune system, it is common for the microbiota to have an impact on the efficacy of the vaccine. However, there are few data to date. Although the studies summarized here indicate a certain degree of vaccine-microbiota relationship, further studies are needed.

Key Words: Immune system, Microbiota, Prebiotic, Probiotic

GİRİŞ

Aşılama enfeksiyon hastalıkları yükünü azaltan temiz su erişiminden sonra ikinci en önemli yöntemdir ve dünyada yılda 6 milyon ölümü önlediği tahmin edilmektedir. Ancak aşının geliştirdiği bağışıklık yanıtı bireyler arasında belirgin

farklılıklar gösterebilmektedir (1). Aşı yetersizliğinde genetik (HLA haplotipleri), maternal antikor geçişi, artmış antijen yükü, malnutrisyon, besin eksikliği, antibiyotik kullanımı, paraziter hastalıklar gibi birçok faktör etki etmektedir (2). Mikrobiyotanın immün sistemin gelişmesinde birçok role sahip olduğunun gösterilmesi aşı etkinliğinde de rol oynayabileceğini

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Melda ÇELİK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: meldaozkan@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 08.01.2019
Kabul tarihi / Accepted : 09.04.2019
Elektronik yayın tarihi : 08.08.2019
Online published
DOI: 10.12956/tchd.509182

düşündürmüştür (3,4). Bu derlemede, mikrobiyotanın aşı yanıtları üzerine etkileriyle ilgili yayınları özetlemeyi hedefledik.

Literatürde bulunan mikrobiyota ve immün sistem ilişkisi, mikrobiyotanın, mikrobiyota tarafından üretilen metabolitlerin, antibiyotiklerin, anne sütünün, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin aşı etkinliği üzerine etkisi, aşının mikrobiyota üzerine etkisi ve probiyotiklerin aşı adjuvanı olarak kullanılması ile ilgili başta gebeler, yenidoğan bebekler ve çocuklarda yapılmış çalışmalar olmak üzere önemli sonuçları olan bazı erişkin çalışmaları incelenmiş ve bu derlemeye alınmıştır.

1. Mikrobiyota ve İmmün Sistem İlişkisi

Yenidoğan bebeklerde intestinal mikrobiyom gelişmesinde gestasyonel yaş, doğum şekli, bebeğin emzirilmesi, pre- veya probiyotiklerin kullanımı ve annenin beslenmesi ve annenin ağırlığı rol oynamaktadır (5-7). Antibiyotik maruziyeti konak mikrobiyotasının kompozisyonunu belirgin şekilde değiştirerek mikrobiyomun çeşitliliğinde uzun süreli azalma ve bozulmaya (disbiyozis) neden olmaktadır (8,9). Gebelik sırasında antibiyotik kullanımı bebek mikrobiyotasını en az 3 ay etkilemektedir (10). Yenidoğanın immün sisteminin programlanmasında gelişen bağırsak mikrobiyomu anahtar rol oynamaktadır ve mikrobiyomun bozulması sistemik immüniteyi anlamlı şekilde etkileyebilmektedir. Farelerde mikrobiyotanın erken postnatal dönemde doğal ("innate") bağışıklık gelişiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir (5). Yenidoğanın antibiyotik maruziyeti de prematüre bebeklerde geç-başlangıçlı sepsis duyarlılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (11). Mikrobiyota ayrıca helper T ve regülatuar T hücre yanıtlarının düzenlenmesiyle birlikte adaptif immün yanıtların şekillendirilmesinde anahtar bir rol oynamaktadır (12). Sağlıklı yetişkin insanların bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonu ve fonksiyonundaki bireyler arası farklılıkların da mikrobiyal uyarıların etkisiyle kandaki inflamatuvar sitokin üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

Mikrobiyota ile immün sistem arasındaki karşılıklı etkileşimi tamamen özel steril koşullarda yetiştirilmiş ve bağırsakları hiçbir mikropla karşılaşmamış "germ-free" (GF) farelerde araştırılmıştır (14). GF farelerin hiçbir mikropla karşılaşmamış bağırsaklarının geleneksel yöntemlerle üretilmiş, bağırsakları patojen olmayan mikroplarla karşılaşmış "spesifik patojen-free" (SPF) farelerin mikrobiyotasıyla kolonizasyonu sağlanmıştır. Böylelikle GF farelerin gastrointestinal sistemlerinin mukozal immün fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir. Bu durum, bağırsak-ilişkili lenfoid dokunun (GALT) gelişmesi ve olgunlaşması için bağırsak mikrobiyotasının gerekliliğini kanıtlamaktadır (15). Bazı çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının farklı üyelerinin belli immün hücre bölümlerinin gelişimini düzenleyerek sistemik bir etki yaptığını göstermiştir (1,2). Bununla birlikte, mikrobiyal metabolitlerin de bağırsakta hücresel ağlara etki ederek mikrobiyomun immün yanıtları yönlendirebildiği gösterilmiştir (1,3).

Doğuştan gelen ve adaptif immün bileşenler mikrobiyal kompozisyon tarafından düzenlenir (2,3). Toll-like reseptörler (TLR) ve nükleotid-bağlayan oligomerizasyon domaini (NOD)

aracılığıyla mikropların algılanması bağırsak mikrobiyal homeostazını sağlamak için çok önemlidir (2). Fare çalışmalarında, bu reseptörleri ve/veya sinyal uyum proteinleri (MyD88 gibi) olmayan farelerde mikrobiyotanın farklı veya disbiyotik olduğu ve birçok vakada hastalığı tetiklediği tespit edilmiştir (16). Bu "disbiyotik mikrobiyota" vahşi tip konakçılara transfer edildiğinde de hastalığın oluştuğu görülmüştür (17). Salgısal IgA gibi adaptif yanıtların da mikrobiyota üzerine etkisi vardır. IgA mikroorganizmaların bağırsak lümeninde sınırlandırılmasında çok önemlidir. IgA eksikliği olan farelerde intestinal bariyerden mikrobiyota geçişin arttığı ve mikroba özgü serum IgG düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (18).

Konakçı ve yerleşik mikrobiyal topluluğun yani mikrobiyotanın yeni bir süperorganizma olarak kabul edilmesi hastalık oluşumu ve tedavi algısını değiştirmektedir. Bu durum, aşı ve adjuvanlar geliştirilirken ve aşı yanıtlarının değerlendirilmesinde de mikrobiyotanın da göz önüne alınması gerektiğini düşündürmektedir.

2. Mikrobiyotanın Aşı Etkinliği Üzerine Etkisi

Mikrobiyomun immün sistemi etkileme yollarına dair giderek artan bilgi birikiminin yanında mikrobiyomun aşı yanıtlarına etkisi konusunda sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır.

Erişkinlerde intestinal mikrobiyotanın bileşim, filum düzeyi ve toplam fonksiyon açısından hayat boyu stabil kaldığı saptanmıştır. Ancak çocuklarda mikrobiyal bileşenler iki yaşına kadar çok değişkendir ve çevresel maruziyetlere çok duyarlıdır. Bu durum, gelecekteki immün yanıtları etkileyebilir (2,3). Malnutrisyon, genetik özellikler, sosyoekonomik durum, enfeksiyon hastalıkları, doğum şekli, doğum haftası, çocuğun veya gebelikte annenin antibiyotik kullanımı ve probiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyal topluluklarını değiştirerek de aşı etkinliğini etkileyebilir (1). Buna göre büyük ihtimalle bağırsak mikrobiyomunun bebeklik döneminde yapılan aşılarla karşı gelişen immün yanıtı etkisi yaşamın ilerleyen döneminde yapılanlara göre daha fazladır (19).

Yetişkin gönüllülerle yapılan bir çalışmada uygulanan oral canlı zayıflatılmış *Salmonella Typhi* (Ty21a) aşısının intestinal mikrobiyotanın kompozisyonunu, çeşitliliğini veya stabilitesini bozmadığı görülmüştür (20). Aşıyla ilişkili yanıtlar kandaki CD8+ hücrelerdeki IFN- γ ve *S. typhi* LPS'ye karşı serum IgG ve IgA titreri ölçülerek değerlendirilmiştir. Altı aşılanmış bireyden dördünde aşılama sonrası artmış IFN- γ yanıtları görülmüştür. Bu bireylerin, aşılanmış ve daha düşük IFN- γ yanıtı olan iki bireye göre daha fazla mikrobiyota çeşitliliği ve zenginliği gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca, IFN- γ düzeyleri yüksek bireylerin mikrobiyotasında daha yüksek oranda *Clostridium* türü bakteriler bulunmuştur. Bu çalışmada, aşı etkinliğinin kommensal mikrobiyota topluluğunun kompozisyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (19).

Başka bir çalışmada, farklı coğrafi bölge kökenli (farklı genetik yapıda ve farklı MHC allel yapısına sahip) makakların

canlı zayıflatılmış *Shigella dysenteriae* aşısı sonrası vahşi tip *S.dysenteriae* ile karşılaşmaya verdikleri yanıt değerlendirilmiştir (21). Makakların gaita mikrobiyotalarının aşılama sırasında ve vahşi tip *S.dysenteriae* ile karşılaşma sonucu değiştiği de gösterilmiştir. Vahşi tip *S. dysenteriae* ile karşılaşma sonucunda korunması artmış olanların intestinal mikrobiyota kompozisyonunun yüksek derecede çeşitlilik gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışma, daha fazla çeşitliliğe sahip bir intestinal mikrobiyotanın enterik patojenlere yanıtta koruyucu bir rol oynayabileceği sonucuna varmıştır (20).

