

# ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU

• Fatma Şemsa ÇAYCI

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye



Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) çocukluk yaş grubunun en sık karşılaşılan enfeksiyonlarından biridir. 1 ay- 11 yaş çocukların yaklaşık %8'inin en az bir defa ÜSE olduğu ve bunların da yaklaşık %30'unun ilk 6 ay 12 ay arasında tekrar ÜSE geçirdiği bilinmektedir (1). Tedavinin hemen başlanması, ürosepsis gibi kısa-dönem ve renal hasar gibi uzun-dönem morbiditenin önlenmesinde önemlidir. Renal hasar, hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek hastalığı gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (1,2). Küçük yaşta ÜSE geçirme, tedavide gecikme, vezikoüreteral reflü (VUR) ve tekrarlayan ÜSE gibi faktörlerin böbrek hasarı riskini artırdığı bilinmektedir (1-3). Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (Tc-99M-DMSA) sintigrafisi, ÜSE'nin teşhisi, lokalizasyonu ve renal skar tespiti için en hassas yöntemlerden biridir ancak tek bir Tc-99M-DMSA sintigrafisi ile akut hasarın renal skardan ayırt edilmesi de pek mümkün olmayabilmektedir (3). ÜSE sonrası gelişen renal hasar sıklığı, renal hasarı etkileyen faktörler ile ilgili birçok çalışmaya rağmen, bu lezyonların zaman içinde değişimi hakkında çok fazla veri bulunmamaktadır (1-3).

Dergimizde yayınlanan Kargın Çakıcı E ve ark.(4) çalışmasında 143 hastanın ilk ateşli ÜSE'dan en az 90 gün ve 2 yıl sonra, Tc-99M-DMSA çekilme sonrası elde edilen verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tc-99M-DMSA sintigrafisinde renal hasar tespit edilen 143 hastanın %18.8'inde bulgularla ilerleme, %26.5'sinde bulgularla gerileme, %54.5 'inde ise değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Cinsiyet veya yaş açısından gruplar arasında fark olmadığı vurgulanırken renal hasarda ilerleme saptanan grupta, yüksek oranda (%77.8) evre IV-V VUR ve tekrarlayan ÜSE (%81.5) olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak da renal hasarda ilerleme için tekrarlayan ÜSE'nun bağımsız bir risk faktörü olduğu, bu çocuklarda yüksek dereceli VUR'un saptanma olasılığının yüksek olduğu ve renal hasar derecesinin değerlendirilmesi açısından bu çocukların uzun dönem izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. J Pediatr (Rio J) 2019; 26. pii: S0021-7557(19)30479-6.
2. Kaufman J, Temple-Smith M, Sancı L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. BMJ Paediatr Open. 2019; 24;3:e000487.
3. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. Korean J Pediatr 2012;55:367-70.
4. Kargın Çakıcı E, Can Gür G, Kara Eroğlu F, Yazılıtaş F, Güngör T, Çelikkaya E, ve ark. Üriner Sistem Enfeksiyonu Geçiren 1-24 Ay Arası Çocuklarda Renal Hasarın Zamanla Değişiminin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2019;13:418-23.

# Toplum Kökenli Çocukluk Çağı Pnömoni Olgularımızda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'nin Seropozitiflik Oranları

## Seropositivity Rates of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Cases with Community-Acquired Childhood Pneumonia

Eda MENGEN<sup>1</sup>, Mehmet TURGUT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Çalışma ile toplum kökenli çocukluk çağı pnömoni olgularımızda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'nin seropozitiflik oranlarını saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniğine; önceden sağlıklı, başvurudan 48 saat öncesine kadar antibiyotik kullanmayan ve solunum sistemi enfeksiyonları şikayetleri ile başvuran, Toplum Kökenli Pnömoni tanısı alarak kliniğimize yatırılan, yaşları 3 ay-15 yaş arasında değişen 150 çocuk alındı. Başvuru anında vital bulguları, boy ve kilo persentil değerleri alındı ve ayrıntılı fizik muayene bulguları kaydedildi. Yatan tüm hastalardan başvuru anında rutin testler için alınan kanlardan arda kalan yaklaşık 3µl'lik kısımda; *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* serolojileri mikro Enzyme Linked İmmünosorbent Assay yöntemi ile çalışıldı. Tüm hastalara yatış anında posterior-anterior akciğer grafisi çekildi.

**Bulgular:** Çalışmamızdaki çocukluk çağı Toplum Kökenli Pnömoni olgularımızda *Mycoplasma pneumoniae* IgM pozitifliği; %9.3, yaş ortalamasını; 78.71 ay, *Chlamydia pneumoniae* IgM pozitifliğini; % 2, yaş ortalamasını ise 21.66 ay olarak saptadık. *Mycoplasma pneumoniae* IgM pozitifliği yaş artışı ile pozitif korelasyon gösteriyordu.

**Sonuç:** Pnömoniler hastaneye yatış nedenleri içerisinde yüksek bir orana sahiptir. Toplum Kökenli Pnömoni olgularımız içerisinde *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* seropozitif olgu oranı literatür verileri ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Toplum Kökenli Pnömoni'li hastalarda atipik etkenlerin önemli oranda sorumlu olabileceği düşünüldü. Atipik pnömoniden şüphelenilen durumlarda uygun tetkikler alınıp makrolid başlanmalıdır. İleri tanı yöntemlerinin günlük kullanıma geçmesi hastalığın tanınması ve tedavisi konusunda önemli bir yer tutmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, Öksürük, Pnömoni, Çocukluk çağı

### ABSTRACT

**Objective:** We conducted this study in order to detect seropositivity rates of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in cases with community-acquired childhood pneumonia.

**Material and Methods:** A total of 150 children who had been referred to the Adana Numune Education and Research Hospital Child Polyclinic due to respiratory system infections and who were previously healthy and had not used antibiotics until 48 hours before the consultation and were hospitalized with a diagnosis of Community-Acquired Pneumonia were included in the study. Patients' ages ranged from 3 months to 15 years. At the time of evaluation, the symptoms, vital findings, height and weight percentile values, and detailed physical examination findings were recorded. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* serologies were studied with micro Enzyme Linked Immunosorbent Assay using approximately 3 µl of blood remaining from the blood taken for other tests the evaluation. Posterior-anterior chest radiography was performed for all patients during hospitalization.

**Results:** In our study on cases with Community-Acquired childhood Pneumonia, we identified the *Mycoplasma pneumoniae* IgM positivity rate as 9.3% and mean age as 78.71 months; the *Chlamydia pneumoniae* IgM positivity rate was 2%, and the mean age was 21.66 months. *Mycoplasma pneumoniae* IgM positivity displayed a positive correlation with increasing age.

**Conclusion:** Pneumonias have the highest rate among the reasons of hospitalization. Among the cases with community-acquired pneumonia, the *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* seropositivity rate was detected to be consistent with the literature data. Atypical agents are thought to be play a significant role in patients with Community-Acquired Pneumonia. In cases of suspected atypical pneumonia, appropriate tests must be done and macrolide therapy must be started. The use of advanced diagnostic methods has an important place in the diagnosis and treatment of the disease.

**Key Words:** *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, Cough, Pneumonia, Childhood

## GİRİŞ

Pnömoni, enfeksiyöz ajanlar ve non-enfeksiyöz etkenler tarafından oluşturulan akciğer parankiminin bir inflamasyonudur. Pnömoniler; genel olarak hastane kaynaklı ve toplum kökenli olmak üzere ikiye ayrılırlar. Toplum kökenli pnömoni (TKP), önceden sağlıklı olan, yakınmaların başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumdaki günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömonilerdir (1). Çocukluk yaş grubunda görülen toplum kökenli pnömoniler, toplam pnömonilerin %37'sini oluşturur (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre pnömoni, dünya çapında çocukların en büyük enfeksiyöz ölüm nedenidir. Pnömoni, 5 yaş altı çocukların tüm ölümlerinin %16'sını oluşturmaktadır ve 2015 yılında 920.136 çocuk pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir (3). Türkiye'de Toplum Kökenli Pnömoni nedeniyle hastanede yatan 2 ay-15 yaş grubundaki çocuklarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *C. pneumoniae* seropozitivitesi, sırasıyla %27 ve %5 oranlarındadır. Solunum sistemi yakınmaları ile hastaneye başvuran 5-15 yaş grubu çocuklarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *C. pneumoniae* IgM pozitifliği, sırası ile %30.2 ve %3.5 olarak saptanmıştır (4).

*Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonları tüm dünyada ve yıl boyunca görülür. Bazı ajanların akut, kısa süreli epidemilerinin aksine *M. pneumoniae* geniş topluluklarda endemiktir ve her 4-7 yılda bir epidemik salgınlar oluşturur. Enfeksiyonun tek bilinen kaynağı enfekte insanlardır. *M. pneumoniae* çok kolay bulaşır, enfeksiyonun büyük olasılıkla enfekte kişilerden, sıkı temas ile solunum yolundan ve damlacık ile yayıldığı varsayılmaktadır (5).

*M. Pneumoni*'nin neden olduğu akut bronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonları genellikle ılımlı ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Enfekte okul çağı çocuklarının yaklaşık %10'unda öksürük ile beraber, pnömoni ve konstitüsyonel semptomların başlangıcından sonra günler içinde fizik muayenede yaygın raller gelişebilmektedir. Öksürük 3-4 hafta boyunca devam edebilmektedir. *M. pneumoniae*'li çocukların yaklaşık %10'unda makülopapüler karakterde döküntü görülebilmektedir. Radyografik anormallikler değişkendir (6).

Toplum kökenli ASYE olan hastalarda patojenin tam olarak belirlenmesi doğru antibiyotik seçimi açısından önemlidir. Bu durum daha dar spektrumlu antibiyotik seçimine, sonuçta daha az yan etki ve direnç gelişimine neden olur. Bu çalışma ile toplum kökenli çocukluk çağı pnömoni olgularımızın *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* seropozitiflik oranlarını saptamayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniğine; önceden sağlıklı, başvurudan 48 saat öncesine kadar antibiyotik kullanmayan ve solunum sistemi enfeksiyonları şikayetleri ile başvuran, Toplum Kökenli Pnömoni tanısı olarak kliniğimize yatırılan, yaşları 3 ay-15 yaş arasında değişen 150 çocuk alındı. Çalışma için Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastane kökenli pnömoniyi dışlamak için, daha önceden hastanede yatan ve taburcu olduktan sonra en az iki hafta geçmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Pnömoni tanısı; klinik belirti, bulgular ve/veya akciğer grafisinde infiltrasyonların varlığına dayanılarak konuldu. Klinik olarak hastalarda; ateş ve/veya akut solunum sıkıntısı ve/veya yetmezliği belirtilerinin varlığı yanında, genel enfeksiyon sistemi bulguları ile solunum sistemi dışı bulguları arandı. Ayrıca hastaların başvuru anındaki vital bulguları, boy ve kilo persentil değerleri, dakikadaki solunum sayıları ve akciğerlerin dinlenmesi ile; ral, ronküs, hişilti ile göğüs duvarında çekilme gibi solunum sistemi fizik muayene bulguları kaydedildi. Yatan tüm hastalardan başvuru anında rutin testler (Tam kan sayımı, ESH, CRP vs.) için alınan kanlardan arta kalan yaklaşık 3µl'lik kısımda ise; *C. pneumoniae* (IgM ve G) ve *M. pneumoniae* serolojileri (IgM ve G) çalışıldı.

Tüm hastalara yatış anında posterior-anterior (PA) Akciğer grafisi çekildi. Radyolojik olarak bulguların varlığı, yerleşim yeri, infiltrasyon, konsolidasyon, plevral efüzyon, hiler-mediastinel lenf nodları olup olmamasına göre sınıflama yapıldı.

*C. pneumoniae* IgM ve IgG ile *M. pneumoniae* IgM ve IgG serolojileri için ayrılan kan örnekleri laboratuvarımızdaki Triturus mikro ELİSA otomatik cihazı ve Nova Tec (Almanya) marka kitler kullanılarak mikro ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin *Mycoplasma* pozitif ve negatif grupları arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Yine bu iki grup içinde sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi p<0.05 olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya aldığımız ve Toplum Kökenli Pnömoni tanısı ile kliniğimize yatırılan 150 çocuğun demografik verileri dikkate alındığında; hastaların yaş ortalamaları, 29 ay (3-180 ay)'di. Hastaların 91'i (%60.7) erkek, 59'u (%39.3) kız olup, E/K oranı ise; 1.54/1'di. Hastaların 14'ünde (%9.3); *Mycoplasma pneumoniae* IgM ve IgG pozitif iken, sadece 3 (%2) hastada; *Chlamydia pneumoniae* IgM ve IgG pozitif olarak saptandı (Tablo I).

*M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif olgularımızın demografik verileri incelendiğinde IgM pozitif olgularda yaş ortalaması, 72 ay, negatif olgularda ise, 24 aydı ( $p=0.003$ ). Cinsiyet açısından *M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.404$ ). Yaş dikkate alındığında;  $\leq 59$  ay çocuklarda *Mycoplasma* IgM pozitiflik oranı %3.1 iken,  $\geq 60$  ay çocuklarda bu oran %20.4 olarak saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo II).

*M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif hastaların, solunum sistemi ve genel semptomları incelendiğinde; çalışmaya alınan 14 hastanın 13'ünde (%92.9) iştahsızlık ( $p=0.001$ ), 11'inde (%78.6) halsizlik ( $p=0.008$ ), 10'unda (%71.4) boğaz ağrısı

( $p=0.001$ ), 3'ünde (%21.4) göğüs ağrısı ( $p=0.039$ ) saptandı. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, *M. pneumoniae* IgM pozitif olan hastaların; solunum sistemi semptomları incelendiğinde iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo III).

*M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif hastaların solunum sistemi dışı semptomları incelendiğinde, hastaların; 10'nunda (%71.4) kas ağrısı ( $p<0.001$ ), 8'inde (%57.1) baş ağrısı ( $p<0.001$ ), 5'inde (35.7) eklem ağrısı ( $p<0.001$ ), 4'ünde (%28.6) karın ağrısı ( $p=0.021$ ) ve 3'ünde (%21.4) bulantı ( $p=0.018$ ) saptandı. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo IV).

*M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif hastaların solunum sistemi fizik muayene bulguları incelendiğinde, hastaların; 5'inde (%35.7) takipne ( $p=0.012$ ), 2'sinde (%14.3) ise hışıltı ( $p=0.043$ ) saptandı. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer fizik muayene bulguları (Ekspiryum uzaması, ronküs, ral ve subkostal/interkostal çekilme) açısından incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmadı (Sırasıyla  $p=0.999$ ,  $p=0.565$ ,  $p=0.157$  ve  $p=0.759$ 'du).

**Tablo I:** Etkenlere göre serolojik bulgular.

Etken	Seroloji	Sıklık (%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	IgM pozitifliği	14 (9.3)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	IgG pozitifliği	14 (9.3)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	IgM pozitifliği	3 (2)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	IgG pozitifliği	3 (2)

**Tablo II:** Yaş gruplarına göre *M. Pneumoniae* IgM pozitif ve negatif olgularımız.

	$\leq 59$ ay	$\geq 60$ ay	p
<b>Mycoplasma Pneumoniae IgM</b>			
Pozitif	3 (% 3.1)	11 (% 20.4)	0.001
Negatif	93 (% 96.7)	43 (% 79.6)	

**Tablo III:** *M. Pneumoniae* IgM pozitif ve negatif hastaların solunum sistemi ve genel enfeksiyon semptomları.

Semptomlar	<i>Mycoplasma</i> IgM Pozitif (n=14) (%)	<i>Mycoplasma</i> IgM Negatif (n=136) (%)	p
Öksürük	14 (100)	135 (99.3)	0.999
İştahsızlık	13 (92.9)	62 (45.6)	0.001
Halsizlik	11 (78.6)	53 (39)	0.008
Boğaz ağrısı	10 (71.4)	21 (15.4)	0.001
Ateş	9 (64.3)	106 (77.9)	0.317
Terleme	4 (28.6)	34 (25)	0.753
Hırıltı	4 (28.6)	75 (55.1)	0.090
Solunum sıkıntısı	4 (28.6)	74 (54.4)	0.091
<b>Balgam çıkarma</b>			0.328
Yok	10 (71.4)	109 (80.1)	
Pürülan (İltihabi)	3 (21.4)	25 (18.4)	
Müköz (Şeffaf- Kentöz)	1 (7.1)	2 (1.5)	
Göğüs ağrısı	3 (21.4)	6 (4.4)	0.039
Üşüme	2 (14.3)	7 (5.1)	0.199
Çarpıntı	1 (7.1)	2 (1.5)	0.256
Titreme	1 (7.1)	6 (4.4)	0.504

*M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif hastalar, Akciğer grafisi bulguları yönünden incelendiğinde; radyolojik olarak pnömoni bulgusu olan olguların 112'sinde (%82.4) *M. pneumoniae* IgM negatif olarak saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.036$ ). (Tablo V).

*M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif hastaların WBC değerleri karşılaştırıldığında iki grup arası fark anlamlıydı (*Mycoplasma* IgM pozitif hastalarda ortalama 6695 iken negatif grupta 13000) ( $p=0.008$ ). CRP ve ESH değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla;  $p=0.081$  ve  $p=0.672$ ).

## TARTIŞMA

Pnömonilerin önemli bir kısmını oluşturan çocukluk çağı TKP'leri; bilinen bir immün yetmezliği olmayan kişilerde, günlük yaşamı sırasında gelişen, bir başka deyişle, hastane dışında

ortaya çıkan pnömonilerdir. Yeni antibiyotiklerin keşfi, tedavi ve immünizasyon metodlarındaki ilerlemelere rağmen halen tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (7).

Literatürdeki farklı yayınlarda ASYE olgularında E/K oranı; 1.25/1 ve 2/1 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir (7,8). Toplum Kökenli Pnömoni tanısı alan 150 hastanın araştırıldığı çalışmamızda hastaların %60.7'si erkek, %39.3'ü kız olup, E/K oranı ise; 1.54/1'di. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumluydu. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde pnömoni prevalansı, beş yaş altı çocuklarda % 34-40 oranlarında iken, bu oran yaşın ilerlemesi ile birlikte azalarak adölesan dönemde oran %7'ye düşer (9). Hastalarımızın yaş ortalaması, 29 ay (3-180 ay)'di.

Bakteriyel ajanlar arasında sayılan ve atipik bakteriler olarak bilinen *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* TKP etiolojisinde önemli yer tutmaktadır. Çocuklarda pnömoni etkenlerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde; Numazaki

**Tablo IV:** *M. Pneumoniae* IgM pozitif ve negatif hastaların solunum sistemi dışı semptomları.

Semptomlar	<i>Mycoplasma</i> IgM Pozitif (n=14) (%)	<i>Mycoplasma</i> IgM Negatif (n=136) (%)	p
Kas ağrısı	10 (71.4)	16 (11.8)	<0.001
Baş ağrısı	8 (57.1)	17 (12.5)	<0.001
Eklem ağrısı	5 (35.7)	4 (2.9)	<0.001
Burun akıntısı	5 (35.7)	47 (34.6)	0.999
Karın ağrısı	4 (28.6)	9 (6.6)	0.021
Bulantı	3 (21.4)	4 (2.9)	0.018
Kusma	3 (21.4)	40 (29.4)	0.758
Kabızlık	2 (14.3)	11 (8.1)	0.348
Kulak ağrısı	1 (7.1)	2 (1.5)	0.256
İshal	1 (7.1)	16 (11.8)	0.999

**Tablo V:** *M. Pneumoniae* IgM pozitif ve negatif grupların PA akciğer grafi bulguları.

Semptom	<i>Mycoplasma</i> IgM Pozitif (n=14) (%)	<i>Mycoplasma</i> IgM Negatif (n=136) (%)	p
PA Akciğer grafi bulgusu	8 (57.1)	112 (82.4)	0.036
PA Akciğer grafi bulgusu Yerleşimi			
• Sağ	5 (62.5)	26 (23.6)	0.020
• Sol	2 (25)	18 (16.1)	
• Bilateral	1 (12.5)	68 (60.7)	
İnfiltrasyon (intertisyel /parankimal)	7 (50)	90 (66.2)	0.250
Konsolidasyon	1 (7.1)	21 (15.4)	0.694
Plevral efüzyon	0 (0)	2 (1.5)	0.999
Hiler Lenfnodu varlığı			
• Yok	13 (92.9)	121 (89)	0.882
• Tek taraflı	1 (7.1)	14 (10.3)	
• Bilateral taraflı	0 (0)	1 (0.7)	



ve ark.nın (10) yaptıkları çalışmada hastaların %27.4'ünde *Mycoplasma pneumoniae*, %0.7'sinde *Chlamydia pneumoniae*, %10.3'ünde *Streptococcus pneumoniae*, %9.8'inde *Hemophilus influenzae*, %3.8'inde *Hemophilus parainfluenzae*, %3.1'inde *Staphylococcus aureus*, %1.3'ünde *Moraxella catarrhalis*, %0.8'sinde *Pseudomonas aeruginosa*, %20.4'ünde RSV ile %11.9'unda İnfluenza A virusü ve %2.9'unda Adenovirus saptanmıştır. Virkki ve ark. (11) yaptıkları çalışmada, hastaların %32'sinde sadece viral ajan, %22'sinde bakteriyel ajan, %30'unda viral+bakteriyel karma ajanlar bildirmişler, ayrıca bakteriyel olguların %7'sinde *M. pneumoniae*, %3'ünde *C. pneumoniae*'nin etken olduğu bildirilmiştir.

Literatürdeki birçok çalışmada TKP'nin yaş grupları ve etkenleri arasında *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* oranlarında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Somer ve ark.'nın (12) 2 ay-15 yaş çocuklardaki çalışmalarında; *M. pneumoniae* IgM ve *C. pneumoniae* IgM seropozitiviteyi sırasıyla %27 ve %5, yaş ortalamaları ise sırasıyla; 5.3 ve 1.5 yıl olarak, Lochindarat ve ark.nın (13); 2 ay-15 yaş çocuklardaki çalışmalarında; bu oranları sırasıyla %14.3 ve %2.8 olarak, Sidal ve ark. (14) ise 5-15 yaş pnömonili çocuklarda bu oranları sırasıyla %30.2 ve %0.3 olarak, yaş gruplarını dikkate alarak yaptıkları değerlendirmede ise; *M. pneumoniae* IgM pozitifliği'ni; 5-9 yaş arasında %72.1 ve 10-14 yaş arasında ise; %27.9 olarak bildirmişlerdir.

Literatür ile benzer olarak çalışmamızdaki çocukluk çağı TKP olgularımızda *M. pneumoniae* IgM pozitifliğini; %9.3, yaş ortalamasını; 78.71 ay, *C. pneumoniae* IgM pozitifliğini; %2, yaş ortalamasını ise; 21.66 ay olarak saptadık. Yaş gruplarını dikkate aldığımızda ise çalışmamızdaki *M. pneumoniae* pozitiflik oranını  $\leq 59$  ay çocuklarda %3;  $\geq 60$  ay çocuklarda ise; %20.4 olarak saptadık. Bu sonuçlar ile çalışmamızdaki çocuklarda saptadığımız *Mycoplasma* IgM pozitifliği oranının yaş artışı ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğunu saptadık.

Bilindiği gibi atipik pnömoniler grubunda; *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila* ile virüsler mevcuttur. Çalışmamızda da araştırdığımız TKP etkenlerinden biri olan *M. pneumoniae* pnömonisi yavaş ve sinsi seyirli olup sıklıkla hastaların genel durumları iyidir ve hastalık ayakta geçirildiğinden "Walking" pnömonisi olarak olarak adlandırılır. Sıklıkla hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik, fotofobi ve miyaljiyi izleyen dönemde şiddetli kuru ve inatçı (3-4 haftaya kadar uzayabilen) öksürük görülür. Ayrıca pnömoni tablosuna sıklıkla farenjit, servikal lenfadenopati, konjonktivit, büllöz mirinjit ve otitis media eşlik edebilir (4). Buna karşın *C. pneumoniae* enfeksiyonları için bildirilen en önemli bulgular; 1-2 ay sürebilen inatçı ve kuru tipteki öksürük ve subfebril ateştir (15). Lochindarat ve ark. (13) atipik pnömonili hastalarının; %95.3'ünde ateş, %76.7'sinde kuru öksürük, %48.8'inde halsizlik, %27.9'unda üşüme ya da titreme, %23.3'ünde prodüktif öksürük, %18.6'sında miyalji ve %16.3'ünde göğüs ağrısı bildirmişlerdir. Esposito ve ark. (16) *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarının %85.7'sinde ateş, %64.7'sinde öksürük, *C. pneumoniae* IgM pozitif hastalarının

ise; %62.5'inde ateş, %50.0'sinde öksürük bildirmişlerdir. Sonuç olarak literatürdeki pek çok çalışmada atipik pnömoni tanısı ile izlenen çocuklarda öksürük ve ateşin başlıca semptomlar olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da *M. pneumoniae* pozitif hastaların tamamında öksürük olup, iştahsızlık, halsizlik, boğaz ağrısı ve ateş yüksek oranda eşlik eden bulgulardır. İştahsızlık, halsizlik, boğaz ağrısı semptomları, *M. pneumoniae* IgM pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna karşın çalışmamızda *C. pneumoniae* IgM pozitifliğini ise; sadece 3 hastada saptadık ve muhtemeldir ki sayı azlığı nedeniyle *C. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif gruplar arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarımızın solunum sistemi dışı semptomların varlığı (kas ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı, bulantı), *M. pneumoniae* IgM negatif grupla karşılaştığımızda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Sidal ve ark. (14) *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarının %100'ünde ve *C. pneumoniae* IgM pozitif hastaların ise %80'inde akciğerde oskültasyon bulgusuna rastladıklarını, Esposito ve ark. (16) *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarında %88.2'sinde ral, %14.7'sinde wheezing, %11.7'sinde takip-ne, *C. pneumoniae* IgM pozitif hastalarında ise %87.5'inde ral, %12.5'inde wheezing bildirilmişlerdir. Çalışmamızda *M. pneumoniae* IgM pozitif grupta negatif gruba göre, akciğer oskültasyon bulguları daha azdı, bu durumun pozitif hastalarımızın azlığından veya *M. pneumoniae*'nin subklinik bir seyir göstermesinden kaynaklandığını düşündürmekteydi. Bu da literatürdeki "Walking" (yürüyen) pnömoni ifadesini bir kez daha doğrulamaktaydı. Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz bu fizik muayene bulgularının, literatür bulguları ile benzerlik gösterdiğini saptadık.

*M. pneumoniae* pnömonisinde radyolojik görünüm değişikendir ve tipik değildir. İntertisyel veya bronkopnömonik tutulum sıktır, olguların %75'inde tek akciğer ve özellikle alt loblar tutulmuştur (17). *C. pneumoniae* pnömonisi olan hastalar için ise her iki akciğerde havalanma artışı ve perihiler intertisyel infiltrasyonun olabileceği bildirilmiştir (2). Birçok çalışmada viral ve bakteriyel pnömoniyi ayırt etmede kullanılacak belirgin bir radyolojik bulgunun olmadığı belirtilmiştir (18-22). Çalışmamızdaki *M. pneumoniae* IgM pozitif olguların %57.1'inde (%50'sinde infiltrasyon, %7.1'inde konsolidasyon) radyolojik tutulum saptadık. Radyolojik olarak tutulum gösteren hastalarımızın %2.5'inde sağ, %25'inde sol ve %12.5'inde bilateral akciğer tutulumu saptadık. *C. pneumoniae* pozitif 3 hastamızın ise 2'sinde (%66.6) bilateral intertisyel infiltrasyon şeklinde radyolojik tutulum saptadık. Bizim çalışmamızdaki radyolojik bulgularda olduğu gibi atipik pnömoniler ile ilgili olarak ulaşılabildiğimiz pek çok literatürde sunulan akciğer grafi bulgularında farklılıklar vardı ve çalışmamızdaki bulgular pek çoğu ile örtüşüyordu (4,13,16,23,24).

Pnömonilerde laboratuvar tetkiklerine başvurma kararı; hastalığın seyrine, çocuğun yaşına hastalığın toplumdaki sıklığına,

muhtemel ikincil sorunların görülme oranına ve çocuğun hastaneye yatırılmasına ihtiyaç duyulup duyulmamasına bağlıdır. Tam kan sayımı ve periferik yayma gibi basit testlerin bakteriyel pnömonileri viral pnömonilerden ayırt etmede hekime yardımcı olabileceği bilinmektedir. Akut faz reaktanları (CRP, ESH, PCT) pnömonin bakteriyel ya da viral nedenlerle oluşup oluşmadığı ya da etken mikroorganizma hakkında bilgi vermez. Ancak yüksek lökosit sayısı ( $>15.000/\text{mm}^3$ ), yüksek ESH ve CRP düzeyleri bakteriyel pnömoni tanısını destekler (25). Sidal ve ark. (14) *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarında ortalama WBC değerini;  $10.196/\text{mm}^3$ , ortalama serum CRP değerini 5.2 mg/L ve ortalama ESR değerini ise; 22 mm/saat olarak, Esposito ve ark. (16) *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarda bunları sırasıyla;  $13.564/\mu\text{L}$ ,  $53 \mu\text{g/dL}$  ve  $49 \text{ mm/saat}$  olarak, *C. pneumoniae* pozitif hastalarda ise; sırasıyla;  $14.035/\mu\text{L}$ ,  $58 \mu\text{g/dL}$  ve  $49 \text{ mm/saat}$  olarak, karma enfeksiyonlarda (*M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'nin karma enfeksiyonları) ise, sırasıyla;  $8.074/\mu\text{L}$ ,  $18 \mu\text{g/dL}$  ve  $41 \text{ mm/saat}$  olarak bildirilmişlerdir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında WBC ve akut faz reaktanlarının (CRP, ESH, PCT) bazal testler olarak çalışıldığı görülmektedir. Literatürdeki farklı çalışmalarda atipik pnömoniler için laboratuvar değerlerinden WBC ve CRP değerleri normal ya da yüksek bulunurken, ESR tüm çalışmalarda yüksek olarak bildirilmiştir (14,16,26).

Çalışmamızdaki *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarımızın ortalama WBC değerleri, negatif hastalarımızın ortalama WBC değerinden daha düşüktü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Buna karşın CRP ve ESR açısından *M. pneumoniae* IgM pozitif ve negatif gruplar arasındaki istatistiksel fark, anlamlı değildi. Bu sonuç literatür ile uyumlu değildi. Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız diğer bir bakteri ise *C. pneumoniae* idi. Ancak sınırlı sayıda IgM pozitif olgu saptadığımız için IgM negatif grup ile kıyaslama imkanımız olmadı. Bu sonuçlarımız; toplum kaynaklı pnömonilerde tanı ve takip açısından CRP, ESH, PCT gibi testlerin spesifik tanı koymada yetersiz olduğunu göstermektedir.

Atipik bakterilerin kültürde üretilmesi zordur, bu nedenle atipik bakterilerin tanısında serolojik testler ve primer zincir reaksiyon (PCR) daha sık kullanılmaktadır. *M. pneumoniae* için PCR testlerine artan ölçüde ulaşılabilen ve çoğu tıp merkezinde ve bazı referans laboratuvarlarında tanılabilir test olarak kullanılmaktadır. Ulaşıldığı yerlerde PCR diğer testlerin yerini almıştır çünkü PCR akut hastalarda daha hızlı tanı olanağı sunmaktadır. PCR sensitivite ve spesifitesi %80 ve %100 arasındadır. Klasik olmayan klinik bir hastalığı PCR testlerine ve kültür sonuçlarına dayanarak *M. pneumoniae*'ya atfetmek problem olabilir; çünkü *M. pneumoniae* uygun antimikrobiyal tedaviden sonra bile akut enfeksiyondan sonra haftalarca solunum yollarında kolonize olabilir (6).

Mikoplazma enfeksiyonlarına özgü IgM antikorları, enfeksiyonun başlangıcından yedi-on gün sonra yükselir, üç-altı haftada zirve yapar ve aylarca sebat edebilir; bu nedenle IgM antikorlarının varlığı *M. pneumoniae* enfeksiyonuna işaret etmekle beraber

yalancı pozitif test sonuçları olabilir ve her zaman akut enfeksiyona işaret etmez (6).

ELISA yöntemi ile akut faz serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM pozitif bulunması; çocuk, adölesan ve genç erişkin olgularda klinik olarak anlamlıdır ve tanılabilir kabul edilir. Ancak bu, uzamış IgM pozitifliği olasılığı göz önüne alındığında tüm olgular için geçerli olmayabilir. Klinik ve epidemiyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. IgG titreleri bakılmalı ve izlenmelidir. Akut ve konvalesan fazda (4-6 hafta ara ile) alınmış serum örneklerinin aynı anda çalışmış olması koşuluyla çift serum örneğinde *M. pneumoniae* IgG titresinde  $\geq 4$  kat artış saptanması "kesin tanı" koydurur (27).

Uygulanması kolay, ucuz ve pratik olan serolojik testlerin kullanılması yaygındır. Bu amaçla yapılmış birçok çalışmanın ortak temasının ELISA yöntemi ile *M. pneumoniae* IgM ve IgG için spesifitesinin %99.7, sensitivitesinin ise %46 olduğu ve *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının tanısında spesifik ELISA ile IgM bakılmasının; direkt izolasyon, kompleman fiksasyon ve soğuk aglutinin testlerine göre iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (28-30). Ayrıca buna karşın *C. pneumoniae* için serolojinin sensitivitesinin yüksek, fakat diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında spesifitesinin düşük olduğu, ayrıca *C. pneumoniae* da kullanılan serolojik testlerin çapraz reaksiyon vererek yalancı pozitifliğe sebep olabileceği ve bunun tanı için bir dezavantaj olduğu bildirilmiştir (31,32). Biz de çalışmamızda *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* enfeksiyonlarını tanısında IgM ve IgG antikorlarının tayini için serolojik testler olarak "mikro ELISA yöntemini" kullandık. Çalışmamızda yatan tüm hastalardan başvuru anında; *C. pneumoniae* (IgM ve G) ve *M. pneumoniae* serolojileri (IgM ve G) çalışıldı. Ancak çalışmamızın eksik yanı *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* serolojik tanısı için akut ve konvalesan fazda 2-4 hafta aralıklarla tekrarlanan kan örnekleri hasta uyumsuzluğu nedeni ile alınamamasıdır. Akut faz serum örneğinde *M. pneumoniae* IgM pozitif bulunması klinik olarak anlamlı kabul edildi ancak serolojinin negatif olması durumunda bile sonrasında bakılan antikorlar pozitifleşebilmektedir. Bu nedenle ardışık kan örneği alınmalıdır. Çalışmamızda ardışık kan örneği alamamış olmamız yanlış negatif sonuçlara neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak pnömoniler hastaneye yatış nedenleri içerisinde yüksek bir orana sahiptir. Erken tanı, etkin tedavi ve korumanın gerçekleşmesi, pnömoniye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada oldukça önemlidir. Hastalığa zemin hazırlayan risk faktörleri ve yaşa bağlı etkenler konusunda bilgi sahibi olunmalıdır. Klinik belirti ve bulguları doğru olarak değerlendirebilmeli ve tanılabilir yöntemleri uygun olarak kullanarak, doğru antibiyotik tedavisini seçebilmek çok önemlidir. Toplum kökenli pnömoni tanısı konulduğu zaman antimikrobiyal tedavi mümkün olan en kısa zamanda ve tanının konulduğu yerde başlanmalıdır. Toplum Kökenli Pnömoni olgularımız içerisinde *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* seropozitif olgu oranı literatür verileri ile uyumlu olduğu saptanmış ve bu hastalarda atipik etkenlerin önemli oranda sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Atipik pnömoniden şüphelenilen durumlarda uygun tetkikler alınıp makrolid (toplumda yüksek derece makrolid direncinin %25'in altında olması koşuluyla) başlanmalıdır. İleri tanı yöntemlerinin günlük kullanıma geçmesi hastalığın tanınması ve tedavisi konusunda önemli bir yer tutmaktadır. Ancak bu çalışmanın daha geniş hasta gruplarında yapılmasına gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Güler N, Kılıç G. Alt solunum yolları ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri*. 4. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, 2010:1087-97.
- Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J* 1998;9:217-33.
- World Health Organization 2016. Pneumonia. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
- Kocabaş E, Doğru ED, Karakoç F ve ark. Türk Toraks Derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2009. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-24.
- Powell DA. Mycoplasma infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:1278-81.
- Tezer H, Kara A, Çiftçi E. Mycoplasma pneumoniae ve diğer mikoplazma enfeksiyonları. *Red Book*. 29. baskı, Ankara: Pelikan Kitap Evi Ltd Şti, 2015:518-20.
- File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
- Boyer KM. Nonbacteria pneumonia. In: Feigin RD, James D (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed., Philadelphia:WB Saunders, 1998:260-64.
- Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: Comparison of findings from several developing countries. Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 8:S870-88.
- Numazaki K, Chiba S, Umetsu M, Tanaka T, Yoshimura H, Kuniya Y, et al. Etiological agents of lower respiratory tract infections in Japanese children. *In Vivo* 2004;18:67-71.
- Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438-41.
- Somer A, Salman N, Yalçın I, Ağaçfidan A. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr* 2006;52:173-8.
- Lochindarat S, Suwanjutha S, Prapphal N, Chantarojanasiri T, Bunnag T, Deerojanawong J et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:814-19.
- Sidal M, Kilic A, Unuvar E, Oguz F, Onel M, Agacfidan A et al. Frequency of chlamydia pneumoniae and mycoplasma pneumoniae infections in children. *J Trop Pediatr* 2007;53:225-31.
- Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH et al. A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J Infect Dis* 1990;161:618-25.
- Esposito S, Balsi F, Bellini F, Allegra L, Principi N; Mowgli Study Group. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:241-5.
- Somer A. Mikoplazma enfeksiyonları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, 2010:669-71.
- Courtroy I, Lande AE, Turner RB. Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia. *Clin Pediatr* 1989; 28:261-4.
- McCarthy PL, Spiesel SZ, Stashwick CA, Ablow RC, Masters SJ, Dolan TF Jr. Radiographic findings and etiologic diagnosis in ambulatory childhood pneumonias. *Clin Pediatr* 1981;20:686-91.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57(suppl 1):1-24.
- Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, Khan SF, Raza M, Zameer S et al. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organizations: Descriptive multicenter study in Pakistan. *BMJ* 2006;10:1136-7.
- Korppi M. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatr Drugs* 2003;5:821-32.
- Shenoy VD, Upadhyaya SA, Rao SP, Shobha KL. Mycoplasma pneumoniae infections in children with acute respiratory infections. *J Trop Pediatr* 2005; 38:157-60.
- Defillippi A, Silvestri M, Tacchella A, Giacchino R, Melioli G, Di Marco E, et al. Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infections in children. *Respir Med* 2008;102:1762-68.
- Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumonia-a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000; 83:408-12.
- Youn YS, Lee KY, Hwang JY, Rhim JW, Kang JH, Lee JS, et al. Difference of clinical features in childhood Mycoplasma pneumoniae. *BMC Pediatrics*, 2010;10:48.
- Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi. Mycoplasma pneumoniae Pnömonisi. ICD-10 J15.7.
- Waris M, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae in children. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3155-9.
- Uldum SA, Jensen JS, Sondergard-Andersen J, Lind K. Enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies to Mycoplasma pneumoniae. *J Clin Microbiol* 1992;30:1198-204.
- Saggeev JS, Lis I, Siman-Tov R, Gutman R, Abu-Samara H, Schey G, et al. Mycoplasma pneumoniae is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. *Ann Allergy* 1986; 57:263-5.
- Bloc S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: Comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-7.
- Numazaki K, Sakamoto Y, Umetsu M, Agatsuma Y, Yamanaka T, Kogasaka R et al. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory tract infections in children caused by Chlamydia pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* 2000;13:219-22.



# Çocuk Acil Servisinde İzlenen Sığınmacı Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Maliyetleri

## Demographic Characteristics and Treatment Costs of Immigrant Patients in the Pediatric Emergency Department

Funda KURT<sup>1</sup>, Necati Emrehan TÜRK<sup>2</sup>, Mustafa ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Cüneyt GÜRSOY<sup>1</sup>, Halil İbrahim YAKUT<sup>1</sup>, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Suriye'deki savaş sonrasında Türkiye'ye farklı ülkelerden gelen sığınmacı çocukların acil servise başvuru özelliklerini, hastaların ayaktan ve yatarak tedavi maliyetlerinin araştırılması planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Suriye'de iç savaşın başladığı dönem olan Mart 2011 tarihinden Mart 2016 tarihine kadar çocuk acil servisimize başvurmuş olan sığınmacı çocukların demografik, klinik özellikleri ve tedavi maliyetleri geriye dönük olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışma süresince acil servise yapılan 569.540 başvurunun 7551'i (% 1.3) sığınmacı olup toplam hasta sayısı 1740'dı. Bu hastaların 975'i Suriyeli (% 56.0), 474'ü Iraklı (% 24.4) ve 341'i Afganistanlı (%19.6) olduğu tespit edildi. Hastaların 1005'i erkek olup ortalama yaş 59.16± 59.27 ay (0- 18 yaş 1 ay) olarak saptandı. En sık başvuru nedenleri solunum sistemi yakınmaları (%50.2), gastrointestinal sistem yakınmaları (%34.7) ve ateş (%31.6)'di. Hastaların 129'unda (%7.4) altta yatan bir hastalık mevcuttu. Hastaların hepsinden en az bir tetkik yapılmıştı. Hastaların % 60.7'si enfeksiyon ilişkili hastalık tanısı aldı. Bunları da sırasıyla ÜSYE, AGE, tonsilit, bronşiolit, pnömoni ve otit oluşturmaktaydı. Hastaların 255'inde (%14.7) başka bölümlerden konsültasyon istenmişti. Hastaların 182'si (% 10.1) acil gözleme yatırılarak izlenmişti, ortalama gözlem süresi 21.3 ± 17.4 saat (1-94 saat)'di. Bir hasta için acil poliklinik maliyetinin ortalama 83.19 TL, acil servis yatış maliyetinin ortalama 1288.89 TL olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Sığınmacı hastalarda en sık acil başvuru nedeninin enfeksiyon ilişkili hastalıklar olduğu görüldü. Kötü yaşam koşulları ve beslenme yetersizlikleri bunun nedeni olabilir. Bu durum hastaların tekrarlayan acil servis başvurularının neden olduğunu açıklamaktadır. Bu hastalarla anlaşmak için tercüman gerektiği, muayene için ayrılan sürenin diğer hastalara göre daha fazla olduğu ve bunlara bağlı maliyetin arttığı saptanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Acil servis, Çocuk hastanesi, Göçmen, Savaş, Suriye

### ABSTRACT

**Objective:** After the war in Syria, it is planned to investigate the refugee children's (from different countries coming to Turkey), emergency service admission features and evaluating outpatient and inpatient costs.

**Material and Methods:** Demographic, clinical characteristics and treatment costs of asylum seekers who applied to our pediatric emergency department from March 2011 to March 2016, the period of the civil war in Syria, were examined retrospectively.

**Results:** During the study period, 7551 (1.3%) of the 569.540 applications for emergency services were asylum seekers and the total number of patients was 1740. Of the 1740 patients who received one of the recurrent referrals; 975 were Syrian (56.0%), 474 were Iraqi (24.4%) and 341 were Afghan (19.6%). 1005 of the cases were male and the mean age was 59.16 ± 59.27 months (0- 17year 1 month). The most frequent admission reasons were respiratory system complaints (50.2%), gastrointestinal system complaints (34.7%) and fever (31.6%). 129 of the patients had an underlying disease (7.4%). At least one test was done in all cases. 60.7% of the patients were diagnosed with infection-related disease. These were URTI, AGE, tonsillitis, bronchiolitis, pneumonia and otitis respectively. In other cases, consultation was requested in 255 cases (14.7%). 182 (10.1%) of the patients were followed up with emergency observation. Mean

observation time was 21.3±17.4 hours (1-94 hours). The average outpatient clinic cost was 83.19 TL and the emergency hospital cost was 1288.89 TL for one patient.

**Conclusion:** It was seen that the most frequent cause of emergency admission in asylum seekers was infection related diseases. Bad living conditions and nutritional deficiencies can be the reason. This explains the recurrent emergency department visits. It has been determined that interpreters are required to deal with patients, that the examination time is longer than the other patients and that increase the costs associated with these patients.

**Key Words:** Emergency service, Pediatric hospital, Refugee, War, Syria

## GİRİŞ

Suriye, Irak ve Afganistan'daki iç savaşlar sonrasında, güvenli ve yakın bir ülke olması nedeniyle göç için çoğunlukla Türkiye tercih edilmiştir. Suriye'de halk ayaklanmasının başladığı Mart 2011 tarihinden yaklaşık bir ay sonra Türkiye'ye ilk Suriyeli sığınmacı akını gerçekleşmiştir. Suriye'deki ayaklanmanın iç savaşa dönüşmesi ve güvenlik ortamının bozulmasına bağlı olarak sığınmacı sayısı artarak devam etmiştir. Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komisyonu tarafından Ocak 2016 verilerine göre Türkiye'de 2.743.497 kayıtlı Suriyeli bulunduğu bildirilmiştir (1). 2016 yılı içinde Türkiye'de ikamet izni ile 55.983 Iraklı, 20.148 Afganlı olduğu saptanmıştır. Ankara'da 2016 yıl sonu verilerine göre 67.141 kayıtlı Suriyeli olduğu belirlenmiştir (2).

Türkiye'deki sığınmacılar, şehirlerin kenar mahallelerinde ve ağır yaşam koşullarında bir arada yaşamlarını sürdürmektedirler (3). Yetersiz beslenmeleri, yaşam koşulları, sosyal ve psikolojik stres gibi faktörler sığınmacıların ve özellikle çocukların sağlık sorunlarını olumsuz yönde etkilemektedir (4). Çocuklar açısından düşünüldüğünde ise, kötü sosyoekonomik koşullar ve bağışıklamanın olmaması bu çocuklarda ciddi hastalıkların görülmesine, hastane başvuru ve yatış oranlarının yüksek olmasına zemin hazırlamaktadır. Bu çocuklarda her türlü bulaşıcı hastalığın arttığı ve ölümcül seyrettiği (kızamık, polio, sıtma, alt solunum yolu enfeksiyonu, ishaller vb.) bilinmektedir (5).

Bu çalışmada; savaş nedeniyle ülkemizde yaşayan ve hastanemiz çocuk acil servisine başvurmuş olan Suriye, Irak, Afganistan uyruklu hastaların acil servise başvuru özelliklerinin, çocuk acil polikliniğimize etkilerinin ve tedavi maliyetlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk acil servisine Ocak 2011- Ocak 2016 tarihleri arasında başvurmuş olan; Suriye savaşından kaçan Suriye, Irak, Afganistan uyruklu ve 18 yaş altındaki hastalar dahil edildi.

Çalışma süresi içerisinde başvuran Suriye, Irak, Afganistan uyruklu hastaların bilgileri hastane kayıtlarından alındı. Acil servise başvurusu olan sığınmacıların verileri incelendi, eksik verileri olanlar ve tekrarlayan başvurular dahil edilmedi. Hastaların ilk başvuruları değerlendirmeye alındı.

Dil problemi nedeniyle göçmen hastalarla anlaşmak zor olduğu için hastalarla iletişim tercüman aracılığıyla sağlandı. Hastaların hastaneye başvuru tarihi ve saati, geliş şekli, cinsiyeti, yaşı, başvuru şikayeti, şikayetlerinin süresi, hastadan istenilen tetkikler ve konsültasyonlar, yatış varsa yatış süresi ve yatırıldığı servis, konulan tanı, ayrıca çalışma süresi boyunca hastanın acil servise tekrarlayan başvuruları, acil serviste kalış süreleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Maliyet analizi; Bu hastalara bakan uzman ve asistan doktor, hemşire, personel, tercümanın aylık maaşlarının hastalara ayırdıkları saate göre miktarı çıkarıldı, çıkan tutar her hasta için bilgi işlem bölümünden çıkarılmış tedavi maliyetlerine eklendi. Maliyet analizi bu şekilde yapıldı.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (toplantı tarihi: 07.03.2016, karar no: 2016-021) izin alındı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Frekans dağılımları sayı ve yüzde, sürekli değişkenler (ölçümler) ortalama ± standart sapma şeklinde değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Simirnov testi yapılarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede, ikili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için T-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. p< 0.05 anlamlılık sınırı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma döneminde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisine 569.540 hasta başvurdu, bu hastaların 7664'ü (%1.3) sığınmacıydı. Eksik verileri olanlar (113 hasta) ve tekrarlayan başvurular çalışmadan çıkarıldığında kalan 1740 hastanın; 975'i Suriyeli (%56.0), 474 Iraklı (%24.4), 341 Afganistanlı (%19.6)'dı (Tablo I). Hastaların çalışma süresi içinde acil servis başvuru sayısına baktığımızda 497 hastanın (%28.6) bir kez, 1242 hastanın (%71.4) ise 2 veya daha fazla acil servis başvurduğu görüldü.

Hastaların 178'i (%10.2) 112 ambulansı ile acil servisimize getirilmişti. Hastaların 1005'i (%57.8) erkek olup ortalama yaş 59.16±59.27 ay (0- 18 yaş 1 ay) olarak saptandı. Yaş gruplarına göre bakıldığında en sık toplamda 661 (%37.9) hasta ile 13- 60 ay arasındaki çocukların acil servis başvurusu olduğu saptandı. 5 yaş altı olan hasta sayısı 1100 (%63.2)'di, bunların da 439'u (%25.2) 1 yaş altı çocuklardı. Hastaların 796'sı (%45.7) 08:00-16:00, 750'si (%43.1) 16:01-00:00, 194'ü (%11.1) 00:01-07:59 saatleri arasında acil servise başvurduğu saptandı (Tablo I).

En sık başvuru nedenleri solunum sistemi yakınmaları (%50.2), gastrointestinal sistem yakınmaları (%34.8), ateş (%31.6), döküntü (%5.5) ve nörolojik sistem yakınmaları (%5.1) idi. Hastaların 1201'i (%69.0) enfeksiyon ilişkili hastalık tanısı aldı. Bunları da sırasıyla 506 hastayla ÜSYE ve tonsilit, 185 hastayla AGE, 120 hastayla bronşiolit, 85 hastayla pnömoni ve 72 hastayla otit oluşturmaktaydı. 155 (%8.9) hastada gastrointesinal sistem ilişkili hastalık (en sık olarak görülen 88 hastayla karın ağrısı, 31 hastayla kabızlık, 18 hastayla infantil kolik), 68 (%3.9) hastada nörolojik hastalık (en sık olarak 24 hastayla epilepsi, 13 hastayla nöbet), alerjik hastalık (%2.8) ve yanık (%2.1) sırasıyla diğer sık görülen tanılardı (Tablo II).

Acil servise başvuran zehirlenme olgularının sayısı 21 (%1.2) olarak bulunmuştur. Zehirlenmenin en sık sebebi olarak ilaçlar 9 (%42.5), karbonmonoksit zehirlenmesi 9 (%42.5) ve koroziv

madde alımı 3 (%15) olarak saptadık. İlaç alımına bağlı zehirlenen hastaların hepsi 5 yaşının altındaydı.

Tüm hastalara en az bir laboratuvar tetkiki yapılmıştı. En sık istenen tetkikler sırasıyla; hemogram 669 (%38.4), biyokimya 643 (%37.0), C-reaktif protein 560 (%32.2)'di. Hastaların 254'ünde (%14.6) başka bölümlerden konsültasyon istenmişti, en sık konsültasyon istenen bölüm 76 (%29.9) hasta ile çocuk cerrahisiydi (Tablo III).

Hastaların 310'u (%17.8) bir veya daha fazla kez hastaneye yatırılarak izlenmişti. Hastaların 182'si (%10.1) acil gözleme yatırılarak izlenmişti, ortalama gözlem süresi 21.3±17.4 (1-94 saat)'di. Hastaneye yatırılarak tedavisi yapılan 234 (%13.4) hastadan 53'ü (%22.6) süt çocuğu servisinde, 41'i (%17.4) büyük çocuk servisinde, 35'i (%14.9) çocuk enfeksiyon

**Tablo I:** Çocuk acil servisine başvuran sığınmacı çocukların demografik özellikleri (n: 1740).

	n (%)
<b>Yaş (ay)<sup>a</sup></b>	59.16± 59.27 ay (0-18 yaş 1 ay)
<b>Yaş grupları</b>	
0-28 gün	45 (2.6)
1-12 ay	394 (22.6)
13-60 ay	661 (37.9)
61-120 ay	331 (19.0)
>121 ay	309 (17.8)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	1005 (57.8)
Kız	735 (42.2)
<b>Hasta uyruğu</b>	
Suriyeli	975 (56.0)
Iraklı	474 (24.4)
Afganistanlı	341 (19.6)
<b>Hastaneye başvuru şekli</b>	
112 ile	178 (10.2)
Kendi imkanları ile	1562 (89.8)
<b>Başvuru saati</b>	
08:00- 16:00	796 (45.7)
16:01- 00:00	750 (43.1)
00:01- 07:59	194 (11.1)

Parantez içi rakamlar % değerleri göstermektedir.  
<sup>a</sup>mean± SD (nin-max) değeri.

**Tablo II:** Çocuk acil servisine başvuran sığınmacı çocukların klinik özellikleri (n: 1740).

Başvuru yakınmaları	(n, %)
Solunum sistemi	874 (50.2)
Gastrointestinal sistem	604 (34.8)
Ateş	550 (31.6)
Döküntü	95 (5.5)
Nörolojik sistem	88 (5.1)
Huzursuzluk	55 (3.2)
Genitoüriner sistem	36 (2.1)
Yanık	35 (2.0)
Zehirlenme	21 (1.2)
Kardiyolojik sistem	15 (0.9)
Yenidoğan sarılığı	20 (1.1)
Ateşli silah yaralanması ve travma	3 (0.3)
Diğer	198 (11.4)
Konulan tanılar	(n, %)
Enfeksiyon ilişkili hastalık	1201 (69.0)
Gastrointestinal sistem ilişkili hastalık	155 (8.9)
Nörolojik hastalık	68 (3.9)
Alerjik hastalık	49 (2.8)
Yanık	35 (2.0)
Hematoloji onkolojik hastalık	35 (2.0)
Zehirlenme ve yabancı cisim yutma	32 (1.8)
Cerrahi patoloji	25 (1.4)
Yenidoğan dönemi hastalıkları	21 (1.2)
Genitoüriner sistem hastalıkları	14 (0.8)
Endokrin- metabolik hastalık	10 (0.6)
Travma	9 (0.5)
Normal muayene	67 (3.9)
Diğer	19 (1.1)

**Tablo III:** Çocuk acil servisine başvuran sığınmacı çocuklardan istenen tetkik ve konsültasyonlar.

İstenilen konsültasyonlar	n (%)
Çocuk cerrahisi	76 (29.9)
Çocuk nöroloji	33 (12.9)
Çocuk enfeksiyon	31 (12.2)
Çocuk hematoloji	27 (10.6)
Yenidoğan	20 (7.8)
Çocuk nefroloji	8 (3.1)
Çocuk onkoloji	7 (2.8)
Çocuk kardiyoloji	6 (2.4)
Çocuk endokrin	6 (2.4)
Ortopedi	6 (2.4)
Beyin cerrahisi	6 (2.4)
Diğer	28 (11.0)
Yapılan tetkikler	n (%)
Hemogram	669 (38.4)
Biyokimya	643 (37.0)
CRP	560 (32.2)
Tam idrar tetkiki	428 (24.6)
Akciğer grafisi	352 (20.2)
İdrar kültürü	350 (20.1)
Ayakta direkt karın grafisi	266 (15.3)
Kan gazı	157 (9.0)
Gayta mikroskopisi	148 (8.5)
Elektrokardiyografi	42 (2.4)
Periferik yayma	31 (1.8)
Ultrasonografi	27 (1.6)
Kan kültürü	21 (1.2)
Tomografi	12 (0.7)
BOS incelemesi	8 (0.5)
MR görüntüleme	5 (0.3)
Diğer	37 (2.1)

servisinde, 24'ü (%10.2) çocuk cerrahi servisinde, 23'ü (%9.8) çocuk hematoloji servisinde, 17'si (% 7.3) yoğun bakımda, 15'i (% 6.4) yenidoğan ünitesinde, 5'i (% 2.1) çocuk onkoloji servisinde, 4'ü (%2.1) cerrahi yoğun bakımda yatırılarak izlenmişti. Yanık ile gelen 35 hastadan 17'si (%7.3) yanık ünitesinde izlendi. Yanık hastalarından 6'sı Suriye'deki patlamaya bağlı ağır alev yanığı olan hastalardı.

Hastaların 129'unda (%7.4) altta yatan bir hastalık mevcuttu. Altta yatan hastalıklar sırasıyla: epilepsi 16 hasta (%12.4), lösemi 12 hasta (%9.3), talasemi majör 7 hasta (%5.4), serebralpalsi 6 hasta (%4.7) ve nefrolitiazis 6 hasta (%4.7)'di.

Sığınmacı hastalar için acil poliklinik muayene süresinin ortalama 30 dakika olduğu, tetkik sonuçları için hastaların acil poliklinikte ortalama 1 saat kadar bekledikleri saptandı. Bir hasta için

acil poliklinik maliyetinin ortalama 83.19 TL, acil servis yatış maliyetinin ortalama 1288.89 TL olduğu belirlendi.

## TARTIŞMA

Ülkemizdeki sığınmacı sayısı diğer komşu ülkelerden daha fazla olup bu sayı gün geçtikçe artmaktadır. Bu sığınmacıların %52.4'ünün 18 yaşın altında, %19.9'unun ise 5 yaşın altında olduğu bildirilmiştir (1). Escobio ve ark.nın (6) Balkanlarda yaşayan sığınmacılarda yaptıkları çalışmada, tıbbi yardım için başvuran sığınmacıların %25'inin 5 yaşın altında olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda beş yaş altı hasta oranının %63.2 olduğunu saptadık. Maddi imkanların kötü olması, yaşadıkları kötü yaşam koşulları ve koruyucu sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi sorunlar nedeniyle özellikle de beş yaş altı çocukların daha kolay hastalandıkları düşünülmektedir.

Çocuk acil servis başvurusunun en sık nedeni enfeksiyonlar ve solunum yolu hastalıkları olmaktadır. Tahribegolli ve ark. (7) çalışmalarında 7-34 yaş arası Suriyeli sığınmacılarda en sık başvuru nedeninin solunum yolu hastalıkları (%14.4) olduğunu göstermişlerdir. Doocy ve ark. (8) çalışmalarında hastaneye başvuran sığınmacıların en sık başvuru nedenleri arasında solunum yolu enfeksiyonları (%30.5), ateş (%18.9), gastroenterit (%7.5), deri problemleri (%6.4) ve yaralanmalar (%6.1) olduğunu saptamışlardır. Beldjebel Lübnan'da yaşayan, Iraklı ve Suriyeli sığınmacı çocukların %90'ının enfeksiyon nedeniyle hastaneye başvurduklarını ve bunların büyük kısmının da gastrointestinal sistem enfeksiyonu olduğunu bildirmiştir (9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Oğuz ve ark. (10) hastaların en sık solunum sistemi yakınması ile başvurduğunu, en sık tanılarının da enfeksiyon hastalıkları (%40) ve solunum sistemi hastalıkları (%15) olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da en sık başvuru nedenleri solunum sistemi (% 50.2), gastrointestinal sistem yakınmaları (%34.8) ateş (%31.6), döküntü (%5.5) ve nörolojik sistem yakınmaları (%5.1)'di. En sık konulan tanılar enfeksiyon ilişkili hastalıklardı. Bağışıklamalarının uygun olmaması ve kötü yaşam koşullarının bu sonuçta etkisi olduğu düşünülmektedir.

Acil tanı ve tedavi gerektiren zehirlenmeler, çocukluk çağı acil hastalıkları arasında morbidite ve mortalitenin önlenilebilir nedenlerindedir (11). Çocukluk çağı zehirlenmeleri en sık 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir (12-14). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılı verilerine göre çocukluk çağı zehirlenmelerinin %77.1'inin altı yaşından küçük çocuklar olduğu bildirilmiştir (15). Sümer ve ark. (16) çalışmalarında zehirlenmelerin %72.1'inin 1-4 yaş grubunda olduğunu saptamışlardır. Biz de diğer çalışmalara benzer olarak kaza ile ilaç alan hastaların hepsinin 5 yaş altında olduğunu saptadık. Öğrenme, araştırma merakı çok fazla olan, hareketli beş yaş altındaki çocuklarda zehirlenme hastalarının sık görülmesi, bu çocukların kalabalık ortamlarda ebeveyn denetiminden uzak kalmalarından kaynaklanmaktadır.



Sümer ve ark. (16), zehirlenme nedeninin her yaş grubunda en sık ilaçlar (%41.2) olduğu, ikinci sıklıkta koroziv maddelere bağlı zehirlenmelerin (% 25.3) görüldüğünü bildirmişlerdir. Deniz ve ark. (17) Kırıkkale’de yaptıkları zehirlenme çalışmasında en sık ilaçların (%37), ikinci sıklıkta koroziv madde alımının (%21) olduğunu saptamışlardır. Oğuz ve ark. (10) zehirlenmelerin sıklık sırasına göre ilaçlar, karbonmonoksit zehirlenmesi ve koroziv madde alımının görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda ilaçlar (%42.5), karbonmonoksit zehirlenmesi (%42.5) ve koroziv madde alımının (%15) daha sık görüldüğünü saptadık. Bu sonucun kalabalık ortamda yaşama, uygun olmayan ısıtma yöntemlerinin kullanımı ve çocukların gözetimindeki ihmallerden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda çalışma süresi içinde 2 veya daha fazla acil servis başvurusu olan hasta oranının % 71.3 olduğunu ve hastaların 310’nun (%17.8) en az 1 kez hastaneye yatırılarak izlendiğini belirledik. Verilen ilaçları temin edemeyen ve ilaçların kullanılmasında sıkıntılar yaşayan sığınmacıların yaşadıkları kötü yaşam koşullarına bağlı hastalıklarının daha ağır seyrettiği ve bu hastaların tekrarlayan acil servis başvurularının olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda yatış oranları da yüksek saptanmıştır. Sığınmacı çocukların içinde buldukları koşullar nedeniyle daha ağır durumda hastaneye başvurdukları, servis ve yoğun bakım yatışlarının daha fazla olduğuda bilinmektedir (18,19).

Bir hasta için acil poliklinik maliyetinin 83.19 TL, acil servis yatış maliyetinin 1288.89 TL olduğu saptandı. Hastanemizde sığınmacı hastalarla dil problemi nedeniyle anlaşmak zor olduğu tercüman aracılığıyla iletişim kurulmaktadır. Hastanede hem servis hem de polikliniklerde çok sayıda sığınmacı hasta olduğu için tercümanın bu hastalara yetişmesi zor olmaktadır. Arandığında hemen acile gelemeyen tercümanın beklenilmesi sırasında acil poliklinikte bekleyen bu hastalar hem acil polikliniğin yoğunluğunu artırmaktadır hem de tercüman gelemediği durumlarda bir şekilde anlaşılmaya çalışılan bu hastalar için doktor ve hemşirelerin diğer hastalara göre daha fazla zaman ayırdığı saptanmıştır. Bu durumun diğer hastaların bekleme süresini arttırdığı görülmüştür. Hastalarla dil problemi nedeniyle iletişim sağlanmasında sorunlar olduğu için sığınmacı nüfusunun daha fazla olduğu ve sık başvurdukları acil servislerde devamlı tercüman bulunması gerekmektedir.

Sonuç olarak sığınmacı çocukların öncelikle koruyucu sağlık hizmetlerinden faydalanması, takiplerinin ve erken tedavilerinin yapılması ile daha ağır hastalıklardan korunmaları sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Syria Regional Refugee Response. Inter-agency Information Sharing Portal. [LastCited on 2016 Jun 17]. Available from: <http://www.data.unhcr.org/syrianrefugees/country.php?id=224>.
2. 2016 Türkiye Göç raporu. Ankara: T.C. İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü Yayınları, 2017.

3. Oytun O, Gündoğar SS. Suriyeli Sığınmacıların Türkiye’ye Etkileri. ORSAM Raporu. 2015.
4. Korkmaz AÇ. Sığınmacıların Sağlık ve Hemşirelik Hizmetlerine Yarattığı Sorunlar. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi 2014;1: 37-42.
5. Zencir M, Davas A. Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2014.
6. Escobio F, Echevarria J, Rubaki S, Viniczai V. Health assistance of displaced people along the Balkan route. Lancet 2015;386:2475.
7. Tahirbegolli B, Çavdar S, Çetinkaya Sümer E, Akdeniz SI, Vehid S. Outpatient admissions and hospital costs of Syrian refugees in a Turkish university hospital. Saudi Med J 2016;37:809-12.
8. Doocy S, Lyles E, Akhu-Zaheya L, Burton A, Weiss W. Health service utilization and access to medicines among Syrian refugee children in Jordan. Int J Health Plann Manage 2016;31:97-112.
9. Beldjebel I. Infectious Diseases in Refugees Coming from Syria and Iraq to Lebanon. [LastCited on 2016 Jul 22]; 16th International Congress on Infectious Diseases (ICID) 2014 Vol.21:26. [Abstracts] Available from: <http://www.dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.465>.
10. Oğuz S, Tuynun N, Polat E, Akça H, Karacan CD. Savaş ve çocuk: Suriye iç savaşının sınırdan 750 km uzaktaki bir çocuk acil servisine etkisi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2016;3:135-9.
11. Kendirci HNP, Çolakoğlu EY, Hızlı Ş, Koçak M, Saylam E, Polat E ve ark. Hastanemiz çocuk acil servisine başvuran zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2011;5:29-35.
12. Ertekin V, Altınkaynak S, Alp H, Yiğit H. Çocukluk çağında zehirlenmeler. Son üç yıldaki olguların değerlendirilmesi. Çocuk Derg 2001;1:104-9.
13. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. Clin Toxicol (Phila) 2008;46:927-1057.
14. Wani KA, Ahmad M. Poisoning in children. JK - Practitioner 2004;11:274-5.
15. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System (NPDS): 34th annual report. Clin Toxicol (Phila) 2017;55:1072-252.
16. Sümer V, Güler E, Karanfil R, Dalkıran T, Gürsoy H, Garipardıç M ve ark. Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi. Türk Arch Ped 2011;46: 234-40.
17. Deniz T, Kandış H, Saygun M, Büyükoçak Ü, Ülger H, Karakuş A. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran zehirlenme olgularının analizi. Düzce Tıp Fak Derg 2009;11:15-20.
18. Beniflah JD, Little WK, Simon HK, Sturm J. Effects of immigration enforcement legislation on Hispanic pediatric patient visits to the pediatric emergency department. Clin Pediatr (Phila) 2013;52:1122-6.
19. Russo EG, Toselli S, Masotti S, Marzouk D, Sundquist K, Sundquist J. Health, growth and psychosocial adaptation of immigrant children. Eur J Public Health 2014;24:16-25.