Hallander ve ark.'nın (22) 2002'de yaptığı bir çalışmada oral ölü kolera aşısına antikor yanıtının uygun hijyen koşulları ve düşük enfeksiyon hızlarının olduğu İsveç gibi batılı bir toplumda, Nikaragua gibi kötü hijyen ve artmış enterik hastalık yükünün olduğu bir ülkeye göre iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Levine ve ark. (23) 2010 yılında yaptıkları derlemede fekal-oral bakteriyel maruziyetin immün yanıtları baskılayarak oral kolera aşılarının etkinliğini azalttığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, kötü hijyen koşullarına sahip gelişmekte olan ülkelerde rotavirus aşılarının etkinliğinin endüstrilemiş ülkelere göre daha düşük olduğu kanıtlanmıştır (24, 25). Grassly ve ark. (26), 2009 yılında, Kuzey Hindistan'ın yoksul bölgelerindeki çocukların, daha iyi hijyen koşullarına sahip ve daha zengin diğer bölgelerdekilere göre oral polio aşısına daha düşük mukozal immün yanıt geliştirdiğini göstermişlerdir. Aşının viral ya da bakteriyel olmasından bağımsız olarak gelişen immün yanıt kötü hijyen koşullarının olduğu yerlerde dikkat çekici şekilde zayıftır. Bu durum, gelişmekte olan ve kötü hijyen şartlarına sahip bölgelerde fekal-oral bakteriyel maruziyetin hayatın erken döneminde olmasına bağlanmıştır. Beslenme de bu durumla ilişkili bir bileşen olabilir. Ancak, 2011 ve 2012 yıllarında Bangladeş'te benzer şekilde beslenen toplumlarda, oral kolera aşısına karşı gelişen antikor yanıtlarının çok geniş bir yelpazede yer aldığı ve sadece besin eksikliğiyle açıklanamadığı bildirilmiştir (1). Çocuklarda bu etkilerin asıl sorumlusunun "çevresel enteropati" olduğu öne sürülmektedir (27). Çevresel enteropati, bilinen bir enfeksiyöz etkenden bağımsız olarak, ince bağırsakta villuslarda küntleşme ve artmış intestinal geçirgenlik ile ince bağırsak bariyerinin disfonksiyonu ve kronik intestinal enflamasyondur (24). Çevresel enteropati, subklinik kronik inflamatuvar bir durum olup, çocukta ishali bir hastalık geçirmeden bile malabsorbsiyon, malnutrisyon ve büyüme geriliği ile sonuçlanabilir (24). Çevresel enteropati gözlenen çocuklarda ince bağırsak mikrobiyotası değişmiş ve disbiyotiktir. Bu vakalarda genellikle *Klebsiella*, *E.coli* ve *Bacteroides* gibi gram-negatif patobiyotların (çevre koşulları değiştiğinde hastalığa yol açabilen simbiyotik mikroorganizmalar) aşırı çoğalması görülmektedir (28). Çevresel enteropati etiyojisi bilinmese de, kirli su ve yiyeceklere yüksek derecede maruz kalan bölgelerde yaşayan bireylerin çok çeşitli patojen mikroorganizmalara maruz kalmasının etkisinin olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde Güney Afrika'nın fakir bölgelerindeki çocukların, Kanadalı çocuklara göre mikrobiyal uyarılara karşı sitokin yanıtlarının önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır (29). Bu durum, kötü hijyen koşullarında

patojen mikroorganizmalara temasın immün sistemde ve antijen maruziyetine yanıtta değişiklikler meydana getirebileceğini düşündürmektedir (30). Ayrıca mikrobesein eksiklikleri, yüksek HIV ve tüberküloz insidansları, aşılama öncesinde anneden plasenta ya da anne sütü yoluyla geçen daha yüksek düzeylerdeki immünoglobülinlerin de gelişmekte olan ülkelerde azalmış aşı yanıtına etkisi olabileceği öne sürülmüştür (31, 32).

Huda ve ark. (33), Bangladeşli 48 çocukta aşı etkinliğinde mikrobiyotanın etkisini araştırmıştır. Gaita mikrobiyotası 6, 11 ve 15. haftalarda rRNA gen amplifikasyonu ve sekanslaması ve *Bifidobacterium*'a özgül kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile tanımlanmıştır (33). Çalışma da 15. haftada BCG gecikmiş tip hipersensitivite deri testi yanıtı, OPV, TT ve hepatit B virusu için IgG aşı yanıtları ve her aşıya özgül T-hücre proliferasyonu ve timik indeks ultrasonla değerlendirilmiştir. Gaita mikrobiyotasında başlangıçta *Actinobacteria* (daha çok *Bifidobacterium longum subspecies infantis*) baskın bulunmuş ve 15. haftada *Proteobacteria* ve *Bacteroidetes* artmıştır. *Actinobacteria* fazlalığı BCG, OPV ve TT'ye T hücre yanıtlarıyla; IgG yanıtlarıyla; geç tip hipersensitivite yanıtı ve timik indeks ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bakteriyel çeşitlilik ve *Enterobacteriales*, *Pseudomonadales* ve *Clostridiales*'in aşırı çoğalması nötrofil ve azalmış aşı yanıtları ile ilişkili bulunmuştur. *Bifidobacterium* baskınlığının erken bebeklik döneminde timik gelişimi ve T hücre proliferasyonunu arttırarak hem oral hem parenteral aşı yanıtlarını arttırabilirdiği, bu paternden sapmanın ise daha geniş bakteriyel çeşitlilikle sonuçlanarak sistemik inflamasyon (nötrofil) ve daha düşük aşı yanıtlarına yol açabildiği bulunmuştur (30). Erken bebeklik döneminde düşük çeşitlilikle birlikte *Bifidobacterium* baskınlığı bebeğin sağlığı için uygun olabilir ancak yaşamın ilerleyen dönemlerinde diyet daha fazla çeşitlendiğinde yüksek çeşitlilik daha yararlı olabilir. Aşı yanıtılığı erken bebeklik döneminde bifidobakterilerin çoğalmasını destekleyen oligosakkaritlerden zengin anne sütüyle beslenmenin desteklenmesiyle çeşitliliği sınırlayan intestinal bifidobakterilerin arttırılması ve disbiyozisin en aza indirgenmesiyle iyileştirilmesi mümkün olabilir (30). Bu sonuçlar, gelişmekte olan ülkelerde aşılama etkinliğinin gelişmiş ülkelere göre daha az olmasında mikrobiyotanın bozulmasının etkili olabileceğini düşündürmektedir (30).

Harris ve ark.'nın (34) Gana'da yaptığı başka bir çalışmada oral rotavirus aşısına yanıtı olan (üçüncü aşı dozundan dört hafta sonra serum rotavirus IgA düzeyleri ≥ 20 IU/ml) ve yanıtı olmayan 39 vakanın bağırsak mikrobiyota kompozisyonları değerlendirilmiştir. Çalışmada aşı yanıtı olan vakalarda üçüncü aşı dozundan önce alınan gaita örneklerinde *Streptococcus gallolyticus*'un göreceli olarak arttığı, *Bacteroidetes* filumunun azaldığı ve *Enterobacteria-Bacteroides* oranının arttığı bulunmuştur. Aşı yanıtı olmayan ve olmayan vakalar arasında intestinal mikrobiyota çeşitliliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Mullie ve ark.'nın (35) Fransa'da fermente formüla veya standart formüle verilen 20 bebekte yaptıkları çalışmada intramüsküler pentavalan difteri-tetanoz-asellüler boğmaca-inaktif polio-*Haemophilus influenzae* tip b aşılamasından sonra fekal polio-

spesifik IgA ve fekal bifidobakteri düzeyleri bakılmıştır (35). Fekal polio-spesifik IgA düzeylerinin fekal bifidobakteri düzeyleriyle -özellikle de *B. longum*/*B. infantis* ve *B. Breve*- korele olduğu ve fekal *B. longum*/*B. infantis* düzeyleri daha yüksek olan bebeklerde polio-spesifik IgA düzeylerinin de anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.02$).

Malnütrisyonun intestinal mikrobiyota bileşiminde *Proteobacteria*'nin artması ve büyüme hızının azalmasını içeren yaygın etkileri olduğunu bildirilmiştir (1). Bir çalışmada, çölyak hastalığı olan bireylerde hepatit B aşısına karşı gelişen serum Ig G antikorlarının aktif hastalığı olan vakalarda azaldığı gösterilmiştir (36). Bu da, konakçının genetik komponentinin etkisi olasılığını azaltmaktadır. Malnütrisyon vakalarında bağırsak patobiyotlarının ve inflamatuvar medyatörlerinin aşı antijenlerinin immün yanıtlarını etkileyebileceği öne sürülmektedir (1).

Mikrobiyotanın aşı etkinliği üzerine hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yapılan çalışmalar *Actinobacteria* filumunun (*Actinomycetales*, *Coriobacteriaceae* ailesi, *Corynebacterium* ve *Rothia* ve özellikle *B. longum* türleri) göreceli fazlalığının oral ve parenteral aşılar daha yüksek humoral ve hücresele yanıtlarla ilişkili olduğunu (30, 32), filum *Proteobacteria*'nin (*Enterobacteriales* ve *Pseudomonadales* sınıfları) göreceli fazlalığının bu aşılar daha düşük yanıtlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (30). Bununla birlikte, bebekler ve yetişkinlerde filum *Firmicutes*'in (*Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* aileleri ve *S. Gallolyticus* türleri) göreceli fazlalığı oral aşılar karşı daha yüksek humoral ve hücresele yanıtlarla ilişkili, bebeklerde *Bacteriodes* filumunun göreceli fazlalığı ise oral aşılar karşı daha düşük humoral yanıtlarla ilişkili bulunmuştur (19, 31).

Enterik patojenler, kommensal bakterilerle bir yarışa girerek bağırsakları kolonize etmeye çalışır (1). Dolayısıyla, daha stabil bir mikrobiyom enteropatojenlerin neden olduğu değişikliklere daha etkili şekilde direnebilir. Bazı mikrobiyota türleri ile aşıya-özülgü IgG ve IgA düzeyleri arasında pozitif korelasyon göstermiştir. Örneğin, koruyucu yanıtlarda *Oscillospora* ile pozitif, *Streptococcus* ile negatif korelasyon bulunmuştur. Aşı rejimi (farklı aşı suşu kullanıldığından) ve aşılamadan önce farklı bağırsak bakteri toplulukları olması makaklarla yapılan çalışmalarda daha geniş karşılaştırmayı engellese de, bu bulgu belli mikrobiyom kompozisyonlarının antikor yanıtını etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (1,3).

3. Mikrobiyota Tarafından Üretilen Metabolitlerin Aşı Etkinliği Üzerindeki Etkisi

Mikrobiyomun aşı immün yanıtını etkileyebileceği bir potansiyel mekanizma da çeşitli hücre tiplerinde (makrofajlar, dendritik hücreler ve B hücreleri gibi) immünomodülatuar etki yapan mikrobiyal metabolit düzeylerinde değişiklik yaratmasıdır (37). Sindirilmemiş diyet lifi kolonda bakteriyel fermentasyon için önemli bir substrattır ve bu işlemin esas metabolik son ürünleri asetik, bütirik ve propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitleridir (SCFA) (38). SCFA'ların B hücre gen ekspresyonunu ve enerji metabolizmasını düzenleyerek optimal antikor yanıtlarını

desteklediği gösterilmiştir (39). Diyet lifinden zengin beslenen veya içme sularına propiyonat eklenen farelerin ince ve kalın bağırsak mezenterik lenf nodları ile dalaklarında IgA düzeyinde ve B hücre sayılarında belirgin artış saptanmıştır. Ayrıca salgısal IgA ve serum IgG düzeyleri artış görülmüştür. Antibiyotik tedavisi ile diyet lifinin antikor yanıtları üzerindeki olumlu etkisi kaybolmuştur (40).

4. Antibiyotiklerin Mikrobiyota ve Aşı Etkinliği Üzerine Etkisi

Antibiyotiklerin aşı yanıtlarını değiştirebileceği düşünülmektedir. Oh ve ark.'nın (41) farelerde yaptığı bir deney intestinal mikrobiyomun ürettiği flagellinin Toll-like reseptör (TLR) aracılı uyarının influenza aşısını takiben antikor oluşması için gerekli olduğu gösterilmiştir. TLR-5 eksikliği olan, GF ve antibiyotikle tedavi edilen farelerde influenza aşı yanıtlarının bozulduğu gösterilmiştir. GF veya antibiyotik tedavisi verilen farelerin intestinal mikrobiyomu flagellin taşıyan *E. Coli* ile onarıldığında antikor yanıtlarının da düzeldiği gösterilmiştir. Ancak antibiyotik tedavisinin tetanoz-difteri-boğmaca veya sarhumma aşısına antikor yanıtlarını etkilememiştir çünkü bu yanıtın mikrobiyota-kökenli TLR5 sinyallerine bağlı olmadığı gösterilmiştir (41).

Woo ve ark. (42) klaritromisin ve doksosiklinin farelerde T-hücre bağımlı ve T-hücre bağımsız aşı antijenlerine (tetanoz toksoid, hepatit B, pnömokok polisakkarit aşıları) karşı gelişen antikor yanıtını baskıladığı, fakat ampisilin aynı etkiyi göstermediği bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, bu üç antibiyotiğin canlı zayıflatılmış mukozal bakteriyel aşı (*Salmonella typhi* (Ty21a)) etkinliğini artırdığı saptanmıştır. Lamousé-Smith ve ark. (43) antibiyotik kokteyli (ampisillin, streptomisin ve klindamisin) verilmiş dişi farelerden doğan yavrularda subkutan ovalbumin aşılanması sonrasında IgG yanıtlarında bozulma olduğunu göstermiştir (kontrollerde 540 ng/ml, antibiyotik alanlarda 400 ng/ml). Bu bozukluk sadece antibiyotik verilen annelerden doğan yavrular 7 günlükken aşılandıklarında saptanırken, erişkin fareler ve 14 günlükken aşılanan farelerde bozulmuş yanıtlar gözlenmemiştir. Farelerde bağırsak mikrobiyal flora çeşitliliğinin ve sayısının da azaldığı görülmüştür. GF farelerde de ovalbumin aşılamasına bozulmuş yanıtlar varken, GF farelerin kontrol farelerden alınan gaita ile kolonizasyonundan sonra aşı yanıtının düzeldiği görülmüştür.

Aksine, oral olarak rotavirus aşısı uygulanan farelerde antibiyotik tedavisinin serum ve mukozada rotavirusa özgü antikor yanıtlarını artırdığı gösterilmiştir (44). Bu çalışmada GF farelerde de rotavirus antikor yanıtlarının arttığı gözlenmiştir. Bu veriler bağırsak mikrobiyotasının parenteral ve oral aşı yanıtlarını farklı etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda yorumlama yapmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. Aşının Mikrobiyota Üzerine Etkisi

Biesbroek ve ark. (45) 2014'te randomize-kontrollü bir çalışmada 97 KPA-7 aşı ve 103 kontrol bebekte nazofaringeal mikrobiyotayı incelemişlerdir. KPA-7 aşılamasının nazofaringeal

mikrobiyal kompozisyonda geçici bir değişiklik ve bakteriyel çeşitlilikte artışla sonuçlandığını göstermişlerdir. Ayrıca aşılama pnömokok aşısı serotiplerinin miktarında azalma ile patobiyont streptokoklar ve anaerob bakterilerde göreceli artışa yol açmıştır. Yine aşı yapılanlarda patobiyont olan *Haemophilus* ve *Staphylococcus* bakterilerinin artışı kontrollerden daha fazla olmuştur (39).

Oral uygulanan rotavirus aşısı gibi bazı aşıların intestinal mikrobiyotayı etkileyebileceği öne sürülmüştür. Ancak, Garcia-Lopez ve ark.(46) 12-15 aylık bebeklerde, oral rotavirus aşılama öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotalarını DNA sekanslama ile incelediklerinde önemli bir farklılık saptamamışlardır. Ang ve ark' da (47), metagenomik sekanslama yöntemi ile rotavirus aşısının bebek bağırsak mikrobiyotasını etkilemediği ve bebeklerin erken dönem bağırsak mikrobiyotalarında büyük bireysel farklılıklar bulunmasına karşın fonksiyonel düzeyde büyük benzerlikler olduğunu bildirmişlerdir (47).

Chen ve ark.(48) bebeklerin bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde rotavirus gastroenteritinde norovirus gastroenteritine göre belirgin şekilde azalma varken, norovirus gastroenteritinde normal kontrollere göre belirgin değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Eloe-Fadrosch ve ark. (20) sağlıklı yetişkinlere oral *Salmonella typhi* (Ty21a) aşısının intestinal mikrobiyota kompozisyonunu, çeşitliliğini veya stabilitesini bozmadığını bildirmişlerdir. Ancak enterik enfeksiyonlara neden olan diğer patojenlerin ve bunların oral uygulanan aşılarının mikrobiyotaya etkileri henüz bilinmemektedir.

6. Anne Sütü- Aşı Etkinliği

Anne sütünün bebeklerin bağırsak mikrobiyotasına etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Anne sütü alan bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında *B. Longum* alt tür *infantis*'in daha fazla bulunduğu gösterilmiş ve hem oral hem de parenteral aşılarla karşı artmış hümmoral ve hüccesel yanıtlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (49,50). Bununla ilişkili olarak anne sütü alan bebeklerin oral ve parenteral aşılar sonrasında serum tükrük ve gaitalarında aşya- özgü IgA ve IgG düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (51, 52).

Anne sütü almayan bebeklerde bağırsak mikrobiyotasındaki *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik bakterilerde anlamlı azalma, patobiyont olan *Bacteroides* türleri ve Enterobakterilerinde (*Klebsiella* ve *E. Coli* gibi) ise artış gösterilmiştir (53, 54). Mikrobiyota-immün sistem ilişkisi göz önüne alındığında anne sütünün aşısı etkinliği üzerine etkisinin olması beklenebilir.

Yapılan çalışmalarda Rotavirus aşısı uygulanmış anne sütü alan bebeklerin almayanlara göre serokonversiyon oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (55-59). Bununla birlikte, birden fazla rotavirus aşısı dozunun uygulanmasıyla anne sütü etkileniminin önüne geçilebileceği de anlaşılmıştır (46). Rotavirusa özgü antikorlar veya nötralizan faktörlerin yüksek titrede olduğu

anne sütünün aşısı virusunu nötraliz edebildiği gösterilmiştir (60). Ancak bu etkileşim yalnızca gelişmemiş veya gelişmekte olan toplumlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32,56-58). Literatürde gelişmiş toplumlarda yapılan çalışmalarda anlamlı düzeyde böyle bir etki gösterilmemiştir (59, 60). Groome ve ark. (61) rotavirus aşısı dozu öncesinde emzirmeye en az bir saat ara verilmesinin bebeklerdeki aşısı serokonversiyonunda veya anti-rotavirus IgA antikor titrelerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Oral polio aşısına karşı immün yanıtlar da gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha düşük bulunmuştur. Anne sütünün bu durumuna etkisinin araştırıldığı John ve ark.'nın (62) yaptığı bir çalışmada, her OPV dozundan önce ve sonra 6 saate kadar emzirmeye ara verilen ve bir kısmı mamayla beslenen bebeklerde OPV aşısı yanıtları (antikorları) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

7. Probiyotik Desteğinin Aşı Etkinliği Üzerine Etkisi

Probiyotiklerin hem in vitro sistemlerde hem de hayvan modellerinde immün modülatör etkileri bilinmektedir (1,3). Bu nedenle probiyotik, prebiyotik veya sinbiyotiklerin immün sistemi uyararak aşısı etkinliğini (adjuvan etki) etkileyebileceği öngörülmektedir. İnsanlarda probiyotiklerin aşısı yanıtlarına etkileri konusunda yayınlanan bazı çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir (2). Bu çalışmalardan bazıları aşya-özgü antikorlarda anlamlı artışlar bildirirse de, çoğunluğu probiyotiklerin aşılarla karşı antikor yanıtlarının artmasında orta dereceli etkili olduğu veya hiç etkili olmadığını göstermiştir (63-69). Ayrıca, bu çalışmaların sonuçları probiyotiklerin suşu ve dozu, aşısının tipi ve çalışılan topluma göre değişmektedir (Tablo 1).

Birçok çalışma probiyotiklerin uygulanmasının ardından serum antikorlarının arttığını göstermekle birlikte, bu yanıtlar plasebo kontrollerdeki yanıtlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmamıştır (37,41). Bununla birlikte, bazı probiyotik formülasyonları bir aşısı için özgül etkiler göstermekle birlikte diğer aşılarla etkisiz olmuştur (30,40).