# Üriner Sistem Enfeksiyonu Geçiren 1-24 Ay Arası Çocuklarda Renal Hasarın Zamanla Değişiminin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Changes in Renal Damage Over Time in Children Aged 1–24 Months with Urinary Tract Infection

Evrım KARGIN ÇAKICI<sup>1</sup>, Gökçe GÜR CAN<sup>1</sup>, Fehime KARA EROĞLU<sup>1</sup>, Fatma YAZILITAŞ<sup>1</sup>,  
Tülin GÜNGÖR<sup>1</sup>, Evra ÇELİKKAYA<sup>1</sup>, Nedim C. M. GÜLALDI<sup>2</sup>, Nazlı ALTUN YOLOĞLU<sup>2</sup>, Mehmet BÜLBÜL<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>S.B.Ü Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı, Hastalıkları SUAM, Nükleer Tıp Bölümü, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu böbrek hasarı ile ilişkili olabilir. Literatürde, ateşli üriner sistem enfeksiyonundan 4-6 ay sonra çekilen renal sintigrafide yüksek sıklıkla lezyonlar olabileceğini bildiren yayınlar vardır. Bununla birlikte, bu lezyonların zaman içinde değişimi hakkındaki veriler son derece sınırlıdır. Çalışmada, üriner sistem enfeksiyonu geçiren küçük çocuklarda böbrek hasarının zaman içindeki değişimi ve böbrek hasarının ilerlemesiyle ilişkili faktörleri analiz etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, yaşı 1-24 ay arasında olup ilk ateşli üriner sistem enfeksiyonu tanısından en az 90 gün sonra çekilen Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde hasar tespit edilmiş ve 2 yıl sonra kontrol sintigrafisi yapılmış olan 143 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** DMSA sintigrafisinde renal hasar tespit edilen 143 çocuktan 27'sinde (%18.8) bulgularda ilerleme, 38'sinde (%26.5) bulgularda gerileme izlenirken, 78 (%54.5) hastada değişiklik olmadı. Cinsiyet veya yaş açısından gruplar arasında fark yoktu. Renal hasarda ilerleme saptanan grupta, 21/27 (%77.8) çocukta evre IV-V vezikoureteral reflü ve 22 (%81.5) çocukta tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu mevcuttu. Çok değişkenli regresyon analizinde tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonunun, böbrek hasarının ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Renal hasarda gerileme olan grupta ise sadece 3/38 (%7.9) hastada evre IV-V vezikoureteral reflü ve 4 (%10.5) hastada tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu vardı.

**Sonuç:** Üriner sistem enfeksiyonu geçiren küçük çocukların çoğunda renal hasar gelişmemekle birlikte renal hasar olması durumunda, bunların çoğunda zaman içinde değişiklik olmamakta ya da regresyon olmaktadır. Öte yandan, üriner sistem enfeksiyonu sonrası böbrek hasarı saptanan çocukların dörtte biri kadarı, renal fonksiyonlarda bozulma açısından risk altındadır. Renal hasarda ilerleme için tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çocuklarda alta yatan yüksek dereceli vezikoureteral reflü saptanma olasılığı oldukça yüksektir. Renal hasar derecesinin değerlendirilmesi açısından bu çocukların uzun dönem izlemleri önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Üriner sistem enfeksiyonu, Renal hasar, Vezikoureteral reflü, Renal sintigrafi

### ABSTRACT

**Objective:** Urinary tract infection in children may be associated with renal damage. In literature, there are reports that present the existence of lesions at high rates in renal scintigraphy, which is performed four to six months after the febrile urinary tract infection. However, the recent data about the changes in these lesions over time is very limited. In this study, we aimed to analyse the changes in renal damage over time in young children with urinary tract infection and the factors related with the progression of renal damage.

**Material and Methods:** In this study, we retrospectively evaluated 143 patients, who were 1–24 months of age and detected to have renal damage via technetium-99m dimerkaptosuccinic acid scintigraphy, which was performed at least 90 days after the first febrile urinary tract infection diagnosis, and who had follow-up scintigraphy after 2 years.

**Results:** Among the 143 children, who were found to have renal damage on DMSA scintigraphy, 78 (54.5%) patients remained unchanged while 27 (18.8%) showed progression and 38 (26.5%) showed regression in findings. There were no differences between groups in terms of gender or age. In the group with progression in renal damage, 21/27 (77.8%) children had grades IV–V vesicoureteral reflux and 22 (81.5%) had recurrent urinary tract infection. Multivariate

regression analysis revealed that recurrent urinary tract infection is an independent risk factor for progression of renal damage. In the group with regression in renal damage, only 3/38 (7.9%) patients had vesicoureteral reflux with grades IV–V and 4/38 (10.5%) had recurrent urinary tract infection.

**Conclusion:** Renal damage does not occur in most small children with febrile urinary tract infection. When it does occur, the majority remain unchanged or regress over time. On the other hand, up to one-fourth of children, in whom renal damage was detected after urinary tract infection, are at risk of renal deterioration. Recurrent urinary tract infection is an independent risk factor for progression in renal damage. In these children, the probability of detecting underlying high-grade vesicoureteral reflux is extremely high. Long-term follow-up of these patients is crucial to evaluate the degree of renal damage.

**Key Words:** Urinary tract infection, Renal damage, Vesicoureteral reflux, Renal scintigraphy

## GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) çocukluk yaş grubunda en sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biridir ve çocukların yaklaşık %2'si her yıl ÜSE tanısı alır (1). Çocukluk döneminde saptanan ateşli ÜSE sonrası kalıcı renal hasar sıklığı %5-20 olarak belirtilmektedir (2). Renal hasar hayatın ilerleyen dönemlerinde ciddi şekilde etkilenen hastalarda hipertansiyon, proteinüri, gebelik komplikasyonları ve kronik böbrek hastalığı gibi komplikasyonlara neden olabilir (3). Literatürde, küçük yaşta ÜSE geçirme, tedavide gecikme, vezikoüreteral reflü (VUR) varlığı ve tekrarlayan ÜSE atakları gibi faktörlerin böbrek hasarı riskini artırdığı bildirilmektedir (4,5). Bu faktörler arasında en çok vurgulanan VUR varlığıdır ve VUR derecesi arttıkça yeni ve kalıcı böbrek hasarı riski de artmaktadır (6). Ayrıca VUR'un enfeksiyondan bağımsız da parankimal hasar (renal displazi veya hipoplazi) ile ilişkili olabileceğine ve erkeklerin VUR'la ilişkili konjenital böbrek hasarına daha fazla maruz kaldıkları, kızlarda ise tekrarlayan ÜSE'ye bağlı edinilmiş fokal böbrek hasarının daha sık izlendiğine dair yayınlar da mevcuttur (7,8).

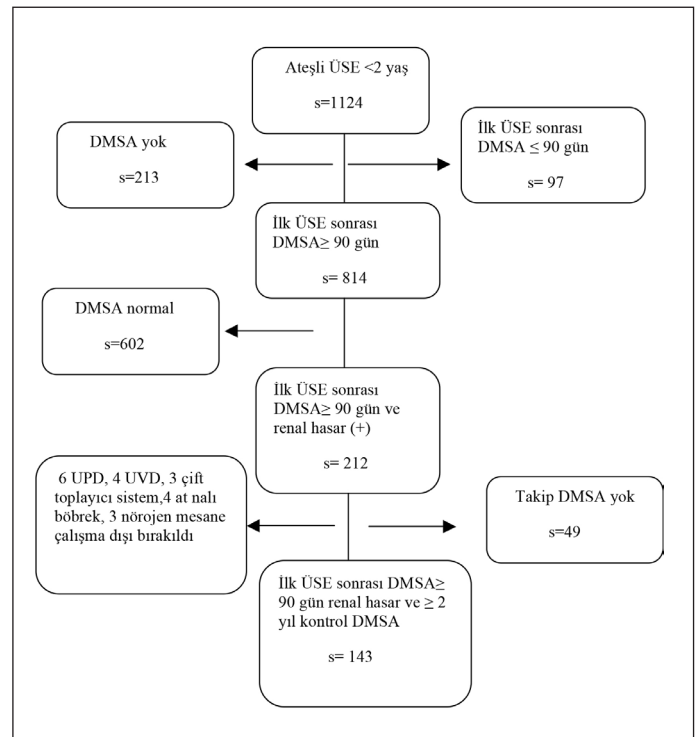
Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi, ÜSE'nin teşhis ve lokalizasyonu ve renal skar tespiti için mevcut en hassas yöntemdir (9). Bazı yazarlar; değişen derecelerde renal kortikal hipoaktivitenin akut hasar; böbrekte hacim kaybı, kontraksiyon, kama şeklinde bozukluk ve düzensizliklerin ise skar lehine yorumlanmasını önermektedirler ancak tek bir DMSA sintigrafisi ile akut hasarın renal skarlaşmadan ayırt edilmesi pek mümkün değildir (10). Ayrıca ÜSE'den birkaç ay sonra yapılan kortikal sintigrafi, renal skarı güvenilir bir şekilde teşhis edemeyebilir, çünkü inflamatuvar lezyonlar tamamen düzelmiş olmayabilir. ÜSE sonrası gelişen renal hasar sıklığı, renal hasarı etkileyen faktörler ile ilgili birçok çalışmaya rağmen, bu lezyonların zaman içinde değişimi hakkında çok fazla veri bulunmamaktadır (11,12). Biz de bu çalışmada, ÜSE sonrası renal hasar gelişen küçük çocuklarda renal hasarının seyri ve renal hasarda ilerleme ile ilişkili olası risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı, Hastalıkları SUAM, Çocuk Nefroloji Kliniğinde Ocak

2010-Temmuz 2016 yılları arasında ateşli ÜSE tanısı ile takip edilen ve ilk ÜSE'den en az 90 gün sonra DMSA sintigrafisi çekilen, en az 2 yıl sonra takip DMSA sintigrafisi yapılmış ve yaşı 1-24 ay arasında olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, demografik özellikler, en yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi, üreyen mikroorganizma gibi ilk enfeksiyon sırasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri ve görüntüleme çalışmaları ve ateşli ÜSE tekrarlarının sayısı kaydedildi. Asemptomatik bakteriüri, üriner sistem tıkanıklığı, ürogenital malformasyon, nörojenik mesane ve ciddi nörolojik veya sistemik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1).

ÜSE tanısı için; 38°C veya daha yüksek sıcaklıkla ateş, akut faz reaktanlarında yükseklik olması ve eş zamanlı idrar orta akım veya idrar torba numunesinde en az 100.000 koloni birim (CFU)/ml'den oluşan tek bir tür bakteriüri, kateter ile alınan numunede 10.000 CFU/ml veya daha fazla ya da suprapubik aspirasyon ile elde edilen idrarda herhangi bir bakteri üremesi kabul edildi.



Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların akış çizelgesi.

Ultrasonografide (USG) parankimal değişiklik, üst üriner sistem ve üreterde dilatasyon gibi VUR bulgularından şüphelenilen hastalar, tekrarlayan ÜSE atakları olan ve DMSA sintigrafisinde renal hasar saptanan tüm hastalar voiding sistoüretrografi (VCUG) ile değerlendirildi. Reflü, çocuklarda uluslararası reflü çalışmasına göre derecelendirildi (13). Bilateral VUR varlığında olguyu tanımlamak için yüksek dereceli olan taraf kaydedildi.

DMSA sintigrafisinde; diferansiyel renal fonksiyon (DRF) % 45 ve üzerinde ise ve kortikal hipoaktivite yoksa normal olarak kabul edildi. DRF % 45 veya üzerinde ancak bir veya daha fazla kortikal hipoaktivite alanı varsa minimal hasar, DRF %40-45 arasında ve bir veya daha fazla kortikal hipoaktivite alanı varsa orta dereceli hasar, DRF %40'ın altında ise ciddi hasar olarak tanımlandı (14). Kontrol DMSA sintigrafisi ilk sintigrafiden en az 24 ay sonra çekilen olgular çalışmaya dahil edildi. Böbrek hasarının takibi için olgular üç gruba ayrıldı: (1) ilk ve son DMSA taraması arasında DRF'nin  $\geq$ 4 oranında azalması halinde ilerleme, (2) ilk DMSA taramasında teşhis edilen kortikal hipoaktivite alanlarının kısmen veya tamamen takipte düzelmesi durumunda gerileme, (3) ilk ve son DMSA sintigrafisi arasında fark yoksa değişiklik yok olarak sınıflandırıldı.

### İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin kaydı ve istatistiksel çözümleme için SPSS 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak belirlendi. Normal dağılan devamlı değişkenlerin çözümlemesi için parametrik testler, anormal dağılım için ise nonparametrik testler kullanıldı. Normal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak verildi. Anormal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verildi. Anlamlılık değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis çözümlemesi ve gerektiğinde ikili karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Böbrek hasarının ilerlemesiyle ilişkili ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı ise Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle değerlendirildi ve tüm anlamlı tek değişkenli değişkenler multivariante lojistik analize girildi.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

İki yaş altında ateşli ÜSE tanısı alan, DMSA sintigrafisi ÜSE tanısından 90 gün veya daha sonra çekilen ve hasar saptanan 65 erkek, 78 kız hasta çalışmaya alındı. ÜSE tanısı sırasında ortanca yaş, erkek çocuklar için 6 ay (1-18 ay), kız çocuklar için 8 ay (1-24 ay)'di. Tüm hastalara VCUG çekilmişti ve hastaların %37.1'de evre IV-V VUR ve %24.5'da evre I-II-III VUR saptanmıştı. ÜSE tekrarı 44 hastada izlenmişti ve bu hastaların 32'sini (%72.7) kız çocuklar oluşturmaktaydı. DMSA sintigrafisinde 71 hastada hafif, 39 hastada orta ve 33 hastada ciddi renal hasar saptanmıştı. Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Kontrol DMSA sintigrafisinde böbrek hasarının seyri ile ilgili üç grup için klinik veriler Tablo II'de verilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve CRP değerleri açısından fark yoktu. Renal hasarda gerileme saptanan 38 hastanın 27'sinde kontrol DMSA sintigrafisinde renal kortikal hipoaktivite alanlarında tam düzelme izlenmişti ve düzelme izlenen bu hastaların 14'ü kızdı. Tam düzelme saptanan hastaların yalnızca 3'ünde düşük dereceli (evre I-II-III) VUR saptanmıştı. Otuz sekiz hastanın 11'inde kısmi düzelme saptanmıştı, bunların da 5'inde düşük dereceli, 2'sinde ise evre IV-V VUR mevcuttu (Şekil 2).

İlk DMSA sintigrafisinde orta veya ciddi renal hasar saptanmasının, böbrek hasarında ilerleme riskini anlamlı olarak arttırdığı izlendi. Orta ve ciddi renal hasar izlenen 72 hastanın 21'inde (%29.1) renal hasarda ilerleme izlenirken, hafif hasar saptanan 71 hastanın ise 6'da (%8.4) renal hasarda ilerleme saptandı.

Kontrol DMSA sintigrafisinde renal hasarda ilerleme saptanan grupta 12 erkek ve 15 kız olmak üzere 27 hasta mevcuttu. Bu grupta ÜSE tekrarlama oranı %81.5 olup renal hasarda değişiklik saptanmayan (%23.1) ve gerileme saptanan gruba (%10.5) oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Şekil 3) ( $p < 0.001$ ). Tek değişkenli analiz; ilk DMSA sintigrafisi taramasında orta veya ciddi renal hasar saptanması, tekrarlayan ÜSE, enfeksiyon etkeninin E.coli dışındaki patojenler olması ve evre IV-V VUR saptanmasının renal hasarda ilerleme riskini anlamlı olarak arttırdığını ortaya koymuştur (Tablo III). Aynı zamanda ÜSE tekrarlama riskinin VUR derecesi ile de anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı; VUR saptanmayan 55 hastanın 3'ünde (% 5.4), VUR evre I-II-III saptanan 35 hastanın 11'de (% 31.4) ve VUR evre IV-V olan 53 hastanın 30'da (%49.6) tekrarlayan ÜSE mevcuttu ( $p < 0.001$ ).

**Tablo I:** Klinik bulgular.

Parametreler	Sayı, (%)
<b>Cinsiyet, erkek</b>	65 (%45.5)
<b>İlk ateşli ÜSE</b>	
Yaş (ay)	7 (1-24)
CRP(mg/L)	58 (8-220)
<b>Bakteri</b>	
E.coli	104 (%72.7)
Diğer gr(-)	25 (%17.5)
Diğer	14 (%9.8)
<b>Rekürrens</b>	44 (%30.8)
<b>VUR</b>	
Yok	55 (%38.5)
Evre I-II-III	35 (%24.5)
Evre IV-V	53 (%37.1)
<b>DMSA sintigrafisi bulguları</b>	
Hafif	71 (%49.7)
Orta	39 (%27.3)
Ciddi	33 (%23.1)

**ÜSE;** Üriner sistem enfeksiyonu, **CRP;** C reaktif protein, **VUR;** Vezikoüretal reflü, **DMSA;** Teknesyum-99 m dimerkaptosüksinik asit.



**Tablo II:** Renal hasarın değişimi ile ilk ateşli ÜSE sırasındaki klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının karşılaştırılması.

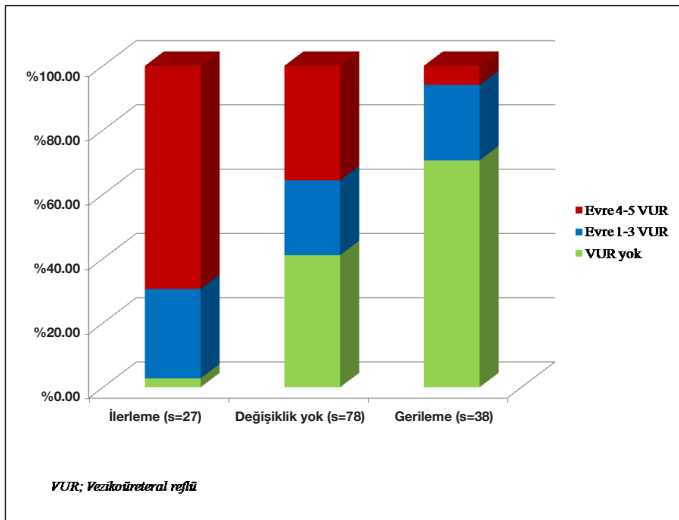
	Grup-1 Renal hasarda ilerleme (s=27)	Grup-2 Renal hasarda gerileme (s=38)	Grup-3 Renal hasarda değişim yok (s=78)	p
<b>Cinsiyet, erkek (s,%)</b>	12 (%44.4)	23 (%60.5)	30 (%38.5)	0.081
<b>İlk ÜSE</b>				
Yaş (ay)	6 (2-16)	7.5 (1-24)	8 (1-22)	0.309
CRP (mg/L)	63 (8-220)	65 (12-170)	44 (8-220)	0.322
<b>Bakteri</b>				
E.coli	59 (%80.8)	28 (%82.4)	59 (%80.8)	<0.001
Diğer	14 (%19.2)	6 (%17.6)	14 (%19.2)	
<b>Rekürrens</b>	22(%81.5)	4 (%10.5)	18 (%23.1)	<0.001
<b>VUR</b>				
Yok	1 (%3.7)	24 (%63.2)	30 (%38.5)	<0.001
Evre I-II-III	5 (%18.5)	11 (%28.9)	19 (%24.4)	
Evre IV-V	21 (%77.8)	3 (%7.9)	29 (%37.2)	
<b>DMSA bulguları</b>				
Hafif	6 (%22.2)	22 (%57.9)	43 (%55.1)	0.010
Orta	10 (%37)	12 (%31.6)	17 (%21.8)	
Ciddi	11 (%40.7)	4 (%10.5)	18 (%23.1)	

**ÜSE;** Üriner sistem enfeksiyonu, **CRP;** C reaktif protein, **VUR;** Vezikoüreteral reflü, **DMSA;**Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit.

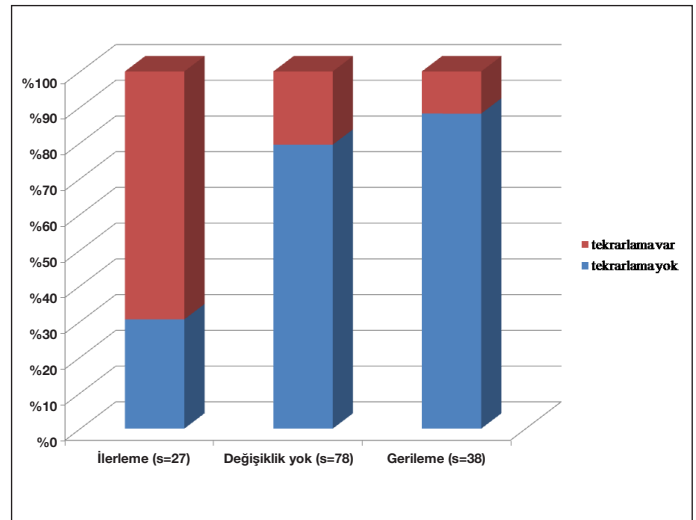
**Tablo III:** Renal hasarının ilerlemesi için olası risk faktörlerin tek değişkenli lojistik ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

	Tek değişkenli regresyon analizi		Çok değişkenli regresyon analizi	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
<b>Bakteri türü</b>	4.86 (2.15-10.98)	<0.001		
<b>DMSA sintigrafide renal hasar</b>	4.13(1.77-9.63)	<0.001		
<b>VUR</b>	6.41 (2.99-16.36)	<0.001		
<b>Rekürrens</b>	10.52 (4.61-29.2)	<0.001	9.92 (2.00-49.1)	0.005

**VUR;** Vezikoüreteral reflü, **DMSA;** Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit.



**Şekil 2:** Renal hasarın değişimi ile vezikoüreteral reflü derecesinin ilişkisi.



**Şekil 3:** Renal hasarın değişimi ile tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu sıklığı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde tekrarlayan ateşli ÜSE'nin, böbrek hasarının ilerlemesi ile ilgili bağımsız bir risk faktörü olduğu ve böbrek hasarının ilerleme riskini 9.92 kat (%95CI: 2.00-49.1) artırdığı saptandı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk febril ÜSE sonrası görüntüleme çalışmalarının sistematik olarak yapıldığı 0-2 yaş arası çocukların verileri analiz edildi. Bu yaş grubu çocuklar, böbrek ve üriner sistem anomalilerin erken teşhisi ve takibinin iyileştirilmiş sonuçlara yol açacağı varsayımıyla, sıklıkla tanınal görüntüleme için nefroloji bölümüne refere edilmektedir. Literatürde ÜSE sonrası renal kortikal hipoaktivite sıklığı %15-30 civarında bildirilmektedir (5,15,16). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ilk ÜSE atağı sonrası renal kortikal hipoaktivite oranı %18.8 olarak bulundu. DMSA sintigrafisi taramasında böbrek hasarı bulunan çocukların %54.5'da renal hasarda 2 yıl sonra çekilen kontrol DMSA sintigrafisinde değişiklik saptanmamış olup %18.8 hastada renal hasarda ilerleme izlenmiştir. Parvex ve ark.nın (17) prospektif çalışmasında, 0-18 yaş arası 50 çocuğun ilk ÜSE atağından 6 ay sonra çekilen DMSA taramasında 88 renal ünite renal skar izlenmiş ve 3 yıllık izlemde % 63 kısmı, % 9 tam düzelme saptanmış, % 27'de ise değişiklik saptanmamıştır. Aynı zamanda renal hasarda düzelme ile VUR derecesi arasında ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda renal hasarda gerileme çocukların sadece % 26.6'sında saptandı. Bu durum çalışmamızda minör böbrek hasarı olan birçok çocuğun takip DMSA taraması yapılmadığı için dışlanması ve çalışmaya dahil edilen olgularında VUR oranının %61.5 olup Parvex ve ark.nın (17) çalışmasına (%36) oranla daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Çocukların çoğunda böbrek hasarında zamanla değişiklik izlenmese de, %18.8 oranında böbrek hasarında ilerleme kaydedilmiştir. Literatürde tekrarlanan DMSA taramaları ile zaman içinde böbrek hasarının ilerlemesine etki eden faktörleri araştıran çalışmalar mevcuttur. Sjöström ve ark.nın (18) yaptığı bir çalışmada, tekrarlanan renal sintigrafi ile evre III-V VUR saptanan 108 çocuk 5 yıl boyunca takip edilmiş ve hastaların %18'de renal hasarda artış saptanmıştır. Renal hasarın ilerlemesi için risk faktörleri; prenatal tanı, başlangıçtan itibaren glomerüler filtrasyon oranının düşük olması ve evre IV-V VUR olarak tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, evre III-V VUR olan 203 çocuk profilaksi, endoskopik cerrahi ve takip grupları olarak sınıflandırılarak 2 yıl boyunca izlenmiştir ve %12 çocukta yeni skar veya DRF'de  $\geq$  % 4'lük azalma gözlenmiştir (19). Ancak bu iki çalışmada yüksek dereceli VUR olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda progresyon için risk faktörleri; evre III-V VUR varlığı, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, enfeksiyon etkeninin E.coli dışındaki mikroorganizmalar olması, ilk DMSA taramasında orta veya şiddetli hasar tespit edilmesi olarak saptandı. Bununla birlikte, çok değişkenli

regresyon analizinde, sadece tekrarlayan ÜSE anlamlı olarak saptandı (OR:9.92 [%95CI 2.00-49.1] p=0.005). Çalışmamızda hastaların %30.7'sinde tekrarlayan ÜSE vardı ve bu hastaların da %93.1'de VUR saptanmıştı. Tekrarlayan ÜSE olgularının %72.7'si kızlardan oluşmaktaydı. İlginç bir şekilde, renal hasarın değişimi ile cinsiyet, yaş ve inflamasyonun derecesi arasında bir ilişki yoktu.

ÜSE sonrası erken dönemde DMSA sintigrafisi taramasında bulunan defektler geçici olabilir. ÜSE sonrası kalıcı renal hasarın görüntülenebilmesi için DMSA taramasının optimal zaman aralığı konusunda farklı görüşler vardır. Goldraich ve ark. (20) en az 3 ay gibi bir zaman dilimi önerirken, bazı yazarlar akut ÜSE atağından 6 ile 12 ay sonra defektlerde düzelme olabileceğini bildirmişlerdir (21,22). Ditchfield ve ark.nın (23) ÜSE olan 193 çocuğu değerlendirdiği çalışmasında, enfeksiyon sırasında çekilen DMSA sintigrafisinde böbreklerin %29'unda renal kortikal hipoaktivite saptanmış, 2-6 ay sonra %44'ünde lezyonların devam ettiği izlenmiş ve 2 yıl sonra tekrarlanan DMSA sintigrafisinde %47 oranında düzelme saptanmışlardır. Bu veriler, ateşli ÜSE'yi takiben renal kortikal hipoaktivite alanlarının daha önce inanıldığından daha uzun bir süre içinde geri dönüşü olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da ilk ateşli ÜSE'yi takiben 90 gün ve sonrasında DMSA sintigrafisi olan toplam 814 hasta taranmış ve bunların %26'sında renal kortikal hipoaktivite saptanmıştır ve bu hastalarda 2 yıl sonra kontrol DMSA sintigrafisi olan 143 hastanın da 38'inde (%26.5) tam düzelme izlenmiştir. Bizim çalışmamızda renal hasarı değerlendirmek için kontrol DMSA sintigrafisinin 90 günden daha uzun sürede değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir, hatta 2 yıl sonra %26.5 oranında düzelme kaydedilmiştir.

Bazı kortikal defektler özellikle yüksek dereceli VUR olan hastalarda kazanılmış renal hasardan ziyade konjenital olabilir. ÜSE öncesi DMSA sintigrafisi olmaksızın, konjenital ve edinilmiş hasar arasındaki ayrımın kesin yapılması imkansızdır ve bu nedenle evre IV-V VUR hastalarının fokal defekt bulguları edinilmiş hasarı abartılı gösterebilir. Tespit edilen fokal defektler bazı olgularda konjenital ve bazılarında edinilmiş olsa da, negatif tarama hâlâ bireyselleştirilmiş hasta yönetimi için potansiyel klinik yararlılığa sahiptir, pozitif tarama ise tekrarlayan ÜSE atakları durumunda karşılaştırmaya temel olabilir.

Sonuç olarak; ÜSE geçiren küçük çocukların çoğunda renal hasar gelişmemektedir ve renal hasar gelişenlerinde çoğunda zaman içinde değişiklik olmamakta ya da regresyona uğramaktadır. Bununla birlikte, ÜSE sonrası böbrek hasarı saptanan çocukların dörtte biri kadarı renal hasarda ilerleme gösterebilir. Renal hasarda ilerleme için tekrarlayan ÜSE bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çocuklarda altta yatan yüksek dereceli VUR saptanma olasılığı çok yüksektir. İlk ateşli ÜSE'den sonra çocukları değerlendirmek için en iyi yaklaşımla ilgili hâlâ birçok tartışma vardır. Akılcı yaklaşım ÜSE geçiren çocuklarda renal skar oluşma riski olanları erken dönemde tespit etmek, ilerleyici böbrek hasarı oluşmasını engellemeye çalışmak ve uzun dönem izlemlerini sağlamak gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Freedman AL. Urologic diseases in North America project: Trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol* 2005;173: 949–54.
2. Barry BP, Hall N, Cornford E et al. Improved ultrasound detection of renal scarring in children following urinary tract infection. *Clin Radiol* 1998;53:747–51.
3. Geback C, Hansson S, Martinell J, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1493–99.
4. Montini G, Tullus K, Hewitt I: Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365:239–50.
5. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A: Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics* 2010;126:1084–91.
6. Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:57-68.
7. Penido Silva JM, Oliveria EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC. Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:86-91.
8. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000;136:30–4.
9. Wallin L, Helin I, Bajc M. Follow-up of acute pyelonephritis in children by Tc-99m DMSA scintigraphy: Quantitative and qualitative assessment. *Clin Nucl Med* 2001;26:423-32.
10. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr* 2012;55:367-70.
11. Hansson S. Urinary tract infection in small children: The evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1907-13.
12. Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol* 2005;173:571-4.
13. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International reflux study in children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105–109.
14. 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.
15. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994;70:111-5.
16. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J et al. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: A cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol* 2013;9:856-63.
17. Parvex P, Willi JP, Kossovsky MP, Girardin E. Longitudinal analyses of renal lesions due to acute pyelonephritis in children and their impact on renal growth. *J Urol* 2008;180:2602–06.
18. Sjöström S, Jodal U, Sixt R, Bachelard M, Sillen U. Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2009;181:2277– 83.
19. Brandström P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol* 2010;184:292–97.
20. Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995;9:221–6.
21. Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99 m Technetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr* 1997;86:803–7.
22. Agras K, Ortapamuk H, Naldoken S, Tuncel A, Atan A. Resolution of cortical lesions on serial renal scans in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 2007;37:153–8.
23. Ditchfield MR, Summerville D, Grimwood K et al. Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 2002;32:849–52.

# Beta Talasemi Taşıyıcılığı Olan Çocuklarda Alerjik Hastalık Sıklığının Araştırılması

## Investigation of the Frequency of Allergic Diseases in Children with Beta Thalassemia Trait

Ulviye KIRLI<sup>1</sup>, Sibel TİRYAKI<sup>2</sup>, Fatih Mehmet AZIK<sup>3</sup>, Can Naci KOCABAŞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>4</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hastalıkları Bilim Dalı, Muğla, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Beta talasemi taşıyıcılığı (BTT) olan olgularda özellikle otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu hastalarda alerjik hastalık sıklığını araştıran sadece bir çalışma mevcut olup bu çalışmada BTT'li olgularda astımın anlamlı derecede daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmamızda, bölgemizde sık görülen BTT'li çocuklarda astım ve diğer alerjik hastalıkların sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya BTT tanısı alan olgular hasta grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet özellikleri benzer çocuk polikliniğine rutin tetkiklerini yaptırmak amacıyla başvuran olgular alındı. Olguların sosyodemografik özellikleri kaydedildi, alerjik hastalıklarla ilişkili semptomları Türkçeye çevrilmiş olan "ISAAC: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood" soru anketi esas alınarak sorgulandı. Ayrıca olguların mutlak eozinofil sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yaşları 5 ile 17 arasında değişen toplam 171 olgu (BTT:85, Kontrol:86) dahil edildi. ISAAC anket sonucuna göre yaşam boyu hisilti sıklığı (BTT:%28.2, Kontrol:%18.6), yaşam boyu rinit sıklığı (BTT:%30.6, Kontrol:%23.3), yaşam boyu kaşıntılı tekrarlayıcı döküntü sıklığı (BTT:%9.5, Kontrol:%10.5), yaşam boyu besin alerjisi sıklığı (BTT:%2.4, Kontrol:%8.1) olarak bulunmuştur. Semptomlar açısından BTT grubunda hisilti ve alerjik burun akıntısı daha sık olsa da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde BTT grubunda doktor tanımlı astım ve alerjik rinit daha fazla tespit edildi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca BTT grubunda mutlak eozinofil sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamızda BTT'li olgularda tekrarlayan hisilti ve burun akıntısı gibi alerjik hastalıkları düşündürecek semptomların ve doktor tanımlı astım ve alerjik rinit sıklığının sağlıklı çocuklara oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Olası sıklığı netleştirebilmek için daha fazla ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Alerjik hastalık, Beta talasemi taşıyıcılığı, Çocuk

### ABSTRACT

**Objective:** It is known that autoimmune diseases are seen more frequently in cases with beta thalassemia trait (BTT). However, there is only one study investigating the frequency of allergic disease in these patients, and it has been reported that asthma is more commonly seen. In our study, it was aimed to investigate the frequency of asthma and other allergic diseases in children with BTT which is very common in our region.

**Material and Methods:** Children diagnosed with BTT were included in to the study as the patient group. Children with similar age and gender admitted to the outpatient clinics for routine tests were included as the control group. Sociodemographic features were recorded. Symptoms related to allergic disorders were questioned with the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire. The results of absolute eosinophil counts were also assessed.



**Results:** A total of 171 cases (BTT:85, Control:86), between 5-17 years of age were included in the study. The ISAAC questionnaire results was as follows: Life-long wheezing (BTT:28.2%, Control:18.6%), life-long rhinitis (BTT:30.6%, Control:23.3%), life-long repetitive pruritic rash (BTT:9.5%, Control:10.5%), and life-long food allergies (BTT:2.4%, Control:8.1%). Although wheezing and allergic runny nose were seen more commonly in the BTT group, no significant difference was observed. Likewise, although an asthma and allergic rhinitis diagnosis by physicians was more common in BTT, the difference between the groups was not statistically significant. In the BTT group, the absolute eosinophil count was significantly higher compared with controls.

**Conclusion:** In our study, it was determined that the frequency of allergic symptoms like recurrent wheezing, nasal discharge and also the frequency of doctor-diagnosed asthma and allergic rhinitis were higher in BTT children when compared to healthy children. However, this difference was not statistically significant. We believe more comprehensive studies are needed in order to clarify the frequency of this possible coexistence.

**Key Words:** Allergic disease,  $\beta$ -thalassemia trait, Children

## GİRİŞ

Beta talasemi, hemoglobini oluşturan beta globin zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen otozomal resesif geçiş gösteren hematolojik bir hastalıktır. Ülke genelinde beta talasemi taşıyıcılığı (BTT) sıklığı %2.1 olup bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde BTT çok sık görülmektedir (1). Muğla'da ise BTT sıklığı %3.2 olarak bildirilmiştir (2). Homozigot hastalarda majör hematolojik problemler görülmekte iken, BTT hafif hipokrom mikrositer anemi dışında genellikle asemptomatik seyrederek (1).

BTT'de özellikle otoimmün hastalıkların (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, fibromiyalji) ve bazı diğer hastalıkların (osteoporoz, böbrek hastalıkları, depresyon, diş problemleri) daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (3-9). Bunun yanında iskemik serebrovasküler ve iskemik kardiyak hastalıkların ise daha seyrek görüldüğü tespit edilmiş ve bu hastalıklara karşı koruyuculuğunun olduğu düşünülmüştür (10, 11).

Literatürde BTT'de alerjik hastalık sıklığını araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, BTT'nin özellikle astım gelişimi için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir (12). Bu durumun astım oluşumundan sorumlu genlerin beta globin sentezleyen genlere olan yakınlığına ya da hemorfinle ilişkili ya da bronşial sirkülasyonun bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (12,13). Ancak bu konuyu aydınlatacak epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir.

Bu gözlem ve hipotezlerin ışığında çalışmamızda bölgemizde sık görülen BTT olan çocuklarda astım ve diğer alerjik hastalıkların sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, Mart 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında okul taramalarında, Çocuk polikliniği ve Çocuk Hematoloji polikliniğinde BTT (hipokrom mikrositer anemisi olan olgularda hemoglobin elektroforezi ile hemoglobin A<sub>2</sub>'nin %3.5'in üzerinde saptanması) tanısı alan çocuklarla, yaş ve cinsiyet özellikleri benzer çocuk polikliniğine rutin sağlıklı çocuk muayenesi yaptırmak amacıyla başvuran olgular alındı. Beta talasemi intermedia, beta talasemi

majör tanılı hastalar ya da anketi doldurmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı. Olguların sosyodemografik özellikleri, alerjik hastalıklarla ilişkili semptomları kaydedildi. Ayrıca tüm olguların doktor tanılı alerjik hastalıkları olup olmadığı araştırıldı.

Olguların alerjik hastalıkla ilişkili semptomları Türkçeye çevrilmiş olan "ISAAC: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood" soru anketi kullanılarak sorgulandı (14). Anket ile alerjik hastalıkla ilişkili semptomların yanında ailede atopi ve alerjik hastalıkların varlığı, anne sütü alımı ve süresi, evde hayvan besleme ve sigara içilmesi gibi bilgiler de edinildi. Anketler çocukların kendileri ve/veya ebeveynleri tarafından dolduruldu.

Semptomların anketle sorgulanması dışında ayrıca çalışmaya alınan tüm olgular, doktor tarafından astım, alerjik rinit, atopik dermatit veya besin alerjisi tanısı alıp almadıkları, bu tanımlarla düzenli ilaç kullanıp kullanmadıkları açısından hastane kayıtlarından ya da olgulara telefonla ulaşılarak sorgulanarak kaydedildi.

BTT ve kontrol grubunun tam kan sayımlarında mutlak eozinofil ve trombosit sonuçları değerlendirildi.

Fakültemiz etik kurulundan 03/03/2017 tarih ve 04/V sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan olgulardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS17.0 (SPSS. Inc. Chicago, IL, ABD) bilgisayar programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak, kesikli değişkenler frekans ve yüzde olarak verildi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 5 ila 17 arasında değişen toplam 171 olgu dahil edildi. Bunlardan 85'i BTT, 86'sı kronik hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki olgulardan oluşmaktaydı. BTT olan 85 olgunun yaş ortalaması  $13 \pm 4.3$  yıl olup, kontrol grubundaki 86 olgunun yaş ortalaması  $13.5 \pm 3.6$  yıldır. Tablo 1'de olguların diğer sosyodemografik özellikleri belirtilmiştir.

Alerjiye zemin hazırlayacak yaşam şartları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. BTT'li gruptaki olguların %33'ü, kontrol grubundaki olguların %48'i ev içinde sigara içildiğini belirtti ( $p=0.062$ ). Evcil hayvan (kedi, köpek) besleme oranı BTT'li gruptaki olgularda %20, kontrol grubundaki olgularda %29 ( $p=0.21$ ), yaşanan evde nem, küf, rutubet bulunma oranı ise BTT'li grupta %21, kontrol grubunda %22 olarak belirtilmiştir ( $p=0.85$ ).

Tüm çalışma grubunun %43'ü ( $n:74$ ) kırsal alanda, %57'si ( $n:97$ ) ise şehirleşmiş bölgelerde yaşamaktaydı. BTT olup olmadığından bağımsız olarak tüm olguların yaşadıkları yere göre alerjik hastalıklarının olup olmadığı karşılaştırıldığında şehir ve ilçe merkezlerinde yaşayanların %29'unda alerjik hastalık varken kırsal alanda yaşayanlarda bu oran (%20) daha düşük idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.218$ ).

Ailede alerjik hastalık bulunması durumunun olguların kendisinde alerjik hastalık sıklığına etkisi olup olmadığı araştırıldığında; ailesinde alerji olanların ( $n:97$ ) %28'inin ( $n:27$ ) kendisinde de alerjik tanı varken, ailesinde alerji olmayanların ( $n:74$ ) %21'inde ( $n:15$ ) alerjik tanı mevcuttu. Ailede alerjik hastalık bulunan olguların kendisinde de alerjik hastalık olma sıklığı daha fazla olsa da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.379$ ).

### ISAAC Anket Sonuçlarının Değerlendirilmesi

ISAAC anket sonucuna göre yaşam boyu hışıltı sıklığı BTT'de %28.2, kontrol grubunda %18.6; yaşam boyu rinit sıklığı

BTT'de %30.6, kontrol grubunda %23.3; yaşam boyu kaşıntılı tekrarlayıcı döküntü sıklığı BTT'de %9.5, kontrol grubunda %10.5; yaşam boyu besin alerjisi sıklığı BTT'de %2.4, kontrol grubunda %8.1 olarak bulunmuştur (Tablo I, Şekil 1).

Ailede atopik hastalık öyküsü olup olmadığı açısından yapılan değerlendirmede BTT'li 31 olgunun ailesinde astım, 29 olgununinde alerjik rinit, 15 olgununinde ise egzama bulunurken; kontrol grubundan 25 olgunun ailesinde astım, 29 olgunun ailesinde alerjik rinit, 20 olgunun ailesinde egzama öyküsü mevcuttu (Tablo I).

Doktor tanıli alerjik hastalıkların değerlendirilmesinde BTT grubunda 13 (%15.3) olguda astım, 16 (%18.8) olguda alerjik rinit, 3 (%3.5) olguda ise atopik dermatit olduğu tespit edilmiştir. Doktor tanıli besin alerjisi BTT grubunda tespit edilmemiştir. Bu hastalıkların kontrol grubundaki dağılımı ise sırasıyla 6 (%7), 15 (%17.4), 3 (%3.5) ve 2 (%2.3)'dü (Şekil 2). BTT grubunda astım ve alerjik rinit, kontrol grubunda ise besin alerjisi tanısı daha fazla olsa da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

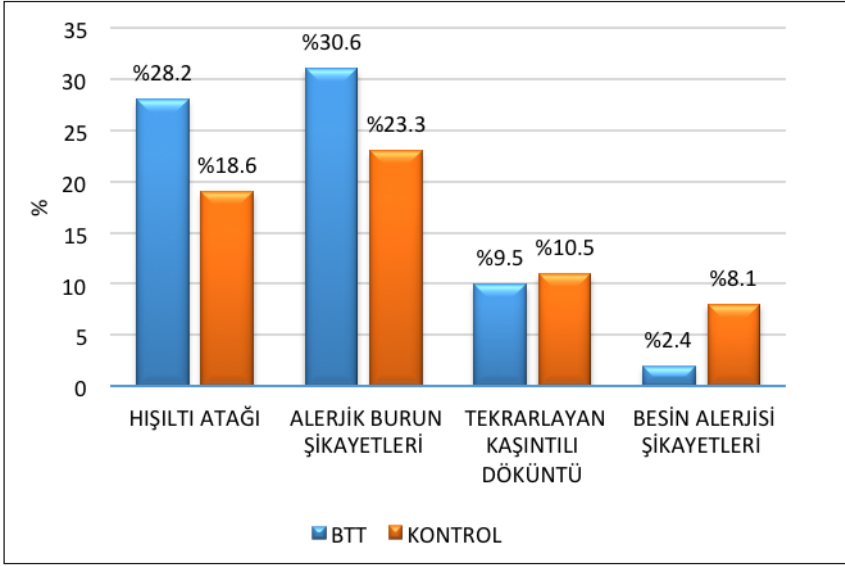
### Laboratuvar

BTT ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında BTT grubunun mutlak eozinofil (BTT:177±98/mm<sup>3</sup>, Kontrol:130±77/mm<sup>3</sup>,  $p=0.02$ ) ve trombosit sayıları (BTT:362.000±110.000/mm<sup>3</sup>, Kontrol:294.000±74.000/mm<sup>3</sup>,  $p=0.01$ ) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

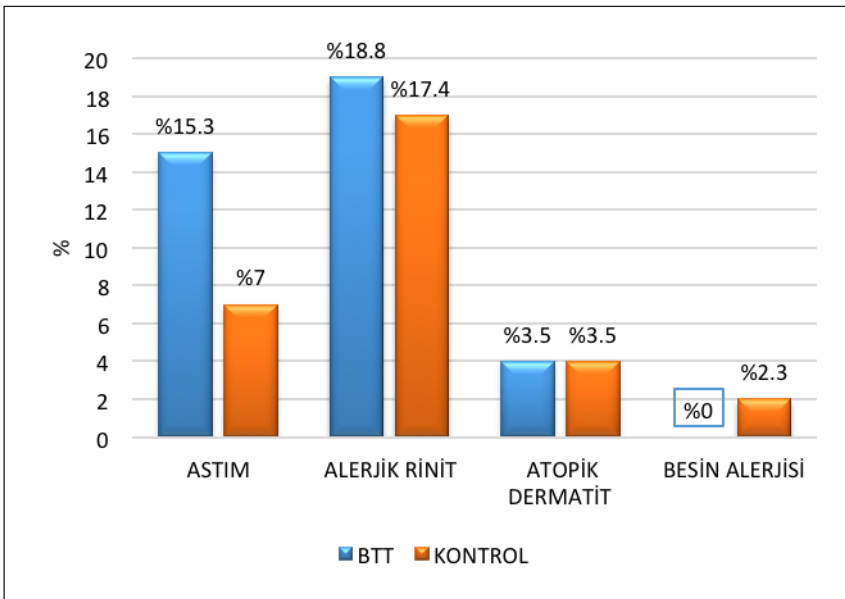
**Tablo I:** Çalışma grubunun epidemiyolojik özellikleri, olguların ve aile bireylerinin alerjik hastalık sıklığı.

	Beta Talasemi Taşıyıcılığı n:85 n(%)	Kontrol n:86 n(%)	p
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	39 (46)	46 (54)	0.2
Erkek	46 (54)	40 (46)	
<b>İkamet edilen yer</b>			
Köy	32 (38)	42 (49)	0.12
İlçe	18 (21)	11 (13)	
Şehir	35 (41)	33 (38)	
<b>Yaşam boyu hışıltı şikayeti</b>	24 (28.2)	16 (18.6)	0.152
<b>Doktor tanıli astım</b>	13 (15.3)	6 (7)	0.094
<b>Yaşam boyu bahar nezlesi şikayeti</b>	26 (30.6)	20 (23.3)	0.305
<b>Doktor tanıli alerjik rinit</b>	16 (18.8)	15 (17.4)	0.845
<b>Yaşam boyu kaşıntılı döküntü şikayeti</b>	8 (9.5)	9 (10.5)	1
<b>Doktor tanıli atopik dermatit</b>	3 (3.5)	3 (3.5)	1
<b>Yaşam boyu besin alerjisi</b>	2 (2.4)	7 (8.1)	0.168
<b>Doktor tanıli besin alerjisi</b>	0	2	*
<b>Ailesinde astım</b>	31 (36.5)	25 (29)	0.33
<b>Ailesinde alerjik rinit</b>	29 (34)	29 (34)	1
<b>Ailesinde egzama</b>	15 (18)	20 (23)	0.449

\*Doktor tanıli besin alerjisi tanısı konan olgu sayısı az olduğu için istatistik işlemlerinde göz ardı edilmiştir.



Şekil 1: Çalışma grubunda yaşam boyu alerjik şikayetler.



Şekil 2: Çalışma grubunda doktor tanıli alerjik hastalıklar.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda BTT tanıli çocukluk yaş grubundaki bireylerde alerjik hastalık sıklığının BTT olmayan çocuklara kıyasla artış artmadığı araştırılmıştır. Literatürde BTT'li olgularda bazı otoimmün hastalıkların sıklığının arttığı gösterilmiş ise de, sadece bir çalışmada astımın sıklığı araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da BTT'li çocuklarda tekrarlayan hisilti ve burun akıntısı gibi alerjik hastalıkları düşündürecek semptomlar ile doktor tanıli astım ve alerjik rinit sıklığının BTT olmayan çocuklara oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır.

Alerjik hastalıklar, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel hastalıklardır. IgE aracılı atopi ve alerjik hastalıkların sıklığı gelişmiş ülkelerde daha fazladır (15).

Yine gelişmekte olan ülkelerde de kentleşme ve/veya göreceli zenginlik ile alerjik hastalık görülme sıklığı artış göstermektedir. Çevresel faktörlerin yanında genetik faktörler de alerjik hastalıkların gelişiminde etkilidir (16). Bir çocuğun herhangi bir şeye alerjisinin olma olasılığı ailedeki alerjik birey sayısına paralel olarak artış göstermektedir. Literatürle uyumlu olarak çalışma kohortumuzda da kentsel alanlarda yaşayanlarda ve ailesinde alerjik hastalık bulunanlarda ISAAC anketi ile alerjik hastalık olma sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Literatürde BTT ile alerjik hastalıkların ilişkisini araştıran çalışma erişkin hastalarda yapılmış olup beş yıllık süreçte alerji polikliniğine başvuran olgulardan 66'sında hemoglobinopati olduğu (61'i beta talasemi taşıyıcısı, 2'si beta delta talasemi, 2'si orak hücreli anemi, 1'i hemoglobin C) saptanmıştır. Bu olgulardan 57'sinin solunumsal alerjisinin (%75'inde astım, %25'inde alerjik rinit) olduğu tespit edilmiştir. Hemoglobinopatisi olmayan grupla

(n:491) karşılaştırıldığında (%57'sinde astım, %43'ünde alerjik rinit) özellikle astım prevalansının BTT olanlarda ve orak hücreli anemi hastalarında anlamlı derecede fazla olduğu bulunmuştur. Bu nedenle hafif anemisi ve mikrositozu olan astım hastalarının mutlaka hemoglobinopatiler açısından değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (12).

BTT'de astım sıklığındaki olası artışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Vücutta büyük oranda beta globin zincirlerinden salınan ve görevi nötrofillerin migrasyonu ve inflamasyonun baskılanması olan hemorfinin BTT'de sentezinin azaldığı ve bu nedenle inflamasyonun artarak alerjik ve otoimmün hastalıklara yatkınlığın arttığı ileri sürülmüştür (13). Artan inflamasyon sonucu bronş duvarında oluşan hasarın bronşların aşırı duyarlanmasına, bronş düz kaslarının kasılmasına ve bronşların daralması sonucu hava yolu hiperaktivitesine yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Bir diğer ileri sürülen mekanizma ise BTT'de kapiller yatakta dolaşan eritrositlerde meydana gelen yapısal değişikliğin eritrosit rijiditesini arttırarak bronşial sirkülasyonu bozması ve hava yolu hiperaktivitesine yol açmasıdır (12).

Çalışmamızda da BTT grubunda astım ve alerjik rinit kontrol grubuna göre daha sık gözlenmiştir. Ancak bu düzey istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine bu fazlalığı destekler şekilde mutlak eozinofil sayısı BTT grubunda daha yüksek tespit edilmiştir. Her ne kadar BTT'de mutlak eozinofil sayısı sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunsun da her iki grupta da belirgin eozinofili olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı alerjik hastalıkların teşhisinin doğrulanması için olgularda total IgE değeri ve deri prik testi gibi tetkiklerin yapılmamış olmasıdır. Ayrıca anketlerin farklı zamanlarda yapılması mevsim değişikliğine bağlı alerjik hastalık semptom sıklığını etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda BTT olan çocuklarda tekrarlayan hışıltı ve burun akıntısı gibi alerjik hastalıkları düşündürecek semptomlar ve doktor tanılı astım ve alerjik rinit sıklığının BTT olmayan çocuklara oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı ölçüde olmayan bu artışı netleştirebilmek için daha fazla ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Canatan D, Kose MR, Ustundağ M, Haznedaroglu D, Ozbaş S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet* 2006;9:124-6.
2. Topal Y, Topal H, Ceyhan MN, Azik FM, Capanoğlu M, Kocabas CN. The prevalence of hemoglobinopathies in young adolescents in the province of Muğla in Turkey: Results of a Screening Program. *Hemoglobin* 2015;39:247-50.
3. Castellino G, Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F.  $\beta$  thalassaemic trait and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 653-4.
4. Castellino G, Govoni M, Trotta F. Rheumatoid arthritis in  $\beta$ -thalassemia trait. *Rheumatology* 2000;39:1286-7.
5. Caporali R, Bugatti S, Rossi S, Cavagna L, Bogliolo L, Montecucco C. Rheumatoid arthritis in  $\beta$ -thalassaemic trait: Clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004;71:117-20.
6. Pamuk GE, Pamuk ON, Set T, Harmandar O, Yesil N. An increased prevalence of fibromyalgia in iron deficiency anemia and thalassemia minor and associated factors. *Clin Rheumatol* 2008;27:1103-8.
7. Gomez Rodriguez N, Sanchez Burson JM, Atanes Sandoval A, Grana Gil J, de Toro Santos J, Galdo Fernandez F. Osteoporosis as the first manifestation of minor  $\beta$ -thalassemia. *An Med Interna* 1992;9:287-90.
8. Cetin T, Oktenli C, Ozgurtas T, Yenicesu M, Sanisoglu SY, Oguz Y, et al. Renal tubular dysfunction in  $\beta$ -thalassemia minor. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1164-8.
9. Keskek SO, Kirim S, Turhan A, Turhan FG. Depression in subjects with beta-thalassemia minor. *Ann Hematol* 2013;92:1611-5.
10. Bozdar M, Ahmed S, Anwar J. Relative protection from ischaemic heart disease in beta-thalassaemia carriers. *J Coll Physicians Surg Pakistan* 2010;20:653-6.
11. Karimi M, Borhani Haghighi A, Raisi H, Giti R, Namazee MR. Is beta-thalassemia trait a protective factor against ischemic cerebrovascular accidents? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:79-81.
12. Palma Carlos AG, Palma Carlos ML, Costa AC. "Minor" hemoglobinopathies: A risk factor for asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37:177-82.
13. Altinoz M, Gedikoglu G, Deniz G.  $\beta$ -Thalassemia trait association with autoimmune diseases:  $\beta$ -globin locus proximity to the immunity genes role of hemorphins? *Immunopharmacology Immunotoxicology* 2012;34:181-90.
14. Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
15. Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: Clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:9-32.
16. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997;27:240-5.



# Epilepsili Çocuklarda Antiepileptik İlaçların Tam Kan Sayımı Üzerine Etkileri

## The Effects of Antiepileptic Drugs on Complete Blood Cell Counts in Children with Epilepsy

Sevim ŞAHİN<sup>1</sup>, Tülay KAMAŞAK<sup>1</sup>, Elif ACAR ARSLAN<sup>1</sup>, Betül Diler DURGUT<sup>2</sup>, Ali CANSU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye  
<sup>2</sup>Giresun Üniversitesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Giresun, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Antiepileptik ilaçların kan hücreleri üzerine etkilerinin bilinmesi, uzun süreli kullanımları nedeniyle hastaların izleminde önemlidir. Bu etkiler, epilepsili çocuklarda yeterince değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda; valproat, levitirasetam ve karbamazepin tedavisi alan epilepsili çocukların tam kan sayımı üzerine, tedavinin etkileri incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çocuk Nörolojisi polikliniğine ardışık olarak başvuran, idiopatik epilepsi nedeniyle tekli antiepileptik ilaç kullanan hastalar, geriye dönük olarak incelendi. Tedavi öncesi, tedaviden sonraki 2-6 ay ve 9-16 aydaki tam kan sayımı verileri olan 80 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tedavi başlangıcındaki yaşları dikkate alındı. Hemoglobin, hematokrit, eritrosit, trombosit, lökosit sayıları, lökosit alt tip (lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil) oranları, eritrosit ve trombositlerin ortalama hacmi ve dağılım genişliği kaydedildi.

**Bulgular:** Levitirasetam (25 hasta) ve karbamazepin (20 hasta) grubundaki hastaların, tedaviden 2-6 ay ve 9-16 ay sonrası değerleri ile tedavi öncesi değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Valproat (35 hasta) grubunda ise ilk 6 ayda, ortalama eritrosit hacmi ve monosit yüzdesinde artış, trombosit sayısında azalma saptandı (sırasıyla,  $p=0.015$ ,  $p=0.001$  ve  $p=0.005$ ). Tedavinin 9-16 aylık döneminde, ek olarak, lenfosit oranında artış, nötrofil ve eozinofil oranında azalma vardı (sırasıyla,  $p=0.016$ ,  $p=0.014$  ve  $p=0.01$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, valproat tedavisinin, lenfomonositer hücre oranı ve ortalama eritrosit hacminde artışa; trombosit sayısı, nötrofil ve eozinofil oranında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Valproat tedavisiyle ortaya çıkan bu etkiler, histon deasetilaz inhibitörü olmasıyla ilişkili görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antiepileptik ilaçlar, Çocuk, Eritrosit, Lökosit, Trombosit, Valproat

### ABSTRACT

**Objective:** Since antiepileptic drug use is long-term, it may be important to know their effects on blood cell counts during the management of these patients. However, these effects have not been adequately evaluated in epileptic children. In our study, the effects of valproate, levetiracetam and carbamazepine on complete blood counts were assessed in children.

**Material and Methods:** Material and methods: Consecutive epilepsy patients under monotherapy were reviewed retrospectively. Eighty patients, whose data were available before the treatment and at 2-6 months and 9-16 months after treatment initiation were included in the study. The ages at the start of the treatment were taken into consideration. Hemoglobin, hematocrit, erythrocyte, platelet and leucocyte counts, leucocyte subset percentages and the mean volume and distribution width of the erythrocytes and thrombocytes were recorded.

**Results:** There were no statistically significant differences between the levels at pre-treatment and at 2-6 and 9-16 months after treatment initiation in the patients treated with levetiracetam ( $n=25$ ) and carbamazepine ( $n=20$ ). In the valproate group ( $n=35$ ), there was an increase in mean corpuscular volume and monocyte percentage, and a decrease in platelet counts, in the first six months ( $p=0.015$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.005$ , respectively). At 9-16 months, the lymphocyte percentage increased while the neutrophil and eosinophil percentages decreased ( $p=0.016$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.01$ , respectively) in this group.

**Conclusion:** In our study, valproate caused an increase in the percentage of lympho-monocytes and mean corpuscular volume, and a decrease in the platelet count, neutrophil and eosinophil percentages. These effects seem to be related to the fact that valproate is a histone deacetylase inhibitor.

**Key Words:** Antiepileptic drugs, Child, Erythrocyte, Leukocyte, Platelet, Valproate

## GİRİŞ

Çoğu antiepileptik ilaç (AEİ); hafif düzeyde trombositopeni, nötropeni ve anemiden kemik iliği yetmezliği gibi ciddi durumlara kadar değişen bir yelpazede hematolojik bozukluklara yol açabilmektedir (1) Karbamazepin (KBZ) ile agranulositöz ve aplastik anemi; KBZ, valproat (VPA) ve levetirasetam (LEV) ile trombositopeni, lökopeni gibi hematolojik yan etkiler bildirilmiştir (1). Ancak, AEİ kullanan hastalarda tam kan sayım değerleri, sadece VPA ve LEV kullanan hastaları içeren birkaç çalışmada değerlendirilmiştir (2–5). Ayrıca, bu ilaçların tam kan sayımı üzerine etkilerinin zaman içindeki değişimini değerlendiren bir çalışma bildirilmemiştir.

Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımı gerektiğinden, çocuk hastalarda hematolojik yan etkilerin izlemi önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada; epilepsili çocuklarda KBZ, VPA ve LEV tedavilerinin, tam kan sayımı üzerine ilk altı ay ve bir yıldaki etkileri incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta seçimi: Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çocuk Nörolojisi polikliniğine ardışık olarak başvurmuş olan, idiopatik epilepsi tanılılarıyla tekli AEİ olarak VPA, LEV ve KBZ kullanan hastalar, tedavi başlangıç tarihleri ve tam kan sayımı verileri açısından geriye dönük olarak incelendi. Tedavi öncesi (T0), tedaviden sonraki 2-6 ay (T1) ve 9-16 ay sonraki (T2) dönemde tam kan sayımı verileri bulunan, Ekim 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında AEİ tedavisi başlanmış olan 80 hasta çalışmaya alındı. İlk 6 ay ya da 9-16 ay sonrası tam kan sayımı verilerinden biri eksik olan VPA grubundan dokuz, LEV grubundan on, KBZ grubundan dokuz hasta çalışmaya alınmakla birlikte, sadece tedavi öncesi ve sonrasına ait iki verinin karşılaştırması yapıldı. Epilepsi dışında ek sistemik hastalığı ve başka ilaç kullanımı olan hastalar ile yangı sırasında istenen incelemeler dışlandı.

Hastaların, tedavi başlangıç dönemindeki yaşları dikkate alındı. Eritrosit, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), lökosit sayısı, lökosit alt tip (lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil) oranları, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) değerleri kaydedildi. Ayrıca hastalarda, lenfosit/nötrofil ve nötrofil/monosit oranları hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede, her ilaç grubundaki tedavi öncesi veriler, T1 ve T2 verileri ile karşılaştırıldı. Ayrıca, T1 ve T2 verileri arasında da istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Her veri için dağılımın normal olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler 'Paired T' testi, normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

İlaç gruplarının birbiriyle karşılaştırılmasında yaş ve cinsiyet de dikkate alındı. İlaç gruplarındaki normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi, 'post-hoc' analizde, verilerin uygunluğuna göre, Tukey veya Tamhane testleri kullanıldı. İlaç gruplarındaki normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastaların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılmasında Fisher doğrulama testi ve Pearson ki-kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi,  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Hastaların genel özellikleri: Valproat grubunda 35 (21 erkek, 14 kız), LEV grubunda 25 (11 erkek, 14 kız), KBZ grubunda 20 (7 erkek, 13 kız) hasta vardı (Tablo I). Valproat grubundaki hastalar, cinsiyet dağılımı açısından diğer gruplardan anlamlı istatistiksel fark göstermedi ( $p > 0.05$ , Fisher ve Pearson ki-kare testleri).

İlaç grupları, yaş ve tedavi öncesi tam kan sayım verileri açısından istatistiksel olarak farklı değildi ( $p > 0.05$ ). Hastaların tedavi öncesindeki ortalama değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tedavi sonrası ilk altı aydaki değişiklikler: Levetirasetam ve KBZ kullanan hastaların değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo I:** Hastaların genel özellikleri ve tedavi öncesi verileri.

Değişken	Değer (ortalama±SS)
<b>Hasta sayısı (n)</b>	
<b>VPA</b>	35
<b>LEV</b>	25
<b>KBZ</b>	20
<b>Lökosit (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	8.1±2.6
<b>Lenfosit (%)</b>	36.7±11.7
<b>PNL (%)</b>	52.2±13.7
<b>Monosit (%)</b>	7.9±2.7
<b>Eozinofil (%)</b>	2.7±2.2
<b>Lenfosit/PNL</b>	0.8±0.5
<b>PNL/monosit (ort±OSH)</b>	8.6±1
<b>Eritrosit (x10<sup>6</sup>/µL)</b>	4.6±0.3
<b>Hb (g/dL)</b>	12.6±1
<b>Hct (%)</b>	37.2±2.6
<b>MCV (fL)</b>	81.2±4.2
<b>RDW (%)</b>	13.1±1
<b>Trombosit</b>	310±65
<b>MPV (fL)</b>	8.4±1.4
<b>PDW (fL)</b>	14.3±3

**Hb:** Hemoglobin, **Hct:** Hematokrit, **KBZ:** Karbamazepin, **LEV:** Levetirasetam, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **OKZ:** Okskarbazepin, **OSH:** Ortalamanın standart hatası, **PNL:** Polimorf nüveli lökosit (nötrofil), **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği, **SS:** Standart sapma, **VPA:** Valproat.

Valproat kullanan hastaların MCV, RDW ve PDW değerinde artış saptandı (sırasıyla,  $p=0.015$ ,  $p=0.009$  ve  $p=0.027$ , Tablo II). Trombosit sayısında ise azalma mevcuttu ( $p=0.005$ ). Monosit oranında artış, buna bağlı olarak nötrofil / monosit oranında azalma vardı (sırasıyla,  $p=0.001$  ve  $p=0.004$ ) (Tablo II).

Tedavi sonrası ilk altı aydaki verilere göre ilaç gruplarının karşılaştırması:

Karbamazepin kullanan hastaların RDW değeri, VPA ve LEV kullanan hastalarınkinden daha düşüktü (sırasıyla,  $p=0.012$  ve  $p=0.003$ , Tablo III).