Finlandiya'da Kukkonen ve ark.(66) çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada, annelere gebeliğin son ayında dört probiyotik içeren bir karışım ya da plasebo uygulamışlardır. Doğumdan sonra bebeklere de aynı probiyotik karışımı ve 0.8 gr galakto-oligosakkaritler içeren bir şurup ya da plasebo 6 ay boyunca günde bir kez verilmiştir. Bebeklere 3., 4. ve 5. aylarda DTB ve 4. ayda *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşısı uygulanmıştır. Altıncı ayda probiyotik alan grupta plasebo grubuna göre daha yüksek serum Hib IgG düzeyi tespit edilirken difteri ve tetanoz IgG düzeylerinde herhangi bir fark gözlenmemiştir. Bu durum probiyotiklerin etkilerinin çok özgül olduğunu da ortaya koymaktadır.

Davidson ve ark.'nın (63) çalışmasında sağlıklı yetişkinlere üç valanlı canlı zayıflatılmış influenza aşısı (2007-2008 suşu) yapıldıktan sonra 28 gün boyunca günde iki kez *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) veya plasebo verilmiştir. Probiyotik

Tablo I: Probiyotik desteğinin aşıların immünojenitesi ve etkinliği üzerine etkisiyle ilgili güncel çalışmaların özeti (1).

Çalışma popülasyonu (Yaş grubu, analiz edilen/ randomize edilen sayı)	Probiyotik/plasebo, Doz, Verilme Süresi	Aşı Şeması	Sonuçlar	Referans
Yenidoğanlara probiyotik verilen çalışmalar				
Yenidoğanlar, 20/30	<i>B. breve</i> C50, Doz belirtilmemiş <i>S. thermophilus</i> , Doz belirtilmemiş, 4 ay (doğumdan itibaren)	Parenteral: DTB-IPV-Hib 2,3,4. ay	4. ayda gaitada daha yüksek polio IgA düzeyleri ($p < 0.020$)	Mullie (35), Fransa, 2004
Yenidoğanlar, Anneleri, (gebeliğin son ayında) 87/145	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 52103), 5×10^9 cfu <i>L. rhamnosus</i> GG (LG705), 5×10^9 cfu <i>Bifidobacterium breve</i> (Bbi99), 2×10^8 cfu <i>Propionibacterium freudenreichii</i> spp. Shermanii JS (n=47), 2×10^9 cfu Plasebo: mikrokristalin selüloz, bebeklere galakto-oligosakkaritsiz şeker şurubu almış (n=40). 6 ay (doğumdan itibaren)	Parenteral: DTB 3,4,5.ay Hib 4.ay	Gebelere gebeliğin son ayında probiyotik karışımı veya plasebo; doğumdan sonra bebeklere aynı probiyotik karışımı veya plasebo verilmiş. 6.ayda bebeklerde serum Hib IgG için daha yüksek serokonversiyon oranları (%50/ %21, $p = 0.020$) 6.ayda daha yüksek Hib IgG eğilimi ($p = 0.064$) 6. ayda gruplar arasında difteri ve tetanoz'a özgül IgG düzeyleri açısından fark yok	Kukkonen ve ark.(66), Finlandiya, 2006
Yenidoğanlar 202/253	<i>Bifidobacterium longum</i> (ATCC BAA-999), 1×10^7 cfu <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LPR , 2×10^7 cfu A şeması için probiyotikler (n = 29) veya (n = 28) plasebo. B şeması için probiyotik (n = 77) ve (n = 68) plasebo. 6 ay (doğumdan itibaren)	Parenteral: A şeması: Monovalan HepB 0, 1.ay DTaB-IPV-Hib-HepB heksavalan 6.ay B şeması: Monovalan HepB, 0,1 ve 6. ay	A şeması: 12. ayda serum HBV IgG'de artış eğilimi ($p = 0.069$) B şeması: 12. ayda serum HBV IgG'de fark yok ($p = 0.996$) A ve B: 12. ayda HBV IgG'de serokonversiyon oranlarında fark yok ($p = 0.259$)	Soh ve ark (70),
Yenidoğanlar, 264/300	<i>Bifidobacterium longum</i> BB536, 1×10^7 cfu/g formula 12 ay	DTB (şema belirtilmemiş) Polio (şema belirtilmemiş) HBV (şema belirtilmemiş)	7. ayda difteri, tetanoz, boğmaca, polio, HBV IgG düzeylerinde fark yok ($p = 0.466, 0.880, 0.209, 0.423, 0.665$) 11. ayda difteri, tetanoz, boğmaca, HBV IgG düzeylerinde fark yok ($p = 0.570, 0.934, 0.279, 0.307$)	Wu ve ark. (71),
Yenidoğan sonrası dönemdeki çocuklara probiyotik verilen çalışmalar				
2-5 aylık bebekler, 57/60	<i>L. casei</i> GG, 1×10^{11} cfu 6 gün (aşılama gününden itibaren)	Oral Rotavirus aşısı, 1. gün	Aşılamadan 8 gün sonra daha fazla sayıda rotavirus IgM salgılayan hücreler ($p = 0.020$) Aşılamadan 8 gün sonra daha yüksek rotavirus IgA serokonversiyon oranları (%93/%74, $p = 0.050$) Aşılamadan 8 gün sonra daha yüksek rotavirus IgM serokonversiyon oranları (%96/%85, $p = 0.150$)	Isolauri ve ark (72),
4 aylık bebekler 171/180	<i>L. paracasei</i> spp. <i>paracasei</i> F19, 1×10^9 - 10^{10} cfu 9 ay (4.aydan itibaren)	DTaB-IPV-Hib 3,5,5,12. ay	Aşılamadan 6.5 ve 12 ay sonra daha yüksek difteri IgG düzeyleri ($p = 0.044, 0.072$); tetanoz ya da Hib polisakkarit IgG düzeylerinde fark yok (p tanımlanmamış)	West ve ark. (68),

9 ay-10 yaş çocuklar, 140/162	<i>L. casei</i> CRL 431, 9.5×10^7 cfu <i>L. acidophilus</i> CRL 730, 9.5×10^7 cfu <i>S. thermophilus</i> , 9.5×10^9 cfu > 4 ay (zaman tanımlanmamış)	DTaB-Hib 18.ay PPV23 18. ay	Aşılamadan 4 hafta sonra serum total IgA, IgE, IgG, IgM, tetanoz IgG, Pnömonokok Ig G düzeylerinde fark yok ($p=0.085, 0.964, 0.599, 0.082, 0.913, 0.671$)	Perez ve ark. (73),
2-5 yaş çocuklar, 126/128	<i>Bifidobacterium breve</i> (BBG-01) (n = 64) , 4×10^9 cfu Plasebo: mısır nişastası ve hidroksisellüloz (n = 62) 1 ay (aşılamadan 3 hafta önce başlayarak)	Oral: Kolera aşısı (Dukoral) çalışmanın 21. ve 35. günlerinde	Aşılamadan 6 hafta sonra plasebo grubunda daha yüksek serum Kolera Toksin B-özgül IgA ($p=0.016$). Probiyotik grubunda daha yüksek serum LPS-özgül IgA ve fekal CTB-özgül IgA.	Matsuda ve ark.(67),
8-10 aylık bebekler, 47/56	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (ATCC 4356), 3×10^9 cfu, <i>Bifidobacterium bifidum</i> , (DSMZ 20082), 3×10^9 cfu, <i>Bifidobacterium longum</i> (ATCC 157078), 3×10^9 cfu <i>Bifidobacterium infantis</i> (ATCC 15697), 3×10^9 cfu (n = 25). Plasebo: mısır unu (n = 22) 5 ay (aşılamadan 2 ay önce başlayarak)	Parenteral: KKKV aşısı 3, 4 ve 5. Ay	Bebeklere probiyotik karışımı veya plasebo 5 ay süreyle verilmiş. Aşılamadan sonraki 3. ayda daha yüksek total IgG düzeyleri ($592/\%83, p=0.052$) 3. ayda iki grup arasında özgül Ig G yanıtları arasında fark yok	Youngster ve ark. (69),
Gebelikte probiyotik uygulaması				
Gebe kadınlar, 61/61	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 52103), 1.8×10^{10} cfu (n=31). Plasebo grubuna maltodekstrin verilmiştir. Gebeliğin ≥ 36 .haftasından doğuma kadar	Parenteral: DTaB-Hib, KPA 7 (şema belirsiz)	12. ayda anneleri probiyotik alan bebekler grubunda serum tetanoz, Hib ve KPA7 IgG düzeylerinde azalma Total IgG açısından fark yok	Licciardi ve ark.(74),
20-50 yaş, Erişkinler, 29/30	Grup 1: LGG (n = 21), 4×10^{10} cfu Grup 2: <i>Lactobacillus lactis</i> (n = 10), 3.4×10^{10} cfu Grup 3: Plasebo (n = 9) 1 hafta (aşılama gününden itibaren)	Oral: zayıflatılmış <i>Salmonella Typhi</i> Ty21a (Vivotif) 1, 3, ve 5. günlerde	Aşılamadan 1 hafta sonra grup 2'de kandaki nötrofillerde daha fazla CR3 reseptör ekspresyonu Gruplar arasında <i>Salmonella</i> - specific IgA, IgG, veya IgM açısından fark yok	Fang ve ark. (75),
20-30 yaş, Erişkinler, 64/66	Grup 1: LGG (ATCC 53103), (n = 21), 1×10^{10} cfu Grup 2: <i>Lactobacillus paracasei</i> (CRL431), (n = 21), 1×10^{10} cfu Grup 3: plasebo (n = 22) 5 hafta (aşılamadan 1 hafta önce başlayarak)	Oral: OPV [canlı zayıflatılmış poliomyelit virüsün tip 1 (LSc1), tip 2 (P2712), tip 3 (12a1b)]. 8. günde	Aşılamadan 2-4 hafta sonra poliovirus nötralizan Ig düzeylerinde artış ($p=0.014-0.048$); poliovirus IgA ve IgM düzeylerinde artış; poliovirus IgG düzeylerinde fark yok.	De Vrese ve ark.(76),
≥ 70 yaş, Erişkinler, 50/60	<i>L. paracasei</i> NCC 2461, 1×10^9 cfu 6 ay (aşılamadan 4 ay önce başlayarak)	Parenteral: TIV(Trivalan İnfluenza aşısı) PPV23(polisakkarit pnömokok aşısı)	Aşılamadan 2 ay sonra influenza A, influenza B ve pnömokokal IgG düzeylerinde fark yok.	Bunout ve ark. (77),
22-56 yaş, Erişkinler, 50/50	<i>L. fermentum</i> CECT5716, 1×10^{10} cfu 4 hafta (aşılamadan 2 hafta önce başlayarak)	TIV (2004-2005) 14.günde	Aşılamadan 4 hafta sonra influenza IgA düzeylerinde artış ($p<0.050$); daha yüksek total IgG ve IgM ($p<0.050$); Aşılamadan 2 ve 4 hafta sonra daha yüksek TNF- α düzeyleri; total IgA ve influenza IgG ve IgM düzeylerinde fark yok.	Olivares ve ark. (78),