Trombosit sayısı, ilaç grupları arasında istatistiksel olarak farklıydı ( $p=0.009$ , Tablo III). Valproat kullananlarda, KBZ kullananlara göre trombosit sayısı daha düşüktü ( $p=0.011$ ).

Nötrofil/monosit oranı, ilaç grupları arasında farklıydı ( $p=0.005$ , Tablo III). Valproat kullanan hastalarda, hem LEV hem de KBZ kullanan hastalara göre azalmıştı (sırasıyla,  $p=0.006$  ve  $p=0.009$ ). Ayrıca VPA grubundaki monosit oranı daha yüksekti ( $p=0.046$ , Tablo III).

Tedaviden bir yıl sonraki değişiklikler: Levetirasetam ve KBZ kullanan hastalarda, başlangıç değerlerine göre anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo II:** Valproat kullanan hastalarda, tedavi öncesi, tedaviden 2-6 ay ve 9-16 ay sonrasındaki tam kan sayımı değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Veri (ortalama±SS veya %)	Tedavi öncesi (TÖ)	Tedavi sonrası 2-6 ayda (T1)	Tedavi sonrası 9-16 ayda (T2)	p1 (TÖ-T1)	p2 (TÖ-T2)	p3 (T1-T2)
Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	8.4±2.9	7.7±1.9	7.5±1.4	>0.05	>0.05	>0.05*
Lenfosit (%)	38.2±12.4	42.4±9.9	44.7±8.1	>0.05	0.016*	0.041
PNL (%)	50.2±14.5	44.7±11.2	43.1±8.2	>0.05*	0.014*	>0.05*
Monosit (%)	8.1±2.9	9.8±3.4	9.6±2.5	0.001	0.000	>0.05
Eozinofil (%)	2.95±2.4	2.5±2	2 ±1.6	>0.05	0.01	>0.05
Lenfosit/PNL	0.88±0.6	1.1±0.5	1.1±0.4	>0.05*	>0.05*	>0.05*
PNL/monosit (ort.±OSH)	9.2±2.3	5.3±0.5	4.7±0.2	0.004	0.001	>0.05
Trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	302±72	266±58.2	271.5±68.6	0.005*	0.01*	>0.05*
Hct (%)	36.9±2.9	36.4±4	37.4±3.1	>0.05*	>0.05*	0.042*
MCV (fL)	81.2±5.2	82.4±5.1	84 ±4.9	0.015*	0.000	0.021
RDW (%)	13.2±1.2	13.7±1.7	13.1±1.2	0.009	>0.05	0.036
PDW (fL)	14.2±3	14.7±2.67	14.4±2.7	0.027	>0.05	>0.05

\* Paired T testi kullanılmıştır. Diğer istatistiksel karşılaştırmalarda Wilcoxon testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık gösteren değerler, koyu olarak işaretlidir. **Hct:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **OSH:** Ortalamanın standart hatası, **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **PNL:** Polimorf nüveli lökosit (nötrofil), **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği, **SS:** Standart sapma, **T1:** Tedaviden 2-6 ay sonraki değerler, **T2:** Tedaviden 9-16 ay sonraki değerler, **TÖ:** Tedavi öncesindeki değerler.

**Tablo III:** Tüm antiepileptik ilaç gruplarının, tedaviden sonraki 2-6 ay ve 9-16 aydaki değerler açısından istatistiksel karşılaştırması.

Veri (ortalama±SS veya %)	VPA		LEV		KBZ		p1 (T1)	p2 (T2)
	T1	T2	T1	T2	T1	T2		
Yaş	8.3±3.4	-	8.6±3.6	-	8.4±2.6	-	>0.05	-
E/K oranı	1.5	-	0.79	-	0.54	-	-	-
Lenfosit (%)	42.4±9.9	44.7±8.1	38±8.1	37.3±10.4	37.9±10	37.6±8.6	>0.05	0.007*
PNL (%)	44.7±11.2	43.1±8.2	50.3±9.2	50.8±12	49.9±11	51±11	>0.05	0.011*
Monosit (%)	9.7±3.4	9.6±2.5	8.3±2.8	8.4±2.6	8.2±2.4	7.8±1.2	0.046	0.035
Lenfosit/ PNL	1±0.5	1.1±0.4	0.8±0.3	0.8±0.4	0.8±0.4	0.8±0.4	>0.05*	0.026*
PNL/monosit	5.3±2.9	4.7±1.3	6.6±2.4	6.3±3	6.6±2.1	6.7±2.2	0.005	0.007*
Trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	266±58	272±69	295±96	301±65	337±68	346±90	0.009*	0.008*
MCV (fL)	82.4±5.1	84±4.9	81.1±3.7	80.7±5.2	82.8±3.5	83.3±3.8	>0.05*	0.008
RDW (%)	13.6±1.7	13.1±1.2	13.7±1	13.9±1.8	13±0.9	12.7±0.8	0.009	0.014

\*ANOVA testi kullanılmıştır. Diğer istatistiksel karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık gösteren değerler, koyu olarak işaretlidir.

**E:** Erkek, **K:** Kız, **KBZ:** Karbamazepin, **LEV:** Levetirasetam, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **OKZ:** Okskarbazepin, **PNL:** Polimorf nüveli lökosit (nötrofil), **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği, **SS:** Standart sapma, **T1:** Tedaviden 2-6 ay sonraki değerler, **T2:** Tedaviden 9-16 ay sonraki değerler, **VPA:** Valproat.

Valproat grubunun MCV değerinde artış, trombosit sayısında azalma vardı (sırasıyla,  $p=0.000$  ve  $p=0.01$ , Tablo II). Lökosit sayısı azalmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.058$ ). Buna karşın, lökosit alt tiplerinin oranlarında anlamlı değişiklikler saptandı. Nötrofil ve eozinofil oranında azalma vardı (sırasıyla,  $p=0.014$  ve  $p=0.01$ ). Lenfosit ve monosit oranı ise artmıştı (sırasıyla,  $p=0.016$  ve  $p=0.000$ ). Bunlarla bağlantılı olarak nötrofil/monosit oranında anlamlı azalma olurken, lenfosit/nötrofil oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla,  $p=0.001$  ve  $p=0.064$ ) (Tablo II). Valproat kullanan hastaların tedavi sonrasındaki lökosit alt tipleri oranındaki değişim, Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedaviden bir yıl sonraki verilere göre ilaç gruplarının karşılaştırması: İlaç gruplarındaki MCV değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0.008$ , Tablo III). Valproat kullanan hastalarda, LEV kullananlara göre daha yüksek saptandı ( $p=0.002$ ).

Ayrıca RDW değeri, ilaç grupları arasında istatistiksel fark gösterdi ( $p=0.014$ , Tablo III). Karbamazepin kullanan hastalardaki RDW değeri, LEV kullananlara göre anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.005$ ).

İlaç gruplarındaki trombosit sayılarında istatistiksel olarak fark vardı ( $p=0.008$ , Tablo III). Valproat kullanan hastalarda, KBZ kullananlara göre anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.01$ ).

İlaç gruplarının lökosit sayıları istatistiksel fark göstermemesine karşın; nötrofil, lenfosit ve monosit oranları anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla,  $p=0.011$ ,  $p=0.026$  ve  $p=0.035$ , Tablo III). Buna bağlı olarak, lenfosit/nötrofil ve nötrofil/monosit oranlarındaki fark da anlamlıydı ( $p=0.026$  ve  $p=0.007$ ). Ayrıca ilaç grupları ikili olarak karşılaştırıldı. VPA grubunda lenfosit oranı, LEV grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.027$ ). Valproat grubundaki monosit oranı, KBZ kullananlara göre daha yüksek bulundu ( $p=0.014$ ).

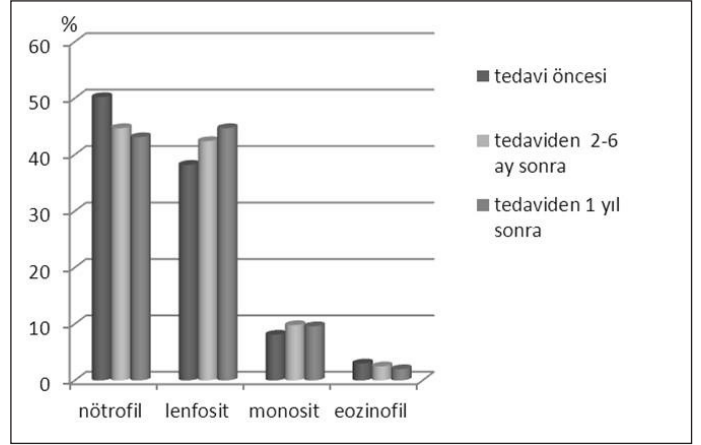
Tedaviden sonraki ilk altı ay ve bir yıl sonraki değişikliklerin karşılaştırması:

Levetirasetam ve KBZ kullanan hastalarda, anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Valproat kullanan hastaların bir yıl sonraki tam kan sayımı incelemelerinde, tedavinin 2-6 ayındaki değerlere göre hematokrit ve MCV düzeyinde artış, RDW düzeyinde ise azalma vardı (sırasıyla,  $p=0.042$ ,  $p=0.021$  ve  $p=0.036$ , Tablo II). Lenfosit oranı ise daha yüksekti ( $p=0.041$ , Tablo I ve Şekil I).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, VPA, LEV ve KBZ tedavilerinin, epilepsili çocukların tam kan sayımı üzerine yaklaşık ilk bir yıl içindeki etkilerini değerlendirdik. Sadece VPA'nın anlamlı değişikliklere neden olduğunu saptadık. İlaç gruplarının yaş, cinsiyet dağılımı ve tedavi öncesi tam kan sayımı verileri benzer olmasına rağmen, tedavi sonrasında VPA grubunun anlamlı farklar göstermesi, VPA'nın etkilerini desteklemektedir. Valproat tedavisi; lenfosit



**Şekil 1:** Valproat kullanan hastalarda, tedavi öncesi, tedaviden 2-6 ay ve 9-16 ay sonraki lökosit alt tipleri oranlarının karşılaştırması.

ve monosit oranlarında artışa, nötrofil ve eozinofil oranında ise azalmaya neden olmuştur.

Dizinde, VPA'nın lökosit alt tipleri üzerine etkisini değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır. Bartels ve ark. (2) tarafından, sonuçlarımıza benzer şekilde, VPA'nın mutlak nötrofil sayısını düşürdüğü, mutlak lenfosit sayısını ise artırdığı bildirilmiştir. Sonuçlarımızdan farklı olarak, monosit ve eozinofil oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak onların çalışmasında, çocuk ve erişkinler bir arada değerlendirilmiş; VPA kullanan hastaların tek kan sayımındaki veriler, fenitoin ve KBZ kullanan hastalarınkiyle karşılaştırılmıştır. On beş erişkin hastayı içeren bir başka çalışmada, üç ay süreli VPA tedavisi ile başlangıç değerlere göre lökosit, mutlak nötrofil sayısı ve nötrofil oranlarında ve bazı lenfosit alt tipleri (CD3+, CD4+) oranında azalma olduğu bildirilmiştir (3). Valproat, miyeloid hücrelerin granulosit/makrofaj seriyeye doğru farklılaşmasını engeller. Artan dozlarda nötrofil farklılaşmasını baskılar (6). Çalışmamızda, lökosit sayısında anlamlı azalma saptanmasa da, VPA'nın bu etkisinin izlendiği olgular bildirilmiştir (7). Lenfoblastik lenfomalı bir çocukta, tedaviye yanıtızsız aşırı yüksek lökosit değerlerinin VPA ile azaldığı belirtilmiştir (7). Valproat, lökopeni ve nötropeni içeren hematolojik yan etkilere neden olabilmekle birlikte; çalışmamızda lökopeni ve nötropeni gösteren hasta olmamıştır (2,8).

Çalışmamızda, VPA kullanımı ile trombosit sayısında anlamlı düşme saptandı. Ancak trombositopeni, VPA ve LEV gruplarındaki sadece birer hastada ortaya çıktı. Hastaların izlemlerinde bir kez ortaya çıkan trombositopeni (trombosit sayısı  $\leq 100 \times 109/L$ ), kendiliğinden düzelmeye göstermiş, AEI etkisiyle ilişkilendirilmemişti. Valproat kullanan hastalarda trombositopeni oranları %0-32 arasında değişmektedir (1,4,8). Bir başka çalışmada, VPA tedavisi alan çocuklarda, diğer AEI kullanan çocuklar ve kontrol grubuna göre trombosit sayısının düşük olduğu, olgunlaşmamış trombosit sayısının ise fark göstermediği bildirilmiştir (4). Valproata bağlı trombositopeninin nedeni açık değildir. Olası nedenler olarak kemik iliği trombosit üretiminde azalma veya artmış çevresel yıkım öne sürülmektedir (4,8). Trombositopeni



olasılığını artıran nedenler olarak yüksek serum VPA düzeyi (4), tedavi öncesi düşük trombosit sayısı ve kadın cinsiyet bildirilmiştir (13). Valproata bağlı trombositopenisi olan hastaların %82'sinde trombosit ile ilişkili immünglobulin düzeyinde artış bulunmuştur (9). Valproat ile hücre membran içeriğindeki yağ asitlerinin yapısal benzerlik göstermesi, immün trombosit yıkımının nedeni olarak öne sürülmüştür (8,9).

Çalışma sonuçlarımız, VPA'nın eritroid seri üzerine de etkiye bulunduğunu düşündürmektedir. Valproat kullanan hastalarımızın MCV değerinde, ilk altı ayda başlayan ve daha sonra da devam eden anlamlı artış izlendi. Buna karşın, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri anlamlı fark göstermedi. Bir başka çalışmada da, epilepsili çocukların MCV düzeyinde VPA'ya bağlı artış bildirilmiştir (10). Epilepsili kadınların MCV düzeylerindeki artışın, serum VPA düzeyleriyle paralellik gösterdiği belirtilmiştir (11). Valproatın eritroid seriye etkisine ilişkin sonuçlar birbirinden farklıdır. Valproatın, kültüre edilmiş hücrelerde eritrosit farklılaşmayı engellediği, ancak epileptik hastalarda eritrosit üretimini uyardığı bildirilmiştir (13). Valproata bağlı eritrosit üretiminin, dallı zincirli yağ asidi olmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (12,13).

Sonuçlarımız, VPA'nın, kemik iliği kaynaklı tüm hücreler üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. Bazı yazarlara göre VPA, multipotent hematopoetik öncü hücrelerin farklılaşmasını etkilemektedir (2). Valproatın, çeşitli hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline sahip olan kemik iliği mezenkimal bağ dokusu hücrelerinde, çeşitli besleyici faktörlerin salınımı ve hücrelerin göç etme yeteneklerinde artış sağladığı, ayrıca oksidatif hasara karşı hücre koruyucu etkileri artırdığı bildirilmiştir (14). Valproatın nöron koruyucu, antienflamatuvar ve aksonal yeniden düzenleyici etkileri vardır (15). Valproatın bu etkilerinde, histon deasetilaz inhibitörü olmasının rolüne dikkat çekilmektedir. Histon asetilasyonu; kromatin yapısı, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişimi ve gen ifadesini kontrol eden gerekli bir mekanizmadır (16,17). Histon asetilasyonu yapan enzimler, histon ve DNA ile etkileşime girerek kromatin yapısının daha açık ve transkripsiyona yatkın hali olan ökromatine dönüşümünü sağlarlar (18). Histon deasetilazlar ise kromatin yapısının sıkışmasını sağlayan enzimlerdir; böylece heterokromatin yapısının oluşumuna neden olurlar. Buna bağlı olarak, histon asetilasyonunun tersine gen transkripsiyonunda baskılanmaya neden olurlar (16–18). Düzensiz histon deasetilaz ifadesi; kanser, kronik enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Böylece histon deasetilaz inhibitörlerinin, hem tümör karşıtı hem de invitro ve invivo ortamlarda immünomodülatör etki gösterdikleri ortaya konmuştur (16,19). Valproat ayrıca, çeşitli hücre dizilerinde 'Notch' sinyalinin kuvvetli bir tetikleyicisidir. 'Notch' sinyal yolağı, embriyonik ve erişkin organlarda hücre çoğalma, farklılaşma ve kaderinin belirlenmesinde önemi olan, gelişimsel olarak korunmuş bir yolaktır (20).

Çalışmamızda, tüm ilaç grupları karşılaştırıldığında, KBZ kullanan hastaların RDW düzeyinin daha düşük, trombosit sayısının daha yüksek, monosit oranının da daha düşük olduğu görülmüştür.

Ancak KBZ kullanan hastalarda, tedavi öncesi verilere göre anlamlı fark saptanmaması nedeniyle, bu sonuçlar dikkate alınmamıştır. Dizinde, KBZ ile ilişkili hematolojik değişkenlerin değerlendirildiği bir başka çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, LEV'in tam kan sayımı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bir başka çalışmada, LEV başlanan 22 çocuğun tedaviden altı ay sonraki lenfosit sayısında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (5). Erişkin hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, üç ay süreli LEV tedavisi ile tam kan sayımı değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı, ancak CD4+ ve CD25+ lenfosit oranının azaldığı belirtilmiştir (3).

Çalışmamızın kısıtlayıcı noktalarından biri, geriye dönük değerlendirmeye dayanmasıdır. Bu nedenle yangı dönemindeki verilerin dışlanabilmesi için, aynı gün içinde yapılmış olan diğer laboratuvar incelemeleri ve klinik muayene kayıtları da gözden geçirilmiştir. Elde edilen sonuçları desteklemek amacıyla, ayrıca AEI grupları birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bir diğer kısıtlayıcı nokta ise, hastaların serum ilaç düzeylerinin dikkate alınmamış olmasıdır. Daha önceki bir çalışmada, serum VPA düzeyleri ile nötrofil ve lenfosit oranları arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (2).

Sonuç olarak çalışmamızda, KBZ ve LEV tedavilerinin yaklaşık bir yıllık süre içinde tam kan sayımı üzerine anlamlı etkide bulunmadığı, ancak VPA tedavisi ile kemik iliği kaynaklı tüm hücre dizilerinin farklı şekilde anlamlı olarak etkilendiği saptanmıştır. Valproatın trombosit sayısı üzerine etkisi, daha önceki çalışmalar göz önüne alındığında, periferde artmış immün yıkımla ilişkili görünmektedir. Eritrosit seri ve lökosit alt tipleri üzerine olan etkisinde ise histon deasetilaz inhibitörü olmasının rolü olması olasıdır. Valproatın histon deasetilaz inhibitörü olmasına bağlı nöron koruyucu ve antienflamatuvar özellikleri dikkate alınırsa, saptadığımız değişiklikleri yan etki olarak değil de, VPA'nın etki mekanizmasının ürünü olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır. Valproat başlanacak olan hastaların seçiminde, bu özelliklerinin göz önünde bulundurulması, hastalara yarar sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci* 2014;35:983–93.
2. Bartels M, van Solinge WW, den Breeijen HJ, Bierings MB, Coffey PJ, Egberts TCG. Valproic acid treatment is associated with altered leukocyte subset development. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:832–4.
3. Guenther S, Bauer S, Hagge M, Knake S, Olmes DG, Tackenberg B, et al. Chronic valproate or levetiracetam treatment does not influence cytokine levels in humans. *Seizure* 2014;23:666–9.
4. Kurahashi H, Takami A, Murotani K, Numoto S, Okumura A. Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction. *Int J Hematol* 2018;107:105–11.

5. Dinopoulos A, Attilakos A, Paschalidou M, sirouda M, Garoufi A, Moustaki M, et al. Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Res* 2014;108:820–3.
6. Bartels M, Geest CR, Bierings M, Buitenhuis M, Coffe PJ. Histone deacetylase inhibition modulates cell fate decisions during myeloid differentiation. *Haematologica* 2010;95:1052–60.
7. Kose D, Koksall Y. The activity of valproic Acid in the treatment of refractory hyperleukocytosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:583–5.
8. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: A prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008;49:438–45.
9. Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, Morris N, Kelton JC. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1982;57:681–4.
10. Hauser E, Seidl R, Freilinger M, Male C, Herkner K. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev* 1996;18:105–9.
11. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:282–5.
12. Chateauvieux S, Eifes S, Morceau F, Grigorakaki C, Schneckeburger M, Henry E, et al. Valproic acid perturbs hematopoietic homeostasis by inhibition of erythroid differentiation and activation of the myelomonocytic pathway. *Biochem Pharmacol* 2011;81:498–509.
13. Kieslich M, Schwabe D, Cinatl J Jr, Hernaiz Driever P. Increase of fetal hemoglobin synthesis indicating differentiation induction in children receiving valproic acid. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:15–22.
14. Cho GW, Kang BY, Kim K-S, Kim SH. Effects of valproic acid on the expression of trophic factors in human bone marrow mesenchymal stromal cells. *Neurosci Lett* 2012;526:100–5.
15. Zhang Z, Zhang ZY, Wu Y, Schluesener HJ. Valproic acid ameliorates inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis rats. *Neuroscience* 2012;221:140–50.
16. Arbez J, Lamarthée B, Gaugler B, Saas P. Histone deacetylase inhibitor valproic acid affects plasmacytoid dendritic cells phenotype and function. *Immunobiology* 2014;219:637–43.
17. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2009;31:27–36.
18. Heers H, Stanislaw J, Harrelson J, Lee MW. Valproic acid as an adjunctive therapeutic agent for the treatment of breast cancer. *Eur J Pharmacol* 2018;835:61–74.
19. Leoni F, Zaliani A, Bertolini G, Porro G, Pagani P, Pozzi P, et al. The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid exhibits antiinflammatory properties via suppression of cytokines. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:2995–3000.
20. Ji Y, Ke Y, Gao S. Intermittent activation of notch signaling promotes bone formation 2017;9:2933–44.

# Çocukluk Çağında Bruselloz: Tek Merkez Deneyimi

## Brucellosis in Childhood: A Single Center Experience

Saliha KANIK YÜKSEK, Belgin GÜLHAN

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



### ÖZ

**Amaç:** Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülen zoonotik bir hastalık olmasına rağmen bu hastalıkla ilgili çocuk vaka serileri oldukça azdır. Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen pediatrik bruselloz vakalarını değerlendirmek ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada 1 Ocak 2009 – 30 Eylül 2018 tarihleri arasında kliniğimizde bruselloz tanısı ile takip edilen 80 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmadaki 80 hastanın 58'si (%72.5) erkek, 22'si (%27.5) kız ve yaş ortalaması 11.35±3.92 (6 ay-17 yıl) yıldı. Köy/kırsal alanda yaşama %71.3, hayvancılıkla uğraş %18.8, pastörize edilmemiş süt/süt ürünleri tüketimi %82.5 ve ailede bruselloz öyküsü %30 vakada tespit edildi. Hastaların %65'i akut ve %35'i subakut brusellozdu. *Brucella spp.* üremesi kan kültüründe %17.5, kemik iliği kültüründe %6.3, beyin omurilik sıvısı kültüründe %2.5 oranında saptandı. Komplikasyonlar arasında en sık artrit (%26.3) daha az sıklıkta sakroileit (%3.8), nörobruselloz (%3.8) ve genitoüriner tutulum (%2.5) gözlemlendi. Bir hastada konjenital bruselloz, bir hastada bruselloz ilişkili Henoch-Schöenlein Purpurası ve iki hastada bruselloz ilişkili İmmun Trombositopenik Purpura tespit edildi. Vakaların %66.3'ü hospitalize edildi. Ortalama hastaneye yatış süresi 9.19±8.18 (3-52) gün idi. Tüm hastalar kombine rejim ile tedavi edildi. Tedavi ilişkili yan etki %8.8 oranında gözlemlendi. Üç hastada relaps görülürken mortalite saptanmadı.

**Sonuç:** Bruselloz ülkemizde bir halk sağlığı sorunu olarak ciddiyetini korumaya devam etmektedir. Enfeksiyon hayvancılıkla uğraşan yetişkinler arasında yaygın bir meslek hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, gıda kaynaklı bulaş riski nedeniyle çocuklar bu hastalık açısından risk altındadır.

**Anahtar Sözcükler:** Bruselloz, Çocuk, Komplikasyon

### ABSTRACT

**Objective:** Although brucellosis is an endemic zoonotic disease in our country, the number of children case series related to this disease is quite low. The aim of this study is to evaluate the cases of pediatric brucellosis in our clinic and to contribute to the literature.

**Material and Methods:** In this study, 80 pediatric patients with the diagnosis of brucellosis follow-up by our clinic between 1 January 2009-30 September 2018 were conducted retrospectively.

**Results:** Of the 80 patients, 58 (72.5%) were male, 22 (27.5%) were female and the mean age was 11.35±3.92 (6 months-17 years). Living in a rural area was 71.3%, animal husbandry was 18.8%, consumption of non-pasteurized milk/dairy products 82.5% and a family history of brucellosis was 30%. Of the patients, 65% were acute and 35% were subacute brucellosis. *Brucella spp.* in the blood culture was found as 17.5%, in bone marrow culture was 6.3%, and in cerebrospinal fluid culture was 2.5%. Among the complications, the most common was arthritis (26.3%), and less frequently sacroiliitis (3.8%), neurobrucellosis (3.8%) and genitourinary involvement (2.5%) were observed. Congenital brucellosis was detected in one patient, Henoch-Schöenlein Purpura associated with brucellosis in one patient and Immun Thrombocytopenic Purpura associated with brucellosis in two patients. 66.3% of the cases were hospitalized. The mean hospitalization stay was 9.19 ± 8.18 (3-52) days. All patients were treated with a combined regimen. The treatment-related side effect was 8.8%. Three patients had relapse, and no mortality was detected.

**Conclusion:** Brucellosis continues to be a serious public health problem in our country. Although infection is considered as a common occupational disease among adults engaged in animal husbandry, children are at risk for this disease due to the risk of foodborne transmission.

**Key Words:** Brucellosis, Child, Complication

## GİRİŞ

Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 100 ülkeden yılda yaklaşık 500 000 bruselloz vakası bildirilmektedir. Bu ülkeler arasında ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası ülkeleri çoğunluğu oluşturmaktadır (2). Enfeksiyon sığır, keçi, koyun, domuz gibi hayvanlarda daha sık olmakla birlikte tüm memelilerde görülebilmekte ve ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (1). Hastalık etkeni olan *Brucella* türleri küçük gram negatif koko-basillerdir. İnsanda sadece dört *Brucella* türü (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. canis*) hastalığa neden olurken hayvanlarda çok daha fazla tür hastalık etkeni olarak görülmektedir (3). Brusellozda insanlar rastlantısal konaktırlar ve hastalığı enfekte bir hayvanla doğrudan temas (kesik ve sıyrıklardan etkenin inokülasyonu) veya enfekte bir hayvanın ürünlerinin tüketimi (ağız) yoluyla edinirler (2). Ayrıca, etken kontamine aerosollerin inhalasyonu, konjunktivaya temasta veya nadiren de olsa anneden bebeğe transplasental ve anne sütü kaynaklı bulaşabilmektedir (2). Bruselloz hayvancılıkla uğraşan yetişkinler arasında yaygın bir meslek hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, gıda kaynaklı bulaş riski nedeniyle çocuklar bu hastalık açısından ciddi risk altındadır (4).

Bruselloz tüm organ ve sistemleri etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. İnsan brusellozu subklinik (asemptomatik) hastalık, akut veya subakut hastalık, lokalize hastalık, tekrarlayan enfeksiyon ve kronik hastalık şeklinde görülebilir. Ayrıca bulgular hafiften şiddetliye değişen ciddiyette olabilir (5). Klinik bulgulardaki değişkenliğe rağmen birçok hastada görülen klasik triad ateş, artrit/artralji ve hepatosplenomegalidir (6). Diğer ilişkili semptomlar arasında karın ağrısı, baş ağrısı, ishal, döküntü, gece terlemeleri, halsizlik/yorgunluk, kusma, öksürük ve farenjit yer almaktadır. Bazı hastalar odağı bilinmeyen ateş ile prezente olabilir. Çocuklarda bu semptomlara ek olarak yemeyi reddetme, kilo alamama ve büyüme geriliği görülebilmektedir. Artrit ve hepatosplenomegali dışında fizik muayenede genellikle bulgu saptanmaz. Ateş paterni oldukça değişken olabilmektedir. İnkübasyon süresi 1-4 hafta arasındadır (6,7).

Potansiyel maruziyet ile hastalığı düşündürülen semptom veya bulgu varlığında brusellozdan klinik şüphe duyulduğunda, tanı bakteriyolojik veya serolojik testlerle doğrulanmalıdır. Tanıda altın standart etkenin kan, kemik iliği, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya doku kültürlerinde üretilmesidir. Kültürde üretilmesi her zaman mümkün olmadığından tanıda sıklıkla serolojik testler kullanılmaktadır. Lam (Rose-Bengal) ve standart tüp (Wright) aglütinasyon (STA) testleri, mikroaglütinasyon testi, indirekt Coombs testi, indirekt floresan testi ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kullanılabilecek serolojik testlerdir (8,9). Bunlar arasında STA ve lam aglütinasyon testleri diğerlerine göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde STA testinde 1:160 ve üzerindeki titrer pozitif olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem *B. canis*'e

karşı antikorları tespit etmemektedir. Bu nedenle klinik şüphenin devam ettiği durumlarda tanı için farklı serolojik testlerin kullanılması önerilmektedir (9).

Ülkemizde endemik olarak görülen bu hastalıkla ilgili çocuk vaka serileri oldukça azdır. Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen pediatrik bruselloz vakalarını değerlendirmek ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

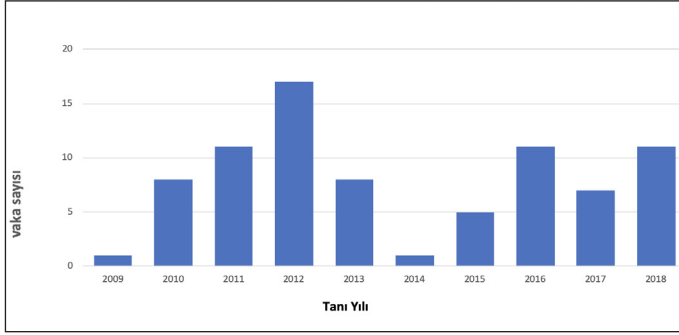
## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Ocak 2009 – 30 Eylül 2018 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından bruselloz tanısı ile takip edilen 80 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yaşadıkları şehir, başvurdukları tarih, bruselloz açısından risk faktörleri (pastörize edilmemiş süt/süt ürünlerinin tüketimi, kırsal alanda yaşama, hayvancılıkla uğraş), başvuru öncesi semptom süresi (0-2 ay: akut, 2-12 ay: subakut, >12 ay: kronik) (5), ailede benzer hastalık öyküsü olup olmadığı kaydedildi. Başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları, laboratuvar (tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, C-reaktif protein [CRP] ve eritrosit sedimentasyon hızı [ESH]) ve mikrobiyolojik tetkikleri değerlendirildi. Kan kültürleri otomatize BACTEC (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, MD) ile çalışıldı ve örnekler en az iki hafta bekletildi. Bruselloz tanısı pozitif kültür (kan, kemik iliği, BOS veya dokuda) ve/veya pozitif lam aglütinasyon/STA (>1:160) testi ile doğrulandı. Klinik şüpheye rağmen negatif sonucu olan hastalarda, farklı serolojik yöntemler (İndirekt Coombs testi, ELISA veya 2-merkaptetanol aglütinasyon testi) ile enfeksiyon araştırıldı. Klinik bulgulara göre yapılan radyolojik incelemeler kaydedildi. Hastaların aldıkları tedavi rejimleri ve süreleri, tedavi ilişkili yan etkiler, hastaların tedaviye uyumu ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Tutulan organ/sistemler ve relaps (tedavi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan yeni semptom / bulgu ile pozitif kan kültürü veya serolojik test) durumu incelendi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) istatistik programı kullanıldı. p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hastanın 58'si (%72.5) erkek, 22'si (%27.5) kız ve yaş ortalaması 11.35±3.92 (6 ay-17 yıl) yıldı. Hastaların yıllara göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Vakaların %37.6'sının (n=30) yaz, %26.3'ünün (n=21) ilkbahar, %21.3'ünün (n=17) sonbahar ve %15'inin (n=12) kış aylarında başvurduğu gözlemlendi. Kırk beş (%56.3) hasta Ankara merkez veya ilçelerinden başvurmuştu. Hastaların risk faktörleri incelendiğinde köy/kırsal alanda yaşama 57 (%71.3), hayvancılıkla uğraş 15 (%18.8), pastörize edilmemiş süt/süt ürünleri tüketimi 66 (%82.5) ve ailede bruselloz öyküsü 24 (%30) vakada tespit edildi. Başvuru öncesi semptom süresi 40.37±39.71 (2-180) gündü. Semptom





Şekil 1: Hastaların yıllara göre dağılımı

süresine göre hastaların %65'i (n=52) akut ve %35'i (n=28) subakut brusellozdu. Kronik bruselloz vakası takip edilmediği görüldü. En sık başvuru semptomları ateş %62.5 (n=50), eklem ağrısı %56.3 (n=45), halsizlik %41.3 (n=33), baş ağrısı %27.5 (n=22), gece terlemesi %25 (n=20), kilo kaybı %22.5 (n=18), eklem şişliği/kızarıklık %21.3 (n=17), karın ağrısı %20 (n=16), bulantı-kusma %15 (n=12), kas ağrısı %13.8 (n=11) ve iştahsızlık %13.8 (n=11) iken, nadiren rastlanılan semptomlar döküntü %7.5 (n=6), öksürük %2.5 (n=2), kolda uyuşma %2.5 (n=2), servikal lenfadenopati %1.3 (n=1), kanama %1.3 (n=1), göğüs ağrısı %1.3 (n=1), konjonktivit %1.3 (n=1), skrotal şişlik %1.3

Tablo I: Hastaların laboratuvar ve mikrobiyolojik tetkik inceleme sonuçları.

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma (en küçük-en büyük)
<b>Tam Kan Sayımı</b>	
Beyaz küre sayısı	7.26 ± 3.01 (0.5-16.2)
Hemoglobin	12.2 ± 1.67 (7.4-16.4)
Trombosit sayısı	263.18± 121.72 (2-637)
	<b>%n</b>
<b>Lökopeni</b>	21.3 (17)
<b>Anemi</b>	26.3 (21)
<b>Trombositopeni</b>	12.5 (10)
<b>Pansitopeni</b>	5 (4)
<b>CRP</b>	1.67 ± 2.19 (0.04-11.3)
<b>ESR</b>	23.7 ± 18.8 (1-93)
<b>Kan biyokimyası</b>	
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	38.8 (31)
Hipoalbuminemi (<3.5 gr/dL)	3.8 (3)
Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk	6.3 (5)
Elektrolit dengesizliği	11.3 (9)
Yüksek LDH	43.8 (35)
<b>Koagülasyon testlerinde bozukluk</b>	5 (4)
<b>Brucella spp. üremesi</b>	
Kan kültürü	17.5 (14)
Kemik iliği kültürü	6.3 (5)
BOS kültürü	2.5 (2)
<b>Pozitif saptanan serolojik tetkikler</b>	
Lam aglutinasyon (Rose-Bengal) testi	65 (52)
STA testi	92.6 (74)
≥1:160	11.3 (9)
≥1:320	32.5 (26)
≥1:640	13.8 (11)
≥1:1280	33.8 (27)
≥1:2560	1.3 (1)
İndirektCoombs testi	11.3 (9)
2-merkaptotanol aglutinasyon testi	2.5 (2)
ELISA	7.5 (6)
Prozon fenomeni	3.8 (3)

**SD:** Standart Sapma, **N:** Normal, **CRP:** C-reaktif protein, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **BOS:** Beyin omurilik sıvısı, **STA:** Standart tüp aglutinasyon, **ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay

**Tablo II:** Hastalara uygulanan tedavi rejimleri, tedavi süreleri, gözlenen yan etki ve tedavi uyumları

Uygulanan tedavi	% (n)	Relaps
<b>Osteoartiküler bruselloz</b>		
Doksisiklin + Rifampisin	23.8 (19)	5.3 (1)
Co-trimoxazole + Rifampisin	3.8 (3)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Gentamisin	3.8 (3)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Amikasin	1.3 (1)	-
Co-trimoxazole + Rifampisin + Gentamisin	1.3 (1)	-
<b>Nörobruselloz*</b>		
Doksisiklin + Rifampisin + Seftriakson	1.3 (1)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Seftriakson + Gentamisin	2.5 (2)	-
<b>Diğer hastalar</b>		
Doksisiklin + Rifampisin	46.3 (37)	2.7 (1)
Co-trimoxazole + Rifampisin	11.3 (9)	11.2 (1)
Doksisiklin + Rifampisin + Streptomisin	1.3 (1)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Amikasin	1.3 (1)	-
Co-trimoxazole + Rifampisin + Gentamisin	2.5 (2)	-
<b>Tedavi süresi</b>		
4 hafta	2.5 (2)	-
6 hafta	87.5 (70)	2.9 (2)
8 hafta	5 (4)	-
3 ay	1.3 (1)	100 (1)
6 ay	3.8 (3)	-
<b>Tedavi uyumsuzluğu</b>		
	5 (4)	-
<b>Yan etki</b>		
	8.8 (7)	-
<b>Yan etki şekli</b>		
	<b>n</b>	
Doksisiklin ile fotosensitivite	1	
Doksisiklin ile kusma	1	
Doksisiklin ile mukozit	1	
Rifampisin ile bulantı-kusma	1	
Streptomisin ile işitme kaybı	1	
Co-trimoxazole ile ilaç erüpsiyonu	1	
Seftriakson ile safra taşı	1	

\*Nörobruselloz tanısı iki hastada BOS kültüründe üreme bir hastada BOS'ta pozitif STA titre sonucu ile konuldu

(n=1) ve adet düzensizliği %1.3 (n=1)'di. Fizik muayenede artrit %30 (n=24), hepatomegali %16.3 (n=13), ateş %12.5 (n=10), splenomegali %10 (n=8), döküntü (makülopapüler veya peteşi/ ekimoz) %10 (n=8), servikal lenfadenopati %2.5 (n=2), skrotal şişlik %1.3 (n=1) ve pretibial ödem %1.3 (n=1) olarak saptandı. Otuz iki (%40) hastanın fizik muayenesi tamamen normaldi. Eklem tutulumları genellikle monoartiküler ve gezici tipte iken, en sık tutulan eklemler diz ve kalça eklemleriydi. Hastaların laboratuvar ve mikrobiyolojik tetkiklerinin inceleme sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir. STA testinde titre arttıkça hastaların kan kültürü üremeleri anlamlı şekilde (p=0.03) artarken, kemik iliği ve BOS kültür üremelerinde bu ilişki saptanmadı.

Hastaların klinik bulgularına göre yapılan radyolojik incelemelerde; 44 (%55) hastaya abdominal ultrasonografi, 12 (%15) hastaya kranial görüntüleme (magnetik rezonans görüntüleme [MRG] veya bilgisayarlı tomografi), 11 (%13.8) hastaya eklem yönelik görüntüleme (eklem ultrasonografisi veya MRG), 2 (%2.5) hastaya boyun ultrasonografisi ve 1 (%1.3) hastaya skrotal ultrasonografi yapılmıştı. Abdominal ultrasonografide en sık hepatosplenomegali %39 (n=31), reaktif intra-abdominal lenfadenopati %25.1 (n=20) ve pelvik/ intra-abdominal serbest sıvı %5.1 (n=4) saptanırken, 9 (%11.3) hastanın abdominal ultrasonografisi normaldi. Hastaların boyun ultrasonografilerinde büyümüş reaktif servikal lenfadenopatiler,

eklem ultrasonografilerinde ise sinovit ve artmış eklem sıvısı tespit edilirken scrotal ultrasonografi yapılan bir hastada epididimoorşit saptandı. Kranial MRG'de bir hastada bilateral frontoparietal ve periventriküler beyaz cevher yerleşimli multifokal milimetrik çok sayıda odaklar, bir hastada her iki lentiform nukleus seviyesinde beyaz cevher yerleşimli milimetrik çok sayıda perivasküler odaklar ve bir hastada sol parahipokampal alanda gyrus uncus seviyesinde asimetric sinyal artışları tespit edildi. Kranial görüntülemesinde patoloji tespit edilen bu üç vaka BOS inceleme sonuçlarına göre nörobruselloz tanısı aldı. Hastaların kalça MRG'lerinde saptanan en sık bulgular sakroileit, osteit ve myozitti. Adet düzensizliği ve kalça ağrısı ile başvuran bir hastanın kalça MRG'sinde sakroileite ek olarak uterus ve vajen duvarı boyunca yoğun kontrast tutulumu ve inflamasyon lehine kalınlaşma saptandı.

Hastaların bruselloz ilişkili komplikasyonları değerlendirildiğinde en sık artrit (%26.3, n=21) olduğu görülürken, daha az sıklıkta sakroileit (%3.8, n=3), nörobruselloz (%3.8, n=3) ve genitoüriner tutulum (%2.5, n=2) gözlemlendi. Bir hastada konjenital bruselloz, bir hastada bruselloz ilişkili Henoch-Schöenlein Purpurası (HSP) ve iki hastada bruselloz ilişkili İmmun Trombositopenik Purpura (ITP) tespit edildi. Hastalara uygulanan tedavi rejimleri, tedavi süreleri, gözlenen yan etki ve tedavi uyumları Tablo II'de özetlenmiştir. Tüm tedavi alan hastaların içinde 3 (%3.8) hastada relaps görüldü. Bu hastaların ikisinde relaps pastörize edilmemiş süt/süt ürünlerine maruziyetin devam etmesine bağlandı.

Vakaların %66.3'ü (n=53) hospitalize edilmişti. Ortalama hastaneye yatış süresi 9.19±8.18 (3-52) gün iken, hastaneye yatış nedenleri sırasıyla artrit ve yürüyememe (%21.3, n=17), tedavi düzenlenmesi/uyumsuzluğu/yan etki (%13.8, n=11), nörobruselloz düşündürülen semptom ve bulgu olması (%10, n=8), tetkik planlanması (%8.8, n=7), ciddi hematolojik tutulum (%8.8, n=7) ve bulantı-kusma veya karın ağrısı nedeniyle beslenememe (%3.8, n=3) şeklindeydi.

Hastaların semptom süresine göre sınıflaması (akut ve subakut bruselloz) ile hastaların yaş, cinsiyet, risk faktörleri, semptom, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve hastaneye yatış arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Uygulanan tedavi rejimi ile yan etki ve tedavi uyumsuzluğu arasında da ilişki tespit edilmedi.

## TARTIŞMA

Ülkemizde endemik olan bruselloz bölgesel farklılıklar gösterse de özellikle hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı Doğu ve Güneydoğu illerinde daha sıklıkla görülmektedir (5). Çeşitli çalışmalarda bildirilen seroprevalans oranları %1.3 ila %26.7 arasında değişmektedir (10). Türkiye'den yapılmış olan nadir çocukluk çağı brusellozu vaka serilerinde ortalama yaş 5-11 yıl arasında cinsiyet ise erkek lehine raporlanmıştır (11-13). Çalışmamızda elde edilen yaş ortalaması ve cinsiyet sonuçları literatürle uyumlu bulunmuştur. Bruselloz tüm mevsimlerde

görülebilir bir enfeksiyon olmakla birlikte özellikle hayvanların yavrulama dönemleri ve peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında insidansı artmaktadır (10). Çalışmamızda bu veri ile uyumlu olarak vakaların ilkbahar ve yaz aylarında daha sık başvurdukları görülmüştür. Hastalığın bilinen en önemli risk faktörü süt ve özellikle peynir gibi süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmesidir (1,2). Bunun dışında, hayvancılıkla uğraş ve kırsal alanda yaşam brusellozlu hayvanlarla temas riskini arttırdığından diğer önemli risk faktörleridir (3). Çalışmamızda pastörize edilmemiş süt ve ürünlerinin kullanımı %82.5 ve kırsal alanda yaşam %71.3 gibi yüksek oranlarda bulunmuş, hayvancılık ile uğraş göreceli olarak düşük saptanmıştır. Çocukluk çağı çalışmaları ile karşılaştırıldığında verilerin benzer olduğu söylenebilir (12,13). Yoldaş ve ark. (14) tarafından hastanemizden yapılan ve 2000-2010 yıllarını kapsayan retrospektif çalışmada pastörize edilmemiş hayvansal ürün kullanımı benzer oranda (%80.4) bulunmakla birlikte kırsal alanda yaşam daha düşük oranda (%35.1) tespit edilmiştir. Ailede bruselloz öyküsü bulunması, en sık bulaş yolunun gıda kaynaklı olması ve aile bireylerin ortak gıda tüketimi nedeniyle bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5, 14). Bu nedenle, brusellozlu vaka tespit edildiğinde aile taraması yapılması oldukça önemlidir. Çalışmamızda ailede bruselloz öyküsü %30 oranında bulunmuş olup, bu oran diğer pediatrik çalışmalarda benzer sonuçlarla desteklenmiştir (13,14,16). Hastalarımızın başvuru öncesi semptom süresine göre sınıflamasında %65'inin akut ve %35'inin subakut bruselloz grubunda olduğu ve hiç kronik bruselloz vakası izlenmediği görüldü. Yoldaş ve ark. (14) çalışmasında ise akut form %75.3, subakut form %23.7 ve kronik form %1 olarak saptanmıştır. Yayınlanan çocukluk çağı brusellozu çalışmalarında erişkinden farklı olarak kronik bruselloz vakalarının daha az sıklıkta olduğu ve vakaların genellikle akut veya subakut seyrettiği özellikle vurgulanmaktadır (5).

Brusellozda en sık başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları birçok hastalıkla karışabilecek spesifik olmayan semptom ve bulgulardır (2,4,5). Bu çalışmada da en sık saptanan semptomlar ateş, eklem ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, gece terlemesi ve kilo kaybı iken en sık bulgular klasik bruselloz triadı ile uyumlu olarak artrit, ateş ve hepatosplenomegali idi. Brusellozda osteoartiküler tutulumla sıklıkla rastlanılmaktadır ve bazı serilerde %90'lara kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (14). Artrit genellikle monoartrit veya asimetric periferik oligoartrit şeklinde görülmekte, septik veya reaktif olabilmekte, sıklıkla diz ve kalça gibi büyük eklemleri etkilemektedir. Reaktif artrit septik artrite göre daha sık görülür ve gezici karakterde olabilir (17,18). Hastalarımızda artrite %30 oranında rastlandı. Literatürle uyumlu olarak sıklıkla monoartiküler veya gezici tipte reaktif artrit şeklinde idi ve daha çok büyük eklemler tutulmuştu. Sakroileit erişkin serilerinde en sık osteoartiküler tutulum olarak rapor edilmekle birlikte çocuklarda oldukça nadirdir (18). Osteomyelit ise diğer osteoartiküler tutulumlar arasında en nadir görülenidir. Tedavisinin uzun sürmesi ve cerrahi gerektirebilmesi nedeniyle önemlidir (17,18). Bizim serimizde de sakroileit ve osteomyelite daha az sıklıkta rastlanılmıştır. Osteoartiküler tutulumda

konvansiyonel radyografinin duyarlılığı düşük olup, MRG hem duyarlılığının yüksek olması hem de komplikasyonları erken dönemde ortaya koyması nedeniyle öncelikli yöntem olarak önerilmektedir, Ultrasonografi periferik artritte erken dönem değişikliklerin tespit edilmesinde yardımcı olabilir (18). Bizim çalışmamızda osteoartiküler tutulumun gösterilmesinde daha çok MRG ve ultrasonografinin tercih edildiği görülmüştür.

Brusellozda elde edilen rutin laboratuvar sonuçları non-spesifiktir ve tanı koydurmaz. Anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni veya pansitopeni gibi hematolojik değişikliklere sıklıkla rastlanır (2,4). Bizim hastalarımızda en sık hematolojik tutulum anemi iken, sonrasında sırasıyla lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni idi. Kullanılan ve özgül olmayan diğer testler arasında CRP ve ESR gibi akut faz reaktanları ile karaciğer fonksiyon testleri gibi biyokimyasal parametreler de yer almaktadır. Ancak bu testler de tanı koydurucu değildir. Tedavi yanıtının değerlendirmesinde ve hepatit gibi olası organ tutulumlarının gösterilmesinde yardımcı olurlar (5,6). Çalışmamızda akut faz reaktanlarında yüksekliğin ön planda olmadığı ancak biyokimyasal parametrelerde ve özellikle karaciğer fonksiyon testlerinde etkilenmeye sık rastlandığı görülmüştür. Altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen üreme oranlarının düşük olması nedeniyle kültürden çok serolojik testler tanıda oldukça önemli yer tutmaktadır (8,9). Çapraz reaksiyon riskine rağmen lam ve tüp aglutinasyon testleri günlük pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (16). Çalışmamızda serolojik testlerden Rose-Bengal ve STA testleri ön planda kullanılmış ve pozitiflik oranları sırasıyla %65 ve %92.6 olarak bulunmuştur. Alınan numunelerden elde edilen *Brucella spp.* üreme oranları genel olarak düşük saptanmıştır. En yüksek üreme kan kültüründe tespit edilmesine rağmen onun da %17.5 gibi oldukça düşük bir oranda kaldığı görülmektedir. Kan kültürü pozitifliğinin yapılan çocukluk çağı brusellozu çalışmalarında %17.8 – 27.4 arasında bildirildiği dikkate alınır, elde edilen sonucun literatürle uyumlu olduğu söylenebilir (11,13). Çalışmamızın ilginç bir sonucu olarak STA titre pozitifliği arttıkça kan kültüründe pozitiflik oranlarının arttığı tespit edilmiştir. Elde edilen pozitif STA titre düzeyi ile kan kültüründe üreme oranları arasında anlamlı bir ilişki şu ana kadar bildirilmemiştir.

Nörobruselloz pediatrik grupta erişkine göre oldukça nadir görülen bir komplikasyondur ve sıklığı %0.8-1 arasında bildirilmiştir (5,13). Ancak bazı serilerde bu oran %17.8'lere kadar çıkmaktadır (14). Kronikleşme eğilimde olmakla birlikte çocuklarda prognozu iyi seyirlidir. Tutulum sıklıkla menenjit veya meningoensefalit şeklinde olmaktadır (19,20). Tanıda ve kronikleşmenin önlenmesinde klinik şüphe oldukça önemlidir. Bizim çalışmamızda klinik belirti ve bulguları ile nörobruselloz şüphesi olan tüm vakalara lomber ponksiyon ve kranial görüntüleme ile inceleme yapılmıştır. Nörobruselloz oranı %3.8 olarak bulunmuştur. Üç vakanın tamamı menenjit tanısı almış ve hiçbirinde kronikleşme gözlenmemiştir. Brusellozda ürogenital tutulum oldukça nadirdir ve en sık tutulum şekli epididimoorşittir (5). Bizim çalışmamızda da ürogenital tutulum sadece iki vakada rastlanmıştır. Döküntü brusellozlu vakalarda %0.7-17

oranında görülmekte ve eritem, papül, peteşi, ürtiker, eritema nodozum, subkütanöz abse ve kütanöz vaskülit şeklinde olabilmektedir (5). Bizim hastalarımızda döküntü %10 oranında ve makülopapüler veya peteşi/ekimoz şeklinde görülmüştür. Bruselloz ilişkili HSP ve ITP çok nadir tutulumlar olup literatürde vaka takdimleri şeklinde yer almıştır (21,22). Bizim serimizde bu nadir tutulumlara nispeten sık rastlandığı söylenebilir.

Çocuk hastalarda bruselloz tedavisi yaşa ve tutulan organ/ sisteme göre belirlenmektedir. *Brucella* türleri hücre içi mikroorganizmalar olduğundan ve monoterapi ile nüks oranları arttığından tedavide uzun süreli kombinasyon rejimleri önerilmektedir (6,11). Çocuklarda yapılan bir çalışmada kür oranı altı haftalık tedavi ile %89.1 sekiz haftalık tedavi ile %95.5 bildirilmiştir (23). Genel olarak kabul edilen tedavi süresi altı haftadır (11). Çalışmamızda seçilen tedavi kombinasyonları yaşa ve tutulumu göre belirlenmiş olup en sık uygulanan tedavi süresi 6 hafta olarak saptanmıştır. Tedavi rejimi ve süreye göre relaps oranları %0-85 arasında değişmektedir (14). Relapsta etkili olan faktörler arasında yetersiz ve uygun olmayan tedavi, tedaviye uyumsuzluk ve maruziyetin devam etmesi sayılabilir (16). Hastalarımızda tedaviye uyumsuzluk %5 ve relaps %3.8 oranında tespit edildi. Relaps görülen hastalarda maruziyetin devam ettiği görüldü.

Sonuç olarak, bruselloz ülkemizde sık görülen bir zoonotik hastalıktır. Her yaştan bireyi etkileyebilmesi, hastaların özgül olmayan semptom ve bulgularla başvurusu, ciddi organ tutulumları görülebilmesi ve gecikmiş tanı/tedavi sonucunda önemli ekonomik kayıplara yol açabilmesi nedeniyle klinisyenlerin akılda tutması gereken bir hastalıktır. Hastalığın kontrolünün sağlanmasında hayvan enfeksiyonunun önlenmesi ve halkın bilinçlendirilmesi önemlidir. Bu çalışma pediatrik yaş grubunda bruselloza dikkat çekmek ve literatüre katkı sağlamak amacıyla yayınlanmıştır.

#### 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. Pappas G. The changing *Brucella* ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:S8-11.



2. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol* 2010;140:392-8.
3. Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, den Hartigh AB, Tsois RM. Interactions of the human pathogenic *Brucella species* with their hosts. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:523-41.
4. Yagupsky P. Pediatric brucellosis: an (almost) forgotten disease. *Adv Exp Med Biol* 2011;719:123-32.
5. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14:e469-78.
6. Ramin B, MacPherson P. Human brucellosis. *BMJ* 2010;341:884-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Brucella suis* infection associated with ferals wine hunting—three states, 2007-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:618-21.
8. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, Patil SV, Gobbur RH, Peerapur BV. Childhood brucellosis: a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* 2004;50:153-7.
9. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:12-7.
10. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey - an overview. *Int J Infect Dis* 2012;16: 228-35.
11. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:114-9.
12. Helvacı M, Atila D, Barışık V. Çocukluk çağı brusellozlu 57 vakanın geriye dönük değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2011;21:135-8.
13. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Çocukluk çağında bruselloz. *J Pediatr Inf* 2011;5:59-62.
14. Yoldas T, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Sayli TR. Clinical and laboratory findings of 97 pediatric brucellosis patients in central Turkey. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:446-9.
15. Vardar F, Gökşen D, Kurugül Z, Özkinay F. Bruselloz Tanı ve Sağaltımı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000;7:29-32.
16. Kara SS, Aslan MH, Volkan B, Özel M, Fettah A. Bruselloz Tanılı 94 Çocuk Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Kocatepe Medical Journal* 2016;17:60-5.
17. Bosilkovski M, Kirova-Urosevic V, Cekovska Z, Labacevski N, Cvetanovska M, Rangelov G, et al. Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:815-9.
18. Günal Ö, Bahadır-Ülger FE, Barut Ş, Ülger A. Osteoartiküler Bruselloz. *Klimik Dergisi* 2011;24:76-81.
19. Martinez-Chamorro E, Munoz A, Esparza J, Munoz MJ, Giangaspro E. Focal cerebral involvement by neurobrucellosis: pathological and MRI findings. *Eur J Radiol* 2002;43:28-30.
20. Haji-Abdolbagi M, Rasooli-Nejad M, Jafari S, Hasibi M, Soudbakhsh A. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: Review of 31 cases. *Arch Iranian Med* 2008;11:21-5.
21. Akgun C, Akbayram S, Guner S, Aktar F, Temel H, Basaranoglu M. Brucellosis as a trigger agent for Henoch-Schönlein purpura. *Bratisl Lek Listy* 2012;113:506-7.
22. Farah RA, Hage P, Al Rifai A, Afif C. Immune thrombocytopenic purpura associated with brucellosis. Case report and review of the literature. *J Med Liban* 2010;58:241-3.
23. Roushan MR, Mohraz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 544-5.

# Çocuklarda Subklinik D Vitamini Eksikliğinin Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Gelişimine Etkisi

## The Effect of Subclinical Vitamin D Deficiency on Acute Lower Respiratory Tract Infection in Children

Esmâ ALTINEL AÇOĞLU, Pelin ZORLU, Melahat Melek OĞUZ, Can Demir KARACAN

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



### ÖZ

**Amaç:** Dünya genelinde, akut alt solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağının en sık ölüm nedenlerinden biridir. D vitamini immünmodulator bir moleküldür. Düşük serum D vitamini düzeyi, artmış akut alt solunum yolu enfeksiyon riski ile ilişkili olabilir. Çalışmada, hastanede yatan çocuklarda D vitamini eksikliği ile akut alt solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, Ocak 2016-Nisan 2017 tarihlerinde, 1-6 yaş arasındaki, 26 hasta ve 26 kontrol grubu olmak üzere toplam 52 çocuk üzerinde yapıldı. Dışlama kriterleri; tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, akciğer tüberkülozu, aspirasyon pnömonisi, kalp anomalisi, prematürite, nörolojik hastalık veya diğer kronik hastalıklar ve rikets idi. Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre ortalama 25(OH)D düzeyleri anlamlı derecede daha düşük idi (Sırasıyla  $19.76 \pm 10$  ng/ml ve  $29.42 \pm 14$  ng/ml;  $p=0.009$ ). 25(OH)D düzeyi, hasta grubunda %65 (n:17), kontrol grubunda ise %15 (n:4) oranında  $\leq 20$  ng/ml saptandı. İki hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izlendi ve D vitamini düzeyleri  $\leq 20$  ng/ml idi.

**Sonuç:** Subklinik D vitamini eksikliği çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimi açısından önemli risk faktörüdür. Alt solunum yolu enfeksiyonu olgularında 25(OH)D vitamini düzeyleri bakılabilir. Serum 25(OH)D düzeyi  $\leq 20$  ng/ml ise D vitamini desteği düşünülebilir.

**Anahtar Sözcükler:** 25(OH)D, Çocuk, D vitamini, Solunum yolu enfeksiyonu

### ABSTRACT

**Objective:** Globally, acute lower respiratory tract infection is one of the most important causes of childhood death. Vitamin D is an immunomodulatory molecule. Low serum vitamin D levels may be associated with an increased risk of acute lower respiratory tract infection. In the present study, the association between vitamin D deficiency and acute lower respiratory tract infection was evaluated in hospitalized children.

**Material and Methods:** This study was performed during January 2016-April 2017 with a total of 52 children consisting of 26 cases and 26 controls, aged between 1-6 years. Exclusion criteria were recurrent lower respiratory tract infection, pulmonary tuberculosis, aspiration pneumonia, cardiac anomaly, prematurity, neurological disease, rickets, and other chronic diseases. The control group consisted of healthy children with similar age and gender. The mean serum 25(OH)D concentration in the cases and controls was compared.

**Results:** The mean 25(OH)D level was significantly lower among acute lower respiratory tract infection cases than controls ( $19.76 \pm 10$  ng/ml and  $29.42 \pm 14$  ng/ml, respectively;  $p=0.009$ ). 25(OH)D levels were  $\leq 20$  ng/ml in 65% (n:17) of the patient group and 15% (n:4) of the controls. Two cases were admitted to the pediatric intensive care unit and their 25(OH)D levels were  $\leq 20$  ng/ml.

**Conclusion:** Subclinical vitamin D deficiency is a significant risk factor for acute lower respiratory tract infection in children. 25(OH)D levels may be explored in cases of lower respiratory tract infection. Vitamin D supplementation may be considered if the serum 25(OH)D level is  $\leq 20$  ng/ml.

**Key Words:** 25(OH)D, Child, Vitamin D, Respiratory tract infection

## GİRİŞ

D vitamini eksikliğinin kemik metabolizması dışında çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler gibi birçok hastalıkla ilişkisi olduğuna dair çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (1-3). D vitamini birçok hücre fonksiyonu, çoğalma, farklılaşma, apoptozis ve anjiogenezis ile ilgili 200'den fazla geni kontrol etmektedir (1,2,4,5). D vitamini reseptörlerinin makrofajlar, dendritik hücreler, aktive T ve B lenfositlerde varlığının saptanmasıyla birlikte D vitamini ve aktif metaboliti olan 1.25(OH)2D vitamininin immün yanıtındaki önemi de daha iyi bilinmektedir. 1.25(OH)2D vitamini, sitokin regülasyonunu doğrudan ve dolaylı olarak etkilemektedir (6). D vitamininin immünglobulin üretimine olan katkısı ise B hücrelerini direkt etkilemekten ziyade indirekt olarak T hücreleri üzerinden olmaktadır (7). D vitamini, monosit ve makrofajları uyarak katelisin ve  $\beta$ -defensin gibi viral ve bakteriyel solunum patojenlerine karşı da savunmada etkili olan antimikrobiyal peptitlerin üretimini artırmaktadır (8, 9).

Dünya genelinde 2010 yılında, ağır veya çok ağır akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) nedeniyle 5 yaş altındaki yaklaşık 15 milyon çocuğun hastaneye yattığı ve bir milyon çocuğun bu nedenle hayatını kaybettiği tespit edilmiştir (10,11). Son epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda yetersiz D vitamini düzeyi ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki olduğunu göstermektedir (12-15). Bartley tarafından D vitamini eksikliğinde üst solunum yolu enfeksiyonlarının arttığı bildirilmiştir (16). D vitamini ile ASYE arasındaki ilişki ise ilk kez 1975 yılında Salimpour tarafından 200 riketsli çocukta %43 oranında ASYE görülmesi ile tespit edilmiştir (17). Riketsin eşlik etmediği ancak D vitamini eksikliği durumunda da ASYE'nin arttığını gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (12-15). Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı deri yoluyla D vitamini sentezlenme oranının en düşük olduğu kış aylarında pik yapmaktadır. Bu bilgiler ışığında D vitamini, immün yanıtın düzenlenmesinde ve çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının gelişmesinde önemli bir faktör olarak düşünülebilir (18). 25(OH) D, D vitamininin dolaşımdaki başlıca formu olup vücuttaki D vitamin durumunu belirlemek açısından anlamlı bir belirteç olarak kullanılabilir (1). Bu çalışmada, rikets eşlik etmeyen ve ASYE tanısı ile hastaneye yatan çocuklarda D vitamin düzeyi ile ASYE gelişmesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında, ASYE tanısıyla hastaneye yatırılan, 1-6 yaş arası 26 hasta ve 26 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 52 çocuk alındı. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, tüberküloz, aspirasyon pnömonisi, prematürite, nörolojik hastalık, konjenital kalp hastalığı, bilinen kronik hastalığı olan ve rikets saptanan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Ülkemizde 12 aya kadar olan çocuklarda günlük 400 IU D vitamini profilaksisi uygulanması

nedeniyle bir yaş altı çocuklar çalışmaya alınmadı. Daha önce yapılan benzer çalışmalar baz alınarak yapılan örneklem büyüklüğü hesaplamasıyla %80 güvenilirlik ve %5 hata payı ile 26 hasta ve 26 kontrol grubunun çalışma için yeterli olacağı belirlendi (13, 14, 19).

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri son iki hafta içerisinde gelişen öksürük, ateş, solunum sıkıntısı, hızlı nefes alma olarak kabul edildi. Hızlı nefes alma Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerinde yer alan bir yaş üzeri çocuklarda 40/dk'dan,  $\geq 5$  yaş üzeri çocuklarda ise 30/dk'dan yüksek olarak tanımlandı (20). Vücut sıcaklığı timpanik termometre ile ölçüldü ve  $>37.8^{\circ}\text{C}$  olan çocuklar ateşli kabul edildi (21). C reaktif protein (CRP) 0-4 mg/L normal kabul edildi. Fizik muayenede oksijen saturasyonları, subkostal, interkostal, suprasternal çekilmesi, burun kanadı solunumu, santral siyanozu olan hastalar ve akciğer grafi bulguları kaydedildi. Akciğer dinleme bulguları ral, ronküs, ekspiryum uzaması olarak belirtildi. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan serum 25(OH)D vitamin düzeyleri çalışıldı. 25(OH)D vitamini venöz kan örneklerinden API 3200 (Applied Biosystem-Sciex, Concord, Kanada, L4K4V8) kullanılarak tandem kütle spektrometre (LC-MS/MS) yöntemi ile çalışıldı. 25(OH)D vitamin düzeyleri  $<12$  ng/mL eksiklik, 12-20ng/mL yetersizlik,  $> 20$ ng/mL normal olarak sınıflandı (22).

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Science, Inc.; Chicago, IL, ABD) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Sayısal verilerde ikili bağımsız grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya 26 hasta (16 kız, 10 erkek), 26 kontrol (15 kız, 11 erkek) olmak üzere toplam 52 çocuk alındı. Ortalama yaş hasta grubunda  $32.07 \pm 16.2$  ay (14-77 ay), kontrol grubunda  $29.73 \pm 18.1$  ay (12-57 ay)'dı. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

Hasta grubunun tamamında başvuru sırasında öksürük şikayeti varken, %73'ünde ateş, %23'ünde nefes almada güçlük, %19'unda hızlı nefes alma, %23'ünde hışıltı, %4'ünde dudaklarda morarma şikayeti vardı. Fizik muayenede %96'sında takipne, %76'sında retraksiyon (subkostal, interkostal, suprasternal), %76'sında ekspiryum uzunluğu, %73'ünde ronküs, %65'inde krepitan ral saptandı. Hastaların %23'ünde lökositoz, %84'ünde CRP pozitif bulundu. Hasta grubunun şikayet, fizik muayene, laboratuvar ve akciğer grafi bulguları Tablo I'de gösterilmiştir.