18-62 yaş, Erişkinler, 83/83	Grup1: <i>Bifidobacterium lactis</i> (b1-07), 2 x 10 ¹⁰ cfu Grup2: <i>Bifidobacterium lactis</i> (b1-04), 2 x 10 ¹⁰ cfu Grup 3: <i>Lactobacillus acidophilus</i> (La-14), 2 x 10 ¹⁰ cfu Grup 4: <i>Lactobacillus acidophilus</i> (NCFM), 2 x 10 ¹⁰ cfu Grup 5: <i>Lactobacillus plantarum</i> (Lp-115), 2 x 10 ¹⁰ cfu Grup 6: <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), 2 x 10 ¹⁰ cfu Grup 7: <i>Lactobacillus salivarius</i> (Ls33), 2 x 10 ¹⁰ cfu Her grup için aynı dozda günde 2 kez (n = 9). Plasebo (maltodekstrin), (n = 20) 3 hafta (aşılamaadan 1 hafta önce başlayarak)	Oral: Kolera aşısı (Dukoral) 7 ve 14.günlerde	Aşılamaadan 1 hafta sonra grup 2 ve grup 3 probiyotik alanlarda daha yüksek serum kolera IgG. Aşılamaadan 2 hafta sonra grup 4'te daha yüksek serum IgA ve IgM. Aşılamaadan 1-2 hafta sonra toplam aşı titrelerinde kolera Ig A ve IgM titrelerinde fark yok. Aşılamaadan 3-4 hafta sonra (geç yanıt) plaseboya göre probiyotik gruplarında antikor değişikliği yok Tükürük IgA'da anlamlı değişiklik saptanmamış.	Paineau ve ark. (64),
≥ 70 yaş, Erişkinler, 86/136	<i>L. casei</i> DN-114 001, 2 x 10 ¹⁰ cfu <i>L.bulgaricus</i> , 2 x 10 ¹⁰ cfu <i>S.thermophilus</i> , 2 x 10 ¹⁰ cfu 7 hafta (aşılamaadan 4 hafta önce başlayarak)	Parenteral: TIV (2004/2005): A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A / Wyoming /3/2003 (H3N2), B/ Shangai /361/2002	Aşılamaadan 21 gün sonra tüm suşlara karşı daha yüksek Ig G düzeyleri	Boge ve ark. (79),
≥ 70 yaş, Erişkinler, 221/241	<i>L. casei</i> DN-114 001, 2 x 10 ¹⁰ cfu <i>L.bulgaricus</i> , 2 x 10 ¹⁰ cfu <i>S.thermophilus</i> , 2 x 10 ¹⁰ cfu 13 hafta (aşılamaadan 4 hafta önce)	TIV (2006/2007)	Aşılamaadan 3, 6, 9 hafta sonra daha yüksek B suşu Ig G düzeyleri; aşılamaadan 6,9 hafta sonra B suşuna karşı IgG için daha yüksek serokonversiyon oranları	Boge ve ark. (79),
≥ 65 yaş, Erişkinler, 27/27	<i>B.longum</i> (BB536), 1 x 10 ¹¹ cfu 20 hafta (aşılamaadan 3 hafta önce başlayarak)	Parenteral: TIV (2004/2005)	Aşılamaadan 17 hafta sonra tüm suşlara karşı IgG için serokonversiyon oranlarında; NK-hücre, nötrofil bakterisidal ve fagositik aktivitesinde fark yok	Namba ve ark. (80), Japonya, 2010
18-49 yaş, Erişkinler, 39/42	LGG ve 295 mg (n = 21), 1 x 10 ¹⁰ cfu Plasebo (n = 21), 4 hafta (aşılama gününden itibaren)	Nazal: LAIV (2007-2008): H1N1-benzeri, H3N2-benzeri ve B-benzeri suş antijenleri	Aşılamaadan 4 hafta sonra probiyotik grubunda H3N2 suşu için serum hemaglutinin titrelerinde anlamlı artış. 4 hafta ve 56 gün sonra tüm suşlara karşı serum IgG serokonversiyon oranlarında fark yok	Davidson ve ark.(63), Amerika, 2011
19-60 yaş, Erişkinler, 211/221	Grup 1: <i>Bifidobacterium animalis ssp</i> (BB12), 1 x10 ⁹ cfu Grup 2: Plasebo, (n = 48), 1 x10 ⁹ cfu Grup 3: <i>Lactobacillus paracasei ssp</i> (431) (n = 56), 1 x10 ⁹ cfu Grup 4: plasebo (n = 54), 1 x10 ⁹ cfu 6 hafta (aşılamaadan 2 hafta önce başlayarak)	Parenteral: TIV (2007-2008): H1N1-benzeri suş, H3N1-benzeri ve B-benzeri suş.	Aşılamaadan 4 hafta sonra probiyotik grupları 1 ve 2'de anlamlı derecede daha yüksek serum influenza IgG (IgG1 ve IgG3) ve salgısal influenza IgA. Tükürükte Salgısal influenza IgM ve IgG, serum total IgA ve IgM'de anlamlı fark yok.	Rizzardini ve ark. (65), İtalya, 2012

65-85 yaş, Erişkinler, 40/60	Grup 1: <i>Lactobacillus plantarum</i> (CECT 7315/16) (n = 19), 5 x 10 ⁹ cfu Grup2: <i>Lactobacillus plantarum</i> Parenteral: TIV (2006- (CECT 7315/16), (n = 14), 5x10 ⁸ cfu Grup 3: plasebo (n = 15) 3ay (aşılamadan 3-4 ay sonra başlayarak)	Parenteral: TIV (H1N1, H3N2, ve B suşu	Aşılamadan 6 ay sonra grup 1: daha yüksek influenza IgG. Grup 2: daha yüksek influenza IgA; IgM'de artış trendi, ancak anlamlı fark yok.	Bosch ve ark. (81), İspanya, 2012
75.6± 6.7 yaş, Erişkinler, 15/15	<i>Lactobacillus paracasei</i> (MoLac-1), ısıyla-öldürülmüş (n = 8), 1 x 10 ¹⁰ cfu Plasebo (n = 7) 3 ay (aşılamadan 3 hafta önce başlayarak)	Parenteral: TIV (H1N1, H3N2, ve B)	Aşılamadan 3-9 hafta sonra kanda "Doğal" immün yanıtlarda yani NK hücre, nötrofil bakterisidal ve fagositik aktivite, IgA, IgM ve IgG düzeyleri, IgG serokonversiyon oranları açısından anlamlı fark yok. Probiyotik grubunda daha yüksek aşı antikorları yanıtlarına doğru bir eğilim var	Akatsu ve ark. (82), Japonya, 2013
18-60 yaş, Erişkinler, 1066/1104	<i>L. paracasei</i> 431, ≥ 1 x 10 ⁹ cfu 6 hafta (aşılamadan 3 hafta önce)	TIV (2011-2012) A/California/7/2009-benzeri A/Perth/16/2009-benzeri B/Brisbane/60/2008-benzeri	Aşılamadan 3 hafta sonra her üç antijene karşı serum IgG düzeyleri; tükürük IgA düzeyleri ve serokonversiyon oranlarında fark yok.	Jespersen ve ark. (83), Almanya, Danimarka, 2015
≥ 65 yaş, Erişkinler, 42/45	<i>L. paracasei</i> (MCC1849) (ısıyla öldürülmüş), 1 x 10 ¹³ cfu 6 hafta, aşılamadan 3 hafta önce	TIV A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) B/Massachusetts/2/2012	Aşılamadan 6 hafta sonra her üç antijene karşı IgG düzeylerinde fark yok. Total IgA, IgG, IgM düzeyleri; NK-hücre, nötrofil bakterisidal ve fagositik aktivitelerinde fark yok.	Maruyama ve ark. (84), Japonya, 2016
20-45 yaş, Erişkinler, 123/138	<i>L. coryniformis</i> (CECT5711), 2.8 x 10 ⁹ cfu 2 hafta (aşılama öncesi)	HAV (Hepatit A aşısı)	Aşılamadan 4 hafta sonra HAV IgG ve HAV IgM düzeylerinde artış (p=0.017)	Redondo ve ark (85), İspanya, 2017

grubunda 28. günde H3N2 IgG düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek iken H1N1 veya B suşlarına karşı gelişen IgG düzeylerinde fark gözlenmemiştir (63).

Hayvan modellerinin kullanıldığı yeni çalışmalar aşılama sırasında korunma sağlayan immün mekanizmaları ve probiyotiklerle müdahale sonucundaki değişimlere ışık tutmaktadır. Probiyotiklerin sadece bazı aşı tipleri için adjuvan olarak değil patojenle karşılaşma sonrasında doku homeostazına dönüşü kolaylaştırıcı olarak da yararlı olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Chatta ve ark. (86) yeni doğmuş gnotobiotik domuzlarda *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) ve *Bifidobacterium lactis* Bb12 (Bb12) karışımının oral zayıflatılmış insan rotavirus aşısının T hücre yanıtına etkisini araştırmıştır. Probiyotik tedavisi ile serumda Th1 sitokinlerinde artış, Th2 sitokinlerinde azalma; bununla korele olarak da virulan rotavirusla karşılaşıldığında ishal şiddetinde azalma ve virus yayılımında azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, probiyotik grubunda Treg hücrelerinin de artmış olması, hastalıktan korunmanın sadece Th1 yanıtı ile değil, bağırsak homeostazı için gerekli düzenleyici yanıtlarla da olduğunu ve inflamasyonu azalttığını göstermektedir.