Ortalama 25(OH)D vitamin düzeyleri hasta grubunda  $19.76 \pm 10$  ng/ml (Median:20, IQR:12,7-28.2) iken kontrol grubunda  $29.42 \pm 14$  ng/ml (Median:27, IQR:19.5-32.2) olup iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,009). Tüm hastaların serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri normal idi. Hasta grubunda D vitamini eksikliği %19 (n:5), D vitamini yetersizliği %46 (n:12), normal D vitamini düzeyi %35 (n:9) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise D vitamini eksikliği saptanmazken D vitamini yetersizliği %15 (n:4), normal D vitamini düzeyi %85 (n:22) oranında saptandı. Çalışmaya alınan tüm çocukların %36'sında D vitamini normalin altında idi. Tablo II'de hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tüm hastalar yatırılarak tedavi edildi. İki hastada yoğun bakım gereksinimi oldu ve yüksek basınçlı nazal kanul ile solunum desteği yapıldı. Yoğum bakıma yatırılan hastaların biri 33 aylık kız hasta ve D vitamini düzeyi 5 ng/ml, diğeri ise 15 aylık kız hasta olup D vitamini düzeyi 20 ng/ml'di. Tüm hastalar şifa ile taburcu edildi. D vitamini düzeyi  $\leq$  20 ng/ml saptanan çocuklara taburcu edilirken D vitamini tedavisi planlandı.

## TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları dünya genelinde 5 yaş altı çocuklarda en sık ölüm nedenlerinden biri olmaya devam

**Tablo I:** Hasta grubunun şikayet, fizik muayene ve laboratuvar bulguları.

n=26	Var n(%)	Yok n(%)
<b>Şikayet</b>		
Öksürük	26 (100)	-
Ateş	19 (73)	7 (27)
Nefes almada güçlük	6 (23)	20 (77)
Hızlı nefes alma	5 (19)	21 (81)
Hışiltı	6 (23)	20 (77)
Dudaklarda morarma	1 (4)	25 (96)
<b>Fizik muayene</b>		
<b>Takipne</b>	25 (96)	1 (4)
SpO <sub>2</sub> >92	20 (77)	6 (23)
<b>Ral</b>	17 (65)	9 (35)
<b>Ronküs</b>	19 (73)	7 (27)
<b>Ekspiryum uzunluğu</b>	20 (77)	6 (23)
<b>Retraksiyon</b>	20 (77)	6 (23)
<b>Laboratuvar</b>		
Lökositoz	6 (23)	20 (76)
CRP >4 mg/L	19 (73)	7 (27)
<b>Akciğer grafi bulguları</b>		
Havalanma artışı	12 (46)	14 (54)
Konsolidasyon	22 (85)	4 (15)
Atelektazi	1 (4)	25 (96)
Plevral efüzyon	1 (4)	25 (96)

**Tablo II:** Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeylerine göre sınıflaması.

Çalışma grubu	D vitamini eksikliği <12 ng/mL n (%)	D vitamini yetersizliği 12-20 ng/mL n (%)	Normal D vitamini >20 ng/mL n (%)	p
<b>Hasta grubu (n=26)</b>	5 (19)	12 (46)	9 (35)	0.009
<b>Kontrol grubu (n=26)</b>	-	4 (15)	22 (85)	

etmektedir (11). Konjenital kalp hastalığı, nörolojik hastalıklar, astım, kistik fibrozis gibi birçok hastalık ASYE gelişmesinde önemli risk faktörüdür (23,24). Kronik hastalığı bulunmayan çocuklarda D vitamini eksikliğinin ASYE gelişmesi ya da hastalığın daha ağır geçirilmesi ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (12,14,25).

Bangladeş'te yapılan, 1-18 aylık ASYE tanısıyla hastaneye yatırılan 25 hastanın 25(OH)D vitamini düzeyleri ile Hindistan'da 5 yaş altı ağır akut ASYE tanısıyla izlenen 80 hastanın 25(OH)D vitamini düzeyleri kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (12,14). Ülkemizden Dinlen ve ark. (26) çalışmasında 30 yenidoğanda ASYE gelişmesi ile 25(OH)D vitamini düşüklüğü arasında ilişki olduğu görülmüştür. Kanada'da Roth ve ark. (27) yaptığı çalışmada ise 1-25 ay arası %81'inde Respiratuar sinsiyal virüsün etken olduğu 64 akut ASYE olgusunun hastaneye yatış oranları ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Kontrol ve ASYE grubunun ortalama D vitamini düzeyleri 30 ng/ml ile aynı oranda ve yeterli düzeyde bulunmuştur. Bunun sebebi Kanada'da yapılan bu çalışmada, günlük 400 IU D vitamini desteği verilen süt çocuklarının da çalışma grubuna alınmış olması olabilir.

Şişmanlar ve ark. (19) çalışmasında 6 ay-5 yaş arası 63 ASYE hastasının %51'i ayaktan, %49'u hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş ve 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ASYE gelişmesi arasında ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte kontrol grubunu da içeren toplam 122 çocuğun %47'sinde 25(OH)D vitamini normalin altında saptanmış olması D vitamini eksikliğinin ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, kronik hastalığı ve rikets bulgusu olmayan, öncesinde sağlıklı olan 1-6 yaş arası yatırılarak izlenen çocuklarda ilk kez gelişen ASYE durumunun D vitamini eksikliği ile ilişkisi değerlendirilmiş ve ASYE grubunda kontrol grubuna göre 25(OH)D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu bulgular, yatan hastalarda ASYE kliniğinin ayaktan takip edilen hastalara göre daha ağır olması nedeniyle D vitamini eksikliğinin daha ağır klinik bulgularla ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamız aynı zamanda ülkemizde D vitamini profilaksisi uygulanan ilk bir yaş sonrası ASYE ve D vitamini ilişkisini inceleyen ve anlamlı farkın bulunduğu ilk çalışma özelliğindedir.

McNally ve ark. (25) çocuklarda ASYE gelişmesi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasında ilişki bulmazken aynı çalışmada hastaların yoğun bakım ihtiyacı ile 25(OH)D vitamini düşüklüğü arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda literatürdeki bu bilgiyi destekleyecek şekilde, yoğun bakım ihtiyacı olan iki hastadan birinde D vitamini eksikliği, diğerinde ise D vitamini



yetersizliği mevcut idi. Bununla birlikte, D vitamini yetersizliğinin akciğer enfeksiyonlarında yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olabileceğine dair çok merkezli ve kontrollü daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

D vitamini ile ASYE ilişkisine yönelik çalışmalar arttıkça ASYE tedavisine ilaveten D vitamini desteği gündeme gelmiştir. Manaseki-Holland ve ark. (28) pnömoni tanısıyla izlenen hastalara tek doz oral 100.000 IU D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) desteği verdiklerinde iyileşme sürecinin değişmediğini ancak sonraki 90 gün içerisinde pnömoni tekrarlama sıklığının azaldığını saptamışlardır. Coudhary ve Gupta (29) çalışmasında ise 2 ay-5 yaş arası ağır pnömoni tanısıyla izlenen hastalara 5 gün süre ile oral D vitamini desteği yapılmış ( $\leq 1$  yaş için 1000 IU,  $>1$  yaş için 2000 IU) ve iyileşme sürecinin değişmediği görülmüştür. Moğolistan'da 744 okul çocuğu üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada ise günlük 300 IU D vitamini eklenmiş süt içen çocuklarda, D vitamini eklenmemiş süt içen çocuklara göre kış döneminde daha az ASYE geçirdikleri saptanmıştır (30). Çalışmamızda sadece ASYE ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış olup hastalara tedavi sürecinde D vitamini desteği yapılmamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalar arttıkça ASYE gelişmesini azaltmak amacıyla çocuklara hangi dozda ve ne kadar süre ile D vitamini desteği yapılması gerektiği daha iyi anlaşılacaktır.

## SONUÇ

Çalışmamız, ülkemizde D vitamini profilaksisi uygulanan ilk bir yaş sonrası ASYE ve D vitamini ilişkisini inceleyen ve D vitamini eksikliği ile ASYE gelişimi arasında anlamlı ilişkinin bulunduğu ilk çalışma özelliğindedir. ASYE tanısıyla izlenen hastalarda D vitamini düzeyi bakılması, eksiklik saptanan hastalara D vitamini desteğinin yapılması ile tekrarlama riski azaltılabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitamins & Hormones*. 86: Elsevier, 2011:1-21.
2. Kearns MD, Alvarez JA, Seidel N, Tangpricha V. Impact of vitamin D on infectious disease. *Am J Med Sci* 2015;349:245-62.
3. Balla B, Tóbiás B, Kosa J, Podani J, Horváth P, Nagy Z, et al. Vitamin D-neutralizing CYP24A1 expression, oncogenic mutation states and histological findings of human papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2015;38:313-21.
4. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009;65:106R-13R.
5. Lu M, Taylor BV, Körner H. Genomic effects of the vitamin D receptor: Potentially the link between vitamin D, immune cells, and multiple sclerosis. *Front Immunol* 2018;9:477.
6. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endoc Rev* 2008;29:726-76.
7. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:94-105.
8. Ali SR, McDevitt H. Does vitamin D supplementation prevent acute lower respiratory tract infections in children? *Arch Dis Child* 2015;100:892-5.
9. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* 2015;15:487.
10. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: A systematic analysis. *Lancet* 2013;381:1380-90.
11. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-61.
12. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-7.
13. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473-7.
14. Roth D, Shah R, Black R, Baqui A. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99:389-93.
15. Larkin A, Lassetter J. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: Identification and treatment. *J Pediatr Health Care* 2014;28:572-82.
16. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010;124:465-9.
17. Salimpour R. Rickets in Tehran. Study of 200 cases. *Arch Dis Child* 1975;50:63-6.
18. Sacco RE, Nonnecke BJ, Palmer MV, Waters WR, Lippolis JD, Reinhardt TA. Differential expression of cytokines in response to respiratory syncytial virus infection of calves with high or low circulating 25-hydroxyvitamin D3. *PloS One* 2012;7:e33074.
19. Şişmanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö, Özkan S. Çocuklarda vitamin D düzeyinin alt solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkisi. *Türk Pediatr Ars* 2016;51:94-9.
20. The management of acute respiratory infections in children: Practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization, 1995.
21. Pursell E, While A, Coomber B. Tympanic thermometry-normal temperature and reliability. *Paediatr Nurs* 2009;21:40-3.
22. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr* 2016;85:83-106.
23. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Send to Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:190-4.
24. Çapanoğlu M, Zorlu P, Sarı E, Şenel S. Başlangıç süt çocukluğu döneminde olan tekrarlayan pnömoni nedenleri ve risk faktörlerinin ilk atak yaşı ve atak sıklığı üzerine etkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2017;4:243-7.
25. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981-8.

26. Dinlen N, Zenciroğlu A, Beken S, Dursun A, Dilli D, Okumus N. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:928-32.
27. Roth D, Jones A, Prosser C, Robinson J, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:297-9.
28. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: A randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-55.
29. Choudhary N, Gupta P. Vitamin D supplementation for severe pneumonia-a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2012;49:449-54.
30. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:e561-7.

# Çocuk Yoğun Bakım Ünitemizdeki Terapötik Plazma Değişimi Deneyimlerimiz

## Our Experience with Therapeutic Plasma Exchange in the Pediatric Intensive Care Unit

Serhat EMEKSİZ<sup>1</sup>, İkbâl OK BOZKAYA<sup>2</sup>, Melike ARSLAN<sup>3</sup>, Ganimel AYAR<sup>3</sup>, Yasemin MEN ATMACA<sup>3</sup>, Namık Yaşar ÖZBEK<sup>2</sup>, Abdurrahman KARA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

14. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresinde Ekim 2017 tarihinde poster olarak sunulmuştur.



### ÖZ

**Amaç:** Pediatrik yoğun bakım ünitelerinde terapötik plazma değişimi (TPD) uygulamaları son yıllarda artmıştır. Çalışmada, bir çocuk hastanesi yoğun bakım ünitesinde terapötik plazma değişimi uygulamalarımızı geriye dönük olarak araştırmayı ve literatür bilgisi ile tartışmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 1 Ocak 2016 - 1 Haziran 2018 tarihleri arası terapötik plazma değişimi uygulanan hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi kayıtlarından elde edildi.

**Bulgular:** 43 hastaya toplam 190 seans terapötik plazma değişimi uygulandı. Erkek:Kız oranı 1:1.26, ortanca yaş 99 ay (6-214 ay)'di. En sık endikasyon sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliği (23 hasta, %53.5) olarak bulundu. Tüm işlemler hücre ayırıcı santrifüj yöntemi kullanılarak yapıldı. İşlemler sırasında %5.7 işlemde komplikasyon görüldü. Hiçbir hastada plazmaferez işlemi ile ilişkili yaşamı tehdit edici bir komplikasyon gelişmedi. Terapötik plazma değişimiyle 38 (%88.4) hastada tam iyileşme görüldü.

**Sonuç:** Çocuk yoğun bakımda yatan kritik hastaların tedavisinde terapötik plazma değişimi kullanımı önemli bir destek tedavidir ve klinik iyileşmede önemli rol oynar. Ayrıca çocuk hastalarda güvenle uygulanabilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Terapötik plazma değişimi, Yoğun bakım

### ABSTRACT

**Objective:** The use of therapeutic plasma exchange (TPE) in pediatric intensive care units (PICUs) has increased in recent years. In this study, we retrospectively report and discuss therapeutic plasmapheresis management in the intensive care unit of a children's hospital.

**Material and Methods:** Demographic, clinical and laboratory data of the patients who were subjected to TPE between 1 January 2016 and 1 June 2018 were obtained from the hospital information system and medical records.

**Results:** A total of 190 sessions of therapeutic plasma exchange was performed on 43 patients (Male:Female ratio of 1:1.26). The median age of the patients was 99 months (range 6-214 months). The most common indication was sepsis-related multiple organ failure (n:23, 53.5%). All procedures were conducted using the cell-separator centrifugal method. The ratio of complications during manipulations was 5.7%. No life-threatening complication associated with the therapeutic plasma exchange procedure was observed. The outcome of treatment was complete recovery in 38 (88.4%) patients.

**Conclusion:** Therapeutic plasma exchange can be used as an important treatment method in critically ill patients in pediatric intensive care units. The procedure can be safely performed in children.

**Key Words:** Children, Plasmapheresis, Intensive care

## GİRİŞ

Çocuk yoğun bakım üniteleri (ÇYBÜ), potansiyel iyileşebilir ağır hastalığı olan ve multidisipliner tedavi yaklaşımı gerektiren 1 ay-18 yaş arası çocukların yakın takip, ileri tetkik ve tedavisinin yapıldığı birimlerdir. İleri tedavi yöntemleri içinde son yıllarda kullanımı oldukça artan uygun endikasyonla ve deneyimli bir ekip tarafından uygulandığında tedavi sonuçları yüz güldürücü olan terapötik plazma değişimi (TPD) sayılabilir. ÇYBÜ'lerinde trombotik mikroangiopatilerde (TMA), sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliklerinde, bazı ilaç zehirlenmelerinde, immün nedeni olduğu bilinen veya şüphelenilen nörolojik hastalıklarda (Guillain Barre Sendromu, akut dissemine ensefalomyelit, myastenia gravis, multiple skleroz, Hashimoto ensefaliti) TPD uygulanmaktadır (1). Amerikan Aferez Derneği (ASFA) terapötik plazmaferez endikasyonlarını ve sınıflamasını son olarak 2016 yılında güncelleyerek yayınladı (2). Ancak çocuk hastalarda halen terapötik plazmaferez kanıtının sınırlı olması ve genellikle tek merkezli çalışmaların ya da olgu sunumlarının olması nedeni ile yetişkin hastalarda yapılan çalışmalar örnek alınarak protokoller belirlenmektedir.

Bu çalışmamızda, çocuk yoğun bakım ünitemizde terapötik plazma değişimi uygulanan hastaların klinik özellikleri, uygulama endikasyonları, komplikasyonları, uygulama süreleri ve yöntemlerini, hasta prognozunu ve işlemin güvenilirliğini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

S.B.Ü Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2016- 1 Haziran 2018 tarihleri arasında terapötik plazma değişimi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyası, hastane otomasyon sistemi ve aferez ünitesi kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi. Her hasta için bir form oluşturularak plazmaferez endikasyonu, işlem sayısı, işlem ile ilişkili komplikasyonlar ile hastaların prognozu kaydedildi. Hastanemiz etik kurulundan etik kurul onayı (karar no: 2018-118) alındı.

ASFA sınıflamasında terapötik plazma değişimi; kategori I terapötik plazma değişiminin birinci basamak tedavi olduğu hastalıklar, kategori II terapötik plazma değişiminin ikinci basamak olduğu hastalıklar (tek başına veya diğer ajanlarla birlikte), kategori III optimum rolünün tam olarak belirlenmediği hastalıklar, kategori IV mevcut çalışmalarda yararı gösterilmemiş veya zararlı olarak 4 gruba ayrılmıştır (2). Hastalarımız ASFA sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

Terapötik plazma değişimi işlemi Fresenius Kabı COM.TEC® cihazı ile yapıldı. Kullanılacak plazma hacmi; kan hacmi (hasta ağırlığı x70) x (1-hematokrit) formülü ile hesaplandı. Replasman sıvısı olarak hesaplanan plazma hacminin 1-1.5 katı kullanıldı.

İşlemler; taze donmuş plazma ve/veya albümin ile yapıldı. Sistemin antikoagülasyonu için asit sitrat dekstroz (1:10-1:20 dilüsyon) kullanıldı. Profektik kalsiyum glukonat infüzyonu (1mg/kg) işlem sırasında ayrı bir damar yolundan verildi. Tüm işlemler hücre ayırıcı santrifüj yöntemi kullanılarak yapıldı. Her hasta için plazmaferez seansı hastalığın seyri ve klinik iyileşme gözlemlenerek belirlendi. Hastalar plazmaferez işlemi boyunca vital bulguların takibi açısından monitörize edildiler. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve/veya yakınlarından aile onamı alınmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS-22 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler, veriler normal dağılım göstermediğinden ortanca ve yüzdeleri olarak ifade edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma süresince 43 hastaya 190 seans terapötik plazmaferez uygulandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 16'sı Tekgunduz ve ark. tarafından hastanemiz genelinde uygulanan terapötik plazmaferezlerin değerlendirildiği bir çalışmada bildirilmiş olup çalışmamızda sadece yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasında terapötik plazmaferez endikasyonu konan hastalar dahil edilmiştir (3).

Plazmaferez işlemi; sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliği (sepsis-ÇOY) 23 (%53.5) hasta, limbik-otoimmün ensefalit 7 (%16.2) hasta, ilaç intoksikasyonu 6 (%13.9) hasta, Guillain-Barre Sendromu 4 (%9.4) hasta, hemolitik üremik sendrom 2 hasta (%4.6) ve multiple skleroz 1 (%2.4) hastaya uygulanmıştır. Kateter yerleşim yeri 26 (%60.4) hastada internal juguler ven, 17 (%39.6) hastada ise femoral vendi. Hasta başı ortalama işlem sayısı 4.41 seansdı (2-15 seans). Replasman sıvısı olarak %44.2'inde (84/190) taze donmuş plazma (TDP), %19.4'inde (37/190) albümin, %36.3'inde (69/190) TDP +albümin kullanıldı. Terapötik plazma değişimi seanslarının %72.6'ında (138/190) hesaplanan plazma hacminin bir katı, %27.4'ünde (52/190) hesaplanan plazma hacminin bir buçuk katı kullanılmıştır.

Terapötik plazma değişimi işlemleri esnasında % 4.2 kateter tıkanması ve %1.5 alerjik reaksiyon (döküntü) dışında ciddi bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır.

Hastaların ÇYBÜ'ne ortalama yatış süresi 21 gün (1-132), ortalama hastanede kalış süreleri 31.6 gün (4-158) olarak saptandı. Terapötik plazma değişimiyle 38 (%88.4) hastada tam iyileşme görüldü. 43 hastadan 5'i (%11.6) plazmaferez tedavisine yanıt veremeyerek hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastalarımızın dördünün tanısı sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliğiydi. Sepsis-ÇOY tanısı ile hayatını kaybeden hastalardan 3 hastamız dış merkezden kliniğimize yatışının çoklu gününde kabul edilmişti. Çoklu organ yetmezlikleri ileri düzeydeydi ve plazmaferez işlemi diğer hastalarımıza göre daha geç dönemde uygulandı. Bir hastamızda ilaç alımı sonrası gelişen ani kardiyak arrest ile 40 dakikalık kardiyopulmoner canlandırma sonrası entübe hal-



**Tablo I:** Hastaların demografik özellikleri ve tanılar.

Demografik Özellikler	n (%)	ASFA kategori
<b>Yaş (ay) (min-max)</b>	99 (6-214 ay)	
<b>Vücut ağırlığı (kg) (min-max)</b>	33 (8-88 kg)	
<b>Cinsiyet (n) (%)</b>	24 %55.8 kız 19 %44.2 erkek	
<b>Tanı</b>		
Sepsis, çoklu organ yetmezliği	23 (%53.5)	III
Limbik ensefalit, otoimmün ensefalit	7 (%16.2)	*
İlaç intoksikasyonu	6 (%13.9)	*
Guillian-Barre Sendromu	4 (%9.4)	I
Hemolitik üremik sendrom	2 (%4.6)	II
Multiple skleroz	1 (%2.4)	I

**ASFA:** Amerikan Aferez Derneği, \*ASFA kategorisinde yer almamaktadır.

de yoğun bakıma kabul edilmişti ancak çoklu organ yetmezliği gelişti ve tedaviye cevap alınamadı.

## TARTIŞMA

Ülkemizde çocuk yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması, standartlarının iyileştirilmesi ve yan dal eğitimi alan çocuk yoğun bakım uzmanlarının bu ünitelerde hasta takibine başlaması plazmaferez ve/veya hemodiyaliz gibi özellikli işlemlerin çocuk hastalarda uygulanabilirliğini artırmıştır. ÇYBÜ'lerinde TPD endikasyonlarına baktığımızda daha önceki yıllarda nörolojik hastalıklar ilk sıradayken günümüzde sepsis-ÇOY hastalarda daha sık uygulanmaktadır (4,5).

Çalışmamızda plazmaferezin en çok uygulandığı grup Sepsis-ÇOY olan hasta grubuydu. ASFA kriterlerine göre bu grup kategori III (optimum rolünün tam olarak belirlenemediği hastalıklar) olarak değerlendirilmektedir (2). Sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliği uygun antibiyotik tedavisi, hemodinamik destek ve hasta takibinde kaydedilen düzelmelere rağmen halen yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Plazmaferez, trombojenik ve antifibrinolitik molekülleri ortadan kaldırır ve eksik olan antikoagulanları ve profibrinolitik molekülleri yerine koyarak normal hemostazı sağlar, organ yetmezliğine neden olabilecek sitokin ve mediyatörleri vücuttan uzaklaştırır (2). Stegmayr ve ark.(6) yaptığı bir çalışmada yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu ile giden sepsis-ÇOY'lu hastalarda plazmaferez tedavisi uygulanan grupta hayatta kalım %82, plazmaferez uygulanmayan grupta ise %18 olarak bildirilmiştir. Sevketoglu ve ark. (7) yaptıkları çocuk çalışmasında plazmaferez uygulanan sepsis-ÇOY'lu hastaların mortalitesi %26.6 iken uygulanmayan grupta %70.3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 23 (%53.5) hastaya sepsis-ÇOY tanısı ile plazmaferez uygulanmış ve hastaların 19'si (%82.6) şifa ile taburcu edilmiştir.

Limbik-otoimmün ensefalit, ASFA'da yer almamakla birlikte hastalığın tedavisinde TPD uygulaması bulunmaktadır. Limbik-ensefalit tanılı 7 (%16.2) olgumuzda terapötik plazmaferez işlemi uygulandı ve hepsinde klinik bulgularda düzelmeye gözlemlendi. Otoimmün ya da limbik ensefalitte antikor ilişkili bir durum söz konusu olduğu için plazmaferez işlemi ile patolojik antikorlar kandan uzaklaştırılmaktadır. Bu sebeple otoimmün hastalıklarda kliniğimizde replasman sıvısı olarak albümin ve/veya albümin + TDP kullanılmaktadır.

Terapötik plazma değişiminin zehirlenme olgularında kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. Amerikan Aferez Cemiyeti'nin (ASFA) 2016 kılavuzunda yılan ısırıkları ve mantar zehirlenmeleri dışında TPD endikasyonu bulunmamaktadır (2). Bununla birlikte kılavuzda, özellikle yüksek oranda proteine bağlanan ilaçlarda TPD tedavisinin faydalı olabileceği belirtilmektedir. Amilitriptilin, Vinkristin, olanzapin, diltiazem, inorganik civa, tiroksin, teofilin, antitimosit globulin, digoxin-antikor kompleksi, difenilhidantoin, dapson, propoksifen, karbamezapin proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlara örnektir (8). Çalışmamızda 6 (%13.9) hastada ilaç intoksikasyonu (iki olgu çoklu ilaç alımı, iki olgu karbamezepin, iki olgu keyif verici madde alımı) nedeni ile plazma değişimi uygulanmıştır.

ASFA'nın belirlediği kriterlere göre plazmaferezin ilk basamak tedavi (kategori 1) olduğu nörolojik hastalıklar arasında Guillain-Barre sendromu (GBS) ve miyastenia gravis (MG) bulunmaktadır. GBS periferik sinirlerin miyelin kılıfına karşı antikor aracılı otoimmün hasar sonucu gelişen bir hastalıktır. Tedavi tanı koyulur koyulmaz başlanmalıdır. Plazmaferez tedavisi motor sinirlerde iyileşmeyi hızlandırmakta ve ventilatör süresini azaltmaktadır (4). Tolunay ve ark yaptıkları bir çalışmada nörolojik hastalara uygulanan plazmaferez işlemlerinin %46.3 ünü GBS tanısı ile yapıldığını belirtmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda 4 (%9.4) hastada GBS nedeni ile plazmaferez uygulanmış ve başarı sağlanmıştır.

Plazmaferez sırasında kliniğimizde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma (TDP) ve/veya albümin kullanılmaktadır. TDP enfeksiyon, alerjik reaksiyon ve hipokalsemi riski taşımaktadır. Albümin ise daha az alerjik reaksiyon ve enfeksiyon riski taşımaktadır. Ancak fibrinojen, faktör II, V, VII, IX, X ve antitrombin içermediği için kanamaya eğilim artmaktadır ve daha maliyetlidir (4). Kanamaya yatkınlık, çoklu organ yetmezliği, immün yetmezlik durumlarında TDP ile plazmaferez tercih edilirken, otoimmün hastalıklarda, albümine bağlanma oranı yüksek maddelerin uzaklaştırılması istendiğinde albümin ve/veya albümin+TDP ile işlem yapılmaktadır (9).

Plazmaferez sırasında görülebilecek komplikasyonlar, set veya kateterin tıkanması, alerjik reaksiyon, döküntü, bradikardi, hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, kas krampları olarak sayılabilir (2,10). Komplikasyonlar genel olarak damar yolu, replasman solüsyonları ve işlem kaynaklı olmaktadır. Literatürde pediatrik hastalarda TPD komplikasyon oranı %1-40 olarak bildirilmiştir (10,11). Çalışmamızda hiçbir işlemde ciddi bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır. Sekiz (%4.2) işlem, kateter tıkanması nedeni ile kateter revize edilerek yeniden başlatılmıştır. Üç (%1.5) işlemde alerjik reaksiyon (döküntü) nedeni ile ara verilip tekrar başlatılmıştır. Antikoagülan olarak ünitemizde asit sitrat dekstroz (ACD) kullanılmakta olup, işlem sırasında ayrı bir damar yolundan intravenöz kalsiyum glukonat infüzyonu verilmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde sitrat ile ilişkili bir komplikasyon görülmemiştir. Plazmaferez işlemlerinin pediatrik aferez ünitesi tarafından deneyimli bir ekip tarafından yapılması komplikasyon oranlarımızı düşürmektedir.

Plazmafereze bağlı mortalite %0.05 olarak bildirilmiştir ancak ölümlerin altında yatan hastalığa bağlı olabileceği de eklenmiştir (4). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirisi terapötik plazma değişimi işlemine bağlı hayatını kaybetmemiştir. Literatürde pediatrik hastalarda plazmafereze yanıt oranı %60-90 arasında verilmiştir (12,13). Terapötik plazma değişimiyle %88.4 hastada tam iyileşme görülürken, %11.6 hastada ise terapötik plazma değişimine istenilen cevap alınamamış ve hastalıklarının seyriyle ilişkili olarak hayatını kaybetmiştir. Sepsis-ÇOY tanısı ile hayatını kaybeden hastalardan üçü dış merkezden kliniğimize yatışının çoklu gününde kabul edilmişti. Çoklu organ yetmezlikleri ileri düzeydeydi ve plazmaferez işlemi diğer hastalarımıza göre daha geç dönemde uygulandı. Sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliğinde plazmaferez kararını erken vermek ve uygun şekilde yapmak yaşam oranını artırmaktadır.

Plazmaferez genellikle öncelikli tedavi yöntemi olmamakla beraber özellikle plazma proteinlerin, immün bileşenlerin, metabolitlerin ve istenmeyen bazı kompleks maddelerin kontrolsüz artmasıyla giden hastalıklarda destek tedavi olarak önemli bir role sahiptir. Bu çalışmada, otoimmün nedeni veya plazmasında otoantikör gelişen olguların plazmaferez tedavisinden faydalandığını, sağ kalım oranlarını artırdığını ve prognozunu daha iyi olduğunu saptadık. Çalışmamızda işlemin en çok uygulandığı grup olan sepsis-ÇOY'li hastalarda geleneksel tedavi seçeneklerine yardımcı bir yöntem olarak plazmaferezin daha erken uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda prospektif,

randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Plazmaferezin uygun olgularda, en iyi koşulda ve zamanında kullanımını artırmak adına klinikler arası iletişim ve işbirliğinin iyi olması gerekmektedir. Doğru endikasyonla birlikte replasman sıvısı seçimi, işlem bilgisi deneyimli ekibin uygulaması plazmaferez etkinliğini artırmakta ve komplikasyon oranını azaltmaktadır.

Sonuç olarak; çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan kritik olguların tedavisinde plazmaferez kullanımı önemli bir destek tedavisidir ve klinik iyileşmede önemli rol oynar ayrıca çocuk hastalarda güvenle uygulanabilmektedir. Endikasyon doğrultusunda erken dönemde TPD kararı almak hayat kurtarıcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Cortina G, McRae R, Chiletto R, Butt W. Therapeutic plasma exchange in critically ill children requiring intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:97-104.
2. Schwartz J, Padmanabha A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016;31:149-62.
3. Tekgunduz SA, Kara A, Bozkaya IO, Cagli A, Ozbek NY. Therapeutic plasma exchange in non-hematological disorders in pediatrics: A single center experience. *Transfus Apher Sci* 2018;58:20-2.
4. Tolunay İ, Yıldızdaş D, İncecik F, Horoz ÖÖ, Ekinci F, Petmezci E, et al. Çocuk Yoğun Bakım Ünitemizde Terapötik Plazmaferez Uygulanan Nörolojik Hastalarımızın Değerlendirilmesi: 10 yıllık Deneyim. *Çocuk acil Yoğun Bakım Dergisi* 2015;2:111-14.
5. Keskin H, Paksu S, Yener N, Köksoy ÖT, Kartal İ, Albayrak C, et al. Kritik hastalığı olan çocuklarda plazma değişimi: Tek merkez deneyimi. *J Pediatr Emerg Intensive care Med* 2018;5:10-4.
6. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydval A, Vikersfors T. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730-36.
7. Sevketoğlu E, Yıldızdaş D, Horoz OO, Kıhtır HS, Kendirli T, Bayraktar S, et al. Use of therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:354-9.
8. Kıhtır HS, Yeşilbaş O, Kıhtır Z, Yıldırım HM, Şevketoğlu E. Pediatrik olan zehirlenmeler ve bir olguda plazma değişimi uygulaması: Dört olgu sunumu. *Yoğun Bakım Derg* 2016;7:34-8.
9. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasiuke Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:41-9.
10. Kara A, Turgut S, Cagli A, Sahin F, Oran E, Tunc B. Complications of therapeutic apheresis in children. *Transfus Apher Sci* 2013;48:375-76.
11. Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, Segal A, Nowak I, Seczyńska B, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013;45:7-13.
12. Sharma RR, Saluja K, Jain A, Dhawan HK, Thakral B, Marwaha N. Scope and application of therapeutic apheresis: Experience from a tertiary care hospital in North India. *Transfus Apher Sci* 2011;45:239-45.
13. Yucesan C, Arslan O, Arat M, Yucemen N, Ayyıldız E, İlhan O, et al. Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: Review of 50 cases. *Transfus Apher Sci* 2007;36:103-7.

# Doğumsal Hipotiroidi ile Ebeveyn Yaşı İlişkisi

## The Relation Between Congenital Hypothyroidism and Parental Age

Hale TUHAN<sup>1</sup>, Erdem ERKOYUN<sup>2</sup>, Sezer ACAR<sup>1</sup>, Ayhan ABACI<sup>1</sup>, Ece BÖBER<sup>1</sup>, Korcan DEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda, tiroid disgenezisi ile ebeveyn yaşı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde yaşları 0-17.9 arasında değişen, tiroid disgenezisi tanısı ile takip edilen 105 hastanın verileri incelendi. Hastaların ve ebeveynlerinin yaşı, cinsiyeti, anne-baba arasındaki akrabalık durumu, ailede doğumsal hipotiroidi öyküsü, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hasta gruplarındaki doğum tarihleri dikkate alınarak ve doğum tarihleri eşleştirilerek her bir hastaya altı sağlıklı çocuk olacak şekilde kontrol grubu oluşturuldu.

**Bulgular:** Çalışmaya 105 tiroid disgenezisi tanılı olgu (56 kız, %53.3) ve 630 kontrol dahil edildi. Elli olguda (%47.6) hipoplazi, 26 olguda (%24.8) ektopi, 20 olguda (%19.0) aplazi, 9 olguda (%8.6) hemigenezi saptandı. Tiroid disgenezili olguların anne yaşları ortalaması  $27.87 \pm 5.36$  yıldır, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Anne yaş grupları yüzdeleri karşılaştırıldığında 28-31 yaş grubunda ve 32 ve üzeri yaş grubunda tiroid disgenezili bebek sahibi olma riski yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, tiroid disgenezisi tanılı olgularda anne yaşının sağlıklı kontrollere göre daha ileri olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Doğumsal hipotiroidi, Tiroid disgenezisi, Ebeveyn yaşı

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the relationship between thyroid dysgenesis and parental age.

**Material and Methods:** A total of 105 patients with thyroid dysgenesis who were between 0-17.9 years of age were studied. The age of the patients and their parents, gender, parental consanguinity, family history of congenital hypothyroidism, clinical and laboratory findings were recorded. Control group consist of six healthy children for each patient, considering their birth dates.

**Results:** A total of 105 patients (56 females, 53.3%) with thyroid dysgenesis and 630 controls were included in the study. Hypoplasia was detected in 50 cases (46.6%), ectopia in 26 cases (24.8%), aplasia in 20 cases (19.0%) and hemigenesis in 9 cases (8.6%). The mean maternal age of the patients with thyroid dysgenesis was  $27.87 \pm 5.36$  years, which is significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ). There was an increased risk of having a baby with thyroid dysgenesis in the 28-31 years and  $> 32$  years age groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study showed that maternal age was higher in the patients with thyroid dysgenesis than in the control group.

**Key Words:** Congenital hypothyroidism, Thyroid dysgenesis, Parental age

### GİRİŞ

Doğumsal hipotiroidi (DH) 2000-4000 canlı doğumda bir görülür ve kalıcı ve geçici olmak üzere iki ana gruba ayrılır (1,2). Kalıcı DH ise, primer DH ve santral DH olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Primer DH tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları (tiroid

disgenezisi), tiroid hormon üretimindeki bozukluklar ve TSH bağlanması veya sinyal iletimindeki bozukluklardan kaynaklanır (1).

Tiroid disgenezisi (TD) primer kalıcı DH'nin en sık görülen şeklidir. Doğumsal hipotiroidinin en sık nedeni TD olarak bilinse

de, farklı araştırmalara göre primer kalıcı DH'nin %20-80'inden tiroid disgenezi sorumludur (3-5). Sıklığı yaklaşık 1/4500'dir ve kızlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2,6). Tiroid disgenezisinin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalar, DH'li olguların anne ve babalarında akraba evliliği oranlarının yüksek olduğunu ve akraba evliliğinin DH için risk faktörü olduğunu göstermektedir (7-9). Embriyogenez, migrasyon, diferansiyasyon ya da organogenez sırasında meydana gelen bozukluklar TD'ne neden olabilir. Tiroid organogenezinde ve/veya migrasyonunda rol oynayan çeşitli genlerde (PAX8, FOXE-1, NKX2.1, NKX2.5, GLIS3, SLC26A4 ve TSHR) meydana gelen mutasyonlar TD etiolojisinde yer almaktadır (10-13). Tiroid disgenezi tanıılı olguların sadece %2'sinde genetik bir neden tanımlanmıştır (14,15). Çalışmalar sadece germline kalıtılan ekzon düzeyindeki değişikliklerin TD açısından yeterli olmadığı, epigenetik değişikliklerin altta yatan sebep olabileceğini göstermiştir (16,17). Benzer şekilde, monozigot ikizlerin her ikisinde de TD bulunma oranının sadece %8 olması, etiolojideki genetik değişikliğin embriyogenezin monozigot ikizlenme aşamasından sonraki dönemlerde ortaya çıkan somatik mutasyonlar olduğunu düşündürmektedir (18). Bugüne kadar yapılan üç çalışmada TD tanısı alan olgularda ileri anne yaşı saptanmıştır (9,19,20). Çalışmamızda ebeveyn yaşı ile TD arasındaki ilişkiyi daha önce yapılan araştırmalardan farklı olarak, hasta ve kontrol olguların doğum yıllarını eşleştirerek değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 1998-2016 yılları arasında DH tanısı alan, yaşları 0-17.9 yıl arasında değişen ve dosya kayıtları düzenli olan 213 hastanın verileri geriye yönelik incelendi. Hastaların doğum haftaları (term, preterm), doğum ağırlıkları, anne-baba arasındaki akrabalık durumları kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri için biyokimya laboratuvarının ölçüm yönteminin alt ve üst sınır değerleri normal referans aralık olarak kabul edildi. Referans aralığa göre 1) Düşük serbest tiroksin (sT4) ve yüksek tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyine sahip olgular, 2) Normal sT4 ile TSH > 10 uIU/L olan olgular, 3) Yenidoğan dönemi dışında, normal sT4 ile TSH: 6-10 uIU/L aralığında olup 2 hafta sonraki kontrollerinde TSH > 6 uIU/L olan olgular, DH tanısı aldı (4, 21). Tiroid hacmi tiroid USG ile değerlendirildi, genişlik x uzunluk x derinlik x 0.523 formülü ile hesaplandı ve yaşıya göre - 2 SDS'nin altındaki değerler hipoplazi olarak kabul edildi (22,23). Anormal tiroid fonksiyon testi ile beraber tiroid ultrasonografisi veya sintigrafisi normal olan olgular dishormonogenez tanısı alırken agenezi, hemiagenezi, ektopi ve hipoplazi bulunan olgular TD tanısı aldı. Çalışmamızda TD tanısı alan 105 DH'li hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı yaşları, cinsiyeti, hasta doğduğındaki anne-baba yaşları, ailede tiroid hastalığı öyküsü, tiroid hormon düzeyleri, tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi bulguları kaydedildi. Dosya kayıtlarında yeterli veri bulunmayan olgular, tiroid dishomonogenezisi tanısı alan olgular, sendromik olgular ve geçici DH tanıılı olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada genel pediatri polikliniğine başvuran ve herhangi bir kronik hastalığı ve sendromik bulgusu olmayan hastalar kontrol grubu olarak alındı. Hasta, kontrol ve ebeveyn yaşları, tam doğum tarihleri baz alınarak hesaplandı. Kontrol grubu, hasta grubundaki olguların doğum tarihleri (yıl) eşleştirilerek her bir hasta için altı sağlıklı çocuk dahil edilecek şekilde oluşturuldu.

Olguların anne yaşları küçükten büyüğe yüzdelik dilimlere göre, grup 1; < 25 persentil (22 yaş ve altı), grup 2; 25-50 persentil (23-27 yaş), grup 3; 51-75 persentil (28-31 yaş), grup 4; > 76 persentil (32 ve üzeri yaş) grupları olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Bir araştırmada TD olan annelerin 30 yaş ve üzerinde olma riski kontrollere göre 3.2 kat daha yüksek bulunmuştur (19). Türkiye'de 30 yaş ve üzerinde doğum yapan anneler tüm annelerin %36.3'ünü oluşturmaktadır (24). Buna göre %95 güven düzeyi, %80 güçle, bir olguya altı kontrol olacak biçimde en az örnek büyüklüğü hesaplandığında 27 olgu, 162 kontrolün araştırmaya alınması gerektiği hesaplanmıştır (Open Epi, V 3.01).

Bu çalışma için girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (Onay tarihi: 28.01.2016, karar no:2016/03-21).

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma (SS) ve ortanca [çeyrekler arası aralık (ÇA)] olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student T testi, homojen dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Alfa yanılma düzeyi 0.05'in altında olduğunda istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Anne yaşının DH varlığına etkisinin değerlendirilmesinde tek değişkenli lojistik regresyon modelinden yararlanıldı. Lojistik regresyon modelinde Grup 2 anne yaş grubu referans grup olarak seçildi.

## BULGULAR

Çalışmaya, 56'sı (%53.3) kız, 49'u (%46.7) erkek olmak üzere 105 TD tanıılı olgu dahil edildi. Altı hastada (%5.7) düşük doğum ağırlığı, 17 hastada (%16.2) preterm doğum öyküsü saptandı. On olguda (% 9.5) akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Üç hastanın (%2.8) birinci derece akrabalarında TD öyküsü bulunmaktaydı. Ortalama tanı ve tedavi yaşı 0.89±2.13 yıl [ortanca: 0.08 (0.02) yıl] olarak saptandı. Ortalama sT4: 0.94±0.93 ng/dL [ortanca: 0.86 (0.67) ng/dL], TSH:79.85±112.72 µIU/mL [ortanca: 57.00 (89.15) µIU/mL] saptandı. Tanı anında 50 (%47.61) olguda tiroid sintigrafisi, 78 (%74.28) olguda tiroid ultrasonografisi tetkikleri yapılmıştı. Elli olguda (%47.6) hipoplazi, 26 olguda (%24.8) ektopi, 20 olguda (%19.0) aplazi, 9 olguda (%8.6) hemiagenezi saptandı.



**Tablo I:** Anne yaşı dağılımının tiroid disgenezili olgu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması<sup>a</sup>.

	Olgu (n=105)	Kontrol (n=630)
Grup 1 ( $\leq 22$ yaş)	21 (%20)	132 (%20.7)
Grup 2 (23-27 yaş)	24 (%22.8)	242 (%37.9)
Grup 3 (28-31 yaş)	36 (%34.4)	146 (%22.8)
Grup 4 ( $\geq 32$ yaş)	24 (%22.8)	119 (%18.6)

<sup>a</sup>:  $p=0.010$ **Tablo II:** Grup 2, 3 ve 4'ün Grup 1'e göre tiroid disgenezili bebek sahip olma riskini karşılaştırılması.

	Odds oranı	Güven aralığı	p
Grup 1 ( $\leq 22$ yaş)	1.604	0.860 – 2.991	0.137
Grup 2 (23-27 yaş) <sup>a</sup>	-	-	-
Grup 3 (28-31 yaş)	2.486	1.426 – 4.334	0.001
Grup 4 ( $\geq 32$ yaş)	2.033	1.108 - 3,731	0.021

<sup>a</sup>: referans kategori

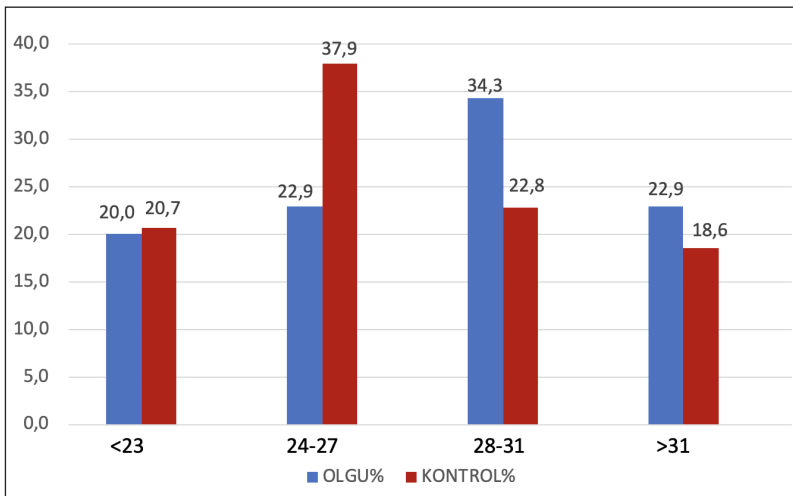
Tiroid disgenezisi tanılı olguların anne yaşları ortalaması  $27.87 \pm 5.36$  yıl [ortanca: 28 (7.76) yıl], kontrol grubu anne yaşları ortalaması  $26.87 \pm 5.22$  yıl [ortanca: 26.00 (7.00) yıl]'dı, olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında olguların anne yaşları istatistiksel önemli olarak daha yüksek saptandı ( $p= 0,032$ ). Tiroid disgenezisi tanılı olguların baba yaşları ortalaması;  $31.81 \pm 6.12$  yıl [ortanca: 31.00 (8.00) yıl], kontrol grubu baba yaşları ortalaması;  $30.88 \pm 5.88$  yıl [ortanca: 30.00 (7.00) yıl]'dı, olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel önemli fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Anne yaş grupları arasında TD'li bebek sahibi olma oranı anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.010$ ) (Tablo I) (Şekil 1). Anne yaş grupları yüzdeleri karşılaştırıldığında 28-31 yaş grubunda ve 32 ve üzeri yaş grubunda TD'li bebek sahibi olma riski 23-27 yaş grubuna göre; sırasıyla 2.486 [%95 Güven Aralığı (GA): 1.426 – 4.334] ve 2.033 (%95 GA: 1.108 – 3.731) kat daha yüksekti. Yirmi iki yaş ve altı grubunda ise 23-27 yaş grubuna göre anlamlı risk farkı izlenmedi [Odds oranı (OR): 1.604, %95 GA: 0.860 – 2.991] (Tablo II).

## TARTIŞMA

Doğumsal hipotiroidi için yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşması ile tüm dünyada DH'nin daha iyi anlaşılabilmesine olanak sağlamıştır. Doğumsal hipotiroidi genellikle kızlarda daha fazla sıklıkta bildirilmiş olup, çalışmamızda kız erkek oranı 1.1/1 saptanmıştır (1,2). Yapılan çalışmalar DH'li olguların anne ve babalarında akraba evliliği oranlarının yüksek olduğunu ve akraba evliliğinin DH için risk faktörü olduğunu göstermektedir (7, 8). Kırmızıpekmez ve ark. (9) yaptığı bir çalışmada TD'li çocuklarda anne baba akrabalığı oranı %29.5 olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda hastaların %9.5'inde akraba evliliği öyküsü mevcuttu, bu durum olgularımızın etiolojisinde ek faktörlerin bulunduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızdaki düşük doğum ağırlığı (%5.7) ve preterm doğum öyküsü (%16.2) literatür ile benzer oranlardaydı (9).

Tiroid disgenezili olgularda agenezi, hipoplazi, hemigenezi ve ektopik farklı oranlarda bildirilmiştir. Ektopik tiroid dokusu DH

**Şekil 1:** Olgu ve kontrollerin annelerinin yaş gruplarına göre dağılımları

neden olabilmekle beraber asemptomatik olgularda rastlantısal olarak da saptanabilmektedir. Bazı çalışmalarda ektopik tiroid dokusunun etiolojide en sık neden olduğu bildirilmiş olmakla beraber, bazı diğer çalışmalarda olguların yarısından fazlasında hipoplazi-aplazi bildirilmiştir (2,21,25). Çalışmamızda hipoplazi-aplazi ektopik tiroid durumundan daha sık saptanmıştır. Ülkemizde yapılan iki çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak hipoplazi-aplazi tanısı TD tanılı olguların çoğunluğunu oluşturmuştur (9, 14).

Castanet ve ark. (15) yaptığı çalışmada tüm tiroid disgenezilerinin %2'sinde genetik bir neden tanımlanmıştır. Tiroid disgenezisi bazı etnik gruplarda (hispanik) daha sık (1:1785) olarak tanımlanmıştır (26). Ayrıca Down Sendromlu bebeklerde de insidansının arttığı bilinmektedir (27). Cebeci ve ark.'ın (28) yaptığı bir çalışmada 62 Down Sendromlu bebekten 41'ine (%66.1) DH tanısı konmuştur. Aynı çalışmada DH tanısı alan olguların %95'inde tiroid hipoplazisi bildirilmiştir. Bir çalışmada ise DH'li bebeklerin birinci derece akrabalarının %7.9'unda tiroidin gelişimsel anomalisi olduğu gösterilmiştir (29). Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak hastalarımızın %2.8'inin birinci derece akrabalarında TD saptanmıştır.

Tiroid disgenezisi tanılı hasta ve kontrol grubu olgularının literatürde ilk defa doğum tarihine göre eşleştirildiği çalışmamızda, anne yaşı daha yüksek olan çocukların TD'ye bağlı DH riskinin daha anne yaşı daha küçük çocuklara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda 28 yaş ve üzerindeki anne yaşlarının TD tanılı bebek sahip olma riskini anlamlı oranda artırdığı gösterilmiştir. İleri anne yaşı çeşitli çalışmalarda kromozomal bozukluk, hematolojik malignite, üriner sistem anomalileri ile ilişkilendirilse de TD tanılı bebek sahibi olma ile ileri anne yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır (30, 31). Epigenetik değişiklikler, erken somatik mutasyonlar ya da plasental düşük kan akımı, düşük oksijenlenme gibi tiroid gelişiminin sorumlularının genlerin kaskadını olumsuz etkilenen postzigotik olaylar TD etiolojisindeki potansiyel mekanizmalar olarak belirtilmiştir (16, 27). Bununla beraber, literatürde ileri anne yaşının epigenetik değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir (32). Literatür tarandığında, bizim çalışmamızda benzer yapılan iki çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak TD tanılı olgularda ileri anne yaşı saptanmıştır (9, 19). Yapılan bir diğer çalışmada ise 40 yaş ve üzeri annelerde DH tanılı çocuk sahibi olma riskinin hafifçe arttığı belirtilmiş fakat bu bulgu istatistiksel önemli saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada sadece TD tanılı olgular değil, tiroid dishomogenezi tanısı alan olgular da çalışmaya dahil edilmiştir (20). Çalışmamız TD tanılı olgularda ileri anne yaşı saptanan hasta ve kontrol eşleştirmeli ilk çalışmadır. Çalışmamızda TD tanılı olguların baba yaşları ile kontrol grubun baba yaşları literatür ile uyumlu olarak benzer saptanmıştır (19).

Araştırmanın güçlü yanı 18 yıl gibi uzun bir sürede bir klinikte izlenen tüm DH olgularını araştırmaya almış olmasıdır. Araştırmaya kontrol seçiminde yaşa göre eşleştirme yapıldığı için seçime dayalı yanlılıktan kaçınılmıştır. Kontrol grubundaki olguların doğumdaki anne yaşı dışındaki özelliklerine göre düzeltilme

yapılmamış olmasının, doğumdaki anne yaşının etkisinin yüksek bulunmuş olmasına neden olabileceği düşünülebilir. Ancak etiolojide bu açıdan düzeltilmesi gerekebilecek tek faktör olan akraba evliliği, hasta grubumuzda, ülkemiz geneli ve diğer çalışmalara göre düşük olduğundan önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak, TD tanılı olgularda anne yaşının sağlıklı kontrollere göre daha ileri olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, etiopatogenezi halen tam belirlenmemiş olan TD olgularında ileri anne yaşının da rol oynadığını göstermektedir.

### 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. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2959-67.
2. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.
3. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009;16:11-6.
4. Tuhan H, Abaci A, Cicek G, Anik A, Catti G, Demir K, et al. Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism: the higher the initial dose the higher the rate of overtreatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:133-8.
5. Unuvar T, Demir K, Abaci A, Buyukgebiz A, Bober E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:170-3.
6. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr* 2010;47:757-60.
7. Keshavarzian E, Valipoor AA, Maracy MR. The incidence of congenital hypothyroidism and its determinants from 2012 to 2014 in Shadegan, Iran: a case-control study. *Epidemiol Health* 2016;38:e2016021.
8. Khammaria M, Siakhulak FR, Ansari H, Peyvand M. Risk factors associated with congenital hypothyroidism: a case-control study in southeast Iran. *Electron Physician* 2018;10:6286-91.
9. Kirmizibekmez H, Guven A, Yildiz M, Cebeci AN, Dursun F. Developmental defects of the thyroid gland: relationship with advanced maternal age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:72-5.

10. Cangul H, Morgan NV, Forman JR, Saglam H, Aycan Z, Yakut T, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:671-7.
11. Kuhnen P, Turan S, Frohler S, Guran T, Abali S, Biebermann H, et al. Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E169-76.
12. Long W, Lu G, Zhou W, Yang Y, Zhang B, Zhou H, et al. Targeted next-generation sequencing of thirteen causative genes in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Endocr J* 2018;65:1019-28.
13. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
14. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tutunculer F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars* 2017;52:85-91.
15. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000;343:441-2.
16. Abu-Khudir R, Magne F, Chanoine JP, Deal C, Van Vliet G, Deladoey J. Role for tissue-dependent methylation differences in the expression of FOXE1 in nontumoral thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1120-9.
17. Abu-Khudir R, Paquette J, Lefort A, Libert F, Chanoine JP, Vassart G, et al. Transcriptome, methylome and genomic variations analysis of ectopic thyroid glands. *PLoS One* 2010;5:e13420.
18. Magne F, Serpa R, Van Vliet G, Samuels ME, Deladoey J. Somatic mutations are not observed by exome sequencing of lymphocyte DNA from monozygotic twins discordant for congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Horm Res Paediatr* 2015;83:79-85.
19. Dayal D, Sindhuja L, Bhattacharya A, Bharti B. Advanced maternal age in Indian children with thyroid dysgenesis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;24:59-62.
20. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005;153:765-73.
21. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect* 2018;7:278-85.
22. Aydiner O, Karakoc Aydiner E, Akpınar I, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:98-101.
23. Mutlu M, Karaguzel G, Aliyazicioglu Y, Eyupoglu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:120-4.
24. Enstitüsü HNE. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA\\_2013\\_ana\\_rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf). 2014.
25. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Turkmen C, Darendeliler F, Bas F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:464-8.
26. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoey J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2011;21:13-8.
27. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4069-71.
28. Cebeci AN, Guven A, Yildiz M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:116-20.
29. Leger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:575-80.
30. Lu Y, Ma H, Sullivan-Halley J, Henderson KD, Chang ET, Clarke CA, et al. Parents' ages at birth and risk of adult-onset hematologic malignancies among female teachers in California. *Am J Epidemiol* 2010;171:1262-9.
31. Shnorhavorian M, Bittner R, Wright JL, Schwartz SM. Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study. *Urology* 2011;78:1156-61.
32. Liang X, Ma J, Schatten H, Sun Q. Epigenetic changes associated with oocyte aging. *Sci China Life Sci* 2012;55:670-6.

# Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda İşeme Bozukluklarının ve Standart Üroterapiye Yanıtın Değerlendirilmesi

## Evaluation of Voiding Dysfunction and Response to Standard Urotherapy in Children with Recurrent Urinary Tract Infections

Birgül SAY<sup>1</sup>, Tuğrul TIRYAKI<sup>2</sup>, Sevilay KARAHAN<sup>3</sup>, Nilgün ÇAKAR<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi ve Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı, Ankara Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk döneminin en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlarından biridir. Tekrarlayan İYE'lerinde en önemli risk faktörlerinden biri işeme bozukluklarıdır. Çalışmanın amaçları; nörolojik sorunu olmayan tekrarlayan İYE'nu olan çocuklarda işeme bozukluğu semptom skorunun (İBSS), işeme sonrası rezidü idrar hacminin, üroflovetrik inceleme bulgularının değerlendirilmesi ve standart üroterapinin işeme bozukluğu semptomları üzerine etkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Mart 2006 ile Haziran 2008 tarihleri arasında, yılda en az iki kez İYE geçiren, 4 yaş ve üzeri 98 hasta kabul edildi. Olgular İBSS, üroflovetri ile değerlendirildi. İşeme bozukluğu saptanan 68 hastaya standart üroterapi uygulandı. Bu hastalar tedavinin 6. ayında işeme bozukluğu semptomları açısından tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 98 hastanın 96 (%98)'si kız, ortalama yaşları  $9.9 \pm 3.95$  yılı. İBSS; 68 (%72) hastada 8.5 ve üstünde; 27 (%28) hastada 8.5'dan küçük bulundu. Kabızlık 48 (%49) hastada saptandı. Rezidü idrar hacmi 86 hastanın 46 (%54)'ünde 20 ml'nin üstünde bulundu. Üroflovetri ile değerlendirilen 86 hastanın 40 (%47)'inde çan, 21 (%22)'inde stakkato, 20 (%21)'inde fraksiyone, 4 (%4)'ünde plato, 1 (%1)'inde kule biçimli işeme eğrisi tespit edildi. İBS skoru yüksek olan 68 olguya standart üroterapi tedavisi uygulandı. Altı ay sonunda İBS skoru 35 hastada  $\leq 8.5$  saptandı. Enürezis diürnada %68, enürezis noktürnada %58, kesik kesik işemede %84, idrarını yaptıktan kısa bir süre sonra tekrar idrara gitme şikayetinde %91 oranında tam düzelleme saptandı.

**Sonuç:** İBSS ve üroflovetri işeme bozukluğunun tanımlanmasında pratik yöntemlerdir. Standart üroterapi, fonksiyonel işeme bozukluğu olan hastaların semptomlarının düzelmesinde etkin bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Prognoz, Standart üroterapi, İdrar yolu enfeksiyonu, İşeme bozukluğu

### ABSTRACT

**Objective:** Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections of children. The aims of this study were to evaluate voiding dysfunction, and the effect of standart urotherapy on the symptoms of dysfunctional voiding in children with recurrent urinary tract infection.

**Material and Methods:** Between March 2006 and June 2008, 99 patients aged  $\geq 4$  years who had UTI at least twice in a year were evaluated. The cases were assessed by uroflowmetry and dysfunctional voiding symptom score (DVSS). 68 patients with voiding dysfunction administered standart urotherapy. These patients were reevaluated for symptoms of voiding dysfunction at the end of six month - standart urotherapy.

**Results:** Ninety-six (98%) of the 98 patients were female, mean age was  $9.9 \pm 3.95$  years. DVSS was  $\geq 8.5$  in 68 (72%) patients. Constipation was found in 48 patients (49%). 86 of 46 patients (54%) had high residual urine volume ( $>20$  ml). Uroflowmetric examinations were performed in 86 patients. 40 patients (47%) had bell, 21 patients (22%) had staccato, 20 patients (21%) had fractioned, 1 patient (1%) tower, 4 patients (4%) had plateau shaped voiding curve. 68 patients with high DVSS underwent standart urotherapy. At the end of six month- standart urotherapy, the DVS score was  $\leq 8.5$  in 35 patients. Complete recovery was found in 68% of diurnal enuresis, 58% in nocturnal enuresis, 84% in intermittent incontinence, 91% in feeling of incomplete urination and re-voiding.

**Conclusion:** DVSS and uroflowmetry are practical methods for defining voiding dysfunction. Standart urotherapy is an effective treatment technique for the recovery of symptoms of voiding dysfunction.

**Key Words:** Children, Prognosis, Standart urotherapy, Urinary tract infection, Voiding dysfunction



## GİRİŞ

Mesane ve bağırsak disfonksiyonu (MBD), temel olarak kabızlık ve / veya enkoprezis şeklinde dışkı eliminasyon sorunları ile birlikte alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) tanımlar (1). Tekrarlayan İYE ve vezikoureteral reflü (VUR)'lerde MBD görülme sıklığı yüksektir. MBD'li çocuklarda pelvik taban kaslarının uygunsuz kasılması, mesanede trabekülasyon artışı, divertikül oluşumu, rezidü idrar miktarındaki artış ve işeme sırasındaki yüksek basınç enfeksiyona ve mesane epitelinde kan dolaşımını azaltarak iskemiye, mesanenin bakteriyeye karşı direncinin azalmasına neden olur (2). Fizyolojik olarak, bakteri laminer akışla üretradan atılır. Ancak işeme bozukluğu olanlarda türbülans akım oluşur ve bakteriler etkili bir şekilde uzaklaştırılmaz (3).

Mesane ve bağırsak disfonksiyonunda dizüri, aciliyet, sık idrar yapma, gündüz inkontinansı, enürezis, işemenin ertelenmesi ve idrar retansiyonu sık görülen AÜS belirtileridir. Aşırı aktif mesane, hipoaktif mesane ve disfonksiyonel işeme gibi ürolojik durumlar MBD'nin bir parçası olabilir (4,5). Mesane ile bağırsak arasındaki embriyolojik, anatomik ve fonksiyonel etkileşimler iyi bilinmektedir. Genel olarak, artmış rektal dışkı yükü mesane boşalmasını ve / veya depolamayı etkileyebilir: 1) mekanik kompresyon nedeni ile mesane kapasitesinde azalma oluşur, sık işeme ve inkontinans gelişir ve, 2) mesanenin ve pelvik taban kaslarının fizyolojik sinir uyarımları değişir, giderek azalan işeme dürtüsü ve kronik mesane spazmları sonucunda yetersiz boşalma ve önemli miktarda rezidü idrar kalır (6,7).

İşeme bozukluğu semptom skorlaması çocuklarda anormal işeme şekillerini nicel olarak değerlendirmek için kullanılır. İBSS, yalnızca tanı için bir araştırma yöntemi olmayıp, aynı zamanda invazif işlemler yapmadan işeme bozukluğu belirtilerinin nesnel bir değerlendirmesini de sağlar (8).

Basit ve non invaziv olması nedeniyle çocuklarda işemenin değerlendirilmesinde tarama testi olarak kabul gören üroflovetri, işeme bozukluğunun altında yatan nedeni, mesane kontraktilitesi ve mesane çıkış direnci hakkında genel bilgi verir (9).

Bu çalışmanın amaçları tekrarlayan İYE'nu olan çocuklarda İBSS'nin, işeme sonrası rezidü idrar hacminin, üroflovetrik inceleme bulgularının değerlendirilmesi ve standart üroterapinin işeme bozukluğu semptomları üzerine etkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma 1 Mart 2006 – 30 Haziran 2008 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji bölümünde izlenen 98 hasta ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar tekrarlayan İYE tanısı almış, normal üriner sistem anatomisine sahip, üriner sistem taş hastalığı, vezikouretral reflüsü olmayan, normal 99 m Tc-DMSA böbrek sintigrafisi olan, aile onamı alınmış çocuklardı. Etik kurul onamı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji

Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan alındı.

İşlevsel işeme problemleri, ebeveynlerin de katılımı ile, İBSS anketine (Ek 1) göre değerlendirildi. Anket ve üroflovetri sırasında hastaların İYE'ları yoktu. İBS skoru 8.5 ve üzeri ise, işeme bozukluğu için anlamlı kabul edildi. Hastaların üroflovetrik değerlendirmeleri "MMS Libra Plus" cihazı ile yapıldı. Üroflovetri ile idrar maksimum akış hızı (Q max), ortalama akış hızı, maksimum akış hızına ulaşma süresi, işenen idrar hacmi ve işeme zamanı değerlendirildi.

İşeme tipi International Children's Continence Society'ye (ICSS) göre tanımlanmış 5 akım tipi (çan, stakkato, fraksiyone, plato ve kule) şeklinde değerlendirildi. İşeme hacmi 100 ml'den düşük olan hastalar istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi.

ICCS'nin önerilerine göre gündüz yakınmaları esas alınarak işeme bozukluğu sınıflaması yapıldı (10).

### İşeme bozukluğu semptomları, tanımlar:

**Azalmış veya Artmış İşeme Sıklığı:** Günde 8 veya daha fazla sayıda işemesi artmış işeme sıklığı, 3 veya daha az sayıda işemesi azalmış işeme sıklığı olarak tanımlanır.

**İdrar kaçırmaya (inkontinans):** İdrar kaçırmının kontrol edilememesidir. Devamlı veya aralıklı olabilir.

**Aciliyet (urgency):** Acilen işeme isteği anlamına gelmektedir. Bu çocuklar idrarını tutmak için bacaklarını birleştirirler.

**Gece idrar yapma (Noktüri):** 5 yaşından sonra uyurken yatak ıslatmadır.

**İknma:** Çocuğun işemeye başlamak ve işemeyi sürdürmek için karın içi basıncını artırmasıdır.

**Kesik Kesik İşeme:** İşemenin sürekli akım şeklinde olmayıp, kesintili olmasıdır.

**Disüri:** İşeme sırasında yanma ve rahatsızlık şikayetidir.

**Tam olarak boşalmama hissi / inkomplet boşalma hissi:** İdrarın yetersiz boşaltılma duygusunu ifade eder.

**İnkontinansı engellemeye yönelik kontrol manevraları:** İşemeyi erteleme veya sıkışma hissini baskılama amacıyla yapılan hareketlerdir. Manevralar genel olarak ayak başparmağı üzerinde durma, bacaklarını çaprazlayarak üretrayı sıkıştırmak (Vincent reveransı), ayak topuğunu perineye basacak şekilde yere çömelmedir.

Rezidü idrar hacmi, mesane tamamen boşaldıktan sonra pelvik USG ile ölçüldü. 4-6 yaş arasındaki çocuklar için 20 ml'nin üzerinde veya beklenen mesane kapasitesin %10'nundan fazla rezidü idrar, >6 yaş için >20 ml veya beklenen mesane kapasitesinin %15'inden fazla rezidü idrar patolojik olarak kabul edildi (11,12).

İşeme bozukluğu olan 68 hastaya standart üroterapi tedavisi uygulandı. Bu tedavide hastalara iki saatte bir idrar yapması, 2-5 dakika sonra tekrar idrara çıkması (zamanlı ve ikili işeme),

sağlıklı işeme duruşunun kazandırılması, tutma hareketlerinden kaçınılması, kabızlığın önlenmesi şeklinde davranış değişikliğini içeren önerilerde bulunuldu. Tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen hastaların hepsi antibiyotik profilaksisi ve overaktif mesane ve urge inkontinans tanısı alan 46 hasta da oxybutynin klorid tedavisi alıyordu. Standart üroterapi uygulanan hastalar 3 ay aralarla kontrole çağrıldı. 6. ay sonunda işeme bozukluğu semptomları açısından tekrar değerlendirildi. İyileşmenin değerlendirilmesi: IBSS  $\leq 8.5$  altında ise iyileşme, ebeveyn görüşüne göre; semptomlarda düzelme %100 ise tam, % 50-99 ise kısmi iyileşme, <%50 iyileşme olduysa yanıtız olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS 12.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Tedavi öncesi ve sonrası durum Mc Nemar testi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

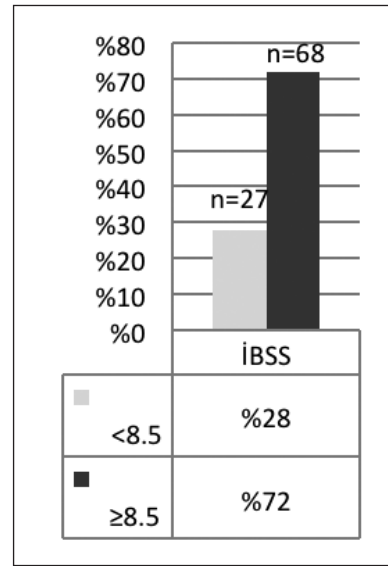
Çalışma grubuna alınan 98 hastanın yaş ortalaması  $9.9 \pm 3$  yıl olup; 2 (% 2)'i erkek, 96 (%98)'i kızdı. 95 olgu İBSS anketi ile değerlendirildi. 68 hastanın İBS skoru  $\geq 8.5$  (%72), 27 (%28) hastanın  $< 8.5$  bulundu (Şekil 1). 3 hastanın ailesinden onam alınmadığından İBSS skorlaması yapılamadı. Hastaların 48 (%49)'unda kabızlık saptandı. Tedavi öncesi işeme bozukluğu semptomları Tablo I'de verilmiştir. Rezidü idrar miktarı 86 hastanın 40 (%46)'ında 20 ml altında, 46 (%54)'ünde 20 ml'nin üzerinde bulundu.

Doksanbeş hastaya üroflovetri yapıldı. Dokuz hastanın işeme hacmi 100ml'nin altında olduğundan istatistiksel değerlendirmeden çıkarıldı. Değerlendirmeye alınan 84 hastanın 40 (%48)'inde normal çan tipi, 21(%25)'inde stakkato tip, 20 (%24)'inde fraksiyone tip, 4 (%5)'ünde plato tip, 1 (%1)'inde kule tipi işeme eğrisi saptandı. Rezidü idrar miktarı 20 ml ve üzerinde olan 46 hastanın 22 (%50)'ünde çan tipi, 14 (%30)'ünde stakkato, 8 (%17)'inde fraksiyone tip işeme eğrisi saptandı. İşeme bozukluğu olan 68 hastanın 65'inde standart üroterapiden 6 ay sonra işeme bozukluğu semptomları tekrar değerlendirildi. 35 hastada (%54) tedavi sonrası İBS skoru  $\leq 8.5$ , 30 hastada (%46)  $\geq 8.5$  saptandı (Şekil 2). Tedavi sonrası İB semptomları Tablo II'de görülmektedir. Enürezis diürnada %68, enürezis noktürnada %58, kesik kesik işemede %84, idrarını yaptıktan kısa bir süre sonra tekrar idrara gitme şikayetinde %91 oranında tam düzelme saptandı, Tedavi öncesine göre düzelme oranlarında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 3).

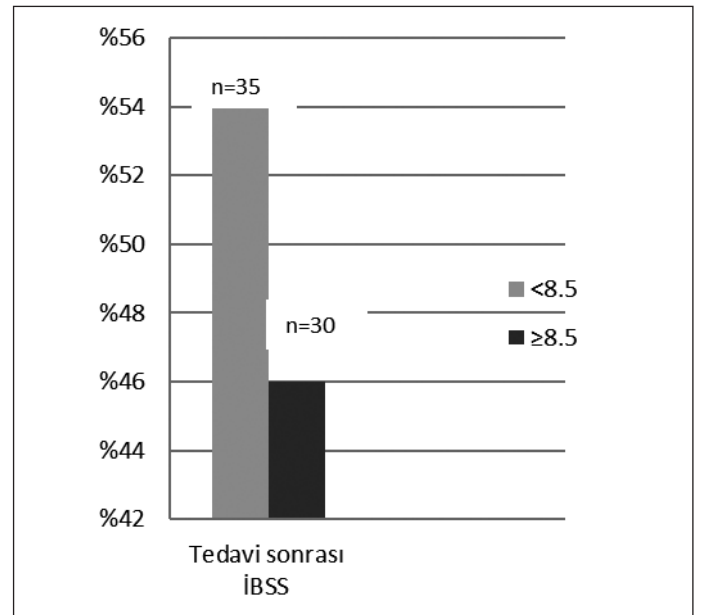
**Tablo I:** Tedavi öncesi işeme bozukluğu semptomları.

İşeme bozukluğu semptomları	Hasta sayısı n=98 (%)
Gece idrar yapma (Noktüri), *	55 (56)
Azalmış veya artmış işeme sıklığı, *	20 (20)
İşerken ıkınma, *	7 (7)
Dizüri, *	33 (33)
Kesik kesik işeme, *	13 (13)
Tam olarak boşalmama hissi, *	12 (12)
Aciliyet, *	59 (60)
İdrar tutma manevraları, *	75 (76)
Gündüz idrar kaçırma, *	63 (64)

\*n%



**Şekil 1:** Hastaların tedavi öncesi İBS Skorları (İBSS: İşeme bozukluğu semptomları).



**Şekil 2:** Hastaların tedavi sonrası İBS Skorları (İBSS: İşeme bozukluğu semptomları).

## TARTIŞMA

Çocuklarda non-nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) oldukça yaygındır ve alt üriner sistem semptomlarının, idrar yolu enfeksiyonu ve vezikoüreteral reflünün altta yatan nedeni olarak önemlidir. Alt idrar yollarının fonksiyonel olgunlaşmasında gecikme, bağırsak disfonksiyonu, davranışsal ve psikolojik problemler alt üriner sistem disfonksiyonuna neden olabilir. 2005 yılında Akbal ve ark. (8) tarafından geliştirilen İBS skorlamasına göre 8.5 ve üzerinde puan alanlarda, skorlamanın işeme bozukluğunu göstermedeki özgüllüğünün ve duyarlılığının %90 olduğu bildirilmektedir. Hastalarımızın %72'sinde İBS skorunun 8.5 ve üzerinde olması tekrarlayan İYE olan çocuklarda İBS skorlamasının ve işeme bozukluğu tedavisinin önemini destekleyen bir bulgudur.

Kabızlığın mesane disfonksiyonu olan çocuklarda %30 ile %88 oranlarında görüldüğü ve kabız olan çocukların kabız

olmayanlara oranla 6.8 kat daha fazla AÜSD olma ihtimalinin olduğu bildirilmektedir (13). Kabızlıkta gerilmiş bağırsaklar mesaneyi sıkıştırmakta, sfinkter ve pelvik taban kasları tarafından sağlanan işemenin normal periferik inhibisyonu ortadan kalkarak inkontinans gelişmektedir. Hastalarımızın tümünde kabızlık oranı %49, İBSS 8.5 ve üzerinde olanlarda ise %48'dir.

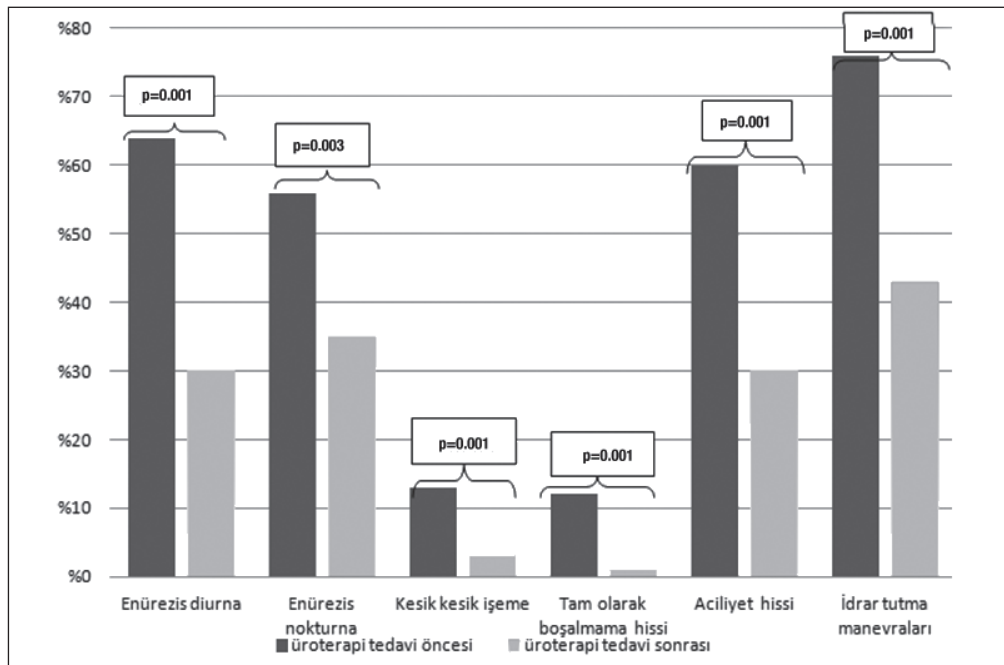
Gündüz idrar kaçırmanın en önemli nedeni işemenin son ana kadar ertelenmesidir. İdrar yolu enfeksiyonları da en sık nedenler arasındadır. Enürezis ile birlikte gündüz idrar kaçırmanın %50-60 oranında olduğu bildirilmektedir (14). Hastalarımızda gündüz idrar kaçırmanın %68, enürezis noktürna ile birlikteliğinin ise %56 oranında olduğu görüldü. İdrar tutma manevralarının, idrarın üretradan mesaneye yönlendirilmesine, rezidü idrarın ve İYE riskinin artmasına, mesaneye doğru süzülen idrarın mesane duvarının hipertrofisine ve detrusörün perfüzyonunun azalmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (15). Bununla birlikte, Gondim ve ark.nın (16) çalışmasında bu semptom ile tekrarlayan İYE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızdaki hastaların %76'sında idrar tutma manevraları tespit edilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonları, travma, taş, yabancı cisimler ve mesane kapasitesinin azalması aciliyet hissine neden olur. Aciliyet hissini inkontinans ile birlikteliğinin %80, işeme sıklığında artış ile birlikteliğinin ise %54 oranında olduğu, ve ürodinamik incelemede aşırı aktif mesane ve üretra-vezikal disfonksiyon bulgularının daha sık saptandığı bildirilmektedir (17). Çalışmamızda aciliyet hissi %60, aciliyet hissini inkontinans ile birlikteliği %63, işeme sıklığında artış ile birlikteliği ise %22, oranında tespit edilmiştir.

Üroflovetri testleri, işeme disfonksiyonunun altta yatan nedenleri hakkında ipuçları verir. Elde edilen sonuçlar, mesane kontraktilesi ve mesane çıkış direncinin özeti (18). Stakkato işemede işemenin başlaması, detrusor kontraksiyonlarının

**Tablo II:** Tedavi sonrası işeme bozukluğu semptomları.

İşeme bozukluğu semptomları	Hasta sayısı n=65 (%)
Gece idrar yapma (Noktüri), *	23 (35)
Azalmış veya artmış işeme sıklığı, *	18 (28)
İşerken kıcnma, *	4(6)
Dizüri, *	23 (35)
Kesik kesik işeme, *	2 (3)
Tam olarak boşalmama hissi, *	1 (1)
Aciliyet, *	20 (30)
İdrar tutma manevraları, *	28 (43)
Gündüz idrar kaçıma, *	20 (30)

\*n%



**Şekil 3:** İşeme bozukluğu olan hastaların standart üroterapi sonrası iyileşme oranları.

başlamadan sonrasına ertelenir ve kesik kesik birkaç idrar fıskırması olur. Miksiyon sırasında ise pelvik taban kaslarının aktivitesinin artması kesintili işemeye, boşaltım basıncının ani yükselişlerine ve aynı anda idrar akışının paradoksal bir şekilde durmasına neden olur. İşeme uzun sürer ve genellikle tam boşaltım olmaz. Fraksiyone işemede ise detrusorun inaktivasyonu nedeni ile az ve kesintili bir boşaltım söz konusudur. Rezidü idrar önemli miktardadır. Hastalar seyrek ve daha çok ıkınma şeklinde idrar yapmaya çalışırlar. Bu da paradoksal bir etkiyle intravezikal basıncı artırır ve refleks mekanizmayla pelvik taban kas aktivitesinin artmasına neden olur (19). Ürofloometri yapılan hastalarımızın 21 (%22)'inde stakkato, 20 (%21)'inde fraksiyone işeme saptandı. Sağlıklı çocuklarda işeme sonrası mesane tamamen boşalır. Tekrarlanan ölçümlerde 20 ml'den fazla rezidü idrar saptanması inkomplet boşalma veya anormal boşalma olarak tanımlanır (20,21). Anormal işeme şekli, hiperaktif mesane kasılmaları, uygun olmayan pelvik taban kasılmaları ve eksternal sfinkter direnci, işeme basıncında artış ve yetersiz işemeye bağlı rezidüel idrar kalması gibi faktörlerle intravezikal basınç artmakta, mesane tam ve etkili boşalamamaktadır (22). Çalışmamızda rezidü idrar miktarı yüksek olan 46 hastanın %30'unda stakkato, %17'sinde fraksiyone, %48'inde çan tipi işeme eğrisi vardı.

İYE'nin önlenmesinde mesanenin ve bağırsağın düzenli olarak boşaltılması önemlidir. Davranış tedavisi, çocuklarda fonksiyonel AÜSD'nun cerrahi dışı ve farmakolojik olmayan tedavisi olarak tanımlanmaktadır. ICCS'nin belirlediği kriterlere göre davranış tedavisine yanıtlan; ilk altı aylık süreçte semptomlarda 0-% 49 oranında azalma olması cevapsızlık, %50-89 azalma kısmi yanıt, %90-100 azalma ise tam yanıt olarak değerlendirilmektedir (21).

Davranış tedavisi ile, işeme bozukluğu olan çocuklarda %60-80 oranında düzelme sağlandığı gösterilmiştir (23,24). Bulum ve ark. (25), AUSD ve İYE tanılı 4 yaş ve üzeri 228 olguda davranış tedavisi ile başarı oranının %59 olduğunu bildirmişlerdir. Davranış tedavisinden ortalama 6 ay sonra hastalarımızın 35 (%54)'inde İBS skoru  $\leq 8.5$  saptandı. Enürezis diürnada %68 (kısmi yanıt), enürezis noktürnada %58 (kısmi yanıt), kesik kesik işemede %84 (kısmi yanıt), idrarını yaptıktan kısa bir süre sonra tekrar idrara gitme yakınmasında % 91 oranında (tam yanıt) iyileşme olduğu görüldü.

Sonuç olarak, işeme bozukluklarının belirtileri, özellikle tekrarlayan İYE'ni olan 4 yaşın üstündeki kız çocuklarda sorgulanmalıdır. İBSS işeme bozukluklarının tanısında standardizasyonu sağlayan ve tedaviye yanıtının değerlendirmesinde klinikte kullanılan önemli objektif bir ölçektir. Davranış tedavisine yanıtlan ise tatmin edici düzeydedir.

### 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. Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but under diagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J* 2017;11:64-72.
2. Chrzan R, Klijn AJ, Vijverberg MA, Sikkel F, de Jong TP. Colonic washout enemas for persistent constipation in children with recurrent urinary tract infections based on dysfunctional voiding. *Urology* 2008;71: 607-10.
3. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;66:232-4.
4. Kim JH, Lee JH, Jung AY, Lee JW. The prevalence and therapeutic effect of constipation in pediatric overactive bladder. *Int Neurourol J* 2011;15:206-10.
5. Lucanto C, Bauer SB, Hyman PE, Flores AF, Di Lorenzo C. Function of hollow viscera in children with constipation and voiding difficulties. *Dig Dis Sci* 2000;45:1274-80.
6. Kasirga E, Akil I, Yılmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evaluation of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation. *Turk J Pediatr* 2006;48: 340-3.
7. Averbek MA, Madersbacher H. Constipation and LUTS – how do they affect each other? *Int Braz J Urol* 2011;37:16-28.
8. Akbal C, Genç, Y, Burgu, B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005;173:969-73.
9. Kanematsu A, Johnin K, Yoshimura K, Okubo K, Aoki K, Watanabe M, et al. Objective patterning of uroflowmetry curves in children with daytime and nighttime wetting. *J Urol* 2010;184:1674-9.
10. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2014;191:1863-5.
11. SJ Chang, LP Tsai, CK Hsu, SS Yang. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1131-7.
12. Kibar Y, Piskin M, Irkilata HC, Aydur E, Gok F, Dayanc M. Management of abnormal postvoid residual urine in children with dysfunctional voiding. *Urology* 2010;75:1472-5.
13. O'Regan S, Yazbeck S. Constipation: A cause of enuresis, urinary tract infection and vesico-ureteral reflux in children. *Med Hypotheses* 1985;17:409-13.
14. Robson WL, Leung AK, Bloom DA. Daytime wetting in childhood. *Clin Pediatr* 1996;35:91-8.
15. Nevés T, Sillén U. Sillen. Lower urinary tract function in childhood; normal development and common functional disturbances. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;207:85-92.
16. Gondim R, Azevedo R, Braga AANM, Veiga ML, Barroso U Jr. Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency. *Int Braz J Urol* 2018;44:378-83.
17. Allen TD, Bright TC 3rd. Bright. Urodynamic patterns in children with dysfunctional voiding problems. *J Urol* 1978;119:247-49.



18. Bartkowski DP, Doubrava RG. Ability of a normal dysfunctional voiding symptom score to predict uroflowmetry and external urinary sphincter electromyography patterns in children. *J Urol* 2004;172:1980-5.
19. Sinha S. Dysfunctional voiding: A review of the terminology, presentation, evaluation and management in children and adults. *Indian J Urol* 2011;27:437-47.
20. Chang SJ, Chiang IN, Hsieh CH, Lin CD, Yang SS. Age-and gender-specific nomograms for single and dual post-void residual urine in healthy children. *Neurourol Urodyn* 2013;32:1014-8.
21. Neveus T, Gontard A, Hoebeke P. The standartization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the standartization committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314-24.
22. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional Elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160:1019-22.
23. Hodges SJ, Anthony EY. Occult mega rectum-A commonly unrecognized cause of enuresis. *Urology* 2012;79:421-4.
24. Hagstroem S, Rittig S, Kamperis K, Djurhuus JC. Timer watch assisted urotherapy in children: A randomized controlled trial. *J Urol* 2010;184:1482-8.
25. Bulum B, Özçakar ZB, Kavaz A, Hüseyinova M, Ekim M, Yalçinkaya F. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatr* 2014;103:454-8.

<b>Ek 1: İşeme Bozuklukları Semptom Skorlaması (IBSS)</b>					
<b>Hastanın Adı Soyadı:</b>					
<b>Dosya No:</b>					
<b>1.Çocuğunuz gündüz idrar kaçırıyor mu?</b>	Hayır 0	Bazen 1	Günde 1-2 Kez 3	Her zaman 5	
<b>2.Çocuğunuz gündüz idrar kaçırıyorsa ne şiddette kaçırıyor?</b>	Damla Damla 1	Sadece Külot ıslak 3	Pantolon tamamen ıslak 5		
<b>3.Çocuğunuz gece idrar kaçırıyor mu?</b>	Hayır kaçırılmaz 0	1-2 Gece/Hafta 1	3-5 Gece/Hafta 3	6-7 Gece/Hafta 5	
<b>4.Çocuğunuz gece idrar kaçırıyorsa ne şiddette kaçırıyor?</b>	Çamaşırı veya pijaması ıslanır 1		Yatak ıslanır 4		
<b>5.Çocuğunuz günde kaç kere tuvalete çış yapmaya gider?</b>	7'den az 0		7'den fazla 1		
<b>6.Çocuğunuz işerken ıkınır mı?</b>	Hayır 0		Evet 3		
<b>7.Çocuğunuz işerken ağrısı olduğunu söyler mi?</b>	Hayır 0		Evet 1		
<b>8.Çocuğunuz işerken bir başlayıp bir durarak mı çışini yapar?</b>	Hayır 0		Evet 2		
<b>9.Çocuğunuz çışı bitince tekrar tuvalete gidip çışini yapar mı?</b>	Hayır 0		Evet 2		
<b>10.Çocuğunuz aniden çışinin geldiğini söyleyip hızla tuvalete koşuyor mu?</b>	Hayır 0		Evet 1		
<b>11.Çocuğunuz oyun sırasında bir kenara diz üstü çöküp idrarını tutmaya çalışıyor mu?</b>	Hayır 0		Evet 2		
<b>12.Çocuğunuz çışı geldiğinde tuvalete yetişemedi çışini kaçırıyor mu?</b>	Hayır 0		Evet 2		
<b>13.Çocuğunuzun kabızlığı var mı?</b>	Hayır 0		Evet 2		
<b>HAYAT KALİTESİ</b>					
<b>Çocuğunuzda yukarıda sayılan şikayetlerden bir veya birkaçı varsa bu aile, okul ve sosyal yaşantısını ne kadar etkiliyor?</b>	Hayır etkilemiyor 0		Evet az etkiliyor 1		Evet ciddi etkiliyor 5
<b>Toplam Skor:</b>					

# Evaluation of the Prevalence of Malnutrition and Fat Soluble Vitamin Deficiencies and the Assessment of the Relationship Between Pulmonary Functions Among Children and Adult Cystic Fibrosis Patient

Kistik Fibrozis'li Çocuk ve Erişkin Hastalarda, Yağda Eriyen Vitamin Eksiklikleri İle Malnutrisyon Sıklığının Değerlendirilmesi ve Pulmoner Fonksiyonlarla İlişkisinin Araştırılması

Asuman Nur KARHAN<sup>1</sup>, Nagehan EMİRALİOĞLU<sup>2</sup>, Gökçen DilşatTUĞCU<sup>2</sup>, Ebru GÜNEŞ YALÇIN<sup>2</sup>  
Deniz DOĞRU ERSÖZ<sup>2</sup>, Uğur ÖZÇELİK<sup>2</sup>, Aysel YÜCE<sup>1</sup>, Nural KİPER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



## ÖZ

**Amaç:** Kistik fibroziste (KF), pankreasta KFTR proteininin anormal fonksiyonu, pankreatik kanal obstruksiyonu ve ilişkili olarak, pankreatik yetmezlik ve intestinal malabsorpsiyona neden olmaktadır. Malnutrisyon, adolesan dönemdeki KF hastalarında önemli bir sorundur ve sıklıkla erişkin dönemde de sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde takipli KF hastalarının, beslenme durumları ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntemler:** Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Çocuk Gastroenteroloji bölümlerinde izlenmekte olan KF'li hastaların, yağda eriyen vitamin düzeyleri, mikrobiyolojik tetkik sonuçları, solunumsal fonksiyon testleri ve beslenme durumları geriye dönük olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya KF tanısıyla izlenen 700 hastanın 1 yıllık süre içerisinde hastaneye başvuran 122'si alındı. Çalışmaya dahil edilen 122 hastanın ortalama yaşı 11.9 ± 6.7 yıl (minimum 2.3 - maksimum 34 yaş) ve ortalama takip süresi 8.7 yıldır. 122 hastanın, 104'ü 18 yaş ve altındaki hastalarken, 22'si 18 yaş üzeri hastalardı. Hastaların %15.5'ünde (n=19), malnutrisyon mevcuttu. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 18 yaş ve altındaki hastaların %9.5'unda (n=10), 18 yaş üzeri hastaların ise %40.9'unda (n=9) malnutrisyon mevcuttu. Malnutrisyonu olan ve olmayan hastalar, FEV1 ve FVC değerleri açısından karşılaştırıldığında, malnutrisyonlu hastalarda, bu değerlerin belirgin olarak düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0.001 ve p=0.001). Balgam kültürlerinde, Staphylococcus aureus (%44.6) en sık, Pseudomonas aeruginosa (%29.2) ikinci en sık izole edilen mikroorganizmaydı. Pankreatik yetmezlik hastaların %99'unda tespit edildi. Vitamin A, D, E, K içeren çoklu vitamin desteğini hastaların %28'i almaktaydı. Vitamin A, D ve E içeren çoklu vitamin desteğini ise hastaların %72'si almaktaydı. Vitamin A, E ve D içeren çoklu vitamin desteğini alan hastaların %20.5'u ek olarak A vitamini almaktayken, %23'ü ek olarak E vitamini almaktaydı. Vitamin D (%32.3) ve A (%26.9) ise en sık eksikliği saptanan vitaminlerdi. FEV1 ve FVC değerleri ile vitamin A düzeyi arasında, orta derecede anlamlı, pozitif korelasyon olduğu belirlendi (p<0.001).

**Sonuç:** Çalışmamız KF hastalarında, yağda eriyen vitamin eksiklikleriyle birlikte, malnutrisyonun değerlendirildiği literatürdeki az sayıda çalışmadan biridir. Dengeli bir beslenme, KF'li hastalarda, solunum fonksiyonlarının idame ettirilmesinde en önemli noktalardan biridir. Yağda eriyen vitaminlerin monitorizasyonu ise özellikle pankreatik yetmezliği olan hastalarda, vitamin desteğine uymayan ya da daha yüksek dozda destek ihtiyacı olan, hastaların belirlenmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Kistik fibrozis, Malnutrisyon, Yağda eriyen vitamin eksikliği

## ABSTRACT

**Objective:** Abnormal CFTR function in the pancreas causes pancreatic ductular obstruction related to subsequent pancreatic insufficiency and intestinal malabsorption of both fat-soluble vitamins and nutrients. Malnutrition is an important problem during adolescence and commonly persists into early adult life. In the present study, the nutritional status of the patients were evaluated and the prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies were determined in patients with cystic fibrosis who attended to our center.

**Material and Methods:** The data of fat-soluble vitamin levels, microbiological status, lung function tests and nutritional status were retrospectively analysed in patients with CF who attended to Hacettepe University Department of Pediatric Pulmonology and Gastroenterology.

**Results:** 122 of 700 CF patients, who attended to hospital in one year period were included in our cohort; the mean age of the patients was  $11.9 \pm 6.7$  years and the mean duration of following time was 8.7 years. Of these 122 patients, 104 of them were equal and/or below the age of 18 while 22 of them above the age of 18. According to anthropometric measurements, 15.5% (n=19) of patients had malnutrition in all age groups, therefore, the incidence of malnutrition was 9.5% (n=10) in patients under  $\leq 18$  years of age while it was 40.9% (n=9) in patients above the age of 18. The difference between patients who had malnutrition and who had normal nutritional status, according to FEV1 and FVC values, was statistically significant and these values remarkably lower in malnourished patient group ( $p=0.001$  and  $p=0.001$ ).

*Staphylococcus aureus* (44.6%) was the most and *Pseudomonas aeruginosa* (29.2%) was the second common microorganism isolated from sputum culture. Pancreatic insufficiency was detected in 99% of patients. Multivitamin supplement including vitamin A, D, E, K was given to 28% of patients. Therefore, multivitamin supplement including vitamin A, D and E were given to 72% of patients. Additional vitamin A and E were given 20.5% and 23% of patients whom also receiving multivitamin supplement including A, D and E. Vitamin D (32.3%) and A (26.9%) deficiencies were the most common findings in our cohort. There was also a moderate uphill (positive) correlation between FEV1-FVC values and vitamin A levels ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** This is one of few studies of fat-soluble vitamin deficiency and malnutrition assessment of patients with CF. A well balanced nutritional status is a key factor for patients to maintain their respiratory functions in CF. Monitoring of fat-soluble vitamins is also essential to identify deficiency in pancreatic-insufficient children who may be non-compliant to supplementation, or require a higher supplement dose.

**Key Words:** Cystic Fibrosis, Deficiency, Fat-soluble vitamin, Malnutrition

## GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF), ekzokrin salgı bezlerindeki fonksiyonel bir bozukluk ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalık olup, görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğumda birdir. Hastalığın sıklığı, etnik gruplar arasında büyük değişkenlik göstermekle birlikte, beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Literatürde, hastalığa yol açan 1900'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (1, 2).

Kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteinindeki fonksiyonel ve/veya yapısal bozukluk, akciğer, pankreas, ter bezleri, barsak, karaciğer ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında klor (Cl) transportunda bozulmaya neden olmaktadır. Akciğerler, KF'de en sık tutulan organdır. Hastalığın tipik belirti ve bulguları ise, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, ekzokrin pankreatik yetmezlik, besin öğelerinin malabsorpsiyonu, karaciğer hastalığı, erkeklerde infertilite ve ter testinde yüksek klor düzeyidir. Bununla birlikte, pek çok hasta, hafif ya da tipik olmayan belirtilerle başvurabildiğinden, klinisyenler az sayıda tipik belirti olması durumunda dahi KF'yi akılda bulundurmaldırlar.

Son yıllarda erken tanı, etkin tedavi ve organ naklindeki gelişmeler sonucunda, sağ kalım hızları dünya genelinde artmakla birlikte hastalıkta, morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi halen solunum yollarında gelişen enfeksiyonlardır. Nutrisyonel durum ise, KF hastalarında, akciğer fonksiyonlarının ve enfeksiyon sıklığının, hastalığın klinik seyirinin, hastaların yaşam kalitesinin ve en önemlisi de sağ kalım oranlarının önemli bir belirleyicisidir. Kistik fibrozis hastalarında, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve azalmış akciğer fonksiyonu, artmış kalori ihtiyacı ve azalmış iştaha neden olmaktadır ve bu durum hastaların nutrisyonel durumunda bozulmayla sonuçlanmaktadır (3).

Çalışmanın amacı, KF'li hastalarda yağda eriyen vitamin eksikliklerinin ve malnutrisyonun sıklığını belirlemek ve malnutrisyonun, solunum fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümlerinde izlenen 700 KF'li hastadan Ocak 2016 ve Ocak 2017 tarihleri arasında hastane başvurusu olan 122'sinin antropometrik ölçümleri ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya 2 yaş ve üzeri 122 KF'li hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri geriye dönük olarak incelendi.

FEV1 ve FVC değerleri Amerikan Solunum Derneği kriterlerine göre ölçüldü (4). FEV1 değeri boy ve cinsiyete göre tahmin edilen değerlerin yüzdesi cinsinden ifade edildi ve HANKINSON referans değerleri kullanıldı (5).

Çocukluk dönemi 10 yaş altı, adolesan dönemi 10-18 yaş arası ve erişkinlik dönemi 18 yaş üzeri olarak tanımlandı.

KFTR proteinindeki tanımlanan mutasyonlara göre grup 1,2,3 mutasyonlar ağır, grup 4,5,6 mutasyonlar hafif mutasyonlar olarak tanımlandı.

Malnutrisyon sıklığını belirlemek amacıyla, boy, vücut ağırlığı, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve VKİ persentil değerleri kaydedildi. Amerikan kistik fibrozis Vakfı Beslenme Komitesi ve Avrupa kistik fibrozis Cemiyetlerinin yayımladıkları ortak rapor doğrultusunda, 18 yaş altındaki hastalarda VKİ persentilinin, 10 persentil altında olması, 18 yaş üzerindeki hastalarda ise VKİ değerinin 19 altında olması malnutrisyon kabul edildi (6-8).



Vitamin A ve E düzeyleri, yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) kullanılarak ölçüldü. Referans değerleri ise A ve E vitaminleri için sırasıyla 316-829 mikrogram/L ve 6.6-11.3 mg/L kabul edildi. INR (International Normalized Ratio), Vitamin K düzeyinin bir göstergesi kabul edildi ve referans değer olarak 0.9-1.2 kullanıldı.

25-OHD düzeyi ise radioimmünassay yöntemi kullanılarak ölçüldü ve referans değer olarak 20 nmol/L kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Kategorik değişkenlerin sunumu için frekans ve yüzde değerler; sürekli değişkenlerin sunumu için normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ortanca ve en düşük-en yüksek değerleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik ve grupların karşılaştırılmasında "t-test" kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 122 hastanın %48'i erkek, %52'si kızdı. Hastaların ortalama yaşı  $11.9 \pm 6.57$  (minimum 2.3 - maksimum 34 yaş), 2-18 yaş arası hasta sayısı 104, 18 yaş üzeri hasta sayısı ise 18'di. Hastaların ortalama takip süresi 8.7 yıldır. Balgam kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizma Staphylococcus aureus (%44.6), ikinci en sık izole edilen mikroorganizma ise Pseudomonas aeruginosa (28.5%)'di. Malnutrisyon varlığıyla, balgam kültüründe izole edilen mikroorganizma türü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcut değildi.

Malnutrisyonun merkezimizde takipli hastalarda sıklığının %15.5 olduğu belirlendi. Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise, çocukluk yaş grubundaki hastaların %9.5'unda malnutrisyon mevcuttu; erişkin hasta grubunda ise malnutrisyon oranının %40.9 olduğu görüldü. D vitamini düzeyinin, hastaların %42'sinde, A vitamininin %33'ünde, E vitamininin ise

%13.8'inde düşük olduğu belirlendi. K vitamini eksikliğinin bir göstergesi olması açısından bakılan INR düzeyinin ise hastaların %3.3'ünde yüksek olduğu belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte, D vitamini eksikliğinin, adolesan döneminde daha sık olduğu gözlemlendi.

Solunum fonksiyon testleri (FEV1 ve FVC) incelendiğinde, ortalama FEV1 değeri  $75 \pm 26$  ve ortalama FVC değeri  $75 \pm 22$ 'ydi. Malnutrisyonlu hasta grubunda FEV1 ve FVC değerleri daha düşük bulundu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.001$  ve  $p=0.001$ ). Malnutrisyon saptanmayan hasta grubunda ortalama FEV1 ve FVC değerleri sırasıyla,  $80.1 \pm 21.9$  ve  $78.7 \pm 18.9$  iken malnutrisyonlu hasta grubunda bu değerler sırasıyla,  $52.8 \pm 29.22$  ve  $56.2 \pm 25.6$ 'dı.

Solunum fonksiyon testlerinde FEV1 ve FVC değerleri ile yağda eriyen vitamin düzeylerinin, malnutrisyonla ilişkisi tablo 1'de sunulmuştur.

KFTR mutasyon analizi hastaların %66'sında ( $n=81$ ) çalışıldı ve mutasyon sonuçlarına göre, analiz yapılan 81 hastanın %88.8'inde ( $n=72$ ) ağır tip mutasyon mevcuttu. Malnutrisyon saptanan 20 hastanın 7'sinde ağır tip mutasyon olduğu, hafif tip mutasyonu olan hiçbir hastada malnutrisyon saptanmadığı belirlendi. Mutasyon tiplerine göre solunum fonksiyon testleri incelendiğinde, mutasyon tipiyle, solunum fonksiyon testleri arasında bir korelasyon olmadığı belirlendi.

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre hastaların %99'unda pankreatik yetmezlik mevcuttu ve pankreatik enzim replasman tedavisi almaktaydı. Vitamin A, D, E, K vitaminlerini içeren çoklu vitamin desteğini hastaların %28'i kullanmaktaydı. A, D ve E vitaminlerini içeren çoklu vitamin desteğini ise hastaların %72'si kullanmaktaydı. Çoklu vitamin desteğine ek olarak A vitamini desteği, hastaların %20'si almaktayken, E vitamini desteğini hastaların %22'si almaktaydı. Korelasyon analizinde, FEV1 ve FVC değerleri ile vitamin A düzeyi arasında, orta derecede

**Tablo 1:** Solunum fonksiyon testleri (FEV1 ve FVC) ve yağda eriyen vitamin düzeylerinin, malnutrisyonla ilişkisi.

	VKİ<19	VKİ Normal	p
	VKİ <10p	VKİ >10p	
	Ortalama $\pm$ SD (Ortanca, Min-Max)	Ortalama $\pm$ SD (Ortanca, Min-Max)	
FEV1 %	$52.8 \pm 29.22$ 48 (19-140)	$80.1 \pm 21.9$ 83 (22-122)	0.001
FVC %	$56.2 \pm 25.6$ 46 (23-130)	$78.7 \pm 18.9$ 83 (33-121)	0.001
Vitamin A mikrogram/L	$389.2 \pm 149.5$ 359 (138-769)	$406.9 \pm 137.1$ 411 (122-855)	0.052
Vitamin E mg/L	$12.1 \pm 6.3$ 11.75 (2.2-26)	$10.6 \pm 3.9$ 9.9 (3.5-28)	0.041
25 (OH) D pikogram/L	$22.9 \pm 9.6$ 21.2 (4-39)	$25.4 \pm 6.9$ 23 (7-68)	0.012
INR	$1.06 \pm 0.15$ 1.1 (0.8-1.8)	$1.05 \pm 0.11$ 1 (0.39-1.39)	0.063

anlamli pozitif korelasyon olduğu belirlendi ( $p<0.001$ ); ancak solunum fonksiyon testleriyle vitamin D, E ve K düzeyleri arasında anlamli korelasyon mevcut değildi.

## TARTIşMA

Çalışmamız, tek merkeze, 1 yıl içerisinde başvurmuş olan KF hastalarında, malnutrisyonun ve yağda eriyen vitamin eksikliklerinin sıklığını ortaya koymaktadır. Malnutrisyonun merkezimizde takipli hastalarda sıklığı %15.5 olmakla birlikte, yaş gruplarına göre incelendiğinde, ocuk hastalarda sıklığının %9.5, erişkin hastalardaki sıklığının ise %40.9 olduğu belirlendi. Literatürde, ocukluk yaş grubunda KF'li hastalarda malnutrisyonun sıklığını araştıran çok fazla çalışma olmamakla birlikte, ocuk ve erişkin yaş grubu hastaların birlikte değerlendirildiği çalışmalardaki oranlara benzer ve/veya düşük olduğu gözlenmiştir. Barni ve ark.(3) tarafından, adolesan ve erişkin yaş grubunda, KF'li 104 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, malnutrisyon sıklığı, %24.7 olarak bildirilmiştir.

Hastaların %99'unda pankreatik yetmezlik mevcuttu. Kistik fibrozisli hastalarda, pankreatik kanalda, sıvı sekresyonunun etkilenmesi sonucunda, asinus ve duktuslarda zamanla atrofi gelişmekte ve bu atrofiye ikincil olarak gelişen ekzokrin pankreatik yetmezlik sıklığı, 1 yaş altındaki hastalarda dahi %85 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle pankreatik yetmezlik sıklığında saptadığımız bu yüksek oran, hastalığın doğal seyri ve literatürle uyumludur (9). Vitamin D, en çok eksikliği saptanan yağda eriyen vitamini (%32.3). A, E ve K vitamini eksikliklerinin sıklıkları ise sırasıyla, %26.9, %13.1 ve %3.1'di. Rana ve ark. (10) tarafından 2014 yılında 556 ocuk ve adolesan KF'li hasta arasında yapılan ve yağda eriyen vitamin düzeylerinin pankreatik yetmezliğin tanımlanması, tedaviye uyumu olmayan veya daha yüksek doz ihtiyaı olan hastaların belirlenmesi açısından öneminin vurgulandığı çalışmada, sonuçlarımızla uyumlu olarak, vitamin D, en çok eksikliği saptanan (%19) yağda eriyen vitamin olarak bildirilmiştir. E vitamini düzeyinin hastaların %20'sinde ve A vitamini düzeyinin ise %15'inde eksik olduğu bildirilmiştir ve bildirilen oranlar, çalışmamızda saptanan oranlardan düşüktür (10). Literatürde vitamin D, antiinflamatuvar etkisi de olması sebebiyle, eksikliğinde solunumsal fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir (11). Ancak alışmamızda, literatürden farklı olarak, FEV1 ve FVC değerleri ile vitamin A düzeyi arasında, orta derecede anlamli pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ). Sapiejka ve ark.(12), 197 ocuk ve erişkin KF'li hasta ile yaptığı çalışmada, FEV1 değerlerinin, vitamin A düzeyi düşük olanlarda, normal olanlara göre daha düşük olduğu ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamli olduğu bildirilmiştir. Literatürde, vitamin A'nın erken akciğer gelişimi ve alveolar formasyonda önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Vitamin A'nın ayrıca, mukozal bariyerlerin yenilenmesi, T ve B yardımcı hücrelerin gelişimi ve T yardımcı hücreler tarafından düzenlenen antikor-aracılı yanıtın düzenlenmesini sağlamak gibi immün sistemin düzenlenmesinde pek çok görevi olduğu ve düşük

vitamin A düzeyi olan bebek ve çocuklarda yüksek ölüm hızları olduğu bilinmektedir (13, 14).

Kistik fibrozis hastalığında, beslenme ve akciğer fonksiyonları arasında, ihmal edilemeyecek kadar önemli bir ilişki mevcuttur. Kistik fibrozis hastalarında, malnutrisyon gelişmesi durumunda, beslenmenin düzenlenmesinin, yaşa uygun bedensel gelişimin sağlanması yanında, hastalığın klinik seyri üzerindeki olumlu etkileri bilinmektedir. Pek çok çalışma göstermektedir ki, yeterli kalori alımı sağlanan hastaların akciğer fonksiyonları daha iyi ve uzun dönem sağ kalım hızları, malnutrisyonu olan KF hastalarına göre belirgin yüksektir (15, 16). Chaves ve ark.(16), 2008 yılında 48 KF'li ocuk ve adolesan ile yaptığı bir çalışmada, akciğer fonksiyonlarındaki etkilenmenin derecesi ile VKİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak belirgin anlamli bulunmuş; FEV1 değerleri  $< \%69$  olan grupta, ortalama VKİ (kg/m<sup>2</sup>) değerleri,  $15.2 \pm 1.8$ , FEV1  $> \%70$  olan grupta ise ortalama VKİ  $16 \pm 6$  ve  $p=0.001$  olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, malnutrisyonu olan hastalarda, klinik bulgu veren, orta ya da ağır derecede hava yolu obstrüksiyonu olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda, Chaves ve ark. (16) yaptığı çalışmayla uyumlu olarak, malnutrisyonlu hasta grubunda FEV1 ve FVC değerlerinin, malnutrisyon saptanmayan hasta grubunun değerlerine göre daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamli olduğu görüldü ( $p=0.001$  ve  $p=0.001$ ).

Vücut kitle indeksinin, FEV1 zerindeki etkilerini gösteren ve çalışmamızla uyumlu sonuçların bildirildiği çalışmalardan ilki, Cogen ve ark. (17) 2015 yılında, 12 yaş ve altında KF'li 946 hasta ile yaptığı bir kohort çalışmasıdır. Geniş hasta grubunun dahil edildiği bu kohort çalışmasında, hastaların %62.7'sinde, VKİ'nin normal olduğu, ancak VKİ değerleri düşük olan hasta grubunda, VKİ'deki düşüş ile FEV1 değerindeki yıllık düşüş hızı arasında orantısal bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Hulzebos ve ark.(18) tarafından, 2014 yılında 11-14 yaş aralığında, 127 KF'li hasta ile, mortalite n gören faktörlerin belirlenmesi amacıyla, yaş, cinsiyet, KFTR mutasyon türü, kolonize olan mikroorganizma türü, VKİ, FEV1 gibi pek çok değerkenin analiz edildiği bir çalışmada, FEV1 ve VKİ'nin, KF hastalarında, adolesan yaş grubunda mortalitenin en önemli belirleyicileri olduklarını bildirmişlerdir.

Barni ve ark.(3) tarafından, adolesan ve erişkin KF hastalarında, malnutrisyonla ilişkili faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada, nutrisyonel riskli ve malnutrisyonlu hasta sayısının, homozigot  $\Delta F508$  mutasyona sahip hasta grubunda ( $n=8$ ), heterozigot  $\Delta F508$  mutasyonlu hasta sayısına ( $n=20$ ) göre belirgin olarak az olduğu bildirilmiş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır. Çalışmamızda ise, ağır ve hafif mutasyona sahip hasta grupları arasında malnutrisyon görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark olmamakla birlikte, malnutrisyon saptanan 20 hastanın 7'sinde ağır tip mutasyon olduğu, hafif mutasyona sahip hastalarda ise malnutrisyon saptanmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızın kesitsel olması ve bu nedenle, hastalara uygun kalori desteği sağlanması ardından, nutrisyonel

değerlendirme ile birlikte, solunumsal fonksiyonların da tekrar değerlendirilerek değişimin ve beslenme-solunumsal fonksiyon ilişkisinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenememesi, en önemli kısıtlılıklarımızdan biridir.

Sonuç olarak; KF tüm dünyada ve ülkemizde, sık görülen ve halen önemini korumakta olan bir hastalıktır. Tanı ve tedavideki pek çok gelişmeye rağmen, hastalık halen birçok organ ve sistemi etkileyebildiğinden, morbidite ve mortalitede üzerinde etkili, değiştirilebilen ve değiştirilemeyen pek çok risk faktörü mevcuttur. Hastaların beslenme durumlarının ve yağda eriyen vitamin düzeylerinin değerlendirilmesi, hem pankreatik enzim replasman tedavisinin etkin bir şekilde düzenlenmesi hem de daha da önemlisi uzun dönemde, sağ kalımın doğrudan belirleyicisi olan akciğer fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesinde gerekli olan en önemli faktörlerden birisidir.

## KAYNAKLAR

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519-31.
2. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J pediatr* 2017;181S:S4-S15 e1.
3. Barni GC, Forte GC, Forgiarini LF, Abrahao CLO, Dalcin PTR. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2017;43:337-43.
4. Kalnins D, Ellis L, Corey M, Pencharz PB, Stewart C, Tullis E, et al. Enteric-coated pancreatic enzyme with bicarbonate is equal to standard enteric-coated enzyme in treating malabsorption in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:256-61.
5. Ng SM, Jones AP. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003424.
6. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.
7. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51-75.
8. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
9. Wilschanski M, Durie PR. Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1998;91 Suppl 34:40-9.
10. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2014;67:605-8.
11. Abu-Fraha Y, Elyashar-Earon H, Shoseyov D, Cohen-Cymerknoh M, Armoni S, Kerem E, et al. Increasing Vitamin D Serum Levels Is Associated with Reduced Pulmonary Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:110-5.
12. Sapiejka E, Krzyzanowska P, Walkowiak D, Wenska-Chyzy E, Szczepanik M, Cofta S, et al. Vitamin A status and its determinants in patients with cystic fibrosis. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2017;16:345-54.
13. Checkley W, West KP, Jr., Wise RA, Baldwin MR, Wu L, LeClerq SC, et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N Engl J Med* 2010;362:1784-94.
14. Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr* 2001;21:167-92.
15. Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:276-80.
16. Chaves CR, Britto JA, Oliveira CQ, Gomes MM, Cunha AL. Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009;35:409-14.
17. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:763-70.
18. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JW, Arets HG, van der Ent CK, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:2047-52.

# Initial Symptom of Different Developmental Difficulties: Language Delay

## Farklı Gelişimsel Problemlerin İlk Bulgusu: Konuşma Gecikmesi

• Pelin ÇELİK<sup>1</sup>, • İclal AYRANCI SUCAKLI<sup>1</sup>, • Halil İbrahim YAKUT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Division of Developmental-Behavioral Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** The aim is to evaluate sociodemographic characteristics, differential diagnoses and risk factors of children with language delay.

**Material and Methods:** This retrospective study was included 222 children with language delay referred to a tertiary developmental-behavioral pediatrics clinic. Children were evaluated with the Bayley Scales of Infant and Toddler Development 2nd Edition and Guide for Monitoring and Child Development.

**Results:** Most of families (78%) firstly admitted to pediatricians. Only 38.7% of the children had expressive language disorder, while 39.6% had cognitive delay and 14% had autism spectrum disorder (ASD). 56.8% of the children did not have book. Book ownership decreased with increasing sibling count and lower parents educational level. Kindergarten/pre-school education was in only 3.2% of the children. 15.8% of the children did not have any opportunity for peer relationship. Most of the children (82.4%) had daily screen time above 4 hours. Mental Developmental Index scores were lower in children with lack of books, and parents with  $\leq 8$  years of education.

**Conclusion:** Serious neurodevelopmental problems including cognitive delay and ASD should be considered in children with language delay. Pediatricians play a central role in early diagnosis, appropriate management and should guide the families about protective factors that affect language development.

**Key Words:** Autism spectrum disorder, Cognitive delay, Early diagnosis, Language delay, Risk factors

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada konuşma gecikmesi yakınması ile başvuran çocukların sosyodemografik özelliklerinin, ayırıcı tanıların ve konuşma gecikmesi ile ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Gelişimsel pediatri polikliniğine "konuşma gecikmesi" yakınması ile başvuran 222 çocuğun tıbbi kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Çocuklar Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) ve Bayley Bebekler İçin Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çocukların %78'i ilk olarak çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarına başvurmuşlardı. Olguların sadece %38.7'sinde ifade edici dil gelişiminde izole gecikme saptanırken, %39.6'sında bilişsel gecikme, %14'ünde otizm spektrum bozukluğu saptandı. Çocukların % 56.8'inin evde kendisine ait kitabı yoktu. Kardeş sayısı arttıkça ve ebeveyn eğitim düzeyi düştükçe kitaba sahip olma oranının düştüğü görüldü ( $p < 0.05$ ). Çocukların sadece %3.2'si okul öncesi eğitim alıyordu, %15.8'ünün oyun alanı/park gibi yaşıt ilişkilerinin sağlanacağı ortamlarda bulunma fırsatının olmadığı saptandı. Çocukların çoğunluğunun (% 82.4) ekran maruziyeti günde 4 saat ya da daha fazlaydı. Evde kendisine ait kitabı olmayan ve ebeveyn eğitim süresi 8 yıl ve altında olan çocukların MDI puanları daha düşük saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Konuşma gecikmesi ile başvuran olgularda bilişsel gecikme, otizm spektrum bozukluğu gibi ciddi nörogelişimsel sorunların da göz önüne alınması gerekmektedir. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları dil ve konuşma alanındaki gecikmelerin erken saptanmasında, uygun yönlendirilmesinde ve dil gelişimini etkileyen değiştirilebilir koruyucu faktörler hakkında ailelere rehberlik etmede önemli role sahiptirler.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm spektrum bozukluğu, Bilişsel gecikme, Erken tanı, Konuşma gecikmesi, Risk faktörleri



## INTRODUCTION

Language is a symbolic and structured communication system which allows people to share their ideas, thoughts, emotions, and beliefs. Receptive language is referred to the ability to perceive and understand words, sentences, and dialogs, whereas expressive language is referred as the ability to produce words, sentences, and dialogs. The development of language and communication skills is important as it has a key role to learning and social skills. Speech and language delays/disorders are among the primary referral reasons for comprehensive developmental evaluation and account for approximately 40% of the cases (1). The prevalence has been reported between 5% and 12% in children 2 to 5 years of age (2).

Detailed evaluation of children with language delay is important for differential diagnosis and early and appropriate intervention as well as prognosis.

In this study, we aimed to evaluate sociodemographic characteristics, risk factors, and differential diagnosis of children referred to a tertiary developmental and behavioral pediatrics clinic with the chief complaint of language delay.

## MATERIALS and METHODS

This retrospective study was conducted in Ankara Child Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital and ethical committee of approval was obtained from Ethical Committee of same hospital.

Children  $\leq 42$  months referred to the developmental-behavioral pediatrics clinic because of "language delay", "inability to speak", "delay in language", and "inability to form sentences" between 1 January 2017–1 September 2018 were included. Children  $>42$  months age, children with previously known neurological, genetic and metabolic diseases; children with speech sound disorder only, and non native Turkish speaking children were excluded.

Medical records were retrospectively reviewed. Sociodemographic data, linguistic environment (presence of books, daily screen time, frequency of participating in an environment where allows peer relationship, preschool education, maternal depression), developmental evaluation results, and suggested early intervention services were recorded.

The developmental evaluation was conducted based on family-centered holistic developmental evaluation principles. Both The Guide for Monitoring Child Development (GMCD), and Bayley Scales of Infant and Toddler Development 2nd edition (BSID-II) were used for all children for developmental evaluation (3, 4).

Firstly, the GMCD were administered. The GMCD, produced in Turkey by Ertem et al. (5), provides a method for developmental monitoring and early detection of developmental difficulties in low and middle income countries. The GMCD is a brief, open-ended, precoded interview with the primary caregiver. The first question is to find out parental concerns. Next, the clinician asks the 6 open-ended questions about following developmental domains: expressive language and communication, receptive language, gross and fine motor, relationship (social-emotional), play, and self-help skills (for children older than 12 months). Caregiver's spontaneous responses to the open-ended questions are applied to the milestones whenever possible.

After evaluating GMCD, BSID-II was administered. BSID-II is comprised of two scales, the Mental Developmental Index (MDI) and the Psychomotor Developmental Index (PDI). MDI measures the combination of the nonverbal cognitive and language skills, and does not assess cognitive, expressive and receptive language subscale separately. So we used both of BSID-II and GMCD together. During evaluation, children were observed in terms of their free play, relationship and interaction additionally.

Receptive language, expressive language, play and self-help skills were evaluated by the GMCD and cognitive and motor development were evaluated by BSID-II. Delay in receptive language, expressive language, play and self-help skills were defined as two standard deviations or more below in the relevant area according to GMCD. Speech sound disorder and autism spectrum disorder (ASD) diagnoses were performed according to diagnostic criteria of DSM-V. Children who had difficulties in the acquisition and use of language (putting words and sentences together to express thought and ideas, recalling words) across modalities (spoken and sign language or other) and the difficulties which were not attributable to any sensory impairment, neurological or medical condition or cognitive impairment were defined as expressive language disorder. Cognitive and motor delay were defined as  $<70$  points according to MDI and PDI.

**Children were categorised into four groups:** Group 1: age-appropriate development, Group 2: expressive language disorder, Group 3: cognitive impairment with/without motor delay, Group 4: autism spectrum disorder.

Maternal depression was assessed using the RAND 3-question screen (6).

## Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS statistical package for MAC (v. 20.0). Categorical variables between groups were analyzed using the chi-squared test. Comparison of mean between two groups was examined using a t-test where the data fit a normal distribution, and the Mann-Whitney U test where the data was non-normal. For comparisons of more

than two groups, ANOVA was used for normal distributions, and the Kruskal–Wallis test for non-normal distributions. A p value of 0.05 was deemed to indicate statistical significance.

## RESULTS

222 children (female: n=65, 29.3% and male: n=157, 70.7%) were included. The median age was 30 (13-42) months. The median age of parents was 27 (15-42) years for mothers and 31 (18-48) years for fathers. 95 (42.8%) of mothers and 117 (52.7%) of fathers had completed >8 years of education. The employment rate was 17.1% among the mothers and 97.3% among the fathers. Consanguineous marriage rate was 22.2%. 12.7% of the cases had premature birth history and 16.6% had hospitalization in neonatal period, while the most common diagnosis was indirect hyperbilirubinemia (6.3%).

78% of the children were referred by general pediatrician and pediatric subspecialists, whereas 12% of the children were directly admitted to our clinic. At admission, 23 (10.4%) of the children could not produce any meaningful word and 124 of 186 children (66.7%) aged 24 months or older could not form two-word sentences. Table I shows developmental evaluation results as well as diagnoses, clinical features, and demographic characteristics. Only 7.7% of the children were found to have

age-appropriate development (group 1), while 38.7% had expressive language disorder (group 2), 39.6% had cognitive delay (group 3), and 14% had ASD (group 4). Additional diagnoses were speech sound disorder (26.7% of the cases in group 2) and motor developmental delay (11.4% of the cases in group 3). Majority of the children aged 24 months or older in group 3 (84.4%) and group 4 (88.9%) could not form two-word sentences. Receptive language delay was found in 61.3% of the children in group 3 and 90.3% of the children in group 4. According to the results of the BSID-II, group 3 and 4 had lower MDI scores than group 1 and 2, while group 3 had lower PDI scores than group 1 and 2 ( $p < 0.05$ ). The rate of book ownership and having parents with >8 years of education were lower in group 3 ( $p < 0.05$ ). No difference was found between the groups in terms of sex, gestational week, and maternal depression.

Co-morbid disorders known at the time of the initial presentation were asthma (7.8%), hypothyroidism (1.2%), and food allergy (1.6%). During the evaluation iron deficiency and iron deficiency anemia were discovered 28% and 10.4% of the cases. These children were given the necessary treatment. Conductive hearing loss was obtained in 3 (1.3%). Genetic and metabolic evaluation was performed in 48 children and no one revealed a genetic or metabolic disorder.

**Table I:** The family-centered holistic developmental evaluation results, diagnoses, clinical features, and demographic characteristics.

	Age appropriate development (Group 1)	Expressive language disorder (Group 2)	Cognitive impairment with/without motor delay (Group 3)	Autism Spectrum Disorder (Group 4)	Toplam	p
<b>n(%)</b>	17 (7.7%)	86 (38.7%)	88 (39.6%)	31 (14%)	222 (100%)	
<b>Male/Female</b>	10/7	59/27	62/26	26/5	157/65	$p > 0.05$
<b>GMCD results</b>						
Expressive language delay n(%)	0 (0%)	86 (100%)	88 (100%)	31 (100%)	205 (92.3%)	*
Receptive language delay n(%)	0 (0%)	1 (1.2%)	54 (61.3%)	28 (90.3%)	83 (37.3%)	*
Delay in self help skills n(%)	0 (0%)	1 (1.2%)	22 (25%)	13 (41.9%)	36 (16.2%)	*
Delay in play skills n(%)	0 (0%)	3 (3.5%)	24 (27.3%)	26 (83.9%)	53 (23.9%)	*
<b>BSID-II results</b>						
MDI Mean±SD	87±8.1	80.6±8.7	54.3±6.7	52.2±8.9	68.2±15.9	$p < 0.05$ <sup>a</sup>
Cognitive delay (MDI <70 points) n(%)	0 (0%)	0 (0%)	88 (100%)	29 (93.5%)	117 (52.7%)	*
PDI Mean±SD	89.1±9.2	83.2±10.6	64.9±17.4	86±11.3	76.1±17	$p < 0.05$ <sup>b</sup>
Motor delay (PDI <70 points) n(%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (11.4%)	0 (0%)	10 (4.5%)	*
<b>Speech sound disorder n(%)</b>	0 (0%)	23 (26.7%)	7 (8%)	0 (0%)	30 (13.5%)	*
<b>Book ownership n(%)</b>	9 (52.9%)	45 (52.9%)	26 (29.9%)	15 (48.4%)	95 (43.2%)	$p < 0.05$ <sup>c</sup>
<b>Form two-word sentences in children aged 24 months or older n(%)</b>	6 (100%)	41 (53.9%)	12 (15.6%)	3 (11.1%)	62 (33.3%)	$p < 0.05$ <sup>d</sup>
<b>Mother's education &gt;8 years</b>	11 (64.7%)	42 (48.8%)	25 (26.3%)	17 (54.8%)	95 (42.8%)	$p < 0.05$ <sup>e</sup>
<b>Father's education &gt;8 years</b>	10 (58.8%)	54 (62.8%)	34 (38.6%)	19 (61.3%)	117 (52.7%)	$p < 0.05$ <sup>f</sup>
<b>Gestational week, median (min-max)</b>	40 (29-40)	40 (32-43)	40 (31-42)	40 (36-41)	40 (29-43)	$p > 0.05$
<b>Maternal depression n(%)</b>	1 (5.8%)	14 (16.2%)	15 (17%)	8 (25.8%)	38 (17.1%)	$p > 0.05$

**a:** Group 1 vs 2, Group 1 vs 3, Group 1 vs 4, Group 2 vs 3, Group 2 vs 4, **b:** Group 1 vs 3, Group 2 vs 3, **c:** Group 2 vs 3, **d:** Group 1 vs 2, Group 1 vs 3, Group 1 vs 4, Group 2 vs 3, Group 2 vs 4, Group 3 vs 4, **e:** Group 1 vs 3, Group 2 vs 3, Group 3 vs 4, **f:** Group 2 vs 3, \*Statistical analysis could not be performed because of insufficient patient number of some groups

43.2% of the families reported that they had books for reading their children. The rate of book ownership decreased from 63.2% to 34.4% as the number of children in the family increased from one to three or more ( $p < 0.05$ ). The children whose mother or father had completed  $>8$  years of education had a higher rate of book ownership ( $p < 0.05$ , 64.2% and 57.8%, respectively). Only 7 (3.2%) children were attending kindergarten/pre-school. 15.8% of the children did not engage in environments where allows peer relationship such as playgrounds or parks, while 35.6% engaged only once or twice a week. 17.1% of the mothers described ongoing major depression symptoms and were referred to an adult psychiatry specialist.

The children whose parents had completed  $>8$  years of education had higher MDI scores than those whose parents had completed  $\leq 8$  years of education (mother's education  $>8$  years vs  $\leq 8$  years:  $71.8 \pm 16.6$  vs  $65.6 \pm 15$ ,  $p < 0.05$ ; father's education  $>8$  years vs  $\leq 8$  years:  $71.9 \pm 16.2$  vs  $64.4 \pm 14.8$ ,  $p < 0.05$ ). There was no relation between PDI scores and parents' educational level.

MDI scores of children who had books were higher than those who had not ( $71 \pm 16.4$  vs  $66.3 \pm 15.4$ ,  $p < 0.05$ ). Daily screen time less than 1 hour, 1-2 hours, 2-4 hours and more than 4 hours were in 3.9%, 7.8%, 5.9% and 82.4% of the children, respectively.

According to comprehensive developmental evaluation, 25 (11.2%) of the children were given suggestions to facilitate language learning in their home environment, while 57 (25.7%) of the children were recommended to attend kindergarten/pre-school education in addition to the home environment suggestions. Early intervention services were suggested to 150 (67.6%) of the children, including language and speech therapy ( $n=34$ , 15.3%), special education ( $n=32$ , 14.4%), special education in addition to language and speech therapy ( $n=74$ , 33.4%) and physiotherapy ( $n=10$ , 4.5%).

## DISCUSSION

Our study has demonstrated that serious neurodevelopmental issues such as cognitive delay and ASD should be considered and differential diagnosis should be made in children presenting with language delay. Only 38.7% of the children with language delay were found to have expressive language disorder which has an overall good prognosis.

There is a strong correlation between development of language skills and cognitive skills. Studies reported that 6-37% of children with delay in language development had also cognitive delay (7-10). In our study, 39.6% of the children with language delay had cognitive delay as well. We believe that our high cognitive delay rate might be related with the fact that the study was conducted in a tertiary developmental-behavioral

pediatrics clinic; most of children were referred by pediatricians and also had psychosocial risks.

Receptive language score was shown to be positively correlated with mean cognitive score and predict cognitive performance (11). It was reported that children with a receptive language score of  $>1$  standard deviation below the mean were under the risk of comorbid cognitive delay (11). Children with expressive language disorder accompanied by receptive language delay at the age of 3 accounted for 84% of the cases with cognitive impairment at the age of 5 (8). It is known that impairment in receptive language skills is more common than impairment in expressive language skills among children with ASD (12). In our study, the prevalence of delay in receptive language development was 61.3% and 90.3% in the group 3 and the group 4, respectively. For this reason, a differential diagnosis of cognitive delay or ASD is necessary in children with language delay who cannot process age-appropriate commands without visual cues.

Several studies reported that boys are at higher risk of language delay than girls and language delay occurs 3 times more commonly in boys (13). The majority (70.7%) of the cases were boys in our study as well.

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network of the Centers for Disease Control and Prevention, estimated the prevalence of ASD as 1 in every 59 (1.7%) children (14). In a study from Turkey, 15% of the cases with language delay were found to have ASD (10). A similarly high prevalence (14%) was found in our study as well. Since language delay is a typical characteristic of ASD, it is not surprising to find a significantly higher prevalence in a selected group of children with language delay compared to the general population. For this reason, ASD must certainly be assessed in differential diagnosis of children with language delay. CDC reports that ASD is 4 times more common among males. Similarly, we found that ASD was 5 times more common among boys.

Language-based social interaction environments such as reciprocal interaction with a parent or caregiver, informal play opportunities with their peers and kindergarten/pre-school education are among the protective factors associated with language delay (13, 15). In our study, more than half of the children did not have opportunity to engage in environments such as playgrounds or park where allows peer relationship more than once or twice a week. Only 3.2% of the cases were attending kindergarten/pre-school. This was because the families could not afford a kindergarten due to financial difficulties and dwell in areas where free play and peer interaction opportunities are not available.

Another protective factor for language delay is reading and sharing books to children on a daily basis (13). Reading aloud to kids starting from an early age led to better pre-school language skills, higher interest in reading, and increased

interaction between the adult and the child (13). The Reach Out and Read model, one of the most studied and wide-spread programs that promote reading, was found to change parental attitudes toward reading aloud, increase frequency of parents' reading to their children on a regular basis and have better child language development (16). 2011–2012 National Survey of Children's Health showed that 60% of the families with higher income level and only 34% of the families with lower income level read to their children on a daily basis (17). In our study only 43.2% of the children had books. This might be related with the low socioeconomic level of the families. A significant positive relation was found between having completed >8 years of education and book ownership. Also, a negative relation was found between the number of siblings and book ownership. This might be related with the limited time left for reading with the increasing number of children and the division of economic resources of the family.