LGG ve Bb12 kombinasyonu ve anne sütü kolostromu verilen yeni doğmuş gnotobiotik domuzlarda oral insan rotavirus

aşısına B lenfosit yanıtlarının incelendiği aynı grubun benzer bir başka hayvan çalışmasında kolostromun insan rotavirus aşısı yapılmış grupta bağırsaktaki probiyotik kolonizasyonunu etkilemediği ancak aşılanmamış grupta arttırdığı gözlenmiştir (87). Aşılanmış ve kolostrom alan gruplarda serum rotavirus IgA titrelerinin aşılanmış, kolostrom alamayan gruplara göre ilk iki aşı dozundan sonra erken dönemde daha düşük olduğu görülmüştür. Bu anneden gelen antikorların erken inhibitör etkisine bağlanabilir. Ancak üç aşı dozundan sonra aşılanmış, kolostrom ve probiyotik tedavisi alan grupta IgA titrelerinin ve intestinal antikor sentezleyen hücrelerin probiyotik almayanlara göre anlamlı şekilde arttığı ancak IgG titrelerinin etkilenmediği gözlenmiştir (67). Dolayısıyla probiyotikler kolostrom alan aşı grubundaki IgA rotavirus antikorları üzerine anneden geçen antikor baskılayıcı etkilerin bertaraf edilmesine yardım etmiştir. Ayrıca probiyotik kolonizasyonundan bağımsız olarak kolostrom alanlarda geç dönemde intestinal rotavirus IgA titreleri kolostrom almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur, bu da kolostromun yararlı etkisini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, kolostrom içeriği doğumdan sonra bağırsakta oluşan ilk probiyotik kolonizasyonunu etkilemekte, sonrasında ikisi birlikte karmaşık yollarla yenidoğanda oral rotavirus aşısına karşı gelişen antikor yanıtlarını düzenlemektedir.

Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede probiyotiklerin oral aşılarla karşı gelişen immün yanıt üzerine yararlı etkisi olduğu, dolayısıyla aşı etkinliğini ve koruyuculuk süresini arttırmak için göreceli olarak ucuz bir girişim olabileceği bulunmuştur (88).

8. Prebiyotik Desteğinin Aşı Etkinliği Üzerine Etkisi

Prebiyotiklerin aşı yanıtına etkisine yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Prebiyotiklerde olduğu gibi, metodolojideki farklılıklar, farklı prebiyotiklerin kullanılması, farklı kullanım zamanlaması gibi nedenlerle farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı prebiyotiklerin hayvan modellerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Benyacoub ve ark. (89) bir fruktooligosakkarit (FOS) olan inülin karışımının farelerde oral uygulanan zayıflatılmış Salmonella aşısının etkinliğini arttırdığını bulmuştur. Farelerin diyetine prebiyotik karışımı eklenmesinin LPS'e özgü IgA ve flajelline özgü IgG titrelerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Fareler virulan Salmonella suşu ile enfekte edildiklerinde prebiyotik alanların %73'ünün, almayanlardan sadece %40'ünün iyileştiği belirlenmiştir.

Benzer şekilde, bir fare- influenza aşısı modelinde erken dönemde galakto- ve frukto-oligosakkarit (GOS ve FOS) içeren bir prebiyotik karışımı uygulamasının (aşılardan 14 gün önce başlayıp 8 gün sonrasına kadar) influenza aşı yanıtını arttırdığı gözlenmiştir. Prebiyotik desteği daha geç zamanlarda başladığında anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu nedenle, prebiyotik desteğinin zamanlamasının da aşılarda immün modülatör etkiyi arttırmada önemli olduğu görülmektedir (90).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda prebiyotik kullanımının aşı etkinliğine etkisi gösterilememiştir. Prebiyotik kullanımının Batı Avrupa'daki 1 yaş altındaki bebeklerde Hib ve tetanoz aşısı; Peru'daki 6-12 aylık bebeklerde tek başına Hib aşısı ve Hollanda'daki prematüre bebeklerde difteri, tetanoz, boğmaca, polio ve Hib (DTaB-IPV-Hib) aşısına karşı geliştirilen immün yanıt üzerine herhangi anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak, sosyo-ekonomik durum veya diyetten bağımsız olarak prebiyotiklerin insanlarda aşı etkinliği üzerinde herhangi bir etkisi bulunamamıştır (91-93).

İlerleyen yaşla birlikte influenza aşısına antikor yanıtının azaldığı bilinmektedir. Çift-kör, randomize kontrollü bir çalışmada ilerleyen yaşla birlikte influenza aşısına karşı azalan T ve B hücre yanıtlarında simbiyotik (*Bifidobacterium longum* bv. *Infantis* ve gluko-oligosakkarit) uygulamasının anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (94).

Probiyotik veya prebiyotikler uygulandıktan sonraki antibiyotik titrelerinin ölçüldüğü çalışmalar tutarsızlıklar göstermiştir. Bu tutarsızlıklar, uygulanan probiyotik/prebiyotiğin tipi ve dozu, çalışılan toplumun özellikleri (etnik yapı, yaş, sosyo-ekonomik durum vs.), müdahalelerin süresi, araştırılan aşının tipi (parenteral veya mukozal) veya farklı ülkelerde uygulanan aşı şemalarındaki diğer farklılıkları yansıtabilmektedir (2).

9. Probiyotikler Aşı Adjuvanı Olarak Kullanılabilir mi?

Gelişmekte olan bazı ülkeler halen yeterli aşı kapsayıcılık oranlarına ulaşamamakta ve her yıl bir milyondan fazla çocuk aşı

ile önenebilir hastalıklardan kaybedilmektedir (95). Bu nedenle, daha az sayıda ve dozla daha güçlü koruyucu immün yanıtlar geliştirmeyi sağlayabilecek yeni aşı antijenleri ve adjuvanlarının geliştirilmesi gündemdedir. Bakteri kaynaklı bileşenler (örn. lipopolisakkarit, peptidoglikan, flagellin, bakteriyel DNA ve RNA) güçlü immün stimulan kapasiteleri olduğundan adjuvanlar için önemli bir kaynak oluşturlar.

Oh ve ark.(41) 2014'te mevsimsel influenza aşısı uygulanmış GF veya antibiyotik verilmiş farelerde aşıya karşı antikor yanıtının belirgin şekilde bozulduğunu bildirmiştir. Çalışmada bağırsaklardaki mikrobiyotadan kaynaklanan bakteriyel flagelline özgü bir hücre-yüzey reseptörü olan TLR5'in sinyal yolağının, adjuvansız subünit aşılar olan üç valanlı inaktif influenza aşısına (TIV) ve inaktif polio aşısına antikor yanıtının oluşmasında önemli bir aracı rolü oynadığı, antibiyotik kullanımı ile bağırsak mikrobiyotası bozulduğunda flagellinin eksikliği nedeniyle yeterli TIV ve inaktif polio aşı antikor yanıtının oluşmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre bağırsak mikrobiyotasındaki bakterilerden kaynaklanan flagellin TIV aşısına immün yanıtı artırarak doğal bir adjuvan görevi yapmaktadır (41). Bu sonuçlar mikrobiyotanın aşı immünitesinin özellikle de zayıf adjuvanlı veya adjuvansız subünit aşıların tetiklediği immünitenin kontrolünde önemli rol oynadığını göstermektedir. Benzer bir etki inaktif polio aşısı yapılan farelerde elde edilmiştir; ancak bu farelerde bazı adjuvanlı ve sarı humma dahil canlı aşı yanıtlarında bozukluk gözlenmemiştir (96). Bu çalışma erişkin farelerle yapıldığından yaşamın erken döneminde bebeklerde aşı yanıtlarına mikrobiyotanın etkinliğini göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Flagellinin yanında mikrobiyotada doğan immün sistemin patern tanıyıcı reseptörleri (PRR) yoluyla sinyal veren bir dizi molekül de sentezlemektedir ve adjuvanlı aşı yanıtına neden olabilmektedir (97). Son zamanlarda, örneğin mikrobiyotanın başka bir PRR olan nükleotid-bağlayıcı oligomerizasyon domaini (Nod) 2 tarafından tanınmasının, intranasal olarak insan serum albumini (HSA) model antijeni ve kolera toksini ile aşılanmış farelerde kolera toksininin mukozal adjuvan etkisi için gerekli olduğu bulunmuştur (98). Kolera toksini HSA'ya karşı antijene özgü yanıt için gereklidir.

Mikrobiyotanın potent immünomodülatör molekül lipopolisakkarittir (LPS) (99). Mikrobiyotadaki farklı türler farklı tiplerde LPS üretirler ve bu farklı tiplerde LPS'lerin immünojenitesindeki farklılıkların insanlardaki otoimmüniteye ve yardımcı T hücre yanıtındaki farklılıklara katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Halen mikrobiyotada üretilen LPS'nin aşı antikor yanıtını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (100,101). Ancak bu mümkün görünmektedir çünkü farelerin TLR4 üzerinden sinyal oluşturan antijenler ve ligandlar içeren sentetik nanopartiküller ile aşılanması belirgin şekilde arttığı ve daha persistan antijene- özgü antikor yanıtına yol açtığı belirlenmiştir (100). Mikrobiyotada üretilen LPS'nin immünomodülatör aktivitesi aşıların antibiyotiklerden sonra uygulanmasıyla özellikle ilgili olabilir. Antibiyotik maruziyeti

sonrasında sıklıkla *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri gibi yüksek düzeylerde endotoksin (LPS) üreten belli bakteri türleri aşırı çoğalır (102). Örneğin, sadece *Enterobacteria* ile kolonize ve yüksek-yağlı diet ile beslenen GF fareler obesite ve insülin direnci geliştirmiştir ve yüksek serum endotoksin düzeyleriyle birlikte artmış inflamasyon mevcuttur (103). Serum endotoksin düzeyinin artması muhtemelen intestinal geçirgenliğin artmasıyla bağırsaktan mikrobiyal ürünlerin geçişine izin vermesine bağlıdır (104, 105). Mikrobiyal geçişin (translokasyon) kronik HIV enfeksiyonunda sistemik immün aktivasyona yol açtığı, graft-versus-host hastalığını kötüleştirdiği ve inflamatuvar bağırsak hastalığının sık görülen bir özelliği olduğu gösterilmiştir. B hücrelerinde TLR4 sinyalinin de belli bakterilerin sistemik enfeksiyonuna karşı koruma sağlayabilen dolaşan mikrobiyotaya- özgü IgG üretiminde çok önemli olduğu gösterilmiştir (106-109).