It was reported that children of families with low educational level had language problems more commonly (15). In our study, 42.8% of the mothers and 52.7% of the fathers had completed >8 years of education. In a study from Turkey, the mother's education was the most significant controllable environmental factor affecting language development (18). The education level and the vocabulary size of the mother are known to be strong determinants for language and cognitive development of young children (19). It was found that fathers with a higher level of education interacted more sensitively with their children, developed more positive relationships with their spouses, thus allowing for a higher-quality relationship between the mother and the child, and children of such fathers had higher MDI scores (20). In line with the literature, the educational level of the parents was significantly lower in group 3, which involved children with cognitive delay. It should be noted that there may be an indirect hereditary effect if the parent has an unresolved language impairment that interfered with their own educational advancement. We couldn't evaluate this condition because of retrospective design of our study.

The American Academy of Pediatrics recommends avoiding digital media use for children below 18-24 months and limiting screen exposure to 1 hour per day between the ages of 2-5 years (21). In our study, only 3.9% of the cases had a screen exposure of 1 hour or less per day as recommended, while the majority (82.4%) of the cases had a screen exposure of more than 4 hours per day. Various studies showed that excessive screen exposure in early childhood was correlated with language delay as well as cognitive delay and social/emotional delay (22-24).

Maternal depression prevalence is 20% in low-and middle-income countries (25). Women with maternal depression have weaker attachment, spend less time playing with their children, use less facial expressions, and engage in verbal communication less frequently. Maternal depression was reported to effect

children's language and cognitive development negatively (26). Maternal depression prevalence was found in line with the literature (17.1%) in our study. Mothers possible had worries about their children's developmental delay, and increased stress due to concerns regarding language delay.

In this study, 78% of the children were referred by either a general pediatrician or a pediatric subspecialist. In other words, families whose children have language delay firstly admitted to pediatricians. Some physicians wait until 3 years of age for evaluation and treatment of patients with language delay in early childhood, which may cause delays in diagnosis and early intervention (9). Also, traditional beliefs in our country such as "his brother/uncle started to speak later, too", "boys start to speak later", or "he will speak eventually" may lead to delayed admission to a physician as well. It is known that children with isolated expressive language disorder at the age of 2 years may still not achieve the same performance with their peers at the age of 3 or 4 years (27). When the language delay is first detected, it is impossible to accurately predict whether the child will be able to catch up to their typically developing peers without early support services or continue to have language problems (28). Delays in language development at an early age may indicate learning difficulties at later stages of life (29). Language and speech delay in early childhood is associated with increased reading, writing, attention and behavioral problems (30). Language and speech therapy was shown to lead to increased lexical repertoire, vocabulary size, length of utterances, intelligibility, socialization skills, and decreased parental stress (31). Also, rather than an expressive language disorder which has an overall good prognosis, language delay may be the initial presenting symptom of more serious neurodevelopmental problems such as ASD or cognitive delay. Given the critical importance of brain development in early childhood and benefits of early intervention on affecting neural pathways, young children with suspected developmental delays should be diagnosed as early as possible so that they receive early support services on time and appropriately (32). For this reason, pediatricians play a central role in early diagnosis and appropriate management of language delays. Risk factors affecting language development should be reviewed. It should be kept in mind that language delay might be the first sign of different developmental problems such as cognitive delay and ASD. Therefore, all developmental domains should be evaluated with standardized tools in these children. If the child has normal hearing, age appropriate development in terms of relating and receptive language skills, parents should be advised to improve language development such as reciprocal interaction, increasing the number of books in the home, reading to their children, decreasing "screen time" exposure, increasing opportunities for children to interact and play with their peers, early attendance to kindergarten/pre-school. Even after promoting linguistic environment, children with no



language improvement, suspicion of ASD and cognitive delay should be referred for further evaluation promptly.

The limitations of our study include the lack of a control group, the low socio-economic level of the study group, and the lack of long-term follow-up results. Another limitation of the study is that the children in the sample were more likely to have more serious developmental delays since they referred to the sub-specialty clinic; therefore, the results of the study cannot be generalized to the society. Consanguinity rate was 22.2% and mostly second degree. Heredity is most common etiologic factor noted in children with expressive language disorder. However, we couldn't determine hereditary factors because retrospective design of the study.

Nonetheless, the strengths of our study are, large sample size and evaluation of all developmental domains such as language, cognition, motor, relating, play, and self-help by family-centered holistic evaluation-based principles using both the BSID-II and GMCD.

**Compliance with Ethical Statements Conflict of Interest:**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding:** There is no funding source.

**Ethical approval:** This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

## REFERENCES

- Harel S, Greenstein Y, Kramer U, Yifat R, Samuel E, Nevo Y, et al. Clinical characteristics of children referred to a child development center for evaluation of speech, language, and communication disorders. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 305-11.
- Law J, Boyle J, Harris F, Harkness A, Nye C. Prevalence and natural history of primary speech and language delay: findings from a systematic review of the literature. *Int J Lang Commun Disord* 2000; 35: 165-88.
- Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. Second ed. San Antonio: Tx: The Psychological Corporation; 1993.
- Ozturk Ertem I, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Bilik B, Srinivasan R, et al. Validation of the International Guide for Monitoring Child Development demonstrates good sensitivity and specificity in four diverse countries. *Acta Paediatr* 2018;
- Ertem IO, Dogan DG, Gok CG, Kizilates SU, Caliskan A, Atay G, et al. A guide for monitoring child development in low- and middle-income countries. *Pediatrics* 2008; 121: e581-9.
- Kemper KJ, Babonis TR. Screening for maternal depression in pediatric clinics. *Am J Dis Child* 1992; 146: 876-8.
- Stevenson J, Richman N. The prevalence of language delay in a population of three-year-old children and its association with general retardation. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 431-41.
- Silva PA. The prevalence, stability and significance of developmental language delay in preschool children. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22: 768-77.
- Buschmann A, Jooss B, Rupp A, Dockter S, Blaschtkowitz H, Heggen I, et al. Children with developmental language delay at 24 months of age: results of a diagnostic work-up. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 223-9.
- Zengin-Akkus P, Celen-Yoldas T, Kurtipek G, Ozmert EN. Speech delay in toddlers: Are they only 'late talkers'? *Turk J Pediatr* 2018; 60: 165-72.
- Fagan MK, Montgomery TR. Managing referrals for children with receptive language delay. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 72-80.
- Luyster RJ, Kadlec MB, Carter A, Tager-Flusberg H. Language assessment and development in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1426-38.
- Collisson BA, Graham SA, Preston JL, Rose MS, McDonald S, Tough S. Risk and Protective Factors for Late Talking: An Epidemiologic Investigation. *J Pediatr* 2016; 172:168-74 e1.
- Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018; 67: 1-23.
- Keegstra AL, Knijff WA, Post WJ, Goorhuis-Brouwer SM. Children with language problems in a speech and hearing clinic: background variables and extent of language problems. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2007; 71: 815-21.
- Needman R, Silverstein M. Pediatric interventions to support reading aloud: how good is the evidence? *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25: 352-63.
- Data Research Center for Child and Adolescent Health. 2011/12 National Survey of Children's Health. Available from: 03 July 2019. [https://www.childhealthdata.org/docs/nsch-docs/sas-codebook\\_-2011-2012-nsch-v1\\_05-10-13.pdf](https://www.childhealthdata.org/docs/nsch-docs/sas-codebook_-2011-2012-nsch-v1_05-10-13.pdf).
- Muluk NB, Bayoglu B, Anlar B. Language development and affecting factors in 3- to 6-year-old children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 871-8.
- Asztalos EV, Church PT, Riley P, Fajardo C, Shah PS, Canadian Neonatal N, et al. Association between Primary Caregiver Education and Cognitive and Language Development of Preterm Neonates. *Am J Perinatol* 2017; 34: 364-71.
- Tamis-LeMonda CS, Shannon JD, Cabrera NJ, Lamb ME. Fathers and mothers at play with their 2- and 3-year-olds: contributions to language and cognitive development. *Child Dev* 2004;75:1806-20.
- Council On C, Media. Media and Young Minds. *Pediatrics* 2016; 138: e20162591.
- Duch H, Fisher EM, Ensari I, Font M, Harrington A, Taromino C, et al. Association of screen time use and language development in Hispanic toddlers: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52: 857-65.
- Lin LY, Cherng RJ, Chen YJ, Chen YJ, Yang HM. Effects of television exposure on developmental skills among young children. *Infant Behav Dev* 2015; 38: 20-6.
- Tomopoulos S, Dreyer BP, Valdez P, Flynn V, Foley G, Berkule SB, et al. Media content and externalizing behaviors in Latino toddlers. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 232-8.
- Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2012; 90: 139G-49G.

26. McManus BM, Poehlmann J. Parent-child interaction, maternal depressive symptoms and preterm infant cognitive function. *Infant Behav Dev* 2012; 35: 489-98.
27. Rescorla L, Alley A. Validation of the language development survey (LDS): a parent report tool for identifying language delay in toddlers. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* 2001; 44: 434-45.
28. Feldman HM. Evaluation and management of language and speech disorders in preschool children. *Pediatr Rev* 2005; 26: 131-42.
29. Glogowska M, Roulstone S, Peters TJ, Enderby P. Early speech- and language-impaired children: linguistic, literacy, and social outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 489-94.
30. Silva PA, Williams S, McGee R. A longitudinal study of children with developmental language delay at age three: later intelligence, reading and behaviour problems. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 630-40.
31. Robertson SB, Ellis Weismer S. Effects of treatment on linguistic and social skills in toddlers with delayed language development. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* 1999; 42: 1234-48.
32. From neurons to neighborhoods: the science of early childhood development. Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development. Washington: National Academy Press; 2000.

# Effects of Captopril and Ketotifen on Protecting Against Renal Scarring Due to Pyelonephritis Injury

## Piyelonefrit Hasarına Bağlı Gelişen Böbrek Skarının Önlenmesinde Kaptopril ve Ketotifenin Etkisi

• Müjdem Nur AZILI<sup>1,4</sup>, • Esra KARAKUŞ<sup>2</sup>, • Atilla ŞENAYLI<sup>1</sup>, • H. Tuğrul TIRYAKI<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>University of Yıldırım Beyazıt, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Ankara City Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>University of Health Sciences, Department of Pediatric Urology, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Ankara City Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** Increased levels of Angiotensin II (Ang II) are responsible for the development of hypertension and diabetes-induced nephropathy. In addition, the preventability of renal fibrosis with Ang II blockade is a known entity. Although mast cells are not present in normal kidney, increased mast cell density in the specimens examined for fibrosis has attracted attention and it is thought that fibrotic agents released from these cells and may contribute to the process. Therefore, an experimental study was planned to decrease the ang II levels with captopril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and to prevent the development of renal scarring due to pyelonephritis using ketotifen, a mast cell stabilizer.

**Material and Methods:** Fifty rats were divided into five equal groups. In Group A, the renal cortex was injected with SF. In Group B, acute pyelonephritis was induced by 107 E. coli injections into the renal cortex. Group C received antibiotic treatment with E. coli injection, Group D received antibiotic and captopril with E. coli injection, Group E. received antibiotic and ketotifen with E. coli injection. In order to represent the chronic process, rats were sacrificed after 6 weeks, and the contralateral kidney was included in pathological examination and statistical evaluation.

**Results:** Inflammatory scores were significantly higher in group B compared to group A ( $p = 0.001$ ). Captopril or ketotifen treatment were the only factors that reduced scar development ( $p = 0.007$ ). However, when captopril or ketotifen treatments were compared in preventing scar development, no superiority was found ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** We found that captopril and ketotifen has a protective effect in the development of renal fibrosis in a rat model of acute pyelonephritis. We believe that our study may contribute to clinical trials in the prevention of renal scar development.

**Key Words:** Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Captopril, Ketotifen, Renal fibrosis

### ÖZ

**Amaç:** Hipertansiyon ve diabete bağlı nefropati gelişiminden artmış Angiotensin II (Ang II) düzeyleri sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanı sıra Ang II blokajı ile renal fibrozis gelişiminin önlenebilirliği bilinen bir antitedir. Böbrek dokusunun doğal bir elemanı olmamasına rağmen fibrosis nedeniyle incelenen spesmenlerde artmış mast hücre yoğunluğu dikkati çekmiş ve bu hücrelerden salınan fibrotik ajanların sürece katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle Ang II düzeylerinin bir anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörü olan kaptopril ile düşürülmesi ve yine bir mast hücre stabilizatörü olan ketotifenin kullanımı ile pyelonefrite bağlı böbrek skar gelişiminin önlenebilirliği hakkında deneysel çalışma planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Elli rat beş eşit gruba bölündü. Grup A'da renal kortekse SF enjeksiyonu yapıldı. Grup B'de renal kortekse 107 E. coli enjeksiyonu ile akut pyelonefrit oluşturuldu. Grup C'de E. coli enjeksiyonu ile beraber antibiyotik tedavisi, Grup D'de E. coli enjeksiyonu ile antibiyotik ve kaptopril uygulaması, Grup E'de E. coli enjeksiyonu ile antibiyotik ve ketotifen verildi. Kronik süreci temsil etmek amacı ile ratlar altı hafta sonra sakrifiye edildi, karşı böbrek de patolojik inceleme ve istatistiksel değerlendirmeye alındı.

**Bulgular:** Grup B'de inflamatuvar skorların A grubuna (sham) göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ( $p = 0.001$ ). Skar gelişimini azaltan tek faktörün ise kaptopril ya da ketotifen tedavisi olduğu görüldü ( $p = 0.007$ ). Ancak kaptopril ya da ketotifen tedavilerinin; skar gelişiminin önlenmesi açısından birbirlerine üstünlükleri saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Ratlarda pyelonefrit modelinde kaptopril veya ketotifen tedavisinin renal fibrozis gelişimini önleyici etkisi mevcuttur. Çalışmamızın renal skar gelişimin önlenmesinde klinik çalışmalar için katkı sağlayabileceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, Kaptopril, Ketotifen, Renal fibrozis

## BACKGROUND

Chronic process of acute pyelonephritis may result renal scarring up to 40-60% and cause serious consequences like hypertension, proteinuria, and chronic renal insufficiency (1, 2). Many studies confirmed the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) reducing risk of cardiovascular events and preserving renal functions in patients with chronic kidney disease (3, 4). Recent data has confirmed the protective effects of renin-angiotensin system inhibitors (RAS-Is) in residual renal function, but the exact mechanism of these agents is still unknown (5). The circulating renin-angiotensin system (RAS) regulates arterial pressure and sodium homeostasis. But inappropriate activation of intrarenal RAS causes increased Angiotensin II (Ang II) levels and contributes the development of hypertension and elicits the tissue damage by the effect of cytotoxins. Increased local activity of Ang II leads to renal injury, proliferation and fibrosis. In addition, there are some clinical studies those showed the efficacy of ACEIs in the patients with severe reflux nephropathy in long term period reporting the decrease of microalbuminuria and keeping stable effect of glomerular filtration and blood pressure (6). In a recent study, urinary angiotensinogen found to be useful for diagnosing the presence of renal scarring in infants who had febrile urinary tract infections (7). According to the protective effect of ACEIs in chronic nephritis, we aimed to prevent renal scarring due to pyelonephritis in a rat model with administration of captopril. But, although Ang II is renin-dependent in human kidney, Hollenberg et al. (8) have shown other responsible pathways than ACE at least 40%. Recent data has shown that inflammatory and fibrotic effects due to Ang II are effectively inhibited by Ang II antagonism than by ACE inhibition, and this suggests that there are alternative pathways forming Ang II than renin-angiotensin system, probably a chymase. Chymase is a proteolytic enzyme which is secreted from mast cells (9). In some studies,

increased chymase expression of mast cells correlates with the interstitial fibrosis but the exact role of mast cells in renal fibrosis is not known yet (10, 11). Mast cell secretes numerous fibrogenic factors and is held responsible for the sclerosis in chronic inflammation (12). Mast cell hyperactivity related fibrotic process has been described in many organs such as skin, liver, lung and in kidney (13, 14). Ang II is hold responsible for being trigger for fibrogenic factors. So, we hypothesize that an alternative pathway of Ang II formation originated from mast cells can be hopeful to reverse tubulointerstitial fibrosis. In this study, we performed to investigate the efficacy of ketotifen, which is a mast cell stabilizer for preventing renal fibrosis in the development of renal scar formation. Also, we compared captopril and ketotifen to find out the mechanism of renal fibrosis and related pathways. To our knowledge, there is no study in the literature about the two pathways and their comparison for blockade of Ang II.

## MATERIALS and METHODS

Adult 50 female Albino Wistar rats weighing between 200-300 g were used. Animals were housed in pathogen-free conditions at room temperature ( $22 \pm 2$  °C) and subjected to a 12-hour light-dark cycle. The rats aged 12-16 weeks fed standard rat chow and tap water ad libitum. All experiments were performed according to the institutional guidelines for animal care and use.

Escherichia coli strain (ATCC 25922) which was sensitive to cefotaxime had been used in the experimental model. 0.1 ml of E. coli suspension containing  $10^7$ -  $10^8$  organisms was prepared. After ketamine anesthesia, the rats were laid supine and a median incision was used to enter peritoneal cavity. The right kidney was delivered out and 0.1 ml E. coli suspension was injected in the midpolar region at a depth of 2 mm (Figure 1). Five groups, each consisting of ten rats were organized (Table I).

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

Group	n	Given inoculums	Treatment day 1-3	Antibiotics usage day 4-8	Drug over 3 weeks
A	10	0.1 mL SF	-	-	-
B	10	0.1 mL E. coli ( $10^7$ - $10^8$ organisms)	-	-	-
C	10	0.1 mL E. coli ( $10^7$ - $10^8$ organisms)	-	Cefotaxime, (200 mg/kg/day, IP)	-
D	10	0.1 mL E. coli ( $10^7$ - $10^8$ organisms)	-	Cefotaxime, (200 mg/kg/day, IP)	Captopril (50 mg/kg/day, oral)
E	10	0.1 mL E. coli ( $10^7$ - $10^8$ organisms)	-	Cefotaxime, (200 mg/kg/day, IP)	Ketotifen (1 mg/kg/day, oral)

IP: intraperitoneal



**Table II:** Criteria's for histopathologic evaluation. Maximum total score possible: 9.

Criterion	Score
<b>Degree of inflammation</b>	
None	0
Minimal	1
Moderate	2
Severe	3
<b>Abscess Formation</b>	
None	0
Present	1
<b>Scar Formation</b>	
None	0
Minimal	1
Moderate	2
Severe	3
<b>Destruction of the pelvicalyceal system</b>	
None	0
Present	1
<b>Tubular atrophy</b>	
None	0
Present	1

**Group A.** 0.1 ml SF inoculum given on day 1

**Group B.** E. coli inoculum given on day 1.

**Group C.** E. coli inoculum given on day 1+ cefotaxime treatment (200 mg/kg/day, intraperitoneal, started on day 3, continued for a week.)

**Group D.** E. coli inoculum given on day 1 and cefotaxime treatment (200 mg/kg/day, intraperitoneal, started on day 3, continued for a week) and captopril (50 mg/kg/day, started on day 3, continued for 3 weeks)

**Group E.** E. coli inoculum given on day 1 and cefotaxime treatment (200 mg/kg/day, intraperitoneal, started on day 3, continued for a week) and ketotifen (1 mg/kg/day, started on day 3, continued for 3 weeks).

Intraperitoneal cefotaxime was given for 5 days at the dose of 200 mg/kg once a day, starting 72 hours after surgery. Captopril dose in rats ranged from 10 to 100 mg in similar studies and the dose of 50 mg/kg/day was used in this study (15-17). Ketotifen was used in the dose of 1 mg/kg/day by orogastric lavage (18, 19).

In order to represent the chronic process, rats were sacrificed under anesthesia, six weeks after the bacterial inoculation to determine renal scar formation. The contralateral kidneys were included in pathological examination and statistical evaluation.

Tissue samples were processed for routine histological examination with standard formalin fixation and paraffin embedding, and 5µm thin sections were stained with hematoxylin-eosin and Masson's trichrome stain. Histopathological scoring was performed in a blinded manner. The contralateral kidneys were examined for injury and evaluated statistically. Renal injury was defined as degree of inflammation, abscess formation, scar formation, destruction of the pelvicalyceal system and tubular atrophy. The distributions of histopathological evaluations are given in detail in table II. For each section, at least 20 fields were examined under ×400 magnification (Figure 2).

The intensity of inflammation was classified, and their staining scores were evaluated semi quantitatively as 0= none, 1=minimal, 2=moderate, 3=severe. Severity of scar formation was classified based on percent of scarring as follows: zero percent for no scar, less than 5% minimal, 5%–15% moderate, and more than 15% severe (20). A scoring scale of 0 to 9 was used: no injury (0), less than 25% (1), less than 50% (2), less than 75% (3), or more than 75%.

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics (Statistical Package for Social Science) for Windows, version 17.0 for Windows. Fisher's exact test was used for statistical analysis.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

Ethical clearance was taken from Animal Ethics Committee (17-278/2014).

**Table III:** The results of histopathological evaluation and the comparison of sham and treatment groups.

	Scores	Groups					p
		A (SP)	B (E. coli)	C (E. coli + Cfx)	D (E. coli + Cfx + Capt)	E (E. coli + Cfx+ Kt)	
<b>Degree of inflammation</b>	None	0	10	0	0	0	0.001
	Minimal	1	0	0	1	3	
	Moderate	2	0	4	8	5	
	Severe	3	0	5	1	4	
<b>Abscess formation</b>	None	0	10	0	5	6	0.001
	Present	1	0	9	5	4	
<b>Scar formation</b>	None	0	10	0	0	0	0.001
	Minimal	1	0	0	1	5	
	Moderate	2	0	4	7	5	
	Severe	3	0	5	2	0	
<b>Pelvicalyceal destruction</b>	None	0	10	0	4	2	0.001
	Present	1	0	9	6	8	
<b>Tubular atrophy</b>	None	0	10	0	5	4	0.001
	Present	1	0	9	5	6	

SP: serum physiologic, Cfx: cefotaxime, Capt: Captopril, Kt: Ketotifen

**Table IV:** The comparison of antibiotic and antibiotic plus treatment (captopril and ketotifen) groups.

	Scores	C (E. coli + Cfx)	D (E. coli + Cfx + Capt)	E (E. coli + Cfx + Kt)	p value
<b>Degree of inflammation</b>	Minimal	1	1	3	>0.05
	Moderate	2	5	3	
	Severe	3	4	4	
<b>Abscess formation</b>	None	0	6	4	>0.05
	Present	1	4	6	
<b>Scar formation</b>	Minimal	1	1	5	0.007
	Moderate /Severe	2 / 3	9	5	
<b>Pelvicalyceal destruction</b>	None	0	4	2	>0.05
	Present	1	6	8	
<b>Tubular atrophy</b>	None	0	5	4	>0.05
	Present	1	5	6	

**SP:** serum physiologic, **Cfx:** cefotaxime, **Capt:** Captopril, **Kt:** Ketotifen

## RESULTS

One rat in group B (E. Coli), died in the early post-inoculation period due to infection of E. coli. The study was completed with 49 rats. Table III shows the results of histopathological evaluation and the comparison of sham and treatment groups. The contralateral kidneys were evaluated, and inflammation criteria were found statistically significant ( $p=0.001$ ). According to the histopathologic evaluation, the scores of inflammatory criteria increased significantly in the groups of pyelonephritis related with E. coli compared with the sham group ( $p=0.001$ ) (Figure 3).

In table IV, antibiotic and antibiotic plus treatment (captopril and ketotifen) groups were compared. In three groups, due to the presence of scar, scar was evaluated as minimal or moderate plus severe. When these groups were compared according to the inflammatory criteria's and scar formation, scar formation significantly decreased in the groups of antibiotics plus treatment (captopril and ketotifen) compared with the antibiotic group. Captopril or ketotifen treatment with antibiotic were found to be just factors decreasing scar formation among the inflammatory criteria's ( $p=0.007$ ). The percentage of scar formation was 20% in the group E (ketotifen) (figure 4), 50% in the group D (captopril), while 90% in the group C (cefotaxime).

When the groups of captopril and ketotifen treatment with antibiotic were compared for preventing scar formation, there was not a significant difference between captopril and ketotifen treatment ( $p>0.05$ ).

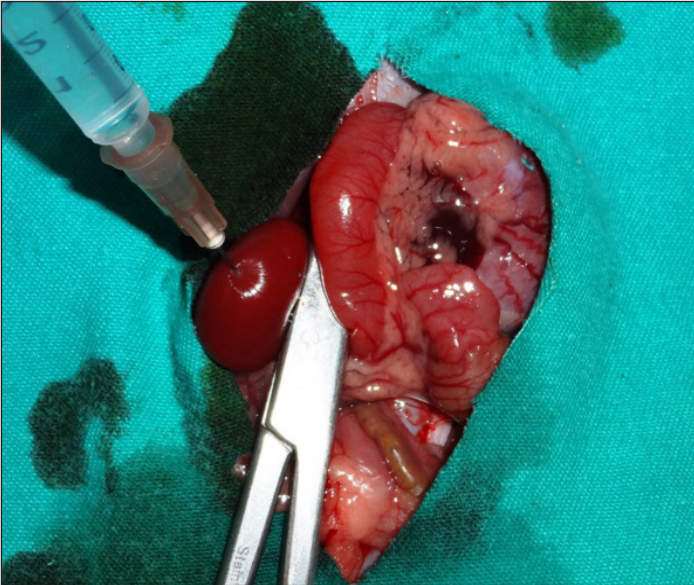
## DISCUSSION

Renin-angiotensin system (RAS) has an important role in the regulation of arterial pressure. In recent years, local effects of RAS are also investigated as well as its systemic effects. RAS's components and angiotensin II (Ang II) may cause paracrine effects in kidney (3). Kobori et al. (4) reported that Ang II induces inflammation, cell growth, mitogenesis, and apoptosis, differentiation; all of which contribute to tissue damage. Ang I is converted into Ang II by Angiotensin-Converting Enzyme

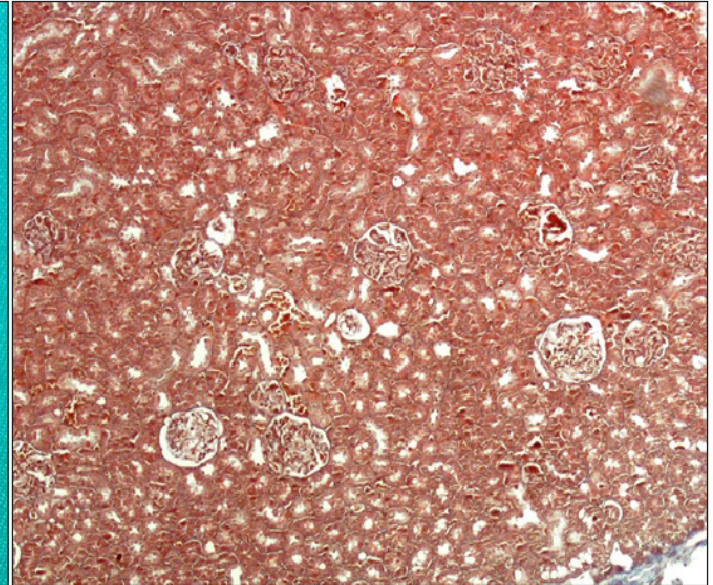
(ACE). Ang II has several possible functions like acting on cytosolic receptors to stimulate the inositol 1,4,5-triphosphate pathway. Also, there are some hypothesizes related with Ang II, about migrating to the nucleus to exert genomic effects (3,4). In a few studies, it has been shown that the blockade of renin-angiotensin system with ACE inhibitors (ACE i) has effects on preventing renal fibrosis in an experimental acute pyelonephritis model (15). In our experiment, captopril has a significant effect on decreasing renal scarring when compared with the group C (E. coli plus Cfx) ( $p=0.007$ ).

The infiltrating cells in the cortical interstitial space have a main role in the development of tubulointerstitial fibrosis in chronic renal diseases (10,23). Although lymphocytes and monocytes are believed to be involved, after defining chronic aristolochic acid nephropathy with a few infiltrating inflammatory cells leading to progressive interstitial fibrosis, it supports the idea that mast cells participate in the progression of hypocellular fibrosis independent of lymphocyte and monocytes (10,11). Mast cell hyperactivity in primary fibrotic disorders of liver, lung, and kidney is well defined; but in kidney, the mechanism involved has not demonstrated enough. Mast cells are not present in normal kidney. But in fibrotic disorders; a great number of mast cells were identified through the renal interstitium. There are many reports about the relationship between the increased number of mast cells and the extent of renal fibrosis (10,11,13,14,23). Also, increased mast cells have been investigated in such as Ig A nephropathy, diabetic nephropathy, and renal transplants showing acute and chronic rejection (10,12,14). This suggests that mast cells play a critical role in fibrosis or sclerosis secondary to activation of RAA system related with chronic inflammatory diseases and autoimmune disorders. But it has been reported that at least 40% of Ang I is converted to Ang II by the pathways than ACE. Chymase is also a potent producer of Ang II that secreted from mast cells and act as a protease. As a result, blockage of angiotensin by ACE I may have a special effect in preventing renal fibrosis. Li and col. reported that "an alternative pathway of Ang II formation coming from mast cells can be operative in the tubulointerstitial fibrosis of all renal diseases and mast cells are believed to be a promising therapeutic target in pathophysiology of tubulointerstitial fibrosis in many renal diseases" (10). But the potential role of mast cells has not

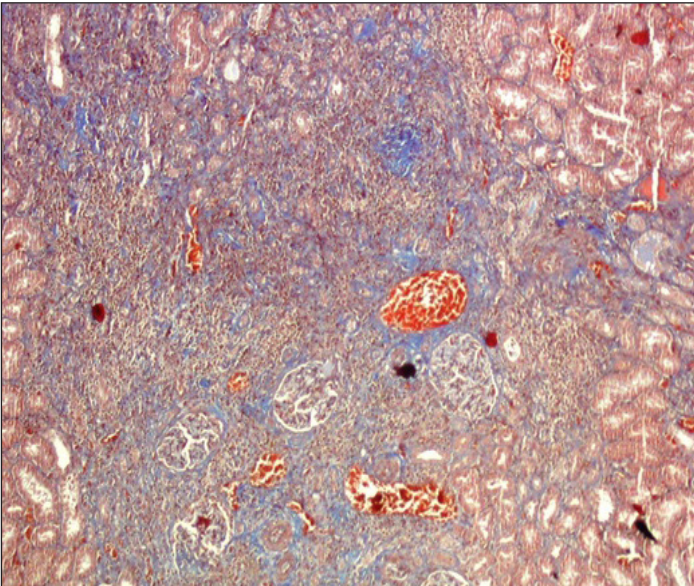




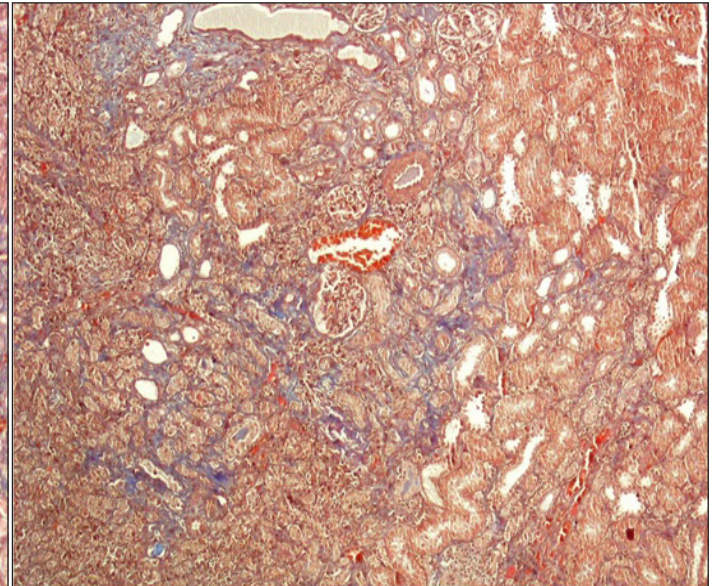
**Figure 1:** The inoculum of 0.1 ml *E. coli* suspension to right kidney in the midpolar region at a depth of 2 mm.



**Figure 2:** Group A rat kidney, showing normal renal parenchyma (Masson's trichrome stain, X100).



**Figure 3:** Group B rat kidney, showing dense fibrosis with destruction of the renal parenchyma (Masson's trichrome stain, X100)



**Figure 4:** Group E rat kidney showing a smaller scar (Masson's trichrome stain, X100)

known yet (10,11,23). So, we hypothesize that administration of mast cell stabilizer may be effective in the prevention of tubulointerstitial fibrosis. In the group of E (ketotifen) as a mast cell stabilizer, the decrease in scar formation was found significant statistically, like the group of D (captopril) compared with the group of antibiotics ( $p=0.007$ ). While captopril and ketotifen were compared because of the effect on reducing scar formation, there was no significant difference between the two groups ( $p>0.05$ ), but the rate of scar formation was 20% in the group of ketotifen, 50% in the group of captopril while 90% in the group of antibiotics only. According to the hypothesis that renal fibrosis develops by the activation of RAS, we think that activated mast cells contribute renal fibrosis by other pathways either.

## CONCLUSION

We found that captopril or ketotifen treatment with antibiotic were found to be the only factors decreasing scar formation among the inflammatory criteria's ( $p=0.007$ ). The percentage of scar formation was 20% in the group of E (cefotaxime + ketotifen), 50% in the group of D (cefotaxime + captopril) while 90% in the group of C (cefotaxime). But there was no significant difference between group D and E in the efficacy of preventing scar formation statistically.

We conclude that captopril and ketotifen have a preventive effect in the development of renal fibrosis in an experimental



model of acute pyelonephritis in rats. Long-term studies are needed to evaluate their roles in reducing renal fibrosis due to pyelonephritis.

#### 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

- Shortliffe LMD. Infection and Inflammation of Pediatric Genitourinary Tract. 10<sup>th</sup> Edition, In Philadelphia, Elsevier Saunders: Cambell-Walsh Urology 2012.
- Lin R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1197-1208
- Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol* 2013;169:477-92.
- Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59:251-87.
- Youxia Liu, Xinxin Ma, Jie Zheng, Junya Jia and Tiekun Yan. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrology* 2017;18:206.
- Lama G, Salsano M E, Pedulla M, Grassia C, Ruocco G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:714-8.
- Kitao T, Kimata T, Yamanouchi S, Kato S, Tsuji S, Kaneko K. Urinary Biomarkers for Screening for Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infection: Pilot Study. *J Urol* 2015;194:766-71.
- Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32:387-92.
- Yamada M, Ueda M, Naruko T, Tanabe S, Han YS, Ikura Y, Ogami M, Takai S, Miyazaki M. Mast cell chymase expression and mast cell phenotypes in human rejected kidneys. *Kidney Int* 2001;59:1374-81.
- Li Y, Liu FY, Peng YM, Li J, Chen J. Mast cell, a promising therapeutic target in tubulointerstitial fibrosis. *Med Hypotheses* 2007;69:99 - 103.
- Wu Y, Liu Z, Hu W, Li L. Mast cell infiltration associated with tubulointerstitial fibrosis in chronic Aristolochic Acid Nephropathy. *Hum Exp Toxicol* 2005;24:41 - 7.
- Dai H, Korthuis RJ. Mast Cell Proteases and Inflammation. *Drug Discov Today Dis Models* 2011;8:47 - 55.
- Columbo M, Horowitz EM, Botana LM, McGlashan DW Jr, Bochner BS, Gillis S, Zsebo KM, Galli SJ, Lichtenstein LM. The human recombinant c-kit receptor ligand, rhSCF, induces mediator release from human cutaneous mast cells and enhances IgE-dependent mediator release from both skin mast cells and peripheral blood basophils. *J Immunol* 1992;149: 599 – 608.
- Kondo S, Kagami S, Kido H, Strutz F, Müller GA, Kuroda Y. Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1668 - 76.
- Singal AK, Bajpai M, Dinda AK. Blockade of Renin-Angiotensin system blunts the fibrotic response in experimental acute pyelonephritis. *J Indian Assoc Pediatr Surg/ Jan-Mar 2005/vol 10/ Issue 1:20 - 24*
- Abareshi A, Norouzi F, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Farzadnia M, Khazaei M. Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor on Cardiac Fibrosis and Oxidative Stress Status in Lipopolysaccharide-induced Inflammation Model in Rats. *Int J Prev Med* 2017;8:69.
- Hrenák J, Arendášová K, Rajkovičová R, Aziriová S, Repová K, Krajčirovičová K, et al. Protective effect of captopril, olmesartan, melatonin and compound 21 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Physiol Res* 2013;62:S181 - 9.
- Kostan W Reisinger, Jacco J de Haan, and Marc H Schreinemacher. Word of caution before implementing ketotifen for gastrointestinal transit improvement. *World J Gastroenterol* 2013;19: 4445 – 6.
- Yukselen V, Karaoglu AO, Ozutemiz O, Yenisey C, Tuncyurek M. Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr Surg Int* 2004;20:429 - 33.
- Emamghorashi F, Owji SM, Motamedifar M. Evaluation of Effectiveness of Vitamins C and E on Prevention of Renal Scar due to Pyelonephritis in Rat. *Adv Urol* 2011; 2011:489496.
- Roupakias S, Sinopidis X, Karatza A, Varvarigou A. Predictive risk factors in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring management. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:1119 - 33.
- Smith EA. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol* 2008;38:S76 - 82.
- Roberts IS, Brenchley PE. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis. *J Clin Pathol* 2000;53:858 - 62.



# Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Türk Çocuklarında Sınıf I ve Sınıf II HLA Allel Sıklığı

## Frequencies of Class I and II HLA Alleles in Turkish Children with Type 1 Diabetes Mellitus

• Murat KARAOĞLAN

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



### ÖZ

**Amaç:** Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) bölge, ırk ve etnik kökene göre değişken HLA gen polimorfizmlerinin sorumlu tutulduğu otoimmün bir hastalıktır. Çoğunlukla DR-DQ haplotiplerinin çalışıldığı çok sayıda çalışma bulunmasına karşın, sınıf I HLA-A,B ve C allel ilişkisini araştıran daha az rapor bulunmaktadır. Çalışmanın amacı T1DM tanılı Türk çocuklarında sınıf I ve II HLA allel dağılımını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2017-2019 arası tanı almış 98 (45 kız, 53 erkek) T1DM ve 80 (41 kız, 39 erkek) sağlıklı çocuk HLA A-B-C ve DQ-DR allelleri açısından tarandı. HLA moleküler analizleri PCR yöntemi ile çalışıldı. DQ, DR için riskli allel ve haplotipler arasındaki farkın ölçülmesinde Ki-kare testi kullanıldı ve her değişken için Odds Ratio (OD) hesaplandı

**Bulgular:** T1DM'li çocuklarda en sık saptanan DQ2 (n=60; %61.22) ve DR3 (n=48; %49)'du. DQ3 %34.7(n=34), DR4 %25.5 (n=25) oranında saptandı. HLA I grubunda en sık saptanan HLA-A2 (n=36; %36.8) ve HLA-A3 (n=26;%26.6)'ti. Diğer HLA lokuslarının sıklığı sırası ile şu şekilde saptandı: HLA-C7 %25.5 (n=25), HLA-C4 %20.4 (n=20)HLA-B8 %18.8 (n=18), HLA-B35 %15.3 (n=15). En sık saptanan haplotipler DRB1\*03-DQB1\*02, DRB1\*04-DQB1\*03 ve DRB1\*01-DQB1\*05'ti. (sırası ile 48(%49), 19(%19.3), 11(%11.2). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T1DM için en riskli haplotipler DRB1\*03-DQB1\*02 (OR;11.84) DRB1\*01-DQB1\*05 (OR;9.98) ve DRB1\*04-DQB1\*02 (OR;5.15) iken en riskli allel grupları ise DQ2 (OR; 7.44) ve DR3 (OR;6.02) olarak saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışmada T1DM için en riskli HLA allel grupları ve haplotipleri olarak DR3-DQ2 ve DRB1\*03-DQB1\*02, DRB1\*04-DQB1\*03, DRB1\*01-DQB1\*05saptarken HLA-A2/A3, HLA-C7/C4 ve HLA B8/35 allel gruplarının sıklığında artmış bir sıklık saptanmıştır. Bu bulgular, T1DM tanılı Türk çocuklarında HLA sınıf II HLA DR3-DQ2 allel gruplarındaki artmış sıklık olduğunu ve T1DM ile bazı allellerinin artmış sıklığı nedeni ile HLA I sınıfı gen bölgeleri arasındaki ilişkinin de araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** HLA sınıf I-II allel, HLA-DR, HLA DQ, Tip 1 diabetes mellitus

### ABSTRACT

**Objective:** Type1Diabetes Mellitus (T1DM) is an autoimmune disease in which HLA gene polymorphisms vary according to region, race and ethnicity. Although there are many studies involving mostly DR-DQ haplotypes, there are fewer reports investigating the association of class I HLA-A, B and C alleles. The aim of the study was to investigate the distribution of HLA class I and II alleles in Turkish children with T1DM.

**Material and Methods:** 98 (45 girls, 53 boys) children with T1DM diagnosed between 2017-2019 and 80 (41 girls, 39 boys) healthy children were screened for HLA A-B-C and DQ-DR alleles. HLA molecular analyzes were performed by PCR method. Chi-square test was used to measure the difference between alleles and DQ-DRhaplotypes. Odds Ratio (OD) was calculated for each variable.

**Results:** The most common alleles in children with T1DM were DQ2 (n=60; 61.22%) and DR3 (n=48; 49%). DQ3 and DR4 were 34.7% (n=34) and 25.5% (n=25). The most common allelesin the HLA class I were HLA-A2 (n=36; 36.8%) and HLA-A3 (n=26; 26.6%). The frequency of the other alleles were as follows: HLA-C7 25.5% (n=25), HLA-C4 20.4% (n=20) HLA-B8 18.8% (n=18), HLA-B35 15.3% (n=15). The most common haplotypes were DRB1\*03-DQB1\*02 (n=48;49%), DRB1\*04-DQB1\*03 (n=19; 19.3%), and DRB1\*01-DQB1\*05 (n=11; 11.2%), respectively. The most risky haplotypes for T1DM were DRB1\*03-DQB1\*02 (OR= 11.84) DRB1\*01-DQB1\*05 (OR=9.98) and DRB1\*04-DQB1\*02 (OR=5.15), while the most risky alleles were DQ2 (OR=7.44) and DR3 (OR=6.02).

**Conclusion:** In this study, the most risky HLA alleles and haplotypes in Turkish children with T1DM were DR3-DQ2 and DRB1\*03-DQB1\*02, DRB1\*04-DQB1\*03, DRB1\*01-DQB1\*05, and the increased frequencies of HLA-A2/A3, C7 / C4 and HLA B8 / 35 alleles were found in the HLA class I. These findings suggest that there is an increased frequency of HLA class II HLA DR3-DQ2 allele groups in Turkish children with T1DM, and the relationship between T1DM and HLA I class gene regions should be investigated because of the increased frequency of some HLA-A/B/C alleles.

**Key Words:** Class I and II HLA alleles, HLA-DR, HLA DQ, Type 1 diabetes mellitus

## GİRİŞ

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), hem genetik hem de çevresel bileşenleri olan otoimmün bir hastalıktır. Genetik duyarlılıkta artışa yol açan 6p21 kromozomu üzerinde HLA lokusları üzerinde çok sayıda gen bölgesi tanımlanmıştır (1). Otoimmün süreçlerin yol açtığı pankreatik beta hücre yıkımında çoğunlukla sınıf II HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 lokuslarındaki genler rol oynar (2-3). Bazı araştırmalar sınıf I HLA (A, B, C) genlerinin de hastalıkla ilişkisini ortaya koymuştur (4-5). Bununla birlikte etnik köken ve bölgelere göre oldukça değişken ve çok sayıda HLA gen polimorfizmi bulunur ve bu genler etyopatogenezi bütünüyle açıklayamazlar (6-7). En yüksek riskli bulunan HLA haplotipler RB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 (DR3) ve DRB1\*04:01/02/04/05/08-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02/04 (DR4) olarak bulunmuştur. Aksine; DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 (DR2) haplotiplerinin ise T1DM gelişiminden koruyucu olduğu saptanmıştır (8).

T1DM çocukluk çağının giderek artan sıklıkta görülen çocukluk çağının önemli bir kronik hastalığıdır. Hastalık genetik bir duyarlılık temelinde çevresel faktörlerin katkısı ile uzun süreli sessiz otoimmün bir sürecin ardından ortaya çıkmaktadır. Etiyopatogeneze ilişkin özgün risk faktörlerinin belirlenmesi hastalığın önlenmesi, ilerleyişin durdurulması, sürecin öngörülmesi ve etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (9). Genetik belirleyiciler olarak hastalıkla ilişkili HLA allellerinin ortaya konulması yoğun ilgiye neden olmaktadır.

T1DM ile ilişkili pek çok çalışma HLA sınıf II DR-DQ tiplerine odaklanmıştır. Sınıf I HLA-A, B, C alleleri ile ilgili daha az sayıda çalışma bulunmaktadır (10-11). T1DM'li Türk çocukları ile sınıf II HLA DR ve DQ arasındaki birlikteliğe ilişkin oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Dahası; sınıf I HLA A,B ve C grupları ile günümüze kadar yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bölgemiz Suriyeli göçmen ve çevre illerden gelen çocuklar nedeni ile genetik çeşitliliğin yoğun olduğu bir bölgedir. Bu çalışma bu iki açıdan bölgesel verilerin derlenmesine odaklanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 2016 Mart-2019 Mayıs arası T1DM tanısı ile izlenen yaşları 1-18 yaş arası 98 hasta ile 80 sağlıklı çocuk katıldığı tek merkezli bir araştırmadır. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Olgulara T1DM tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu: poliüri ve /veya polidipsi öyküsü, 200

mg / dL'nin üzerindeki kan glikozu, düşük insülin ve C-peptid seviyesi, glikolize hemoglobin A1C'nin (HbA1C) yüksekliği (% 6.5 üzeri) ve insülin gereksinimi. Yeni tanı almış T1DM hastalarından Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), adacık hücresi (ICA) ve insülin (IAA) otoantikörleri,HLA-DR-HLA-DQ, HLA-A,B,C bölgesinin moleküler analizleri için kan alındı. Sağlıklı çocuklarda sınıf I HLA-A, B, C için test uygulanamadı. Dışlama ölçütleri Tip 2 diyabet, MODY (Maturity Onset Diabetes of Young), eşlik eden sistemik ve otoimmün hastalıklar olarak belirlendi. Tarama sonucunda MODY tanısı alan 8, eşlik eden çölyak hastalığı bulunan 4, Hashimoto saptanan 6 olgu çalışmaya dâhil edilmedi. Kontrol grubu sorgulama ile anne-baba ve kardeşleri ile kendilerinde bilinen sistemik-kronik hastalığı olmayan yaşları 5-18 yaş arası çocuklar arasından seçildi.

## HLA genotiplendirmesi

HLA genetik analizleri PCR yöntemi ile çalışıldı. DNA ekstraksiyonu, asit guanidinyum tiosüyanat-fenol-kloroform ekstraksiyonu ile tek aşamalı RNA izolasyon metoduna göre yapıldı. DNA kalitesi ve konsantrasyonları belirlendi. HLA sınıf II genotipler PCR-bazlı olarak yapıldı. DNA amplifikasyonu işlemi, üretici firmanın yönergelerine göre uygulandı

## İstatistik

HLA haplotip frekansları, doğrudan gen sayımı ile hesaplandı. T1DM ve sağlıklı çocuklar arasındaki HLA haplotip dağılımlarındaki statik fark, Yates'in düzeltmesi (two-tailed) ile yapılan Ki-kare testi ( $\chi^2$ ) testi kullanılarak belirlendi. Odds ratio (OR) ve% 95 güven aralığı, HLA DRB1 ve DQB1 alelleri ve haplotipinin duyarlılık etkisini değerlendirmek için Woolf formülü kullanılarak hesaplandı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 22.1 (SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Hastaların 45 (%44.1) kız, 53'ü (%55.9) erkekti. T1DM'li çocukların tanı yaş ortalamaları 11.23±3.21 olarak saptandı. Yeni tanı T1DM'li çocuklarda tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikler Tablo I'de verilmiştir. Sağlıklı çocukların (n=80) 41'i (%51.2) kız, 39'u (%48.8) erkekti. Yeni tanı T1DM'lilerin 15'i (%15.3) Suriyeli göçmen, 19'u (%19.4) ise çevre illerden gelen çocuklardan oluşmaktaydı. T1DM'li olgularda HLA sınıf I ve II allel gruplarının dağılımı Tablo II'de verilmiştir. HLA sınıf I ve II gruplarından en sık saptanan lokuslar ve oranları DQ2 60 (%61.2), DR3 48 (%49), A2 36(%36.8), DQ3 34 (%34.7), A3

**Tablo I:** Yeni tanılı T1DM'li olguların tanıdaki klinik özellikleri.

	T1DM (n=98)		
	Kız	Erkek	Toplam
n/(%)	45/(%44.1)	53/(%55.9)	98/(%100)
Tanı yaşı (ort±SD)	12.64±4.24	12.37±3.78	12.50±3.65
HbA1C (ort±SD)	11.05±5.67	11.23±2.32	11.01±3.33
C-peptid (ng/ml)	0.41±1.34	0.45±0.95	0.42±0.78
İnsülin (µIU/ml)	3.26±4.54	2.98±3.12	3.01±3.16
Anti-GAD pozitif (n)	35	44	79
Anti-ICA pozitif (n)	36	38	74
Anti-IA pozitif (n)	32	37	69

GAD: glutamik asit dekarboksilaz, ICA: islet cell antibody, IA: insulin antibody

**Tablo II:** T1DM'li olgularda sınıf I ve II HLA lokuslarının dağılımı.

SINIF I									SINIF II					
HLA-A			HLA-B			HLA-C			DQ			DR		
Lokus	n	%	Lokus	n	%	Lokus	n	%	Lokus	n	%	Lokus	n	%
A1	14	14.2	B7	6	6.1	C1	5	5.1	DQ2	60	61.2	DR1	10	10.26
A2	36	36.8	B8	18	18.1	C2	4	4.05	DQ3	34	34.7	DR3	48	49
A3	26	26.6	B13	7	7.1	C3	13	13.2	DQ5	3	3.06	DR4	25	25.5
A11	5	5.2	B14	3	3.1	C4	20	20.4	DQ6	1	1.02	DR7	4	4.08
A23	1	1.02	B15	9	9.2	C5	3	3.06				DR9	1	1.02
A24	8	8.1	B18	7	7.1	C6	12	12.4				DR10	2	2.04
A26	3	3.02	B27	2	2	C7	25	25.5				DR11	7	7.14
A29	2	2.02	B35	15	15.2	C8	1	1.02				DR15	1	1.02
A30	2	2.04	B37	1	1	C12	6	6.1						
A33	1	1.02	B38	2	2	C14	2	2.04						
			B39	1	1	C15	3	3.06						
			B40	6	6.1	C16	3	3.06						
			B41	4	4.1	C49	1	1.02						
			B44	10	10									
			B45	1	1									
			B51	3	3.1									
			B52	1	1									
			B53	1	1									
			B55	1	1									

26 (%26.6) olarak saptandı (Tablo II). En sık saptanan allel sıklığı Suriyeli göçmen ve çevre illerden gelen çocuklarda çalışma grubu ile benzerdi. (Suriyeli çocuklarda DQ2 9 (%60), DR3 6 (%40) iken çevre illerden gelen çocuklarda DQ2 11(%57.8), DR3 8 (%42) olarak saptandı). Sınıf I HLA-A,B,C lokusları Şekil1, allel dağılımı ise Tablo II'te verilmiştir. Bu lokuslarda en sık saptanan allel dağılımı ve oranları ise HLA-A\*02:03, HLA-A\*02:24 ve

HLA-A\*03:03%9.18 (her üçü için), HLA-B\*08:08, HLA-B\*08:35 %3.6 ve HLA-B\*35:35 %4.08, HLA-C\*04:07 %6.12, HLA-C\*07:07 %6.12 ve HLA-C\*07:16 %9.18 olarak saptandı. Sınıf II HLA DQ ve DR lokusları Şekil 2, allel dağılımı ise Tablo III'de verilmiştir. Bu lokuslarda en sık saptanan allel dağılımı ve oranları HLAB1-DQ\*02:03 41 (%42), HLAB1-DR\*03:04 33 (%33.6), HLAB1-DQ\*03:03 20 (%20.1)'di. En sık saptanan allel

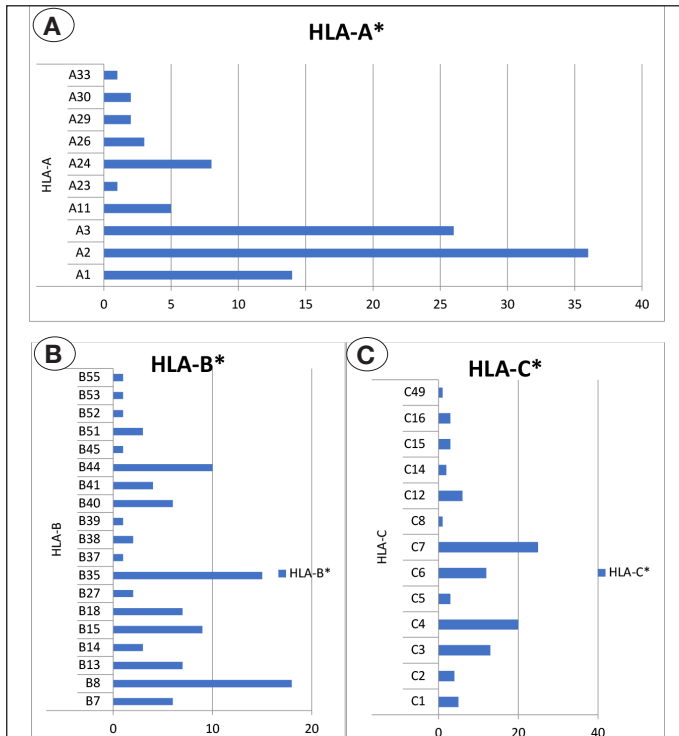
Tablo III: T1DM'de sınıf I HLA-A, B, C, DQ VE DR lokuslarındaki allel dağılımı.

GRUP	HLA-A			HLA-B			HLA-C			HLA-DQ			HLA-DR										
	ALLEL	%	GRUP	ALLEL	%	GRUP	ALLEL	%	GRUP	ALLEL	%	GRUP	ALLEL	%	GRUP	ALLEL	%						
*01	:01	3.06	*11	:24	1.24	*07	:07	1.02	*15	:44	1.02	*40	:40	1.02	*01	:01	1.02	*02	:02	10	*01	:03	1.02
	:02	2.04		:30	1.02		:13	1.02		:52	1.02		:42	1.02		:04	2.04		:03	42		:04	7.1
	:03	2.04		:31	2.04		:27	1.02		:58	1.02		:58	1.02		:07	1.02		:04	3.1		:12	1.02
	:11	1.02		:32	1.02		:38	1.02	*18	:27	1.02	*41	:44	1.02		:12	1.02		:05	5.1		:15	1.02
	:23	1.02		:68	1.02		:41	1.02		:35	1.02		:45	1.02	*02	:04	1.02		:06	1	*03	:03	6.12
	:24	1.02	*23	:23	1.02		:44	1.02		:38	1.02		:49	1.02		:07	3.06		:03	20.1		:04	33.6
	:29	2.04	*24	:24	2.04	*08	:08	3.06		:41	1.02		:50	1.02	*03	:03	1.02		:04	1		:07	2.04
	:30	1.02		:30	1.02		:14	1.02		:45	1.02	*44	:44	1.02		:06	1.02		:05	12		:08	1.02
	:66	1.02		:31	2		:15	2.04		:49	1.02		:45	1.02		:07	4.08		:06	2		:09	1.02
	*02	:02	4.08		:32	1		:35	3.06		:58	1.02		:49	2.04		:08	2.04		:05	1	*05	:11
:03		9.18		:68	1		:38	1.02	*27	:35	1.02		:50	1.02		:12	1.02		:06	2	*06	:13	1.02
:23		3.06	*26	:26	2		:40	1.02		:44	1.02		:51	2.04		:14	1.02	*14			:14	2.04	
:24		9.18		:29	1		:44	2.04	*35	:35	4.08		:52	1.02		:16	3.06	*15			:15	8.1	
:26		2.04	*29	:32	1		:50	2.04		:38	1.02		:57	1.02	*04	:04	3.06		:06			:07	4.08
:29		1.02		:68	1		:51	2.04		:44	5.1		:58	1.02		:06	2.04		:06			:08	2.04
:30		1.02	*30	:30	2		:58	1.02		:49	1.02	*45	:49	1.02		:07	6.12	*16			:16	7.3	
:31		1.02	*33	:33	1	*13	:35	2.04		:50	1.02	*51	:51	2.04		:12	3.06		:12			:13	3.06
:32		2.04					:38	1.02		:52	1.02		:58	1.02		:14	1.02	*49				:16	1.02
:33		2.04					:39	1.02		:58	1.02	*52	:53	1.02		:15	1.02		:15			:16	1.02
*03	:66	1.02				:44	1.02		:73	1.02	*53	:53	1.02		:16	4.08						:16	1.02
	:68	1.02				:50	1.02	*37	:37	1.02	*55	:55	1.02	*05	:07	1.02						:16	1.02
	:03	9.18				:51	1.02	*38	:39	1.02					:08	1.02						:16	2.04
	:11	2.04				:27	1.02		:41	1.02					:17	1.02						:16	2.04
	:24	7.14				:44	1.02	*39	:44	1.02					:06	2.04						:16	2.04
	:26	1.02				:58	1.02	*40	:44	1.02					:07	5.1						:15	1.02
	:30	1.02				:18	1.02		:48	1.02					:12	2.04						:03	1.02
	:31	1.02				:35	2.04		:50	1.02					:16	3.06						:04	7.1
	:33	1.02				:39	1.02		:51	2.04					:07	6.12						:12	1.02
	:69	2.04							:51	2.04					*07	:07	6.12					:12	1.02

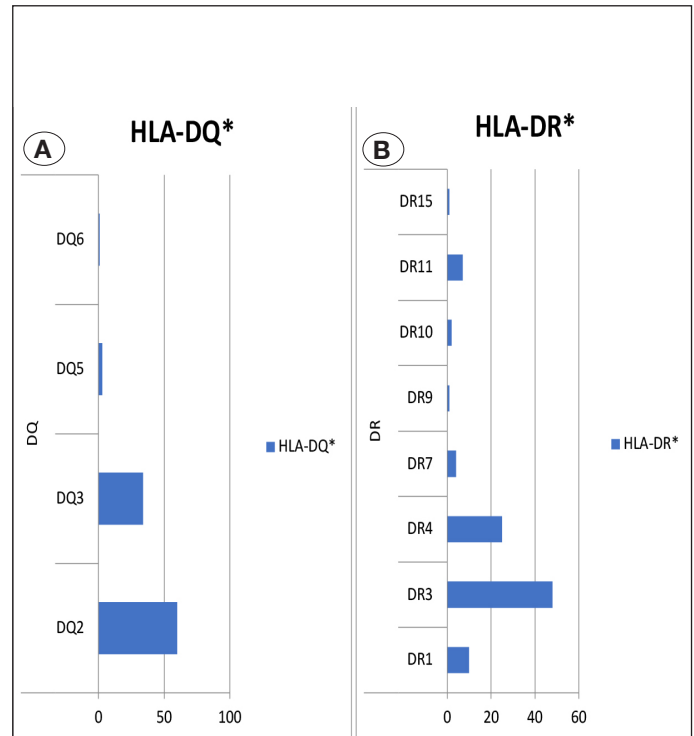


**Tablo IV:** T1DM'li ve sağlıklı çocuklarda HLA DR ve DQ antijenlerinin Odds ratio ve p değerleri.

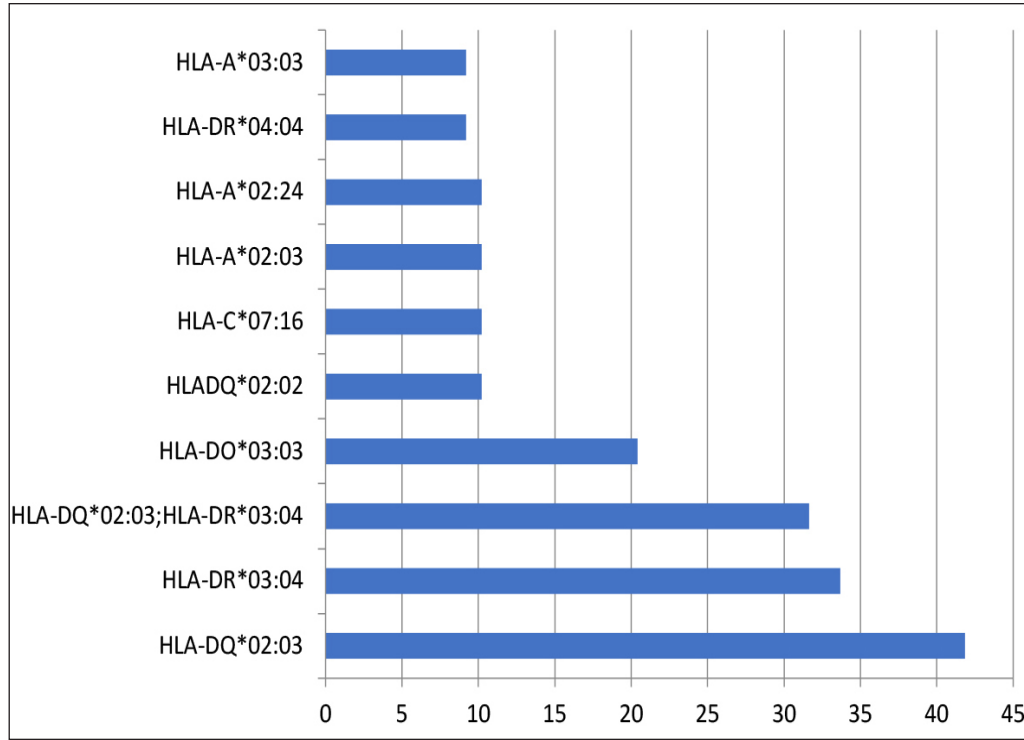
	HLA	T1DM (n)	Sağlıklı (n)	Odds ratio( 95% CI)	X <sup>2</sup>	p
<b>DQ</b>	DQ2	60	14	7.44 (3.67-15.07)	34.66	<0.001
	DQ3	34	49	0.33 (0.18-0.62)	12.48	<0.001
	DQ5	3	8	0.28 (0.72-1.09)	3.65	0.06
	DQ6	1	9	0.08 (0.001-0.065)	8.69	0.01
<b>DR</b>	DR1	10	12	0.64 (0.26-1.57)	0.93	0.46
	DR3	48	11	6.02 (2.82-12.74)	24.66	<0.001
	DR4	25	16	1.36 (0.79-2.79)	0.75	0.388
	DR7	4	2	1.65 (0.29-9.30)	0.33	0.564
	DR9	1	3	0.26 (0.02-2.56)	1.49	0.257
	DR10	2	2	0.81 (0.11-5.90)	0.04	0.362
	DR11	7	17	0.28 (0.11-0.71)	7.51	0.008
	DR15	1	1	0.81 (0.05-13.229)	0.02	0.885
<b>DR-DQ haplotipleri</b>	DR3 ve/veya DR4	73	27	5.73 (2.99-10.76)	29.69	<0.001
	DRB1*03-DQB1*02	48	6	11.84 (4.71-29.75)	35.85	<0.001
	DRB1*01-DQB1*05	11	1	9.98 (1.26-79.13)	6.96	0.002
	DRB1*01-DQB1*02	3	2	1.21 (0.19-7.47)	0.05	0.830
	DRB1*03-DQB1*03	1	4	0.086 (0.004-1.62)	2.55	0.102
	DRB1*04-DQB1*02	6	1	5.15 (0.60-43.71)	2.72	0.132
	DRB1*04-DQB1*03	19	13	1.23 (0.56-2.69)	0.29	0.588
<b>DR3 ve DR4 dışı haplotipler</b>	X/X	25	57	0.16 (0.08-0.31)	38.08	<0.001



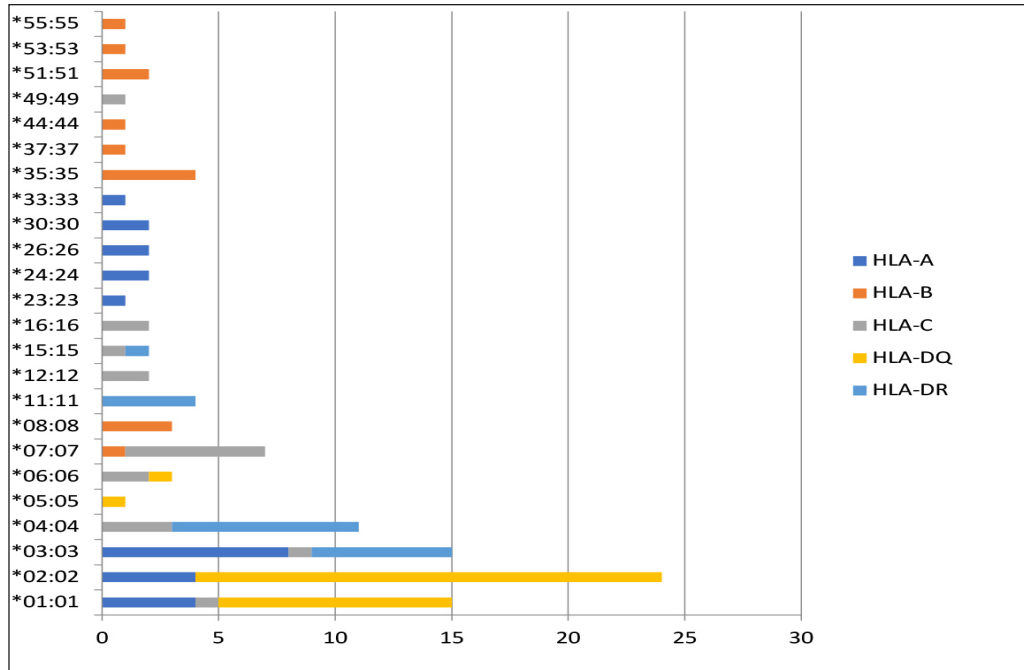
**Şekil 1:** T1DM'li çocuklarda sınıf I HLA-A/B/C lokus dağılımı. **A)** T1DM'de HLA-A lokus dağılımı, **B)** T1DM'de HLA-B lokus dağılımı, **C)** T1DM'de HLA-C lokus dağılımı



**Şekil 2:** T1DM'li çocuklarda sınıf II HLA-DQ ve DR dağılımı. **A)** T1DM'de HLA-DQ dağılımı, **B)** T1DM'de HLA-DR dağılımı



Şekil 3: T1DM'de en sık görülen HLA allel ve haplotiplerin dağılımı.