Hayvanlarda mukozal adjuvan olarak kullanılan, *Vibrio cholerae*'den elde edilen kolera toksininin adjuvan etkisini yerleşik mikrobiyotanın arttırdığı fare deneylerinde gösterilmiştir, ancak toksisite riski nedeniyle insan aşılarda denenmemiştir (109). Bakteriyel bileşenlerin mukozal immün yanıtı artırma potansiyeli göz önüne alındığında mukozal immün hücrelerde doğrudan etkisi olan, sağlıklı bağırsak mikroorganizmalarına etkileri gösterilmiş ve imünomodülatör ajan olarak kullanılan probiyotik bakterilerin de adjuvan özellikleri olabileceği öne sürülmüştür (64). Uygun bir adjuvanın özellikleri arasında belli immün hücre tiplerini hedefleyebilme, mukozal slgA yanıtını artırma ve kabul edilebilir bir güvenlik profili olması bulunmaktadır. Probiyotikler dendritik hücreleri, B ve T hücre topluluklarını, antikor ve sitokin yanıtını değiştirebilirler (64). Böylece, probiyotikler intestinal immün hücreler ve epitelyal hücrelerle doğrudan etkileşimle ve /veya intestinal mikrobiyotanın dolaylı yoldan modülasyonu ile immünolojik etkilere aracılık edebilirler (64). Probiyotiklerin uygulama kolaylığı ve klinik çalışmalarla gösterilmiş güvenliliği de adjuvan olabilme özelliğini destekler. Tablo 1'de gösterilen, probiyotiklerin hem mukozal (oral rotavirus, polio, tifo, kolera aşılı) hem de parenteral (hepatit B, influenza, Hib, DTaB, DTB aşılı) uygulanan aşılarda aşıya özgü immün yanıtını araştıran randomize kontrollü çalışmalar probiyotiklerin adjuvan olarak kullanımı açısından umut vaat etmektedir. Bu çalışmalar şimdiki aşılardan farklı olarak, aşılarda ve probiyotik adjuvanlarının birlikte uygulanmasının gerekli olmadığını; enfeksiyonlardan daha iyi korunmak için probiyotik adjuvanların da yardımıyla hem mukozal hem de sistemik immüniteyi birlikte uyarmanın önemli olabileceğini düşündürmektedir (64).

SONUÇ

Mikrobiyotanın immün sistemin gelişimindeki merkezi rolü göz önünde tutulduğunda, mikrobiyotanın aşı etkinliği üzerinde etkili olması olağan bir durumdur. Ancak şimdiki kadar az sayıda veri bulunmaktadır. Mikrobiyotaya topluluklarındaki belli türlerin rolünün ve aşı yanıtlarıyla ilişkilerinin detaylı analizleri gerekmektedir.

Sağlıklı mikrobiyotayı tanımlamadaki güçlükler belli bir aşının istenen etkilerini sağlamak için optimal bir mikrobiyomu tanımlamayı da güçleştirmektedir. Günümüzde geliştirilen yöntemler ile (örn. Topluluk sekanslama, metagenomik, metabolomik, bioinformatik) zaman içinde gerekli yanıtları bulmayı sağlayacaklardır. Gelecekte aşı uygulamalarından önce mikrobiyotaya kompozisyonunun incelenerek gerekirse değiştirilmiş veya belli bir mikrobiyotaya molekülünün eklenerek istenen aşı yanıtının sağlanması mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Andre, FE, Booy R., Bock, HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull World Health Organ 2008;86: 140-6.
2. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:14691-6.
3. Jamieson, A. M. Influence of the microbiome on response to vaccination. Hum Vaccin Immunother 2015;11: 2329-31.
4. Nguyen QN, Himes, JE, Martinez DR, Permar SR. The impact of the gut microbiota on humoral immunity to pathogens and vaccination in early infancy. PLoS Patho 2016;12.
5. Bäckhed F, Roswall, J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe 2015;17:852.
6. Madan JC, Hoen AG, Lundgren, SN, Farzan SF, Cottingham KL, Morrison, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. JAMA Pediatr 2016;170: 212- 19.
7. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. Gut Microbes 2012;3: 203- 20.
8. Vangay P, Ward T, Gerber J S, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. Cell Host Microbe 2015; 17: 553- 64.
9. Doan T, Arzika AM, Ray KJ, Cotter SY, Kim J, Maliki R et al. Gut microbial diversity in antibiotic-naive children after systemic antibiotic exposure: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2017;64: 1147- 53.
10. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ et al.; CHILD Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. BJOG 2015;123: 983- 93.
11. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. J Pediatr 2011; 159: 720- 5.
12. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. Nature 2011; 535: 75- 84.
13. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. Cell 2016; 167: 1897.
14. Quigley EM. Basic Definitions and Concepts: Organization of the Gut Microbiome. Gastroenterol Clin North Am 2017; 46: 1- 8.
15. Hansen CH, Nielsen DS, Kverka M, Zakostelska Z, Klimesova K,

- Hudcovic T, et al. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One* 2012; 7: e34043.
16. Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, Velykoredko Y, Stoel M, Lawson MA, et al. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science* 2009; 325: 617- 20.
 17. Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, Normand S, De Arcangelis A, Haesler R, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 700- 11.
 18. Macpherson AJ, Geuking MB, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD. The habitat, double life, citizenship, and forgetfulness of IgA. *Immunol Rev* 2012; 245: 132- 46.
 19. Zimmermann P, Curtis N. The influence of the intestinal microbiome on vaccine responses. *Vaccine* 2018; 36: 4433- 9. Review.
 20. Eloë-Fadrosch EA, McArthur MA, Seekatz AM, Drabek EF, Rasko DA, Szein MB, et al. Impact of oral typhoid vaccination on the human gut microbiota and correlations with s. Typhi-specific immunological responses. *PLoS One* 2013; 8: e62026.
 21. Seekatz AM, Panda A, Rasko DA, Toapanta FR, Eloë-Fadrosch EA, Khan AQ, et al. Differential response of the cynomolgus macaque gut microbiota to Shigella infection. *PLoS One* 2013; 8: e64212.
 22. Hallander HO, Paniagua M, Espinoza F, Askelöf P, Corrales E, Ringman M, et al. Calibrated serological techniques demonstrate significant different serum response rates to an oral killed cholera vaccine between Swedish and Nicaraguan children. *Vaccine* 2002; 21: 138-45.
 23. Levine MM. Immunogenicity and efficacy of oral vaccines in developing countries: lessons from a live cholera vaccine. *BMC Biol* 2010; 8: 129.
 24. Jiang V, Jiang B, Tate J, Parashar UD, Patel MM. Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries. *Hum Vaccin* 2010; 6: 532- 42.
 25. Lopman BA, Pitzer VE, Sarkar R, Gladstone B, Patel M, Glasser J, et al. Understanding reduced rotavirus vaccine efficacy in low socio-economic settings. *PLoS One* 2012;7: e41720.
 26. Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Durrani S, Wenger J, Sutter RW et al. Mucosal immunity after vaccination with monovalent and trivalent oral poliovirus vaccine in India. *J Infect Dis* 2009 1; 200: 794- 801.
 27. Korpe PS, Petri WA Jr. Environmental enteropathy: critical implications of a poorly understood condition. *Trends Mol Med* 2012;18: 328- 36.
 28. Ghoshal UC, Ghoshal U, Ayyagari A, Ranjan P, Krishnani N, Misra A, et al. Tropical sprue is associated with contamination of small bowel with aerobic bacteria and reversible prolongation of orocecal transit time. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18: 540-7.
 29. Reikie BA, Adams RC, Ruck CE, Ho K, Leligdowicz A, Pillay S, et al. Ontogeny of Toll-like receptor mediated cytokine responses of South African infants throughout the first year of life. *PLoS One* 2012;7: e44763.
 30. Humphrey JH. Child undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and handwashing. *Lancet* 2009; 374: 1032-5.
 31. Moon SS, Groome MJ, Velasquez DE, Parashar UD, Jones S, Koen A, et al. Pre vaccination rotavirus serum IgG and IgA are associated with lower immunogenicity of live, oral human rotavirus vaccine in South African infants. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 157- 65.
 32. Chilengi R, Simuyandi M, Beach L, Mwila K, Becker-Dreps S, Emperador DM, et al. Association of maternal immunity with rotavirus vaccine immunogenicity in Zambian infants. *PLoS One* 2016; 11: e0150100.
 33. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics* 2014;134: e362-72.
 34. Harris VC, Armah G, Fuentes S, Korpela KE, Parashar U, Victor JC, et al. The infant gut microbiome correlates significantly with rotavirus vaccine response in rural Ghana. *J Infect Dis* 2017; 215: 34- 41.
 35. Mullié C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Pediatr Res* 2004; 56: 791- 5.
 36. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, Kapitány A, Kovács JB, Balogh M, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2008; 121: e1570- 6.
 37. Dorrestein PC, Mazmanian SK, Knight R. Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host. *Immunity* 2014; 40: 824- 32.
 38. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol* 2016; 16: 341- 52.
 39. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe* 2016; 20: 202- 14.
 40. Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut Microbes* 2017; 8: 392- 9.
 41. Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, Carvalho FA, Maddur MS, Bower M, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014; 41: 478- 92.
 42. Woo PC, Tsoi HW, Wong LP, Leung HC, Yuen KY. Antibiotics modulate vaccine-induced humoral immune response. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:832-7.
 43. Lamousé-Smith ES, Tzeng A, Starnbach MN. The intestinal flora is required to support antibody responses to systemic immunization in infant and germ free mice. *PLoS One* 2011;6: e27662.
 44. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, Gewirtz AT. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis* 2014; 210:171-82.
 45. Biesbroek G, Bosch AA, Wang X, Keijser BJ, Veenhoven RH, Sanders EA, et al. The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 298- 308.
 46. García-López R, Pérez-Brocal V, Diez-Domingo J, Moya A. Gut microbiota in children vaccinated with rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1300- 2.
 47. Ang L, Arbolea S, Lihua G, Chuihui Y, Nan Q, Suarez M, et al. The establishment of the infant intestinal microbiome is not affected by rotavirus vaccination. *Sci Rep* 2014; 4: 7417.
 48. Chen SY, Tsai CN, Lee YS, Lin CY, Huang KY, Chao HC, et al. Intestinal microbiome in children with severe and complicated acute viral gastroenteritis. *Sci Rep* 2017; 7: 46130.
 49. Biavati B et al. Species of the *Bifidobacterium* in the feces of infants. *Microbiologica* 1984; 7: 341- 5.
 50. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61- 7.
 51. Pabst HF, Spady DW. Effect of breast-feeding on antibody response to conjugate vaccine. *Lancet* 1990; 336: 269- 70.