Şekil 4: T1DM'de HLA gruplarına göre en sık görülen homozigot allel dağılımı.

ve haplotipler Şekil 3'te gösterilmiştir. T1DM'de heterozigot allel sıklığı homozigotlardan daha sık bulundu. HLA gruplarındaki homozigot allel dağılımı Şekil 4'te verilmiştir. En sık homozigot allel dağılımı HLA DQ (HLA-DQ\*02:02) grubunda saptandı.

T1DM için riskli HLA sınıf I DR ve DQ allel gruplarının belirlenmesi için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en riskli allel ve haplotip grupları DQ2 (OR=7.44), DR3 (OR=6.02), DRB1\*03-DQB1\*02

(OR=11.84), DRB1\*01-DQB1\*05 (OR= 9.98), DRB1\*04-DQB1\*02 (OR=5.15) olarak bulunmuştur (Tablo IV). HLA DR3/4 dışı toplam haplotiplerin sayısı T1DM'li çocuklarda 25, kontrol grubunda ise 57 olarak bulundu. ( $\chi^2=38.08$ ) (OR= 0.16). DQ6ve DR11 (OR= 0.28), HLA lokus bölgeleri kontrol grubuna göre daha az sıklıkta olduğu saptandı (sırası ile OR= 0.08 ve 0.28;p=0.01ve p=0.008).

## TARTIŞMA

T1DM, genetik ve çevresel koşulların belirlediği otoimmün bir hastalıktır. Genetik temel çoğunlukla bazı HLA gruplarının varlığında T1DM için artmış bir risk ile açıklanmaktadır (12). T1DM ve HLA ilişkisi çok çalışılmış ancak günümüze kadar bütünüyle aydınlatılamamıştır (13). Sınıf II HLA allel ve haplotipleri çalışmaların odağı olmakla beraber sınıf I HLA grupları ile T1DM arasında ilişki varlığını bildiren çalışmalar rapor edilmektedir (14). T1DM'ye duyarlılığı artıran HLA çeşitliliği ırk etnik köken ve bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir (15). Bildiğimiz kadarı ile T1DM tanılı Türk çocukları ile HLA gen bölgeleri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (16,17). Çalışmanın öne çıkan önemli yanlarından birisi T1DM riskinin artışı ile ilişkili HLA sınıf II genotiplendirmesine ilişkin bölgesel verileri ortaya çıkarmak iken diğeri HLA sınıf I allel sıklığına ilişkin ülkemiz ve bölgemize ait ilk rapor olmasıdır.

Çalışmamızda DQ2 ve DR3 T1DM için en riskli HLA bölgeleri olarak bulunmuştur. Bu lokustaki HLAB1-DQ\*02:03 en sık allel olarak saptanmıştır. DR3 ikinci en riskli HLA bölgesi olarak saptandı bu bölgedeki HLAB1-DR\*03:04 alleli ikinci en sık allel olarak bulundu. Çoğu çalışmada bölgeden bölgeye değişen riskli HLA alleller bildirilmektedir (8,10,15). T1DM için bölgemiz için bulgumuz riskli allel çeşitliliği genel olarak literatür ile uyumlu gözükmektedir. Keskin ve ark.(17) bölgemizde yaptığı önceki çalışmada en riskli HLA bölgesi olarak DR3 rapor edilmişti.

Çalışmamızda DRB1\*03-DQB1\*02, en riskli haplotip olarak saptanmıştır. Bu bulgu genel literatür verileri ile ve bölgemizde önceden yapılan çalışma ile aynı bulunmuştur (8,10,15,17). En riskli diğer iki haplotipler DRB1\*01-DQB1\*05 ve DRB1\*04-DQB1\*02 olarak saptandı. Bu bulgular T1DM için en duyarlı haplotipler olarak bildirilen DR/DQ kombinasyonunun bölgemiz için de geçerli olduğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışma DQ6 ve DR11 HLA bölgelerinin daha az sıklıkta olduğu saptanmıştır. T1DM için koruyucu olan bu bölgeler Keskin ve ark. (17) sonuçları ile karşılaştırıldığında DR11'in onlarınki ile aynı DQ6'nın ise farklı olduğu görülmektedir. T1DM için duyarlılığı azaltan HLA gen bölgeleri için değişken allel çeşitliliği bulunmaktadır (18). Keskin ve ark. (17) 2012'de bölgemizde yaptığı çalışma ile çalışmamız arasında HLA dağılım oranları arasında bazı farklar bulunmaktadır. Geçen süre boyunca ortaya çıkan bu değişimleri bölgemizin değişen demografik nüfus yapısından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Merkezimiz etnik çeşitliliğin yüksek olduğu çevre illerden ve Suriye'den gelen göçmenlerin kabul edildiği yoğun bir merkezdir. DQ2 ve DR3 arasındaki dağılım sıklığı açısından görülen yer değiştirmeye Suriyeli ve çevre illerden gelen çocuklardaki DQ2 oranının daha yüksek olması katkı sağlamış görünmektedir. Benzer şekilde; önceki çalışmaya göre DQ6 sıklığında azalma yönünde görülen değişim de demografik yapıdaki değişimden kaynaklanıyor görülmektedir (Suriyeli çocuklarda DQ6 saptanmazken çevre illerden gelen çocukların sadece 1'inde (%5.1) DQ6 bulundu).

Çalışmamızda T1DM için duyarlı olan heterozigot haplotiplerin homozigotlardan daha sık saptanmıştır. En sık saptanan

DQ\*02:02 homozigot haplotipidi. Önceki çalışmalarda da benzer olarak heterozigositenin T1DM için daha fazla risk oluşturduğu bildirilmektedir (19).

Çalışmamızda sınıf I HLA-A, B, C gen bölgelerine ilişkin sadece hastalardaki dağılım da incelenmiştir. Çalışmamız Türk çocuklarında T1DM ve sınıf I HLA gen bölgeleri arasındaki birlikteliği bildiren ilk rapordur. En sık saptanan lokuslar HLA-A için A2 36(%36.8) ve A3 26 (%26.6), HLA-B için B8 18 (%18.1), B35 15 (%15.2) iken HLA-C için C7 25 (%25.5), C4 20 (%20.4) olarak saptanmıştır. HLA-A, B, C allelleri sağlıklı populasyonlarda sık görülen alt tipler olmakla beraber T1DM için bulduğumuz oranlar Türk toplumu için yapılan önceki bir çalışmadaki kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırıldığında yüksek gözükmektedir (20). Bu çalışmada HLA-A2 için allel sıklığı %22.5 iken bizim çalışmamızda %36.8, olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada HLA-A3 için ise %11.3, HLA B8 için % 4.3 olarak rapor edilirken çalışmamızda bu oranlar %26.6 ve %18.1 olarak saptanmıştır. Bulgularımız HLA sınıf I için de bazı allel gruplarının T1DM için artmış bir risk taşıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada T1DM için en riskli HLA allel grupları ve haplotipleri olarak DR3-DQ2 ve DRB1\*03-DQB1\*02, DRB1\*04-DQB1\*03, DRB1\*01-DQB1\*05 bulunurken HLA-A2/A3, HLA-C7/C4 ve HLA B8/35 allel gruplarının sıklığında yüksek bir sıklık saptanmıştır. Bu bulgular, T1DM tanılı Türk çocuklarında HLA sınıf II HLA DR3-DQ2 allel gruplarındaki artmış sıklık olduğunu ve T1DM ile bazı allellerinin artmış sıklığı nedeni ile HLA I sınıfı gen bölgeleri arasındaki ilişkinin de araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Morahan G, Varney M. The genetics of type 1 diabetes. In The HLA Complex in Biology and Medicine: A Resource Book. Mehra NK, Ed., New Delhi, Jay Pee Brothers Publishing 2010;205-18.
2. Cucca F, Muntoni F, Lampis R, Frau F, Argiolas L, Silvetti M, et al. Combinations of specific DRB1, DQA1, and DQB1 haplotypes are associated with insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinia. Hum Immunol 1993;7:85-94.
3. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. Am J Hum Genet 1996;59:1134-48.
4. Dorman JS1, Bunker CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. Epidemiol Rev 2000;22:218-27.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001;358:221-9.
6. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2011;11:533-42.
7. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, Mychaleckyj JC, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. Diabetes 2008;57:1084-92.
8. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. Curr Diab Rep 2011;11:533-42.

9. Michels A, Zhang L, Khadra A, Kushner JA, Redondo MJ, Pietropaolo M. Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatr Diabetes* 2015;16:465-84.
10. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes* 2010;59:2972-9.
11. Barker JM, Triolo TM, Aly TA, Baschal EE, Babu SR, Kretowski A, et al. Two single nucleotide polymorphisms identify the highest-risk diabetes HLA genotype: potential for rapid screening. *Diabetes* 2008;57:3152-5.
12. Janelle A. Noble and Henry A. Erlich. Genetics of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007732.
13. Valdes AM, Noble JA, Ge'nin E, Clerget-Darpoux F, Erlich HA, Thomson G. Modeling of HLA class II susceptibility to type 1 diabetes reveals an effect associated with DPB1. *Genet Epidemiol* 2001;21:212-3.
14. Noble JA, Valdes AM, Bugawan TL, Apple RJ, Thomson G, Erlich HA. The HLA class I A locus affects susceptibility to type 1 diabetes. *Hum Immunol* 2002;63:657-664.
15. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:101-12.
16. Ozsahin H, Haktan M, Ozbakir F, Aydin A, Yazici H. The type 1 diabetes and HLA-DR in Turkey. *Diabete Metab* 1991;17:421-3.
17. Mehmet Keskin, Ayşe Aygün, Sacide Pehlivan, Özlem Keskin, Kor Y, Balat A, et al. Trends in the Frequency of HLA DR-DQ Haplotypes Among Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in the Southeast Region of Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:189-92.
18. Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *Int J Biol Sci* 2013;9:666-79.
19. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 2013;62:2135-40.
20. Mustafa Soyöz, Burcu Akman, İsmail Totur, Sinem Topçu, Özkızılık Koçyiğit A, et al. Human Leukocyte Antigen Class I-II Allele Frequencies and Association Between Human Leukocyte Antigen Alleles and ABO Blood Group Antigens. *Turk J Immunol* 2016;4:14-8.



# Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısında Tarama Testlerinin Uygulanma Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

## Screening Tests in Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: The Results of Single Center Experience

Çiğdem YÜCEL<sup>1</sup>, Andaç ONUR<sup>2</sup>, Sebla ERTUĞRUL<sup>3</sup>, Müjgan ERCAN<sup>4</sup>, Murat KIZILGÜN<sup>1</sup>,  
Turan TURHAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.B.Ü, Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> S.B.Ü, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> S.B.Ü, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), ilk defa gebelikte başlayan veya teşhis edilen glukoz intoleransıdır. Gestasyonel DM hem annede hem bebekte önemli sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle GDM tespit edilmesi anne ve bebek sağlığının korunması açısından oldukça önemlidir. GDM tarama testleri tek veya iki aşamalı uygulanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, tek ve iki aşamalı tarama test sayılarının ve pozitiflik sıklıklarının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada 2010-2014 yılları arasında Tıbbi Biyokimya Kliniği'ne GDM tarama testi için başvuran gebelere yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sayıları elektronik sağlık kayıtları üzerinden taranmış, iki aşamalı tarama testi (50g ve 100g) ile tek aşamalı (75g) tarama protokollerinin yıllara göre değişen sayıları ve pozitiflik sıklıkları 5 yıllık süreçte retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Yapılan 1514 testin 281'i (%18.5) pozitif bulunmuştur. Pozitif sonuçların 270'i (%96,1) tek aşamalı, 11'i (%3.9) iki aşamalı test ile elde edilmiştir. 2011 yılında tüm tarama testleri tek aşamalı olarak yapılmıştır. 2012-2014 yıllarında tek aşamalı test giderek artan sıklıkta uygulanmıştır. Tek aşamalı testin GDM tespit oranları iki aşamalı teste göre daha yüksek bulunmuştur.

**Sonuç:** Gebelerde GDM'nin yüksek sıklıkta saptanması ve hasta açısından daha rahat olması nedeniyle tek aşamalı tarama testi tercih edilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Gebelik komplikasyonları, Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Oral Glukoz Tolerans Testi

### ABSTRACT

**Objective:** Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is defined as the glucose intolerance started or diagnosed first at pregnancy. GDM screening tests are applied as single or two-step tests. The aim of the present study is to evaluate the numbers and positiveness ratios of single or two-step screening tests.

**Material and Methods:** The number of GDM screening test pregnant women applied to Biochemistry Clinic between years 2010-2014 were evaluated from Hospital Laboratory Information System retrospectively, and applied numbers of one and two step screening tests and positiveness ratios were evaluated for his 5 year period.

**Results:** 281 (18.5%) of the total 1514 tests were positive. 270 (96.1%) of this positive results were obtained by one-step test and 11 (3.9%) of them were obtained by two-step test. In year 2011, all screening tests were carried out by one-step approach. In years 2012-2014, single step approach was applied in increasing ratios. GDM detection rate of single-step test was found to be higher than two-step test.

**Conclusion:** Single step approach can be the test of choice for GDM screening as it has a higher detection rate and more comfortable for the patient.

**Key Words:** Pregnancy complications, Gestational Diabetes Mellitus, Oral Glucose Tolerance Test

## GİRİŞ

Gebelik durumu, insülin direnci ve hiperinsulinemiye sebep olarak bazı kadınlarda diyabet oluşmasına neden olabilmektedir. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), ilk defa gebelikte başlayan veya teşhis edilen glukoz intoleransıdır. GDM'de, pankreatik fonksiyon, gebeliğin meydana getirdiği diyabetojenik ortamı regüle etmekte yeterli değildir (1). Ancak GDM, anne ve bebekte oluşacak çeşitli komplikasyonlardan sorumlu; teşhis edilmesi ve mutlaka doğru izlenmesi gereken bir hastalıktır. İnsulin yetersizliğine yol açan pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğunun kesin nedeni bilinmese de gebelik dönemindeki göreceli hiperinsulinemi, artmış insülin direnci, otoimmün beta hücre disfonksiyonu ve ihtiyaca göre azalmış salınım nedeniyle diyabete yatkınlık artmaktadır (2). GDM tüm gebe kadınların %2-5'ini etkilemektedir. Afrikan-Amerikan, Hispanik ve Asya'lı kadınlarda bu oranların %6-7'lere çıktığı görülmektedir (3). GDM gelişimi için çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar arasında, riskli etnik köken, önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü, glukokortikoid kullanımı, polikistik over sendromu, esansiyel hipertansiyon veya pre-eklampsi, spontan abortus hikayesi, birinci derece yakınlarında diyabet, obezite (Vücut kitle indeksi  $VKI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), dirençli glukozüri, 30 yaş sonrası gebelik ve önceki gebeliklerde GDM bulunması sayılabilir (4, 5). GDM, gebelikte özellikle fetüs ve yenidoğanda görülebilecek ciddi komplikasyonların %1.1 ila %14.3'ünden sorumludur. Bu komplikasyonlar arasında en yaygın görülenler preeklampsi, hidroamniyoz, makrozomi, fetal organomegali, konjenital anomaliler, doğum travması, perinatal mortalite, neonatal respiratuar ve metabolik komplikasyonlardır (6).

GDM tanısı için klinik risk belirlemesi yapılmalıdır. GDM için yüksek risk teşkil eden kadınlarda gebelik doğrulandıktan hemen sonra diyabet taraması yapılması gerekirken, riskli grup dışında kalan gebelere ise 24-28. haftalar arasında GDM taraması yapılmalıdır (7,8). Son yıllarda tarama testleri ile ilgili farklı yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Bazı hekimler sadece risk faktörü olan gebelere tarama yapmak gereğini savunurken, diğerleri risk faktörü olmayan gebelerde de GDM gelişebileceğini

ve tüm gebelere tarama testi yapılmasını savunmaktadırlar. İkinci görüş tüm dünyada daha yaygın olarak kullanılmıştır. Önceleri tarama testleri yüksek riskli gebelere yapılmaktayken, 2010 yılından itibaren (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) IADPSG kılavuzu takip edilerek tüm gebelere tarama testi uygulanmaktadır. Önerilen bu yeni kılavuz ile GDM prevalansının %18'lere kadar çıkacağı öne sürülmüştür. Tarama testleri tek aşamalı ve iki aşamalı olarak uygulanmaktadır. Geleneksel uygulama olarak kabul edilen iki aşamalı tarama testinde 50 gramlık glukoz yüklemesi sonucu 140 mg/dL olan gebelere tanı amaçlı 100 gramlık yükleme testi yapılmaktadır. 2010-2011 yıllarında ADA ve IADPSG'nin ortak kararı ile 75 gramlık glukoz tolerans testi tek aşamalı tarama ve tanı testi olarak dünyada yaygın hale gelmiştir. IADPSG/ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri Tablo I'de özetlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, tek ve iki aşamalı tarama test sayılarını ve pozitiflik oranlarını karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 2010-2014 yılları arasında Tıbbi Biyokimya Kliniği'ne GDM tarama testi için başvuran gebelere yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sayıları karşılaştırılmıştır. İki aşamalı tarama testi (50 g ve 100 g) ile tek aşamalı (75 g) tarama protokollerinin yıllara göre değişen sayıları ve pozitiflik sıklıkları 5 yıllık süreçte retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada toplam 1514 gebenin tarama test sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada HBYS üzerinden yapılmış olan retrospektif tarama için başhekimlik çalışma onayı alınmıştır.

## BULGULAR

2010-2014 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde laboratuvarımızda yapılan tek ve iki aşamalı GDM tarama test sayıları ve dağılımları Tablo II'de gösterilmektedir. 5 yıl içinde toplamda 1514 test yapılmıştır. Bu testlerin en büyük kısmı olan 558'i (% 36.8) 2013 yılında tek aşamalı test olarak yapılırken, en az test 2010 yılında 62 test (% 4) ile yapılmıştır. Tarama testlerinde çıkan pozitif

**Tablo I:** IADPSG/ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri (\*).

	APG	1. s PG	2. s PG	3. s PG
<b>Tek Aşamalı Test</b>				
<b>WHO Kriterleri</b>				
75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur.)	≥ 126	-	≥ 140	-
<b>IADPSG/ADA Kriterleri</b>				
75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur.)	≥ 92	≥ 180	≥ 153	-
<b>İki Aşamalı Test (**)</b>				
<b>İlk Aşama</b>				
50 g glukozlu test	-	≥ 140	-	-
<b>İkinci Aşama</b>				
100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur.)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
75 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur.)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	-

(\*): Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dL' olarak ölçülür. (\*\*): İlki aşamalı tanı testi günümüzde daha az tercih edilmektedir.

**APG:** Açlık Plazma Glukozu **PG:** Plazma Glukozu

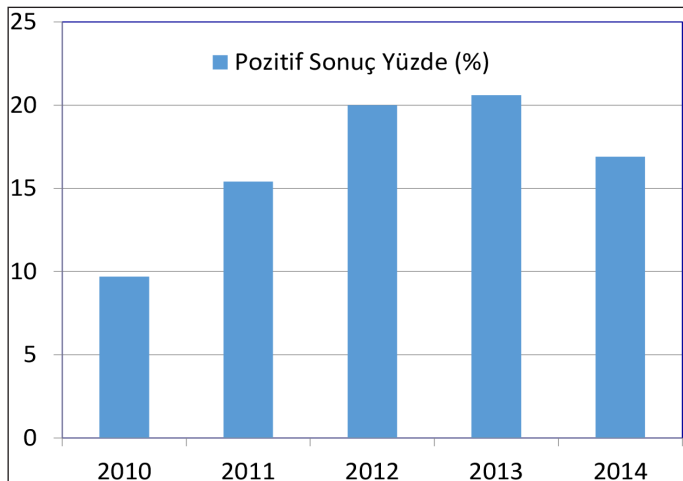
**Tablo II:** Yıllara göre tek ve iki aşamalı test uygulanma sayı ve oranları.

Yıl	Tek Aşamalı Test Sayı ve %	İki Aşamalı Test Sayı ve %	Toplam Test Sayısı
2010	0	62 (%100)	62
2011	175 (%100)	0	175
2012	359 (%95.7)	16 (%4.3)	375
2013	556 (%99.6)	2 (%0.4)	558
2014	339 (%98.5)	5 (%1.5)	344

sonuçların sayı ve yüzde olarak yıllara göre dağılımı ise Şekil 1'de gösterilmektedir. Yapılan toplam 1514 testin 281'i (%18.5) pozitifdir. Pozitif sonuçların 270'i (% 96.1) tek aşamalı, 11'i (%3.9) iki aşamalı test ile elde edilmiştir.

## TARTIŞMA

ADA/IADPSG kılavuzu doğrultusunda 2011 yılından itibaren tek aşamalı (75 g) tarama testi tüm dünyada uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, hastanemizde bununla uyumlu olarak 2010 yılında tek aşamalı tarama testi hiç yapılmamışken, 2011 yılında tüm tarama testleri tek aşamalı olarak yapılmıştır. Takip eden 2012-2014 yıllarında da tek aşamalı test giderek artan oranlarla uygulanmıştır. Tüm yıllara bakıldığında pozitiflik oranı 281/1514 yani %18.5 olarak belirlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, iki aşamalı test ile sadece 11 hastada pozitif sonuç alındığı, tek aşamalı test ile ise 270 hastada pozitif sonuç alındığı görülmektedir. Tek aşamalı testin GDM tespit oranları iki aşamalı teste göre daha yüksek bulunmuştur. IADPSG kılavuzu GDM prevalansını %18'lerde tahmin etmektedir, bizim verilerimiz 5 yıllık incelendiğinde de pozitiflik oranı %18.5 olarak saptanmıştır (9). Bu pozitifliğin % 96.1'i tek aşamalı test ile saptanırken, sadece % 3.9'u iki aşamalı test ile sağlanmıştır. Bu da tek basamaklı testin GDM'yi saptamada daha etkin olduğunu göstermektedir. 2010 yılından önce tarama testleri sadece riskli görülen gebelere yapılmaktaydı. Bu durum hastanemizdeki test sayılarına da yansımış olmakla birlikte, 2010 yılında OGTT için laboratuvarımıza başvuran gebe

**Şekil 1:** Yıllara göre tarama testi pozitiflik oranları

sayısı sadece 62 kişi olmuştur. Bu 62 bireyin tamamına da iki aşamalı test yapılmış, GDM yüzdesi % 0 olarak saptanmıştır. Bu gebelere de iki aşamalı test yerine tek aşamalı test yapılmış olsaydı, pozitiflik oranı daha yüksek çıkabilirdi.

Gestasyonel diyabet taramaları, invazif testler olduğu için, iki aşamalı test yerine tek aşamalı test uygulamasına geçilmesi, hasta konforunu artırmaktadır. Gebelerde GDM'yi yüksek oranda saptaması ve hasta açısından daha rahat olması nedeniyle tek aşamalı tarama testi tercih edilmelidir. GDM insidansı tüm dünyada gün geçtikçe artmaktadır. GDM, hem anne hem de fetüsün sağlığı için gerek perinatal gerekse postnatal dönemde morbidite ile ilişkili ve komplikasyon riski yüksek bir durumdur. Bu nedenle risk faktörü olmasına bakılmaksızın tüm gebeler taramalı ve maternal öglisemi sağlanmalıdır.

Sonuç; Gebelerde GDM'yi yüksek oranda saptaması ve hasta açısından daha rahat olması nedeniyle tek aşamalı tarama testi tercih edilmelidir. GDM olan hastaların bebekleri konjenital anomiler yönünden dikkatle takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Beckmann CRB, Ling FW, Smith RP, et al., editors. Obstetrics and Gynecology. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dung-er DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the F;h International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30:251-60.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. Obstet Gynecol 2001;98:525-38.
4. Diabetes Care; Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus; 14-16 March 1997; Chicago, Illinois, USA 1998:B1-B167.
5. Vitacolonna E, Succurro E, Lapolla A, Scavini M, Bonomo M, Di Cianni G, et al. Guidelines for the screening and diagnosis of gestational diabetes in Italy from 2010 to 2019: critical issues and the potential for improvement. Acta Diabetol 2019 56:1159-67.
6. Alves DS, de Moura Ferreira Gomes MC, de Araújo Novaes M. An Obstetric Application Architecture for Information, Diagnosis and Control of Diabetes in High Risk Pregnancy. Stud Health Technol Inform 2019;264:778-82.
7. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. Diabetes Care 2010;33:768-73.
8. Amanda "Bird" Hoffert Gilmartin, Serdar H Ural, ohn T Repke. Gestational Diabetes Mellitus. Rev Obstet Gynecol 2008;1: 129-34.
9. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.

# Treatment of Dysphagia Lusoria with Supraclavicular Incision in Children: Aberrant Right Subclavian Artery

## Çocuklarda Supraklaviküler İnsizyon İle Disfaji Lusoria Tedavisi: Sağ Aberran Subclavia

Kutay BAHADIR<sup>1</sup>, Ufuk ATEŞ<sup>1</sup>, Ergün ERGUN<sup>1</sup>, Gülnür GOLLU<sup>1</sup>, Cüneyt KOKSOY<sup>2</sup>, Aydın YAGMURLU<sup>1</sup>, Hüseyin DINDAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Ankara University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

Aberrant right subclavian artery (ARSA) is a rare (0.5-1.8% of the population), usually asymptomatic congenital anomaly. We report the three female patients who were successfully treated by surgery of supraclavicular incision. The median age at the operation time was 15 years old (range: 10-18 years). There were no preoperative and postoperative complication. Ulnar and radial tensions were bilaterally normal rate after surgery. There were no difficulties after the postoperative feeding. It may be suggested that end to side anastomosis of ARSA to carotid artery via supraclavicular incision is a feasible and minimal invasive method for children with dysphagia lusoria.

**Key Words:** Aberrant right subclavian artery, Dysphagia lusoria, Supraclavicular incision

### ÖZ

Sağ aberrant subclavian arter (ARSA), nadir görülen ve genellikle asemptomatik seyreden konjenital bir anomalidir (populasyonun %0.5-1.8'i). Bu çalışmada supraklavikular insizyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilen üç kız hastanın sunulması amaçlandı. Ameliyat sırasında ortanca yaş 15'di (aralık: 10-18 yaş). Ameliyat sırasında ve sonrasında komplikasyon izlenmedi. Bilateral ulnar ve radyal pulsasyonları ameliyat sonrası normaldi. Ameliyat sonrasında beslenme ile ilgili problem gözlenmedi. Supraklaviküler insizyon ile ARSA'nın uç yan anastomozu, disfaji lusoriası olan çocuklar için uygulanabilir ve minimal invaziv bir yöntem olarak düşünülmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Aberran sağ subklavian arter, Disfaji lusoria, Supraklavikular insizyon

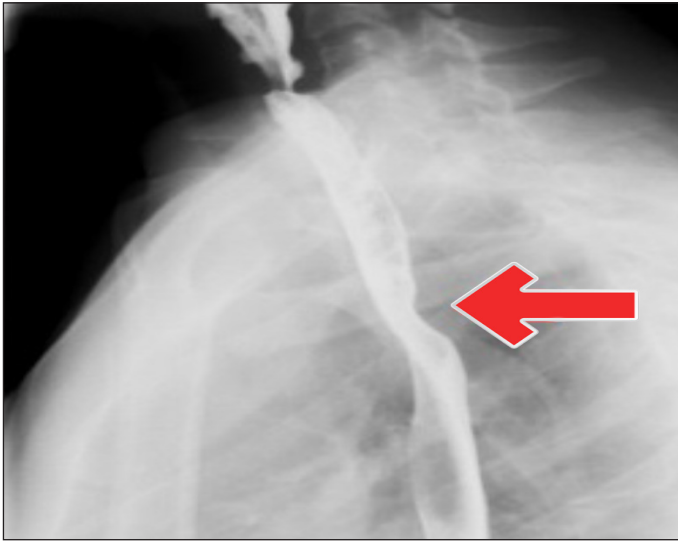
### INTRODUCTION

Among the dysphagia causes in children, aberrant right subclavian artery (ARSA) is a rare condition and it occurs to be 0.5-1.8 % of the population and may be asymptomatic (1). When it is symptomatic, children usually suffer from upper respiratory symptoms like stridor while adults suffer from dysphagia and chest pain (2). Dysphagia is presented when the ARSA compresses esophagus (1, 3, 4). Symptomatic patients require surgical treatment. Surgical approaches are median sternotomy, thoracotomy and supraclavicular incision (5). The best method has not been decided yet (3). The aim of this study to present three children with this rare reason for dysphagia that may easily be skipped.

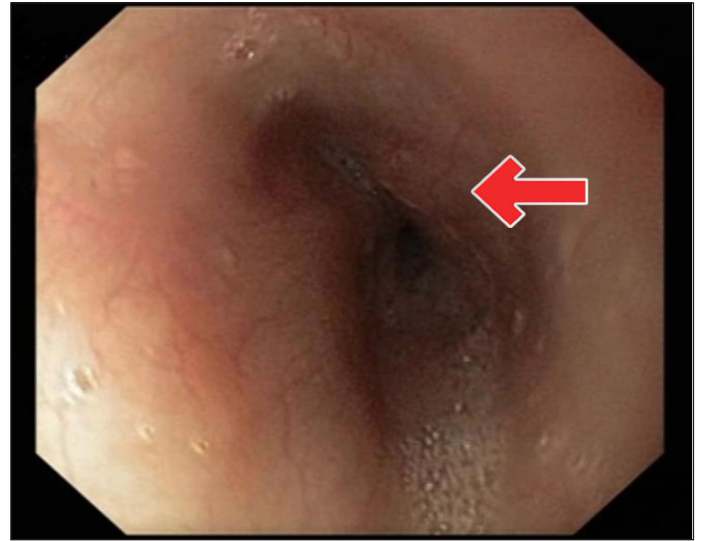
### CASE REPORT

Charts of three patients who underwent surgery because of dysphagia caused by ARSA between 2012 and 2015 were evaluated retrospectively. The underlying pathologies, preoperative preparations, surgical procedure, complications and dysphagia score were analyzed (6). Barium-contrast examination, angio-computed tomography and esophagogastroduodenoscopy were performed preoperatively for differential diagnosis and confirmed the presence of ARSA. Children were given water-soluble contrast orally (Urografin®). Extrinsic compression due to ARSA was demonstrated in all children (see Figure 1). All children with ARSA suspicion were performed Angio-Computed Tomography to evaluate vascular

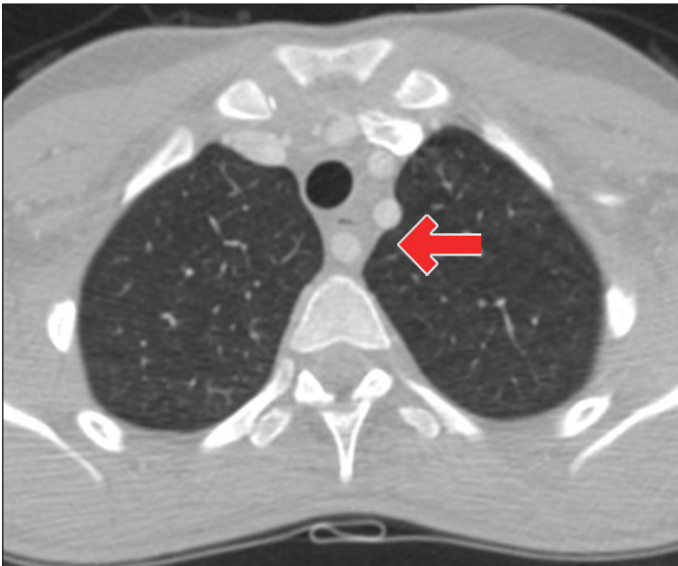




**Figure 1.** Contrast examination shows the extrinsic compression of ARSA.



**Figure 2.** Pulcatile mass at posterior esophagus.



**Figure 3.** Angio-computed tomography showing the ARSA.

structures in detail and to be aware of any other vascular anomalies (Figure 2). Under general anesthesia, esophago-gastro-duodenoscopy was performed. Posterior portion of the esophagus was pulsatile because of extrinsic compression if there was ARSA that caused the dysphagia (Figure 3).

### Surgical Technique

All three patients underwent surgery via right supraclavicular incision. A pillow was placed under neck to get extension in supine position. After incision to right sternocleidomastoid muscle and revealing right jugular vein, scalene muscles were cutting. The right subclavian artery was dissected to aortic arch. A vascular clamp was applied to the right subclavian artery at aortic arch junction and incision was made (Figure 4). Aortic

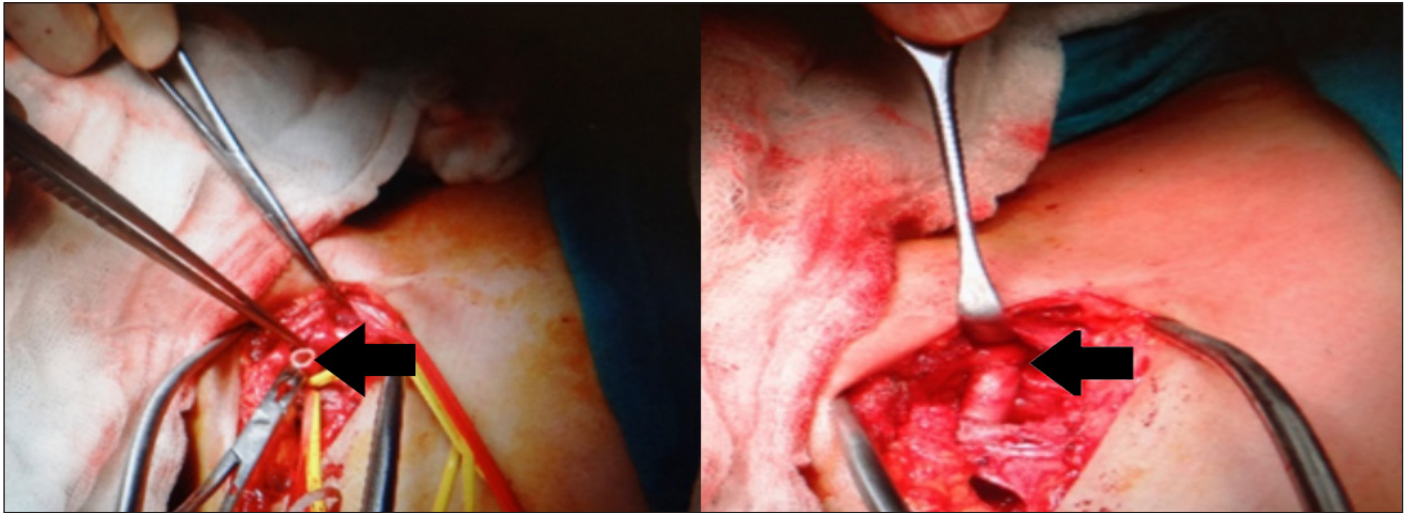
side was repaired with 4/0 prolene and end to side anastomosis was performed to right carotid artery with 4/0 prolene.

Of three children who were included the study; all of them were female. The median age at the operation time was 15 years (range: 10-18 years). All children were presented with dysphagia. There were no perioperative and postoperative complication. Blood pressures which were measured from bilateral ulnar and radial arteries were normal after surgery. The mean hospital stay time was 9 days (7 days-12 days). Mean follow-up time was 4 years (2 years-5 years). There was no difficulties after the postoperative feeding.

### DISCUSSION

ARSA is a rare cause of dysphagia (5). The most important step of a successful treatment is to think of ARSA in differential diagnosis. Afterwards ARSA can be managed in a feasible and minimally invasive fashion. Even though there are different surgical approaches and no consensus, end to side anastomosis to carotid artery via supraclavicular incision seems an appropriate method (3, 5).

ARSA is a rare (0.5-1.8% of the population), usually asymptomatic congenital anomaly (1). The embryologic abnormality which is responsible is the involution of fourth vascular arch (7). Even though this anomaly is usually asymptomatic, it may cause respiratory symptoms, dysphagia or chest pain due to the compression of trachea or esophagus (8). Even though respiratory symptoms are more common in children, they may be misdiagnosed in early childhood and the children may present with dysphagia in late childhood period as the 10 years old patient in this study. The dysphagia caused by ARSA first described by David Bayford in 1794 and may also referred to as dysphagia lusoria (8-10).



**Figure 4.** The ARSA (blue arrow points out)

Dysphagia may occur because of many underlying conditions in children as cricopharyngeal achalasia, esophageal achalasia, surgeries carried out because of esophageal atresia (EA) or esophageal stenosis due to the conditions as epidermolysis bullosa, radiotherapy, esophageal polyps or webs (11-15). Among all these diseases, ARSA may be skipped. Contrast studies and esophagoscopy may help for differential diagnosis for these conditions. If there is a strong suspect of ARSA, angio-computed tomography may be one of the best options to certain the diagnosis as it was done in present study.

When the phenomenon is symptomatic, the most common symptoms are dysphagia, respiratory symptoms, chest pain, postprandial bloating, coughing or Horner's Syndrome (7). Treatment choice is depend on the severity of the symptoms. Children with mild or moderate symptoms may be treated with lifestyle and dietary changes whereas patients with severe symptoms may be thought as candidates to surgery (16).

There are considerable amount of surgical methods as median sternotomy, left and right thoracotomies and supraclavicular incision and unfortunately no consensus on which is superior (5).

Atay et al.(5) performed right anterolateral thoracotomy and right supraclavicular incision for three children and one adult respectively. It is mentioned in the literature that since thoracotomy provides better exposure, it should be the choice of approach (3). But also there are studies that advocate supraclavicular incision also provide good exposure and rapid recovery and avoid major interventions as thoracotomy and sternotomy (8). In the three cases in present study, the authors did not experience any difficulties of exposure. Supraclavicular approach also seems to be more minimally invasive than thoracotomy and sternotomy. Also these methods are always on the table and if the one has difficulties of exposure, should not hesitate to convert to thoracotomy.

## CONCLUSIONS

It may be suggested that end to side anastomosis of ARSA to carotid artery via supraclavicular incision is a feasible and minimal invasive method for children with dysphagia lusoria.

**Acknowledgements:** None

**Conflict Of Interest:** The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

**Funding:** No financial assistance was received to support this study.

## REFERENCES

1. Erami C, Charaf-Eddine A, Aggarwal A, Rivard AL, Giles HW, Nowicki MJ. Dysphagia lusoria in an infant. *J Pediatr* 2013;162:1289-90.
2. Barone C, Carucci NS, Romano C. A Rare Case of Esophageal Dysphagia in Children: Aberrant Right Subclavian Artery. *Case Rep Pediatr* 2016;2016:2539374.
3. Fukuhara S, Patton B, Yun J, Bernik T. A novel method for the treatment of dysphagia lusoria due to aberrant right subclavian artery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16:408-10.
4. Przybyszowski M, Bochenek G, Pawlak S, Śliwka J, Pawlik W, Śladek K. Difficult-to-treat asthma and dysphagia in an adult patient with aberrant right subclavian artery. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:288-9.
5. Atay Y, Engin C, Posacioglu H, Ozyurek R, Ozcan C, Yagdi T, et al. Surgical Approaches to the Aberrant Right Subclavian Artery. *Texas Hear Inst J* 2006;33:477-81.
6. Calis EAC, Veugelers R, Sheppard JJ, Tibboel D, Evenhuis HM, Penning C. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:625-30.
7. Radhiana H, Razali AMR, Ishlah WWL. Dysphagia caused by an aberrant right subclavian artery. *Int Med J Malaysia* 2011;10:43-5.

8. Carrizo GJ, Marjani MA. Dysphagia lusoria caused by an aberrant right subclavian artery. *Tex Heart Inst J* 2004;31:168-71.
9. Rogers AD, Nel M, Eloff EP, Naidoo NG. Dysphagia Lusoria: A Case of an Aberrant Right Subclavian Artery and a Bicarotid Trunk. *ISRN Surg* 2011;2011:1-6.
10. González-Sánchez M, Pardal-Refoyo JL, Martín-Sánchez A. Arteria subclavia derecha aberrante y disfagia lusoria. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64:244-5.
11. Gollu G, Demir N, Ates U, Aslan SS, Ergun E, Kucuk G, et al. Effective management of cricopharyngeal achalasia in infants and children with dilatation alone. *J Pediatr Surg* 2016;51:1751-4.
12. Gollu G, Ergun E, Ates U, Can OS, Dindar H. Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. *Dis Esophagus* 2017;30:1-6.
13. Marchica C, Zawawi F, Daniel SJ. Management of cricopharyngeal achalasia in an 8-month child using endoscopic cricopharyngeal myotomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;101:137-40.
14. Coppens CH, van den Engel-Hoek L, Scharbatke H, de Groot SAF, Draaisma JMT. Dysphagia in children with repaired oesophageal atresia. *Eur J Pediatr* 2016; 175:1209-17.
15. Septer S, Cuffari C, Attard TM. Esophageal polyps in pediatric patients undergoing routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: A multicenter study. *Dis Esophagus* 2014;27:24-9.
16. Janssen M, Baggen MGA, Veen HF, Smout AJ, Bekkers JA, Jonkman JG, et al. Dysphagia lusoria: Clinical aspects, manometric findings, diagnosis, and therapy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1411-6.

# Geçici Anormal Miyelopoezis Gelişen Mozaik Down Sendromlu Yenidoğan Olgusu

## Transient Abnormal Myelopoiesis in a Newborn with Mosaic Down Syndrome

Ali Ulaş TUĞCU<sup>1</sup>, Burcu BELEN APAK<sup>2</sup>, Deniz ANUK İNCE<sup>1</sup>, Özden TURAN<sup>1</sup>, Lale OLCAY<sup>2</sup>, Ayşe ECEVİT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZ

Down Sendromlu (DS; trizomi 21) infantlar, yenidoğan döneminde Transient Anormal Miyelopoez (TAM) olarak da bilinen, geçici myeloproliferatif hastalık gelişimi açısından risk altındadır. Transient Anormal Miyelopoez, DS klasik belirteçlerine sahip olan hastalarda görülebildiği gibi, Down Sendromu klasik belirteçlerine sahip olmayan mozaikizm gösteren hastalarda da ortaya çıkabilir. DS'lu yenidoğanların %4- 10'unda TAM gelişmektedir. TAM'lı bebeklerin çoğu remisyona girer ve herhangi bir tedavi gerekmez. Bu sunumda, kusma ve kanlı dışkılama şikayeti ile başvuran ve ileri değerlendirmeler sonucu; Mozaik Down Sendromu ve TAM tanıları konan yenidoğan olgusuna dikkat çekmek amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Mozaik Down Sendromu, Remisyon, Transient Anormal Miyelopoez

### ABSTRACT

Infants with Down Syndrome (DS; trisomy 18) are under the risk for development of Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM) during newborn period. TAM is mostly seen in classical form of DS but also might be seen in infants with mosaic type of DS. 4-10 % of infants with DS develop TAM. Most of infants with TAM, do not need any treatment and go into remission. Here, we tried to arouse interest on a newborn who has been consulted with complaints of vomiting and bloody stool and diagnosed as Down Syndrome with TAM.

**Key Words:** Mosaic Down Syndrome, Remission, Transient Abnormal Myelopoiesis

### GİRİŞ

Down Sendromlu (DS; trizomi 21) infantlar yenidoğan döneminde Transient Anormal Miyelopoez (TAM) olarak da bilinen, geçici myeloproliferatif hastalık gelişimi açısından risk altındadır. Transient Anormal Miyelopoez, DS klasik belirteçlerine sahip olan hastalarda görülebildiği gibi, Down Sendromu klasik belirteçlerine sahip olmayan mozaikizm gösteren hastalarda da ortaya çıkabilir. DS'lu yenidoğanların %4-10'unda TAM gelişebildiği bilinmektedir (1). Etiyolojide, öncelikli olarak; fetal karaciğerde hematopoezin trizomi 21'e bağlı olarak bozulması, GATA-1 mutasyonları ve hematopoetik mikro çevre rol oynamaktadır. Son dönemde IGF (insülin like growth faktör) sinyal yolağındaki bozukluğun da, TAM gelişimine neden olabildiği gösterilmiştir (2). TAM'lı bebeklerin çoğu remisyona girer ve herhangi bir tedavi gerekmez. Hepatik, renal, kardiyak ve akciğer tutulumu olan olgularda ise, kısa süreli düşük doz sitozin arabinozid tedavisi önerilmektedir.

Bu sunumda, kusma ve kanlı dışkılama şikayeti ile çocuk acile başvuran ve ileri değerlendirmeler sonucu; Mozaik Down Sendromu ve TAM tanıları konan yenidoğan olgusunu sunmak istedik.

### OLGU

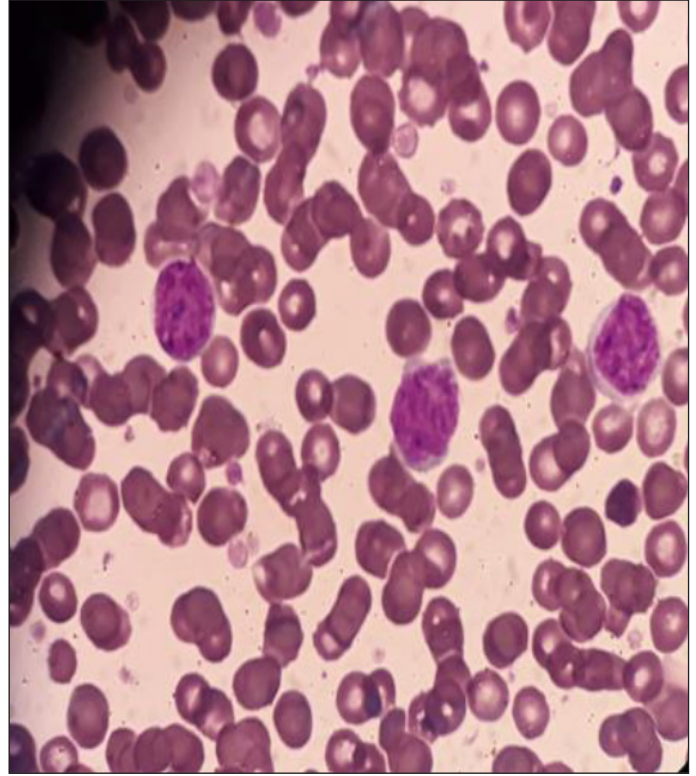
28 yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 2.yaşayan, 38 haftalık, 3100 gr olarak normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğan bebek (1. dakika Apgar skoru 9,5. dakika Apgar skoru: 10) postnatal 21. gününde kanlı gayta, kusma ve huzursuzluk şikayeti ile hastanemize başvurdu. Fizik incelemesinde, anal fissür ile birlikte, tek elde simian çizgisi (+) dışında patolojisi saptanmadı (Resim 1).

Tam kan sayımında; Hb: 15.8 gr/dl, trombosit: 236.000/mm<sup>3</sup>, beyaz küre: 54000/mm<sup>3</sup>, Laktat Dehidrogenaz LDH : 1500

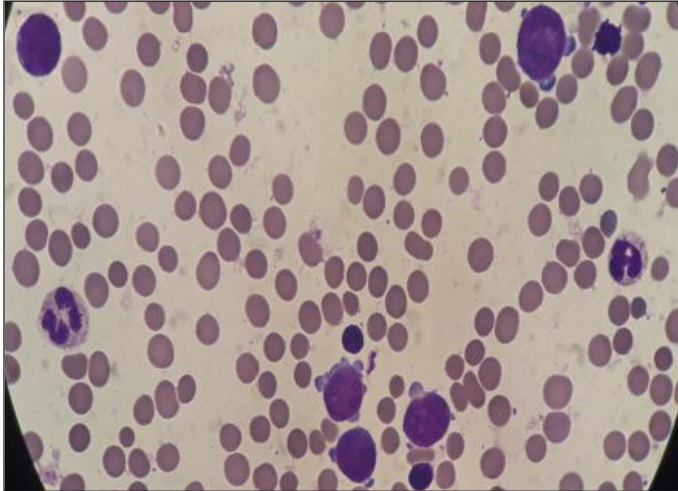




**Resim 1:** Sol elde simian çizgisi



**Resim 2:** Periferik blastlar



**Resim 3:** Kemik iliğinde blastlar

U/l, Fosfor (P): 6.5 mg/dl ve Potasyum (K): 6.5 mg/dl olarak saptandı. TORCH (Toksoplazma, Rubella, CMV, Herpes Simplex Virus) serolojisi negatifti. Direk Coombs (-), retikülosit sayısı % 0.5'di. Hastanın periferik yaymasında % 61.5 oranında blast görüldü (Resim 2). Kemik iliği değerlendirmesinde, %33 oranında, büyük bizzare nükleusları olan ve sitoplazmaları bleb yapmış blastlar saptandı (Resim 3).

Hastanın karyotip analizi yapıldı, FISH tekniği ile yanak mukozasından alınan somatik hücrelerde, 21. kromozoma ait % 3 trizomi saptandı. İmmünofenotipik değerlendirmesi (CD19:

% 0.3, CD7: % 61, CD13: % 0.2, CD64: % 0.6, CD33: % 52.7, CD34: % 86, CD14: % 0.6, CD11b: % 0.5, CD45: % 90, CD15: % 0.2, CD117: % 78, CD41a: % 55.9, CD61: % 63.2, HLA DRÇ: %3.1), AML M7 ile uyumlu saptandı. Hastanın GATA-1 mutasyonu pozitif. Yatış süresince, düzenli olarak tam kan sayımı takibi yapılan hastanın beyaz küre sayısı, yatışının 3.gününde 23.670/mm<sup>3</sup>'e, 8.gününde 17.480/mm<sup>3</sup>'e geriledi.

Hastanın periferik blast oranının % 61, kemik iliği blast oranının % 33 olması, beyaz küre seyrinin düşüş trendinde olması, blast morfolojisinin M7 ile uyumlu olması, blastik ve somatik hücreler birlikte karyotip ve FISH analiz sonucu değerlendirildiğinde; hastaya Down Sendromu (Mozaik) ve TAM tanısı kondu. Beyaz küre sayımının düşme eğiliminde olması, hepatosplenomegali ve organ tutulumu olmaması ve solunum sıkıntısının olmaması nedeniyle tedavi verilmedi. Yatışının 8. gününde taburcu edilen hastanın ayakta ve remisyonda izlemi sürmektedir.

## TARTIŞMA

Transient Anormal Miyelopoezis, çoğunlukla DS'lu olgularda görülür. Yenidoğanlarda % 4-10 arasında rastlanır (1,3). Çocuklarda tam insidansı bilinmemektedir. Yenidoğan döneminde tespit edildiği günler, ortanca: 3-7 gündür. Oxford Imperial Down Syndrome Cohort Study, TAM tanısı için % 10'dan fazla blast ile birlikte GATA-1 mutasyon pozitifliğinin gerektiğini belirtmiştir (4). Hastamızda, GATA-1 pozitifliğinin yanı

sıra, periferik yayma değerlendirmesinde % 61 blast saptanması ile TAM tanısı konulmuştur.

Hastalarda en sık görülen şikayet ve semptomlar, hepatomegali (% 60), splenomegali (% 35-40), sarılık (%15), perikardiyal ve/veya plevraeffüzyon (%10-15), asit (% 10), solunum distresi (%10), kanama (% 10)'dir. Hastaların % 10-25'i non-semptomatiktir. Hastamızın başvuru tanısı kanlı dışkılamaydı, bu şikayetinin anal fissüre bağlı olarak geliştiği düşünüldü.

Laboratuvar bulguları olarak en sık lökositoz (Vakaların %20 -30'unda 100 000/mm<sup>3</sup> ve üstü), trombositopeni (%40) ve periferik dolaşımda artmış blastlar saptanır. Hastamızın başvuru değerleri literatür ile uyumluydu.

Hastaların %80'i, 3 ay içinde spontanremisyona girerken; % 20'sinde, 4 yıl içinde Akut Megakaryoblastik Lösemi (AMKL) gelişir. Hastaların çoğu, tedavisiz olarak izlenir. Hastamız, kısa sürede remisyona girdi, tedavi endikasyonu gelişmedi.

Sonuç olarak, Down Sendromu olgularında TAM gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Hastamızda da remiyon dönemi öncesinde tanı konulması ileri dönem izlemi açısından önem taşımaktadır. Bu olgularını çoğu, herhangi bir tedavi gereksinimi olmayan ve kendiliğinden remisyona giren olgular olsa da, bir kısmında ilerleyen yıllarda AMKL gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAK

1. Massey GV. Transient leukemia in newborns with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:29–32.
2. Klusmann JH, Godinho FJ, Heitmann K, Maroz A, Koch ML, Reinhardt D, et al. Developmental stage specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoiesis and leukemogenesis. *Genes Dev* 2010;24:1659-72.
3. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006; 107: 4606–13.
4. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood* 2013; 122: 3908–17.

# The Role of Computed Tomography in the Diagnosis of Bowel Avulsion in Seat-Belt Injury: Report of a Case

## Emniyet Kemerini Yaralanmasında Görülen Bağırsak Avülsiyonu Tanısında Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı: Olgu Sunumu

Özlem BOYBEYİ TÜNER<sup>1</sup>, Tutku SOYER<sup>1</sup>, Özlem TEKŞAM<sup>2</sup>, F. Cahit TANYEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Emergency Care, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

Seat-belt sign (SBS) is the pattern of thoraco-abdominal ecchymosis in distribution of seat-belt and considered to be strongly associated with intestinal injuries. Herein, an 11-year-old boy who had bowel avulsion was presented to discuss the use of computed tomography (CT) in the diagnosis of seat-belt injury in children. An 11-year-old boy was brought to the emergency room because of high-speed motor vehicle crash. His general condition was good. He had mild abdominal tenderness and a seat-belt bruising on his belly. The first laboratory examinations, chest and abdominal X-rays revealed normal findings. Abdominal ultrasound showed minimal free fluid. Since physical examination revealed ongoing tenderness, CT was performed. A large defect in abdominal fascia and disruption in sigmoid colon integrity were detected in CT. The patient underwent emergent exploration revealing disruption in fascia and avulsion in small and large intestine. The postoperative course was uneventful. Seat-belt injury is a rare type of pediatric trauma and may cause severe bowel injury. The diagnosis of bowel avulsion due to seat-belt injury can be challenging in the absence of free sub-diaphragmatic air in abdominal X-rays. CT should be performed if other radiologic interventions are not compatible with the physical findings.

**Key Words:** Contusion, Thoracic injuries, Abdominal injuries

### ÖZ

Emniyet kemeri işareti, emniyet kemeri seyrinde torako-abdominal ekimoz görülmesi olup bağırsak yaralanmalarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Burada, çocukluk çağı emniyet kemeri yaralanmalarının tanısında bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımı tartışmak amacıyla bağırsak avülsiyonu olan 11 yaşında bir hasta sunulmuştur. Yüksek hızlı trafik kazası nedeniyle 11 yaşında erkek hasta acil servise getirildi. Araçta hastanın emniyet kemerinin takılı olduğu öğrenildi. Genel durumu iyi olup fizik incelemede, batında hassasiyet ve emniyet kemeri izi şeklinde morluk vardı. Tam kan sayımı, idrar tahlili ve kan biyokimyasını içeren ilk tetkikler normal sınırlardaydı. Akciğer ve batin grafilerinde normal bulgular mevcuttu. Batin ultrasonografisinde sol kadrantlarda minimal serbest sıvı vardı. Fizik incelemede batin hassasiyeti olduğundan BT çekildi ve batin fasyasında geniş defekt ve sigmoid kolon bütünlüğünde bozulma tespit edildi. Hasta acil ameliyata alındı ve fasyada defekt, ince ve kalın bağırsakta avülsiyon tespit edildi. Hastanın ameliyat sonrası izlemi sorunsuzdu. Emniyet kemeri yaralanması çocukluk çağının ender görülen bir yaralanma şeklidir ve ciddi bağırsak yaralanmasına neden olabilir. Emniyet kemeri bağırsak avülsiyonunun tanısı özellikle direk batin grafisinde diafragma altı serbest hava olmadığı durumlarda çelişkili ve zordur. Diğer radyolojik tetkikler fizik inceleme bulguları ile uyumsuz olduğunda tanı için BT yapılması önerilir.

**Anahtar Sözcükler:** Kontüzyon, Toraks travması, Karın yaralanması

### INTRODUCTION

The seat belt related injuries have long been reported in the literature since 1960s in which seat-belt sign and syndrome were defined by Garrett and Braunstein (1). Seat belt sign (SBS) is the pattern of thoracic and abdominal ecchymosis in distribution of the seat belt

(2,3). Seat belt syndrome involves SBS, hollow viscous injury and chance fracture of lumbar spine (2,3). Children are more vulnerable to these injuries since the lap belt can easily slide upward over their immature unstable pelvic bones. Therefore, lap belt compresses bowel and mesentery between belt and spine causing intestinal

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Özlem BOYBEYİ TÜNER

Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery Ankara, Turkey  
E-posta: ozlembey80@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 28.11.2018

Accepted / Kabul tarihi : 24.01.2019

Online published : 09.05.2019

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.562168



perforation, seromuscular tears and mesenteric avulsion (4).

SBS is likely to be strongly associated with intestinal injuries. However, intestinal injuries may be diagnostic dilemma since initial physical examination may reveal normal findings (2,5,6). Additionally, it is controversial whether the radiological examinations such as focused abdominal sonography for trauma (FAST) and computed tomography (CT) are diagnostic for intestinal injuries. Some authors strongly suggest performing abdominal CT in the presence of SBS, whereas some claim that CT would be unreliable to predict injury and surgery need because of subtle findings (2-4, 6-8).

Herein, we presented an 11 year-old boy who had SBS due to motor vehicle accident to discuss the use of computed tomography (CT) in the diagnosis of intestinal injury and surgery need.

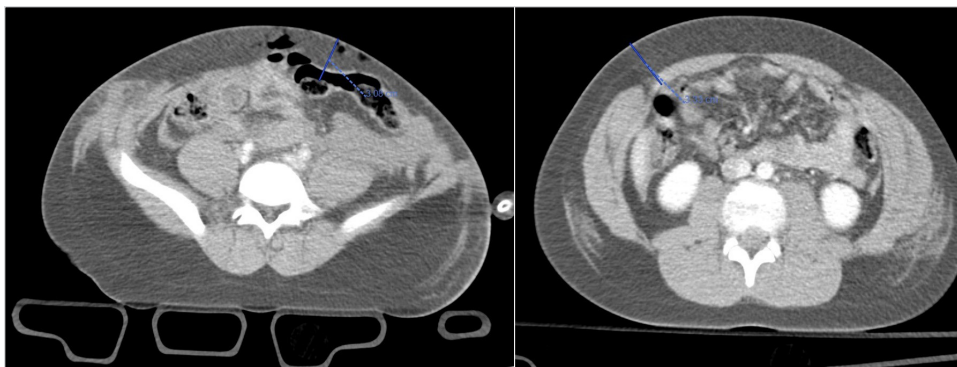
## CASE PRESENTATION

An 11-year-old boy was involved in a high-speed head-on motor vehicle accident. He was restrained with a lap-belt in the rear seat and brought to the emergency room. At arrival, his consciousness and his general condition were good. The vital signs were normal except mild tachycardia (110/min). He had visible bruising from lap belt to the anterior abdominal wall and mild tenderness over bruising (see Figure 1). The first laboratory examinations including total blood count, urine analysis and blood chemistry were within normal limits.

The chest and abdominal X-rays revealed normal findings. FAST showed free fluid in the left quadrants. Since there was intra-abdominal free fluid and ongoing abdominal tenderness in serial



**Figure 1.** The photography of the patient showing ecchymosis revealing the abdominal seat belt sign.



**Figure 2.** The abdominal CT scan revealing free air in the peritoneal cavity large defect in abdominal fascia. The depth of abdominal wall contusion 3.08 cm (left) and the thickness of non-injured abdominal wall is 3.33 cm (right).

physical examination, we performed abdominal CT revealing large amount of free fluid without solid organ injury, subcutaneous and intra-peritoneal free air bubbles, large defect in abdominal fascia and disruption in sigmoid colon integrity (see Figure 2). Therefore, the patient underwent exploratory laparotomy. There was disruption in abdominal wall muscles and fascia together with complete seromuscular degloving of ileum and sigmoid colon and avulsion in associated mesenteries. There was plenty of cloudy dark colored free fluid within the abdominal cavity. A 20 cm of sigmoid colon with a severe mesenteric avulsion was resected and primary anastomosis was performed. Then, an ileostomy was performed after removing the necrotic small bowel. The fascia was repaired. The postoperative course was uneventful.

## DISCUSSION

Although seat belt sign (SBS) is likely to be strongly associated with hollow viscous injury, the incidence of SBS and intestinal injury presents in a wide range. A large population-based study data revealed that the incidence of SBS in restrained children involved in motor vehicle crash (MVC) is 1.33%. Among these patients, intra-abdominal injury is 232 times more likely to be seen compared to the children who do not have SBS (9). In the literature, the risk of solid organ injury has been reported as 9% to 21% and risk of intestinal injury has been reported as 11% to 25% in patients having SBS (2). In another large multicenter prospective study, SBS has been confirmed to be independently associated with intra-abdominal injuries (5). On the other hand, a few reports revealed that SBS is not significantly associated with higher risk of intestinal injury (10, 11). However, it should be kept in mind that SBS causes direct trauma to the abdominal wall muscles which may be seen concurrently with intra-abdominal injuries.

The diagnosis of intestinal injury in the patients with SBS remains challenge to clinicians because the clinical signs may not be obvious. The initial abdominal pain may also be attributed to the injury of abdominal wall muscles and not be specific to the intestinal injury (2,6,10). Some authors suggest performing additional interventions in patients with SBS even if they do not have complaint of abdominal pain at initial evaluation (5). The location of SBS and abdominal wall injury depth has also been used to predict the severity of injury and surgery need (7). SBS located above anterior superior iliac spines (ASIS) has been reported to be highly associated with intra-abdominal injury (7). Additionally, the



authors calculated an index by dividing abdominal wall injury depth to thickness of abdominal wall in sagittal scans of CT (7). When they accepted 0.75 as cut-off value for this index, they concluded that the index is a strong predictor for operation need (7). By inspiring from this report, we re-evaluated the CT scans of the present case. The location of SBS in the present case was above ASIS and the SBS index was 0.91 revealing high probability for operation. However, future prospective clinical studies are needed to validate this index. The initial physical examination of the present case revealed mild tenderness over SBS that might be due to the injury of abdominal wall muscles. Although these findings were suggestive for intra-abdominal injury, progression of pain in serial physical examination raised our suspicion more and we performed additional interventions.

Radiological examinations may not be diagnostic because of subtle findings. Abdominal X-rays are not diagnostic unless there is significant pneumoperitoneum. FAST is a quick diagnostic modality which can easily detect intra-abdominal free fluid. Its sensitivity is low, but its negative predictive value has been reported to be 95% which should be taken into account (3). In contrast, it was reported that FAST should not be performed in patients having SBS since it has a very low sensitivity with a high false negative rate (12).

Abdominal CT is frequently used in trauma patients. Although CT has low sensitivity in detecting intestinal injuries, newer helical CT scans may detect intestinal injury with a higher sensitivity (2). Several findings may indicate bowel injury indirectly such as unexplained free fluid, presence of free air, increased echogenicity of mesentery, and increased bowel wall thickening (2). Besides, CT has several advantages including detection of solid organ injury and vertebral injury (3,13). The presence of vertebral fracture and tachycardia associating to the presence of free fluid should raise suspicion for intestinal injury in patients with SBS (14). Therefore, CT is strongly suggested in patients with SBS especially if they have abdominal tenderness in physical examination (2,5). Moreover, some authors suggest performing CT scan in the presence of SBS with or without any clinical sign (12). Despite its advantages, reports differ regarding its reliability and usefulness in predicting surgery need. CT findings alone would not be appropriate to decide surgery (2,4,6,8). One exception for CT findings is free fluid without solid organ injury in the presence of SBS, indicating strongly for intra-abdominal injury (8). Since CT has radiation exposure risk, Holmes JF et al suggested using clinical predictive signs for determining very low risk patients to avoid unnecessary CT scans especially in hemodynamically stable patients (13,15).

The present case has mild abdominal tenderness that might be attributed to injury of abdominal wall muscles instead of intestinal injury. FAST revealed free fluid in the abdomen and there was ongoing abdominal tenderness in serial physical examinations. Therefore, we performed abdominal CT and diagnosed intestinal, mesenteric and abdominal wall muscle injuries.

In conclusion, seat-belt injury is a rare type of pediatric trauma and may cause severe bowel injury. Since physical and radiological examinations may not be reliable in diagnosis of intestinal injury in patients with SBS, high index of suspicion and serial examinations are the most valuable diagnostic tools. In suspected hemodynamically stable patients, abdominal CT scan should be performed in order to diagnose intestinal injury and to predict surgery need.