52. Hahn-Zoric M, Fulconis F, Minoli I, Moro G, Carlsson B, Böttiger M, et al. Antibody responses to parenteral and oral vaccines are impaired by conventional and low protein formulas as compared to breastfeeding. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1137- 42.
53. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:94.
54. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One* 2012; 7: e44595.
55. Glass RI, Ing DJ, Stoll BJ, Ing RT. Immune response to rotavirus vaccines among breast-fed and nonbreast-fed children. *Adv Exp Med Biol* 1991; 310: 249- 54.
56. Rennels MB. Influence of breast-feeding and oral poliovirus vaccine on the immunogenicity and efficacy of rotavirus vaccines. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 1: S107-11.
57. Vesikari T, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Bouckennooghe A, et al. Efficacy and immunogenicity of live-attenuated human rotavirus vaccine in breast-fed and formula-fed European infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 509- 13.
58. Brüßow H, Benitez O, Uribe F, Sidoti J, Rosa K, Cravioto A. Rotavirus-inhibitory activity in serial milk samples from Mexican women and rotavirus infections in their children during their first year of life. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 593- 7.
59. Rennels MB, Wasserman SS, Glass RI, Keane VA. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Comparison of immunogenicity and efficacy of rhesus rotavirus reassortant vaccines in breastfed and nonbreastfed children. *Pediatrics* 1995; 96: 1132- 6.
60. Moon SS, Tate JE, Ray P, Dennehy PH, Archary D, Coutsooudis A, et al. Differential profiles and inhibitory effect on rotavirus vaccines of nonantibody components in breast milk from mothers in developing and developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 863- 70.
61. Groome MJ, Moon SS, Velasquez D, Jones S, Koen A, van Niekerk N, Jiang B, et al. Effect of breastfeeding on immunogenicity of oral live-attenuated human rotavirus vaccine: a randomized trial in HIV-uninfected infants in Soweto, South Africa. *Bull World Health Organ* 2014; 92: 238- 45.
62. John TJ, Devarajan LV, Luther L, Vijayarathnam P. Effect of breast-feeding on seroresponse of infants to oral poliovirus vaccination. *Pediatrics* 1976; 57: 47- 53.
63. Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hibberd PL. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 501-7.
64. Paineau D, Carcano D, Leyer G, Darquy S, Alyanakian MA, Simoneau G, et al. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 53: 107- 13.
65. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2012; 107: 876- 84.
66. Kukkonen K, Nieminen T, Poussa T, Savilahti E, Kuitunen M. Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy--a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 416- 21.
67. Matsuda F, Chowdhury MI, Saha A, Asahara T, Nomoto K, Tarique AA, et al. Evaluation of a probiotics, *Bifidobacterium breve* BBG-01, for enhancement of immunogenicity of an oral inactivated cholera vaccine and safety: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Bangladeshi children under 5 years of age. *Vaccine* 2011; 29: 1855-8.
68. West NP, Cripps AW. Are vaccination models suitable to determine whether probiotics have beneficial health effects in the general population? *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 621- 4. Review.
69. Youngster I, Kozer E, Lazarovitch Z, Broide E, Goldman M. Probiotics and the immunological response to infant vaccinations: a prospective, placebo controlled pilot study. *Arch Dis Child* 2011; 96: 345- 9.
70. Soh SE, Ong DQ, Gerez I, Zhang X, Chollate P, Shek LP et al. Effect of probiotic supplementation in the first 6 months of life on specific antibody responses to infant Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2010; 28: 2577- 9.
71. Wu BB, Yang Y, Xu X, Wang WP. Effects of *Bifidobacterium* supplementation on intestinal microbiota composition and the immune response in healthy infants. *World J Pediatr* 2016; 12: 177- 82.
72. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995; 13: 310- 2.
73. Perez N, Iannicelli JC, Girard-Bosch C, Gonzalez S, Varea A, Disalvo L, et al. Effect of probiotic supplementation on immunoglobulins, isoagglutinins and antibody response in children of low socio-economic status. *Europ J Nutr* 2010; 49: 173- 9.
74. Licciardi PV, Tang ML. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med* 2011;12: 525- 33.
75. Fang H, Elina T, Heikki A, Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 47- 52.
76. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following booster polio vaccination. *Europ J Nutr* 2005; 44: 406- 13.
77. Bunout D, Barrera G, Hirsch S, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, et al. Effects of a nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 348-54.
78. Olivares M, Diaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 2007; 23: 254- 60.
79. Boge T, Remigy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine* 2009; 27: 5677- 84.
80. Namba K, Hatano M, Yaeshima T, Takase M, Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 939- 45.
81. Bosch M, Mendez M, Perez M, Farran A, Fuentes MC, Cune J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp* 2012; 27: 504- 9.

82. Akatsu H, Arakawa K, Yamamoto T, Kanematsu T, Matsukawa N, Ohara H, et al. Lactobacillus in jelly enhances the effect of influenza vaccination in elderly individuals. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1828-30.
83. Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bugel S, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *L. casei* 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 1188-96.
84. Maruyama M, Abe R, Shimono T, Iwabuchi N, Abe F, Xiao JZ. The effects of non-viable *Lactobacillus* on immune function in the elderly: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Internat J Food Sci Nutr* 2016; 67: 67-73.
85. Redondo N, Nova E, Gheorghe A, Diaz LE, Hernandez A, Marcos A. Evaluation of *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 strain as a coadjuvant in a vaccination process: a randomised clinical trial in healthy adults. *Nutrition and Metabolism* 2017; 14.
86. Chattha KS, Vlasova AN, Kandasamy S, Rajashekara G, Saif LJ. Divergent immunomodulating effects of probiotics on T cell responses to oral attenuated human rotavirus vaccine and virulent human rotavirus infection in a neonatal gnotobiotic piglet disease model. *J Immunol* 2013; 191: 2446-56.
87. Chattha KS, Vlasova AN, Kandasamy S, Esseili MA, Siegmund C, Rajashekara G, et al. Probiotics and colostrum/milk differentially affect neonatal humoral immune responses to oral rotavirus vaccine. *Vaccine* 2013; 31: 1916-23.
88. Zimmermann P, Curtis N. The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review. *Vaccine* 2018; 36: 207-213.
89. Benyacoub J, Rochat F, Saudan KY, Rochat I, Antille N, Cherbut C, et al. Feeding a diet containing a fructooligosaccharide mix can enhance *Salmonella* vaccine efficacy in mice. *J Nutr* 2008; 138: 123-9.
90. Vos AP, Knol J, Stahl B, M'rabet L, Garssen J. Specific prebiotic oligosaccharides modulate the early phase of a murine vaccination response. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 619-25.
91. Stam J, van Stuijvenberg M, Garssen J, Knipping K, Sauer PJ. A mixture of three prebiotics does not affect vaccine specific antibody responses in healthy term infants in the first year of life. *Vaccine* 2011; 29: 7766-72.
92. Duggan C, Penny ME, Hibberd P, Gil A, Huapaya A, Cooper A, et al. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 937-42.
93. van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, Lafeber HN, van Elburg RM. Neutral and acidic oligosaccharides supplementation does not increase the vaccine antibody response in preterm infants in a randomized clinical trial. *PLoS One* 2013; 8: e70904.
94. Enani S, Przemaska-Kosicka A, Childs CE, Maidens C, Dong H, Conterno L, et al. Impact of ageing and a synbiotic on the immune response to seasonal influenza vaccination; a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2018; 37: 443-451.
95. Pabst O, Hornef M. Gutmicrobiota: a natural adjuvant for vaccination. *Immunity* 2014; 41: 349-51.
96. Kasturi SP, Skountzou I, Albrecht RA, Koutsonanos D, Hua T, Nakaya HI, et al. Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity. *Nature* 2011; 470, 543-7.
97. Kim D, Kim YG, Seo SU, Kim DJ, Kamada N, Prescott, D et al. Nod2-mediated recognition of the microbiota is critical for mucosal adjuvant activity of cholera toxin. *Nat Med* 2016; 22:524-30.
98. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem* 1999; 274:10689-92.
99. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016;165:842-53.
100. Pulendran B, Kumar P, Cutler CW, Mohamadzadeh M, Van Dyke T, Banchereau J. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo. *J Immunol* 2001; 167: 5067-76.
101. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol* 2017;10:18-26.
102. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germ-free mice. *ISME J* 2013;7:880-4.
103. Tulstrup MV, Christensen EG, Carvalho V, Linnings C, Ahrné S, Højberg O, et al. Antibiotic treatment affects intestinal permeability and gut microbial composition in Wistar rats dependent on antibiotic class. *PLoS One* 2015; 10: e0144854.
104. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 149-73.
105. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12:1365-71.
106. Cooke KR, Olkiewicz K, Erickson N, Ferrara JL. The role of endotoxin and the innate immune response in the pathophysiology of acute graft versus host disease. *J Endotoxin Res* 2002; 8: 441-8.
107. Caradonna L, Amati L, Magrone T, Pellegrino NM, Jirillo E, Caccavo D. Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance. *J Endotoxin Res* 2000; 6: 205-14.
108. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M, et al. Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity* 2016;44: 647-58.
109. Kim YG. Microbiota Influences Vaccine and Mucosal Adjuvant Efficacy. *Immune Netw* 2017;17: 20-4.