**Disclosure:** All authors declare that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

- Garrett JW, Braunstein PW. The seat belt syndrome. *J Trauma* 1962;2:220-38.
- Szadkowski MA, Bolte RG. Seatbelt syndrome in children. *Pediatr Emer Care* 2017;33:120-7.
- Masudi T, McMahon HC, Scott JL, Lockey AS. Seat belt-related injuries: a surgical perspective. *J Emerg Trauma Shock* 2017;10:70-3.
- Santschi M, Lemoine C, Cyr C. The spectrum of seat belt syndrome among Canadian children: results of a two-year population surveillance study. *Paediatr Child Health* 2008;13:279-83.
- Borgianni DA, Ellison AM, Ehrlich P, Bonsu B, Menaker J, Wisner DH, et al. Association between the seat belt sign and intra-abdominal injuries in children with blunt torso trauma in motor vehicle collisions. *Academic Emergency Medicine* 2014;21:1240-8.
- Al-Ozaibi L, Adnan J, Hassan B, Al-Mazroui A, Al-Badri F. Seat belt syndrome: delayed or missed intestinal injuries, a case report and review of literature. *Int J Surg Case Reports* 2016;20:74-6.
- Johnson MC, Eastridge BJ. Redefining the abdominal seatbelt sign: enhanced CT imaging metrics improve injury prediction. *Am J Surg* 2017;214:1175-9.
- Ng AKT, Simons RK, Torreggiani WC, Ho SG, Kirkpatrick AW, Brown DR. Intra-abdominal free fluid without solid organ injury in blunt abdominal trauma: an indication for laparotomy. *J Trauma* 2002;52:1134-40.
- Lutz N, Nance ML, Kallan MJ, Arbogast KB, Durbin DR, Winston FK. Incidence and clinical significance of abdominal wall bruising in restrained children involved in motor vehicle crashes. *J Pediatr Surg* 2004;39:972-5.
- Chidester S, Rana A, Lowell W, Hayes J, Groner J. Is the 'seat belt sign' associated with serious abdominal injuries in pediatric trauma? *J Trauma* 2009;67:S34-S36.
- Makrin V, Wiesel O, Heller D, Klausner JM, Soffer D. Low probability of significant intra-abdominal injury in stable patients with abdominal 'seat belt sign'. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2009;35:403-6.
- Stassen NA, Lukan JK, Carrillo EH, Spain DA, Richardson JD. Abdominal seat belt marks in the era of focused abdominal sonography for trauma. *Arch Surg* 2002;137:718-23.
- Eberhardt CS, Zand T, Ceroni D, Wildhaber BE, La Scala G. The seatbelt syndrome - do we have a chance? *Pediatr Emer Care* 2016;32:318-22.
- Paris C, Brindamour M, Ouimet A, St-Vil D. Predictive indicators for bowel injury in pediatric patients who present with a positive seat belt sign after motor vehicle collision. *J Pediatr Surg* 2010;45:921-4.
- Holmes JF, Lillis K, Monroe D, Borgianni D, Kerrey BT, Mahajan P, et al. Identifying children at very low risk of clinically important blunt abdominal injuries. *Ann Emerg Med* 2013;62:107-16.

# Opinions, Attitudes and Experiences of Caregivers Before and After Their Children's Gastrostomy Procedure: A Systematic Review Of Quantitative Studies

## Çocuklarda Gastrostomi Prosedürü Öncesi ve Sonrası Ebeveynlerin Tutumları, Deneyimleri ve Bakış Açıları: Kantitatif Çalışmaların Sistemik Derlemesi

•Derya SULUHAN<sup>1</sup>, •Dilek YILDIZ<sup>1</sup>, •Jennifer DEBERG<sup>2</sup>, •Berna EREN FİDANCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Reference Services Librarian, Hardin Library for the Health Sciences, Iowa City/USA



### ABSTRACT

It is important to understand caregivers' need for support from healthcare provider and the effect of gastrostomy tube feeding (G-tube feeding) on the lives of children and their caregivers before and after gastrostomy procedure. This systematic review aims to identify the opinions, attitudes and experiences of the caregivers related with G-tube feeding.

We reviewed quantitative studies in English that deal with opinions, experiences and attitudes of caregivers before and after children's gastrostomy procedure. In consultation with a medical librarian, we reviewed quantitative studies on our subject that were published up to 10 May 2015 by using five electronic databases, namely, CINAHL, PubMed, PSYCINFO, SCOPUS and Ovid Cochrane database of Systematic Reviews for quantitative studies. The quality of reviewed studies was evaluated by using JBI Critical Appraisal Checklist for Observational Studies.

We identified 1897 citations and only eight studies from the citation list met the inclusion criteria. Five studies collected data after G-tube placement whereas the remaining three studies collected data during both the pre-procedural and post-procedural period. In six of these studies, outcomes were assessed by using objective criteria. None of the studies used questionnaires, whose reliability and validity were assessed for the country that the studies were conducted at. Caregivers in five of these studies expressed positive outcomes, such as, decreasing stress levels, increased satisfaction for the children and their parents, and improvements in the quality of life and the communication between the children and their parents. Three studies found both positive and negative impacts of G-tube placement on the lives of children and caregivers. Factors, such as, difficulty in reaching a final decision on G-Tube placement, inadequate information provided by healthcare professionals, restricted mobility, stress related with G-tube feeding, insufficient postoperative education program, and fear of unintentional loss of the gastrostomy button, were expressed as negative outcomes of G-tube feeding.

Although some studies state that feeding with gastrostomy tube facilitates the lives of children and caregivers, some studies show that the gastrostomy tube adversely affects the lives of children and families. As a result, healthcare professionals should tend to inform families about all aspects of the procedure during the gastrostomy procedure, knowing these positive and negative consequences from studies.

**Key Words:** Caregivers, Gastrostomy procedure, Systematic review

### ÖZ

Gastrostomi prosedürü öncesi ve sonrası tüple beslenmenin çocuk ve aile üzerindeki etkisini ve sağlık profesyonellerinden destek gereksinimini anlamak önemlidir. Bu sistemik derlemenin amacı, bakım verenlerin ve/veya ebeveynlerin gastrostomi tüpü ile beslenme deneyimlerini, görüşlerini ve bakış açılarını tanımlamaktır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarından destek alma ihtiyacını ve gastrostomi prosedürü öncesi ve sonrası tüple beslenmenin çocuk ve ailesinin yaşamı üzerine etkisini anlamayı artırmak için bakım verenlerin ve/veya ebeveynlerin gastrostomi tüpü ile beslenme deneyimlerini, görüşlerini ve bakış açılarını tanımlamaktır. Bu sistemik derleme çocuklarda gastrostomi prosedürü öncesi ve/veya sonrası ailelerin ve/veya bakım verenlerin tutumu, deneyimlerini ve bakış açısını tanımlayan sadece İngilizce dilindeki kantitatif çalışmalarını içermektedir. Medikal kütüphaneci danışmanlığında, CINAHL, PubMed, PSYCINFO, SCOPUS

ve Ovid Cochrane veri tabanı dahil olmak üzere beş adet elektronik veri tabanını 10 Mayıs 2015 tarihine kadar kapsamlı bir şekilde tarandı. Kantitatif çalışmaların niteliği Gözlemsel Çalışmalar için JBI Kritik Değerlendirme Kontrol Listesi kullanılarak değerlendirildi. Literatür taramasında 1897 kaynak belirlendi. Tarama listesinden sekiz çalışma dahil edilme kriterlerini karşıladı. Verilerin elde edilme zamanı, beş çalışmada gastrostomi tüpü yerleştirme öncesi üç çalışmada gastrostomi tüpü yerleştirme öncesi ve sonrasıydı. Tüm çalışmalarda kullanılan anketlerin ülkeler için geçerliliği yapılmamıştı. Beş çalışmada, katılımcılar gastrostomi tüpü ile birlikte stresinin azaldığını, hem çocuk hem de anne-baba için memnuniyetin arttığını ve ebeveyn-çocuk iletişiminin geliştiğini, yaşam kalitelerindeki iyileşmeyi hissettiğini bildirdi. Üç çalışmada, sonuçlar hem çocuklar hem de aileleri ve bakım verenlerin yaşamları üzerinde olumlu ve olumsuzdu. Tüple beslenme ile ilişkili olumsuz faktörler gastrostomi tüpü yerleştirilmesine karar vermede zor anlar yaşama, yetersiz bilgi, aktivitenin kısıtlanması ve tüp beslenmesi ile ilgili stres, taburculuk eğitiminin yetersiz hazırlanması, gastrostomi butonunu kaybetme korkusuydu. Bazı çalışmaların gastrostomi tüpü ile beslenmenin çocukların ve bakım verenlerin yaşamlarını kolaylaştırdığını açıklamasına rağmen, bazı çalışmalar gastrostomi tüpünün çocukların ve ailelerin yaşamlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Sonuç olarak sağlık profesyonelleri çalışmalardan elde edilen bu olumlu ve olumsuz sonuçları bilerek gastrostomi prosedürü sırasında ailelere işlemin tüm yönleri hakkında bilgi verme eğiliminde olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Görüş, Gastrostomi prosedürü, Sistematik derleme

## INTRODUCTION

Enteral nutrition therapy is the preferred nutritional support for pediatric patients diagnosed with cerebral palsy, cancer, organ transplantation, graft versus host disease, anorectal malfunction, pancreatitis, cystic fibrosis (1-3). Enteral nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) has become "one of the most preferred alternatives to nutrition support for pediatric patients with preserved intestinal function but inadequate or no independent oral food intake". Delivery of nutrition directly into stomach by using gastrostomy tube (G-tube) is an easy, safe and physiologically better way of nutrition intake since this method enables pediatric patients to benefit from anti-infectious effects of the stomach acid and peristaltic movements and mixing function of stomach (4).

G-tube feeding has various effects on daily lives of pediatric patients and their caregivers. Existing studies described diverse outcomes before and after gastrostomy procedure with positive and negative impacts on children and caregivers (5). Some of the caregivers may be reluctant to proceed with PEG even after they were informed about the advantages and disadvantages of the procedure (6,7). Prior to gastrostomy procedure, parents of pediatric patients may not be sufficiently informed so that they may find it difficult to reach to a final decision regarding gastrostomy procedure (8). After the gastrostomy procedure, some of the caregivers expressed positive physical impacts of the procedure on their children, including, increase in weight, improved respiratory status and better quality of life (9). On the other hand, negative impacts of gastrostomy procedure, such as minor tube complication, difficulties with tube, undesired weight gain, loss of pleasure from eating and parental sleep, were also recorded (8-11,16). For example, in one of the studies that analyzed the long-term impacts of feeding tube placement on patients with cerebral palsy, 28% of the participants expressed problems, such as difficulty in finding respite care, restriction of mobility, changing relationship between the family and the children and missing food taste (9). In contrast, 86% of the families in another study expressed positive impacts of tube feeding on their children's care (10).

The review of the literature reveals that only one study conducted systematic review of the qualitative studies on the experiences of caregivers with feeding tube (5). However, Nelson et al. (5) found no evidence "to suggest that quality of reporting accurately reflects quality of data". Due to this reason, we believe that a systematic review of quantitative studies on the subject is essential to contribute to the literature.

The aim of this study is to identify the opinions, attitudes and experiences of caregivers of pediatric patients related with G-tube feeding. We believe that attaining this aim may help us to raise consciousness about caregivers' need from healthcare providers and to increase the positive impact of tube feeding on the lives of children and their caregivers before and after gastrostomy procedure. Such an effort may contribute to the determination of topics to be addressed in parental education, which may help caregivers to decide upon gastrostomy procedures and to cope with the difficulties in gastrostomy care.

### Study Selection

We first reviewed all quantitative studies that addressed the effects of gastrostomy feeding on opinions, attitudes and experiences of caregivers or parents of pediatric patients in all countries before and after gastrostomy procedure.

**Inclusion and Exclusion Criteria:** All quantitative studies in English, which were published online up to 10 May 2015 and which were conducted on participants under the age of 18 and their caregivers, were included to the scope of the review. We excluded PhD dissertations, master theses, congress proceedings, book chapters, and studies that used both qualitative and quantitative research methods from the scope of review. Besides, studies, which were carried out by health professional other than nurses, or which were on children with gastrojejunal nutrition were excluded.

### Screening the Literature

Selection of studies for review is a highly important stage in systematic review, which should be conducted to ensure credible and useful results that may provide information for health-care policy, clinical practice and future research. In consultation with JD, a clinical education librarian, two of the researchers (D.S.,

**Table I:** Main Concepts included in Search.

Concepts			
<b>Related words in Headings</b>	<b>Gastrostomy</b> Gastrostomy Gastrostomy tubes Enteral nutrition	<b>Nursing</b> Nursing specially Nursing care Nurses Nursing role	<b>Caregivers</b> Caregiver burden Caregiver support Caregivers Family Parent Quality of life
<b>Keywords/phrases</b>	PEG Gastrostomy Percutaneous endoscopic gastrostomy	Nursing care Nurs(ing)	Opinion Experience Perspective View Caregiver(s) Parent(s) Family(ies)

**Table II:** JBI Critical Appraisal Checklist for Observational Studies(12).

Criteria	Responses			
	Yes	No	Unclear	Not Applicable
Is the study based on a random or pseudorandom sample?				
Are the criteria for inclusion in the sample clearly defined?				
Were outcomes assessed using objective criteria?				
If comparisons are being made, was there sufficient description of the groups?				
Was an appropriate statistical analysis used?				

J.D.) searched for the relevant works that were published online up to 10 May 2015 by using five electronic databases, namely CINAHL, PubMed, PsycInfo, Scopus and Ovid Cochrane database of Systematic Reviews. Search strategy was decided upon the expertise of the researchers. Key searched terms were PEG, gastrostomy, percutaneous endoscopic gastrostomy, nursing care, nurs(ing), caregiver(s), parent(s), family, opinion, experience, and view (Table I). Two researchers (D.S. and D.Y.) independently evaluated article abstracts to determine the extent to which they met the inclusion criteria. Titles of articles were examined, and abstracts of potentially relevant ones were retrieved. Full-text articles that contained potentially relevant data or information were examined for eligibility. Next, two reviewers (D.S. and D.Y.) selected the articles that deserves critical evaluation from the identified citations, which were stored in EndNote X8 software.

### Assessment of the Quality of Quantitative Studies

The use of critical evaluation tools parallel to the aims and design of a study and the selection of relevant questions from these tools are highly important (12). We used critical appraisal checklist for observational studies, developed by Joanna Briggs Institute (JBI) in order evaluate the quality of selected quantitative studies (Table II). Abstracts of the selected works

were evaluated independently by three researchers (D.S., B.F., and D.Y.) and discussions were held in case of disagreements on classification of responses.

**Result of studies:** We identified 1897 relevant citations. 29 of these 1897 citations were relevant with the research subject and eight articles met the inclusion criteria (Figure 1).

### Study Characteristics

Table III describes the characteristics of the eight studies that were analyzed in this review whereas Table IV lists the types and objectives of these studies. 63% of the participants in these studies were parents (n=184) whereas 37% were caregivers (n=108). Five studies collected data after gastrostomy procedure (13-15,17,18). Whereas data was collected before and after gastrostomy procedure in the remaining three studies (19-21). Table V shows the analysis on the quality of the reviewed studies according to the JBI critical appraisal checklist for observational studies (12). The analysis reveals that no studies were based on random or pseudorandom sampling. Inclusion criteria were clearly defined in five of the studies (15,17,19-21). Objective criteria were used to assess outcomes in five studies (13,14,19-21). Five studies used questionnaires for data collection whereas scales were used in two studies and inventory was used in one study. None of the



**Table III:** Descriptive Characteristics and Findings of Reviewed Studies (n=8).

Study, Country	Number and type of caregivers	Number of patients ( Mean and/or median and range in years)	Data Collection Method	Timing of Data Collection	Findings	Outcomes (N: Negative, P: Positive P&N: Poitive and Neg tive)
Avistland et al. (19), Norway	44 parents	53 (Mean: 1.7; range: 0.5-14.7)	Numeric rating scale	6 months before and 18 months after inserting G-tube	Caregivers reported reduction in stress, increase in satisfaction levels of children and caregivers, and better communication between children and caregivers after receiving G-tube.	P
Buderus et al. (13), Germany	21 parents & nurses	38 (Mean: 3.86; median: 1.48)	Short questionnaire	After inserting G-tube	All of the caregivers considered the handling of the button tube as better than or equal to conventional PEG tube. Overall satisfaction was found equal (5%) or better (85%). 5% did not feel any difference whereas 10% would prefer the classic PEG-Tube.	P
Chaplen, (14), UK	16 parents	Unclear	Postal questionnaire	After inserting G-tube	56% of caregivers were not adequately prepared and were not sufficiently informed about the device before being discharged. 14% were not adequately prepared but were sufficiently informed about the device after post-education program. Using gastrostomy feeding devices contributed to the children's well-being since the device was hidden under clothing, which improves the children's body image and which eliminates the possibility of a nasogastric tube that may be traumatic for the children and their caregivers.	P&N
Matuszczak et al. (15), Poland	44 parents & caregivers	44 (Mean: 8.5; range: 0.5-1.5)	Semi structured questionnaire	After inserting G-tube	95.4% of caregivers expressed significant improvements in their own social functioning after the G-Tube replacement. 97.7% of caregivers stated a decrease in feeding times (mean from 3 hours 44 minutes to 1 hour 5 minutes). 95.4% of caregivers did not have any regrets about their consent for their children's gastrostomy. 93.1% of caregivers stated that G-Tube improved the quality of their lives significantly. However, psychosocial problems, including restricted mobility, inadequate respite care, and stress related to tube feeding, were associated with an overall negative rating of G-tube feeding. 97.7% of caregivers stated a considerable decrease in feeding times. The majority of participants expressed their satisfaction with the GT placement and improvements in their quality of life.	P&N

Sumritsopak et al. (17), Thailand	33 caregivers (25 mothers, 5 fathers, 3 others)	33 (mean: 2.4; Range: 0.9-5.29)	Telephone questionnaire or questionnaire filled at gastroenterology or patient setting	After inserting G-tube; months 4, 8 and 12	90% of caregivers strongly/somewhat expressed that they were sufficiently informed before PEG. However, 39% had difficulties in reaching a final decision about undergoing PEG insertion. 90% of caregivers expressed that they were sufficiently informed after the procedure. 31 caregivers were mostly/somewhat satisfied with the improvements in nutrition status, and 73% strongly/somewhat expressed that they spent less time on feeding via PEG.	P&N
Thorne et al. (18), USA	59 parents	62 (median: 3; range: 0.5-9.5)	Vertical visual analogue scale (Caregiver satisfaction)	After inserting G-tube	Satisfaction level of caregivers was generally high at all testing times. However, caregivers considered gastrostomy management as a major challenge to caregivers and stated that coping successfully required complex adaptive strategies, which developed over time.	P
Wilson et al. (20), USA	Not reported	64 (19 retrospective, 45 prospective children; Range: 0.2-19.4)	Postal questionnaire, questionnaire filled at clinic	Before and after inserting G-tube	93% of caregivers expressed that their expectations about weight gain were met. Unachieved expectations included temporal G-tube use and improvements in wound healing. According to retrospective analysis, 31.5% of caregivers were satisfied, 21.1% were pleased and 47.4% were very pleased with the GT. Concerns were realized in 25%; expectations were met in 93%. Feeding time decreased following GT placement. Satisfaction was reported as satisfied (23.6%), pleased (16.4%), or very pleased (60.0%).	P
Wong et al. (21), Canada	17 caregivers	17 (median: 3; Range: 1.2-4.7)	23-items questionnaire	Before and after inserting G-tube	At the time of G-tube insertion, most caregivers were concerned with prolonged use, and possible complications associated with the use of G-tube at home. To a lesser extent, caregivers expressed their concerns about risks related to surgical procedure and cosmetic concerns. Regarding the attitudes of ten post-transplant caregivers, the study found that seven caregivers disagreed or strongly disagreed about the assertion that continuous usage of G-Tube outweighed its benefits. Five of ten caregivers expressed pressures for G-tube removal due to potential complications and to complete rehabilitation. Six caregivers considered removal of G-tube as complete rehabilitation. Nine caregivers expressed that their children's lives were not compromised by the G-tube. However, all ten caregivers considered gastrostomy as satisfactory.	P

**Table IV:** Objectives and Study Design of Reviewed Studies

Study	Objective	Study Design
<b>Avistland et al, (19)</b>	To reveal the impact of G-Tube on satisfaction levels during meals, duration of meals, oral intake, vomiting, growth and communication between children and parents	Descriptive report, before after longitudinal study
<b>Buderus et al, (13)</b>	To evaluate the experiences of pediatric patients with balloon gastrostomy buttons; to determine the most frequent problems after gastrostomy procedure; and, to highlight the areas for further education and studies.	Descriptive report, retrospective chart review
<b>Chaplen, (14)</b>	To determine the extent to which information given to the caregivers helped them to care for their children with G-Tube	Descriptive report, retrospective study
<b>Matuszczak et al, (15)</b>	To reveal daily functioning of caregivers and their children with G-Tube.	Descriptive report, prospective study
<b>Sumritsopak et al, (17)</b>	To find out the views of caregivers on percutaneous endoscopic gastrostomy	Descriptive report, A cross-sectional observational study
<b>Thorne et al, (18)</b>	To compare the effects of two different types of devices (skin-level and tube) on caregiver satisfaction, nutritional outcome and complications.	Descriptive report, A comparative longitudinal study
<b>Wilson et al, (20)</b>	To evaluate the concerns, satisfaction level and expectations of the caregivers with GT replacement in pediatric patients.	Descriptive report, A two-part retrospective and prospective study
<b>Wong et al, (21)</b>	To evaluate the attitudes of the patients and caregivers towards the use of G-tube in pediatric renal transplant patients.	Descriptive report, A cross-sectional observational study

**Table V:** Analysis of Selected works according to the JBI Critical Appraisal Checklist for Observational Studies

Study	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
<b>Avistland et al, (19)</b>	N	Y	Y	Y	Y
<b>Buderus et al, (13)</b>	N	N	Y	Y	Y
<b>Chaplen, (14)</b>	N	N	Y	Y	Y
<b>Matuszczak et al, (15)</b>	N	Y	N	Y	Y
<b>Sumritsopak et al, (17)</b>	N	Y	N	Y	Y
<b>Thorne et al, (18)</b>	N	U	N	Y	Y
<b>Wilson et al, (20)</b>	N	Y	Y	Y	Y
<b>Wong et al, (21)</b>	N	Y	Y	Y	Y

Y:Yes, N:No, U:Unclear

studies used tools whose reliability and validity were assessed for the country that the study was conducted at. Rather, these tools were developed by the authors of the studies we reviewed by using the relevant literature.

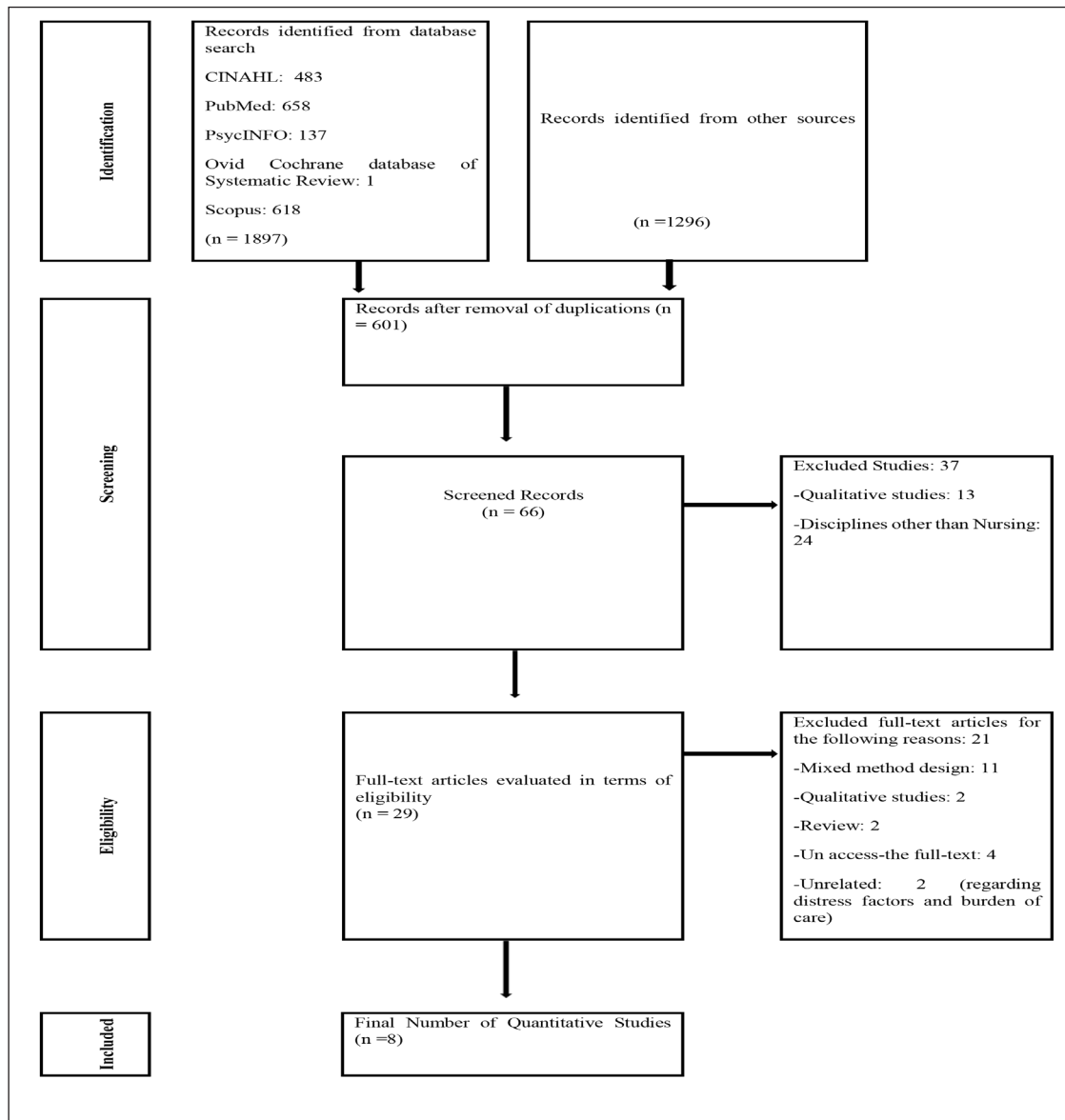
### Positive Outcomes regarding Gastrostomy Tube Feeding

Participants in five of the reviewed studies expressed how gastrostomy tube feeding improved the quality of lives of the pediatric patients and their caregivers after the procedure (13, 18-21). One of the reviewed studies found that gastrostomy tube feeding reduced stress, increased patients' and caregivers' satisfaction, and improved communication between the children and their caregivers (19). Another reviewed study found that caregivers learned how to perform tube exchange

and felt safe at home or the nursing home with the procedure (13). Mobility, patient comfort at physiotherapy, parental comfort, swimming and night-time sleep were expressed as the positive effects of gastrostomy tube feeding. One of the studies reported that feeding time decreased following GT placement (20). Another study, which dealt with the attitudes of caregivers towards gastrostomy removal after renal transplantation, found that caregivers felt that benefits of gastrostomy outweighed its risks in the post-transplantation period (21).

### Negative and Positive Outcomes regarding G-tube Feeding

Three of the reviewed studies found both positive and negative effects of gastrostomy tube feeding on the pediatric patients,



**Figure 1:** PRISMA flow chart detailing identification and selection of studies for inclusion

their caregivers (14,15,17). For the period before the gastrostomy procedure, these studies found that caregivers found it difficult to decide on gastrostomy procedures, and that inadequate knowledge of gastrostomy procedure was associated with a negative evaluation of tube feeding. These studies reported mobility restriction, inadequate respite care, stress related to self-feeding, inadequately prepared post-procedural education, and concerns about unintentional loss of the gastrostomy tube button, as the negative outcomes after gastrostomy procedure. In one of the studies, 44% of the parents expressed that they were not adequately prepared for gastrostomy tube placement whereas 86% of the parents stated that they felt prepared and received adequate post-procedural education on the use of device (14). In another study, although nearly all the caregivers (95.4%) reported significant improvements in their social functions after the placement of G-Tube, the remaining

4.6% of the participants considered G-Tube as an additional disability and gave negative responses to recommendations for G-Tube placement (15). A third study found that 39% of the caregivers found it difficult to decide on gastrostomy procedure though most of the participants (90%) expressed that they were sufficiently informed about G-Tube placement (17).

G-Tube placement and feeding have physical, emotional and relational challenges and benefits for the pediatric patients and their families. Informing the caregivers about the potential outcomes of G-Tube may contribute to efforts to raise consciousness about caregivers' need for support from healthcare providers. Besides, it may increase the positive effects of tube feeding on the lives of the children and their caregivers before and after gastrostomy procedure. This systematic review dealt with the findings of eight quantitative studies on the opinions, attitudes and experiences of caregivers



of pediatric patients related with G-Tube feeding. The findings were classified into two the groups of positive outcomes and negative & positive outcomes regarding G-Tube feeding. Similarly, systematic review of qualitative studies on the subject by Nelson et al. found five studies that found a balance between positive and negative outcomes of G-tube feeding (5).

Analysis of the quality of the quantitative studies by using JBI Critical Appraisal Checklist reveals that 65% of the responses to the questions in checklist were 'yes', 32.5% were 'no' and 2.5%, were 'unclear'. None of the reviewed studies were based on random or pseudorandom sampling. One of the limitations is that most of the studies did not clearly state whether the caregiver or the parent was the mother, father or another member of the family of pediatric patients (13-15,18-21). Due to this reason, the results may not be applicable to all family members. We believe that such studies should report whether the caregivers are the mothers, fathers or other family members of the children. We are also aware of potential recall bias and of the fact that the relatively small size of participants may limit robust statistical analyses and generalizability (13-15,18-21).

Decreased stress levels increased satisfaction levels of the pediatric children and their caregivers improved communication between the children and their caregivers during the meals, caregivers' comfort with higher night-time sleep, and sense of confidence with the procedure at home or in the nursing house are the common positive outcomes reported by the studies (13, 18-21). One of the systematic reviews of the qualitative studies also found parallel positive outcomes (5). This positive outcomes regarding G-Tube feeding should be taken by healthcare professionals into account when informing the caregivers before the gastrostomy procedure.

Caregivers' complaints about being inadequately informed associated with an overall negative consideration of G-Tube feeding were the common negative outcomes for taking decisions on gastrostomy procedure (14). Therefore, healthcare providers should be aware of the caregivers' negative opinions on G-Tube feeding in order to assist in preoperative counseling.

## CONCLUSION

This systematic review aimed to investigate the opinions, attitudes and experiences of the caregivers on G-tube feeding in order to raise consciousness about caregivers' need for support from healthcare providers and to improve the impact of G-tube feeding on the lives of children and caregivers before and after gastrostomy procedure. With this aim, we synthesized the results of eight quantitative studies that analyzed the positive and negative outcomes related with pediatric patients, and caregivers before and after gastrostomy procedure. Three studies we analyzed found various advantages of gastrostomy procedure, including increase in weight, decrease in respiratory infection, and improvements in the children's and caregivers'

quality of life. However, five studies noted both negative and positive outcomes before and after gastrostomy procedure. Therefore, healthcare providers should inform the patients and their caregivers about all aspects of the procedure and the possible negative and positive outcomes in order to help the caregivers to make the final decision on gastrostomy procedure for the children.

## REFERENCES

1. McCallum Z, Bines JE. Enteral Nutrition and Formulas. In: Duggan C, Watkins JB, Koletzko B, Walker WA, editors. Nutrition in pediatrics. 5th ed. Shelton, CT: PMPHUSA; 2016;1023-34.
2. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H, NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:298-305.
3. Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B, et al. J, ESPGHAN Committee on Nutrition: Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:110-22.
4. Pars H, Çavuşoğlu H. A literature review of percutaneous endoscopic gastrostomy: Dealing with complications. *Gastroenterol Nurs* 2017;6. doi: 10.1097/SGA.0000000000000320.
5. Nelson KE, Lacombe-Duncan A, Cohen E, Nicholas DB, Rosella LC, Guttman A, et al. Family experiences with feeding tubes in neurologic impairment: A systematic review. *Pediatrics* 2015;136:e140-51.
6. Craig GM, Scambler G, Spitz L. Why parents of children with neurodevelopmental disabilities requiring gastrostomy feeding need more support. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:183-8
7. Guerriere DN, McKeever P, Llewellyn-Thomas H, Berall G. Mothers' decisions about gastrostomy tube insertion in children: factors contributing to uncertainty. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:470-6.
8. Mahant S, Jovcevska V, Cohen E. Decision-making around gastrostomy-feeding in children with neurologic disabilities. *Pediatrics* 2011;127:e1471-81.
9. Calderón C, Gómez-López L, Martínez-Costa C, Borraz S, Moreno-Villares JM, Pedrón-Giner C. Feeling of burden, psychological distress, and anxiety among primary caregivers of children with home enteral nutrition. *J Pediatr Psychol* 2011;36:188-95.
10. Smith SW, Camfield C, Camfield P. Living with cerebral palsy and tube feeding: a population-based follow-up study. *J Pediatr* 1999;135:307-10.
11. Brotherton AM, Abbott J, Aggett PJ. The impact of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in children; the parental perspective. *Child Care Health Dev* 2007;33:539-46.
12. Porritt K, Gomersall J, Lockwood C. JBI's Systematic Reviews: Study selection and critical appraisal. *Am J Nurs* 2014;114:47-52.
13. Buderus S, Adenaeuer M, Dueker G, Bindl L, Lentze MJ. Balloon gastrostomy "buttons" in pediatric patients: evaluation with respect to size, lifetime in patients, and parent acceptance *Klin Padiatr* 2009;221:65-8.
14. Chaplen C. Parents' views of caring for children with gastrostomies. *Br J Nurs* 1997;6:34-8.
15. Matuszczak E, Hermanowicz A, Klek S, Komarowska M, Pawlowska D, Zoubek-Wojcik, et al. Parents' perceptions of

- gastrostomy feeding for children with neurological disabilities a multicenter study. *Journal of Hospice and Palliative Nursing* 2014;16: 521-5.
16. Pedrón-Giner C, Calderón C, Martínez-Costa C, Borraz Gracia S, Gómez-López L. Factors predicting distress among parents/caregivers of children with neurological disease and home enteral nutrition. *Child Care Health Dev* 2014;40:389-97.
  17. Sumritsopak R, Treepongkaruna S, Butsriphum N, Tanpowpong P. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: caregivers' perspectives. *J Pediatr Nurs* 2015;30:e3-7.
  18. Thorne SE, Radford MJ, Armstrong EA. Long-term gastrostomy in children: caregiver coping. *Gastroenterol Nurs* 1997;20:46-53.
  19. Åvitsland TL, Birketvedt K, Bjørnland K, Emblem R. Parent-reported effects of gastrostomy tube placement. *Nutr Clin Pract* 2013;28:493-8.
  20. Wilson M, Gosche J, Bishop P, Liu H, Moore T, Nowicki MJ. Critical analysis of caregiver perceptions regarding gastrostomy tube placement. *Pediatr Int* 2010;52:20-5.
  21. Wong H, Mylrea K, Cameron A, Manion I, Bass J, Feber J, Filler G. Caregiver attitudes towards gastrostomy removal after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9:574-8.

## Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

## Turkish Journal of Pediatric Disease

## 13. CİLT YAZAR DİZİNİ / VOL: 13. AUTHOR INDEX

ABACI A	6/451	AZIK MF	4/232	CELİLOĞLU C	2/69
ACAR ARSLAN E	6/429	AZILI MN	1/10	ÇAKAR N	4/224
ACAR S	6/451	BADAY KESKİN D	4/287	ÇAKIR HT	4/268
AKBAŞ A	3/130, 5/379	BAHADIR K	2/120	ÇAKIR U	3/173
AKDULUM İ	3/213	BAL A	1/44, 2/124, 3/218, 4/264	ÇAKMAK AM	2/136
AKKUZU E	5/391	BALCI SEZER O	4/251	ÇAYCI FŞ	2/124, 3/218, 4/264
AKPINAR F	1/19, 2/101	BARAN DURMAZ G	1/39	ÇELİK HT	2/63
AKPINAR TEKGÜNDÜZ	5/330	BARIŞ Z	1/1	ÇELİK P	6/468
AKTUĞ T	4/222	BAŞ AY	1/10	ÇELİK Ü	5/395
AKYAY A	3/213	BAŞARAN Ö	1/47	ÇELİKEL ACAR B	3/208, 4/252
AKYEL NG	3/142	BATU ED	1/39	ÇELİKKAYA E	5/348, 6/418
ALKAN Ö	3/193	BAYRAKÇI B	4/289	ÇELİL M	4/310
ALTAN YAYCIOĞLU R	3/193	BAYRAKÇI US	2/139, 4/283	ÇETİN İİ	5/399
ALTINEL AÇOĞLU E	2/78, 2/83, 6/442	BEKTAŞ Ö	4/258	ÇINAR HG	4/277, 5/348
ALTINTAŞ D	5/387	BELEK APAK B	4/268	ÇOBAN KARATAŞ M	3/193
ALTUN YOLOĞLU N	6/418	BEŞEN Ş	2/98, 3/173	ÇOBANOĞLU N	4/270
ALTUNBAŞAK Ş	2/95	BEYAZIT U	1/6, 1/57	ÇOMAK E	5/382
ALTUNTAŞ N	5/330	BİLGİNER B	3/221	ÇUHACI ÇAKIR B	3/159, 3/203
ALYAMAÇ DİZDAR E	2/50, 4/302	BİLGİNER Y	1/57	ÇULLAS İLARSLAN NE	4/240, 4/270
ANARAT A	5/387	BİNGÖL AYDIN D	1/10	DALGIÇ B	2/73
ANUK İNCE D	6/496	BİNGÖL KOLOĞLU M	1/10	DALYAN M	2/116
ARDA SÜRÜCÜ H	3/136	BİNGÖLER PEKCİCİ EB	1/47	DEBERG J	6/502
ARİFOĞLU İ	4/263	BOSTANCI İ	2/98	DELİAĞA H	4/228
ARSAN S	1/19, 4/240	BOSTANCI SA	4/224	DEMİR K	6/451
ARSLAN M	6/447	BOYBEYİ TÜRER Ö	3/180	DEMİR R	1/40
ASARKAYA M	5/341	BÖBER E	4/236	DEMİR T	1/40
ASİLSOY S	3/149	BUĞA H	2/69	DEMİREL N	4/263
ASLAN NN	3/184	BURHAN D	3/173	DİBEK MISIRLIOĞLU E	1/7, 5/341, 6/413
ATASAY FB	1/19	BÜLBÜL M	2/94	DİNÇASLAN H	5/326
ATEŞ U	4/222, /492	BÜTÜN AYHAN A	4/289	DİNDAR H	4/222, 6/492
ATMIŞ B	5/387	BÜYÜKAVCI M	1/44	DOĞAN ÖC	5/330
AVCU E	3/136	BÜYÜKTİRYAKI M	2/69	DOĞRU ERSÖZ D	6/463
AYAR G	6/447	CAN D	2/131	DORUK H	1/40
AYDIN E	1/36	CAN G	1/31	DÖGER C	5/335
AYDIN F	4/252	CANSU A	2/108	DURGUT BD	6/429
AYRANCI SUCAKLI İ	4/251	CEBECİ D	4/268		

ECEVİT A	6/496	İLÇE Z	1/36	LEBLEBİSATAN G	5/387
EĞRİTAŞ GÜRKAN Ö	2/73	İNCECİK F	2/95	LİVANELİOĞLU YZ	1/40
EKBERLİ G	4/222	İRSEL TEZER F	4/292	MAN ATMACA Y	6/447
EKEMEN C	3/154	KALIN AS	2/116	MELEK E	5/325
EKEMENA	3/154	KALKAN G	5/391	MENGEN E	1/25
EKŞİOĞLU AS	4/277	KAMAŞAK T	6/429	OĞUZ ERDOĞAN AS	1/40
ELMAS B	1/36	KANIK YÜKSEK S	6/435	OĞUZ MM	2/78
EMEKSİZ S	2/112, 6/447	KARA A	6/447	OK BOZKAYA İ	6/447
EMİRALİOĞLU N	6/463	KARA EROĞLU F	2/107, 6/418	OKULU E	1/19
ENGİN ÜSTÜN Y	3/171	KARA Ö	5/358	OKUR N	2/50
ERBAŞ B	4/292	KARA UZUN A	3/159, 3/203	OLCAY L	6/496
ERCAN M	6/489	KARABAY BAYAZIT	5/387	ONUR A	6/489
ERDEM ATAK İ	4/283	KARABULUT B	4/228	ÖDEN AKMAN A	1/7
ERDEVE Ö	1/19	KARACAN AD	6/442	ÖKTEN ZC	1/30
EREN FİDANCI B	6/502	KARACI M	3/154	ÖRNEK Z	3/154
ERGUN E	6/492	KARAGÖL C	1/25	ÖRTLEK H	2/112
ERKOYUN E	6/451	KARAHAN S	6/456	ÖZALP AKIN E	1/19, 2/101
EROL İ	3/193	KARAKAYA D	5/348	ÖZBEK NY	2/57, 6/447
EROL S	4/263	KARAKUŞ E	4/258, 6/475	ÖZBEY MY	3/213
ERTUĞRUL S	6/489	KARAOĞLAN M	6/481	ÖZCAN G	4/270
GİRİT S	3/149	KARASOY İ	3/149	ÖZCAN GÜNERYÜZ D	2/95
GÖKER Z	3/177, 5/370	KARGIN ÇAKICI E	4/277, 5/348, 6/418	ÖZCAN N	2/95
GÖLLÜ G	4/222, 6/492	KARHAN AN	6/463	ÖZÇAY F	2/87
GÖNÜLAL D	1/25	KARLI OĞUZ K	4/292	ÖZÇELİK E	3/217
GÜL MERT G	2/95	KAVAK AKELMA F	1/30	ÖZÇELİK U	6/463
GÜLALDI NCM	6/418	KAZANCI EG	3/171	ÖZÇİT B	4/228
GÜLHAN B	6/435	KESİCİ S	4/306, 5/353	ÖZDEMİR M	6/413
GÜNAY F	4/270	KILIÇ AO	4/306	ÖZDEMİR U	5/395
GÜNBEY C	4/292	KILINÇ F	3/130, 5/379	ÖZEL Ş	3/171
GÜNDÜZ K	5/326	KILINÇ Y	5/387	ÖZER BEKMEZ B	2/50
GÜNEŞ A	2/67, 3/142, 4/246, 4/292, 5/363	KIRLI U	6/424	ÖZKALE M	3/193
GÜNEŞ YALÇIN E	6/463	KIŞAL MF	5/330	ÖZKALE Y	3/193
GÜNEY D	1/2, 2/112, 3/126, 3/142	KIZILGÜN M	4/252, 6/489	ÖZKAN KIRGIN B	5/330
GÜNGÖR A	1/25, 3/203	KİPER N	6/463	ÖZKAYA PARLAKAY A	3/159
GÜNGÖR T	5/348, 6/418	KOCABAŞ CN	6/424	ÖZLÜ SG	4/277
GÜRSOY C	6/413	KOÇ N	3/184	ÖZMERT S	1/30
GÜRSU HA	5/399	KORKUT S	3/171	ÖZTEK ÇELEBİ FZ	4/277
GÜVENİR H	5/341	KÖKSAL B	4/234	ÖZTORUN Cİ	1/40, 3/142
HANALİOĞLU D	2/112, 4/246	KÖKSAL T	1/7, 2/112	ÖZTÜRK K	5/382
HAYVACI CANBEYLİ F	5/391	KÖKSOY C	6/492	PAKSOY Z	3/159
HEKİM Ö	5/370	KÖSE ÇETİNKAYA A	4/302	PARPUCU H	3/171
HERGÜNER Ö	2/95	KULALI F	4/263	QURBANOV A	4/222
HIZAL G	4/258	KURT F	1/7, 2/112, 5/341, 6/413	SANRI A	4/258
İSİYEL E	5/382	KURT ŞÜKÜR ED	5/348	SARI E	5/335
IŞIK P	2/57	KÜLALDI NCM	4/277	SARI FN	4/302
		LAY ERGUN E	4/292	SARI S	2/73
				SAY B	6/456



SAYGI S	3/193, 4/292	TERLEMEZ TOKGÖZ S	5/391	YAĞMURLU A	6/492
SEKMEN E	5/370	TERZİ K	2/112	YAĞMURLU EA	4/222
SİNCAR Ş	5/391	TİFTİK T	2/116		1/7, 1/25,
SİYAH BİLGİN B	1/25, 3/149		1/2, 3/126,	YAKUT Hİ	2/45, 3/130,
SOYER T	6/499	TİRYAKİ HT	4/228, 6/456,		3/165, 5/341,
SÖNMEZ HE	1/13		6/475		6/413, 6/468
SÖYLEMEZOĞLU F	4/292	TİRYAKİ S	6/424	YALÇIN H	3/203
SUCU A	5/395	TOLUNAY O	5/395	YALÇIN SS	4/310
SULUHAN D	6/502	TOPÇU M	4/292	YALNIZOĞLU D	4/292
ŞAHİN G	5/335	TOSUN H	4/228	YAPRAK D	4/263
ŞAHİN N	5/335	TUĞCU AU	6/496	YARCI E	3/165
ŞAHİN S	6/429	TUĞCU GD	6/463	YARCI U	4/302
ŞAŞMAZ Hİ	5/387	TUHAN H	6/451	YARDIMCI H	3/184
ŞENAYLI A	6/475	TUNA KIRSAÇLIOĞLU C	4/258	YAŞAM TAŞTEKİN N	4/222
		TUNÇ O	3/122	YAVUZ G	5/326
ŞENEL E	1/40, 3/142,	TURAN Ö	6/496	YAZILITAŞ F	4/277, 5/348,
	2/78	TURANLI G	4/292		6/418
TAÇYILDIZ N	5/326	TURGUT M	6/406	YETİM AKMAN F	5/353
TALİM B	4/302	TURHAN T	6/489	YILDIRIM DN	4/270
TANYEL FC	6/499	TÜMGÖR G	2/95	YILDIZ AE	3/142,/363
TANYILDIZ HG	5/326	TÜRK NE	6/413	YILDIZ D	6/502
TANYILDIZ M	5/353	UĞUR Ç	3/177	YILDIZ T	1/36
TAŞ A	5/382	UNCU N	3/208, 4/252	YILMAZ ÖZBEK Ö	4/234
TAŞÇIOĞLU G	4/283	UYSAL YAZICI M	5/353	YİĞİT M	1/7
		ÜNAL E	5/326	YORGANCI A	3/171
TAYMAN C	2/45, 2/50,	ÜNAL S	1/25	YUCAK A	1/36
	3/165, 3/171,	ÜNERİ ÖŞ	5/370	YÜCE A	6/463
	4/302	ÜNLÜSOY AKSU A	2/73	YÜCEL Ç	6/489
TEBER S	5/326	VOLKAN SALANCI B	4/292	YÜCEL H	4/263
TEKŞAM Ö	6/499			ZORLU P	6/442
TEMTEK GÜNER S	5/370				

# Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

## Turkish Journal of Pediatric Disease

13. CİLT KONU DİZİNİ

Afebril nöbet	2/67	Bronşiyolit obliterans	3/149	Distoni	2/96
Ağır kombine immün yetmezlik	1/40	Bruselloz	6/435	Diş tedavisi	1/30
Akciğer	3/142, 5/363	BT	3/142	Diyet yönetimi	3/185
Akciğer grafisi	3/142	Burun	3/122	Doğumsal hipotiroidi	6/451
Aksiller	2/63	Burun akıntısı	3/122	Doppler ultrasonografi	5/348
A vitamini	3/154	Cevapsızlık	3/160	Drenaj	2/50
AB0 uygunsuzluğu	5/330	Chlamydia pneumoniae	6/406	DSM-5	3/177
Aberran sağ subklavian arter	6/492	Çinko	3/154	Ebeveyn	2/78, 3/203, 5/354
Acil servis	6/413		1/2, 1/30, 1/36, 2/57, 2/73, 2/83, 3/154, 3/160, 3/185, 3/193, 3/122, 3/130, 3/136, 3/142, 3/143, 3/203, 3/208, 4/227, 4/259, 4/277, 4/306, 4/335, 4/341, 5/348, 5/363, 5/379, 5/387, 5/395, 5/399, 6/406, 6/424, 6/429, 6/435, 6/442, 6/447, 6/456	Ebeveyn yaşı	6/451
Adölesan	1/7, 3/136	Çocuk		ECMO	1/19
Akut karaciğer hastalığı	2/87	Çocuk acil	2/112, 5/341	Edinsel aplastik anemi	2/57
Alerjik hastalık	6/424	Çocuk Hastanesi	6/413	Ek anomali	4/223
Alfa-1 antitripsin	2/73	Çocuk yoğun bakım	5/354	Eksiklik	3/154
Alternatif tıp	5/341	Çok düşük doğum ağırlığı	2/45, 3/165, 4/264	Enfeksiyon	5/363
Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri	6/476	D vitamini	6/442	Epilepsi	4/293
Anti-nükleer antikor	1/13	Damar içi pıhtılaşma	5/395	Ergen	5/370
Antibakteriyel ilaçlar	4/264	Damgalanma	2/101	Eritrosit	6/429
Antibiyotik	3/203	Davranış	3/203	Erken tanı	6/468
Antiepileptik ilaçlar	6/429	Demir	3/154	Eroin	3/171
Astım	4/234	Demografik	3/177	Esrar	3/171
Atelektazi	5/391	Deri hastalıkları	3/130	Etiyoloji	2/83
Atipik	5/379	Derin sedasyon	1/30	Fankoni aplastik anemi	5/387
Bakteriyel	3/130	Dermonekroz	5/395	Farkındalık	5/358
Bakteriyel tonsillit	2/107	Disfaji lusoria	6/492	Femur fraktürü	4/302
Bare lenfosit sendromu	1/40			Fenotip	2/73, 4/234
Bası	5/391			Fentanil	1/30
Beslenme alışkanlıkları	3/185			Folikülit	3/130
Beslenme durumunun değerlendirilmesi	3/185			Fototerapi gereksinimi	5/330
Beta talasemi taşıyıcılığı	6/424			Fronkül	3/130
Bilgisayarlı tomografi	2/67, 4/246			Gastroösefageal reflü	3/149
Bilişsel gecikme	6/468			Gastrostomi prosedürü	6/502
Böbrek taşı	4/227			Gebelik	3/171, 4/240
Bronş	5/391			Gebelik komplikasyonları	6/489
Bronşiyolit	4/234			Geçici	1/25
				Gelişim	1/19
				Gelişimsel zorluk	1/19

Genetik	1/25
Genitoüriner sistem anomalleri	5/387
Genotip	2/73
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	6/489
Gorham-Stout Sendromu	1/36
Göçmen	6/413
Göğüs ağrısı	2/112
Görüş	6/502
Hastanede yatan çocuklar	4/283
Hatırlatma aşlaması	3/160
Hemodiyaliz	4/306
Henoch Schönlein purpurası	3/208
Hepatit B virüs	3/160
Heterokromi	3/217
Hışiltı	4/234
Hipertansiyon	5/382
Hipospadias	4/223
Hipotoni	4/302
HLA DQ	6/481
HLA sınıf I-II allel	6/481
HLA-DR	6/481
HPV aşısı	2/78
Interferon Alfa-2b	1/36
İdrar Na/K	5/382
İdrar Yolu Enfeksiyonu	4/277, 6/456
İdyopatik	5/358
İlaç aşırı doz	1/7
İleus	1/40
İmatinib mesilat	5/326
İmmün sistem	4/310
İmmünglobulinler	4/234
İmmünkompromize	5/363
İmpetigo	3/130
İndirekt hiperbilirubinemi	5/330
İnme	4/246
İnmemiş testis	4/223
İnterlökin-1 $\beta$	4/252
İnterlökin-6	4/252
İşeme bozukluğu	6/456
İşitme kaybı	3/217
Jüvenil idiyopatik artrit	1/13, 4/252
Kalıcı	1/25
Kanser	5/399
Kaptopril	6/476
Karaciğer	2/73
Karın yaralanması	6/499

Kemoterapi	5/399
Ketamin	1/30
Ketotifen	6/476
Kist hidatik	3/142
Kistik fibrozis	4/271, 6/463
Klinik	3/177
Klinik özellikler	5/370
Kolit	1/40
Kolonoskopi	5/335
Kompleman	3/208
Komplikasyon	6/435
Konjenital	3/217
Konjenital hipotiroidi	2/45, 3/165
Kontüzyon	6/499
Konuşma gecikmesi	6/468
Kök hücre nakli	2/57
Kronik akciğer hastalığı	3/149
Kronik böbrek hastalığı	3/185
Lökosit	6/429
Major depresif bozukluk	5/370
Malnutrisyon	6/463
Manyetik rezonans görüntüleme	2/67, 4/246, 4/293
Mediastinal amfizem	2/112
Menarş	5/358
Mesane taşları	1/2
Metabolik hastalık	2/116
Metisilin direnci	4/264
Mikroalbumin/kreatinin	5/382
Mikrobiyota	4/310
Mini	4/227
Mozaik Down Sendromu	6/496
MRG	5/363
Mycoplasma pneumoniae	6/406
Nemalin miyopatisi	4/302
Neonatal diyabetes mellitus	1/25
Neonatal yoksunluk sendromu	3/171
Niemann Pick hastalığı tip C	2/116
Nöroblastom	3/213
Nutcracker sendromu	5/348
Obezite	4/259, 5/358, 5/382
Omurga eğrilikleri	3/136
Optik gliom	5/326
Oral Glukoz Tolerans Testi	6/489
Ortopedik semptomlar	3/213

Otizm	3/177
Otizm spektrum bozukluğu	6/468
Otoimmün hepatit	4/259
Öksürük	6/406
Örümcek ısırığı	5/395
Özkiyim girişimi	1/7
Perkütan nefrolitotomi	4/227
PFAPA sendromu	2/107
Pitriyazis Rosea	5/379
Pnömomediastinum	2/112
Pnömoni	6/406
Pnömotoraks	2/50
Pozitron emisyon tomografi	4/293
Prebiyotik	4/310
Prematüre	2/63, 3/165
Prevelans	2/50
Probiyotik	4/310
Prognoz	2/87, 6/456
Proktokolit	3/217
Psikolojik durum	4/283
Psödötümör serebri	3/193
Puberte prekoks	5/358
Pulmoner hipertansiyon	5/391
Pürülan	3/122
Radyoloji	2/112
Radyoterapi	5/399
Rahim ağzı kanseri	2/78
Rehabilitasyon	2/116
Rektal ölçüm	2/63
Remisyon	6/496
Renal fibrozis	6/476
Renal hasar	6/418
Renal sintigrafi	6/418
Risk faktörleri	6/468
Romatolojik hastalık	1/13
Sandifer sendromu	2/83
Santral venöz kateter	4/264
Savaş	6/413
Sedasyon	5/335
Sellülit	3/130
Sensörinöral	3/217
Serebral İntraventiküler kanama	2/45
SERPINA mutasyonu	2/73
Sigara	5/358
Sistematik derleme	6/502

Sistemik lupus eritematozus	1/13
Sistolitotomi	1/2
Sitokin	4/252
Sitomegalovirüs	1/40
Skolyoz	3/136
Sol renal ven	5/348
Solunum sistemi hastalıkları	5/341
Solunum yolu enfeksiyonu	6/442
Standart üroterapi	6/456
Supraklavikular insizyon	6/492
Suriye	6/413
Şilotoraks	1/36
Tamamlayıcı tıp	5/341
Tekrarlayan tonsillofarenjit	2/107
Ter testi	4/271
Terapötik plazma değişimi	6/447
Timpanik	2/63
Tip 1 diabetes mellitus	6/481

Tiroid disfonksiyonu	3/165
Tiroid disgenezisi	6/451
Tiroid fonksiyon testi	2/45
Tiroid hormonları	2/87
Toraks travması	6/499
Tortikollis	2/83
Transient Anormal Miyelopoez	6/496
Travma	3/126
Tremor	2/96
Trombosit	6/429
Tümör nekrozitan faktör	4/252
Ultrasonografi	4/277
Üretra	3/126
Üretral obstrüksiyon	3/126
Üriner sistem enfeksiyonu	6/418
Valproat	6/429
Valproik asit	4/306
Vezikoüreteral reflü	4/277, 6/418

Voiding sistoüretrografi	4/277
Vücut kitle indeksi	4/240
Vücut sıcaklığı	2/63
Waardenburg sendromu	3/217
Wilson Hastalığı	2/96
Yabancı cisim	3/122
Yağda eriyen vitamin eksikliği	6/463
Yağlı karaciğer hastalığı	4/259
Yasa dışı ilaçlar	3/171
Yeme sorunu	2/101
Yenidoğan	1/19, 2/50, 2/6 4/240, 4/271, 4/302
Yoğun bakım	6/447
YYBÜ	4/264
Zehirlenme	4/306
2013 Friedman Kriterleri	3/193
25(OH)D	6/442

## Turkish Journal of Pediatric Disease

VOL: 13 SUBJECT INDEX

2013 Friedman criteria,	3/194
25(OH)D	6/442
AB0 incompatibility	5/331
Abdominal injuries	6/499
Aberrant right subclavian artery	6/492
Acquired aplastic anemia	2/58
Acute liver failure	2/87
Additional anomalies	4/222
Adolescence	1/8, 3/136, 5/371
Afebrile seizure	2/68
Allergic disease	6/425
Alpha-1 antitrypsin	2/73
Alternative medicine	5/342
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	6/475
Anti-bacterial agents	4/263

Anti-nuclear antibody	1/13
Antibiotic	3/203
Antiepileptic drugs	6/429
Asthma	4/234
Atelectasis	5/391
Atypical	5/379
Autism	3/178
Autism spectrum disorder	6/468
Autoimmunity	4/258
Awareness	5/358
Axillary	2/63
Bacterial	3/130
Bacterial tonsillitis	2/108
Bare lymphocyte syndrome	1/40
Behavior	3/203
Bladder stone	1/2
Body Mass Index	4/241

Body temperature measurement	2/63
Booster vaccination	3/159
Bronchial	5/391
Bronchiolitis	4/234
Bronchiolitis obliterans	3/150
Brucellosis	6/435
Cancer	5/400
Captopril	6/475
Caregivers	6/502
Cellulitis	3/130
Central venous catheters	4/263
Cerebral intraventricular hemorrhage	2/46
Cervical cancer	2/78
Chemotherapy	5/400
Chest pain	2/112
Chest X-ray	3/143



	1/2, 1/30, 1/36, 2/58, 2/83, 3/159, 2/73, 3/122, 3/130, 3/136, 3/143, 3/184, 3/194, 3/203, 3/208, 4/228, 4/258, 4/277, 4/306, 4/336, 4/342, 5/349, 5/364, 5/379, 5/395, 5/400, 6/407, 6/425, 6/429, 6/435, 6/442, 6/447, 6/456		
Child			
Chlamydia pneumoniae	6/407	DSM-5	3/178
Chronic kidney disease	3/184	Dysphagia lusoria	6/492
Chronic lung disease	3/150	Dystonia	2/96
Chylothorax	1/36	Early diagnosis	6/468
Class I and II HLA alleles	6/482	ECMO	1/19
Clinical features	5/371	Emergency service	6/414
Clinics	3/178	Epilepsy	4/292
Cognitive delay	6/468	Erythrocyte	6/429
Colitis	1/40	Etiology	2/83
Colonoscopy	5/336	Fanconi aplastic anemia	5/388
Complement	3/208	Fat-soluble vitamin	6/464
Complementary medicine,	5/342	Feeding disorders	2/101
Complication	6/435	Femur fracture	4/302
Compression	5/391	Fentanyl	1/30
Computed tomography	2/68, 4/247	Folliculitis	3/130
Congenital	3/217	Foreign body	3/122
Congenital hypothyroidism	2/46, 3/165, 6/451	Furuncle	3/130
Contusion	6/499	Gastroesophageal reflux	3/150
Cough	6/407	Gastrostomy procedure	6/502
CT	3/143	Genetic	1/26
Cystic fibrosis	4/270, 6/464	Genitourinary anomalies	5/388
Cystolithotomy	1/2	Genotype	2/73
Cytokine	4/253	Gestational Diabetes Mellitus	6/489
Cytomegalovirus	1/40	Gorham-Stout Syndrome	1/36
Deep sedation	1/30	Hearing loss	3/217
Deficiency	6/464	Hemodialysis	4/306
Demographics	3/178	Henoch-Schönlein purpura	3/208
Dental treatment	1/30	Hepatitis B virus	3/159
Dermonecrosis	5/395	Heroin	3/171
Development	1/19	Heterochromia	3/217
Developmental difficulty	1/19	HLA DQ	6/482
Dietary habits	3/184	HLA-DR	6/482
Dietary management	3/184	Hospitalized children	4/283
Disseminated Intravascular Coagulation	5/395	HPV vaccine	2/78
Doppler ultrasonography	5/349	Hydatid cyst	3/143
Drainage	2/51	Hypertension	5/382
Drug overdose	1/8	Hypospadias	4/222
		Hypotonia	4/302
		Idiopathic	5/358
		Ileus	1/40
		Illicit drugs	3/171
		Imatinib mesylate	5/326
		Immune system	4/310
		Immunocompromised	5/364
		Immunoglobulins	4/234
		Impetigo	3/130
		Indirect hyperbilirubinemia	5/331
		Infection	5/364
		Intensive care	6/447
		Interferon Alfa-2b	1/36
		Interleukin-1 $\beta$	4/253
		Interleukin-6	4/253
		Intoxication	4/306
		Iron	3/154
		Juvenile idiopathic arthritis	1/13, 4/253
		Ketamine	1/30
		Ketotifen	6/475
		Kidney stone	4/228
		Language delay	6/468
		Left renal vein	5/349
		Leukocyte	6/429
		Liver	2/73
		Lung	3/143
		Lung	5/364
		Magnetic resonance imaging	2/68, 4/247, 4/292
		Major depressive disorder	5/371
		Malnutrition	6/464
		Marijuana	3/171
		Mediastinal emphysema	2/112
		Menarche	5/358
		Metabolic disease	2/116
		Methicillin resistance	4/263
		Microbiota	4/310
		Mini	4/228
		Mosaic Down Syndrome	6/496
		MRI	5/364
		Mycoplasma pneumoniae	6/407
		Nasal	3/122
		Nasal discharge	3/122
		Nemaline myopathy	4/302
		Neonatal	1/19, 4/302
		Neonatal abstinence syndrome	3/171
		Neonatal diabetes mellitus	1/26
		Neuroblastoma	3/213
		Newborn	2/51, 2/63, 4/241
		Newborn screening	4/270
		NICU	4/263
		Niemann Pick disease type C	2/116
		Non-alcoholic fatty liver disease	4/258
		Nutcracker syndrome	5/349
		Nutritional assessment	3/184
		Obesity	4/258, 5/358, 5/382
		Optic glioma	5/326
		Oral Glucose Tolerance Test	6/489

Orthopedic symptoms	3/213	Radiotherapy	5/400	Thyroid dysfunction	3/165
Parent	3/203	Rectal measurement	2/63	Thyroid dysgenesis	6/451
Parental age	6/451	Recurrent tonsillopharngitis	2/108	Thyroid function test	2/46
Parents	2/78, 5/353	Refugee	6/414	Thyroid hormones	2/87
Pediatric emergency	2/112, 5/342	Rehabilitation	2/116	Torticollis	2/83
Pediatric hospital	6/414	Remission	6/496	Toxicity	5/400
Pediatric intensive care unit	5/353	Renal damage	6/419	Transient	1/26
Percutaneous nephrolithotomy	4/228	Renal fibrosis	6/475	Transient Abnormal Myelopoiesis	6/496
Permanent	1/26	Renal scintigraphy	6/419	Trauma	3/126
PFAPA syndrome	2/108	Respiratory system illness	5/342	Tremor	2/96
Phenotype	2/73, 4/234	Respiratory tract infection	6/442	Tumor necrosis factor	4/253
Phototherapy requirement	5/331	Rheumatologic disease	1/13	Tympanic	2/63
Pityriasis Rosea	5/379	Risk factors	6/468	Type 1 diabetes mellitus	6/482
Plasmapheresis	6/447	Sandifer syndrome	2/83	Ultrasonography	4/277
Platelet	6/429	Scoliosis	3/136	Undescended testes	4/222
Pneumomediastinum	2/112	Sedation	5/336	Unresponsiveness	3/159
Pneumonia	6/407	Sensorineural	3/217	Urethra	3/126
Pneumothorax	2/51	SERPINA mutation	2/73	Urethral obstruction	3/126
Positron emission tomography	4/292	Severe combined immunodeficiency	1/40	Urinary microalbumin/creatinine	5/382
Prebiotic	4/310	Skin diseases	3/130	Urinary Na/K	5/382
Precocious puberty	5/358	Smoking	5/353	Urinary Tract Infection	4/277, 6/419, 6/456
Pregnancy	3/171, 4/241	Spider bite	5/400	Valproate	6/429
Pregnancy complications	6/489	Spinal curvature	3/136	Valproic acid	4/306
Premature	2/63, 3/165	Standard urotherapy	6/456	Very low birth weight	2/46, 3/165, 4/263
Prevalance	2/51	Stem cell transplantation	2/58	Vesicoureteral reflux	4/277, 6/419
Probiotic	4/310	Stigma	2/101	Vitamin A	3/154
Proctocolitis	3/217	Stroke	4/247	Vitamin D	6/442
Prognosis	2/87, 6/456	Suicide attempt	1/8	Voiding cystourethrography	4/277
Pseudotumor cerebri	3/194	Supraclavicular incision	6/492	Voiding dysfunction	6/456
Psychological status	4/283	Sweat chloride test	4/270	Waardenburg syndrome	3/217
Pulmonary hypertension	5/391	Syria	6/414	Wheezing	4/234
Purulent	3/122	Systematic review	6/502	Wilson's Disease	2/96
Radiology	2/112	Systemic lupus erythematosus	1/13	Zinc	3/154
		Thoracic injuries	6/499	$\beta$ -thalassemia trait	6/425