

Editörden / Editorial

- Besin Alerjisi

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- Surfactant Treatment in Late Preterm and Term Newborns; Indications and Outcomes
Geç Preterm ve Term Yenidoğanlarda Sürfaktan Tedavisi; Endikasyonlar ve Sonuçlar
- Environmental Exposure Assessment in Premature Thelarche Cases in the Well-Child Outpatient Clinics
Sağlam Çocuk Polikliniğinde Prematür Telarş Olgularında Çevresel Maruziyet Değerlendirilmesi
- Challenges Parents Face While Trying to Coping with Food Allergic Children Who Had Experienced Anaphylaxis
Besin İlişkili Anafilaksi Yaşamış Çocuklarla Başa Çıkmada Ebeveynlerin Karşılaştığı Sorunlar
- Yatarak Tedavi Gerektiren Akut İshalli Çocukların Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi
An Evaluation in Terms of Rotavirus and Enteric Adenovirus Infection in Children With Acute Diarrhea Requiring in Patient Treatment
- Çocukluk Çağı Sistemik Lupus Eritematozusunda Başlangıç Bulguları ve Tedavi: Tek Merkez Deneyimi
Clinical Presentation and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in Childhood: Single Center Experience
- Metformin Intoxications Requiring Admission to the Pediatric Intensive Care Unit
Çocuk Yoğun Bakım Yatışı Gerektiren Metformin Zehirlenmeleri
- Can Thiol/Disulphide Homeostasis Help in The Differential Diagnosis of Appendicitis in Children?
Tiyol / Disülfid Dengesinin Değerlendirilmesi Çocuklarda Apandisitini Ayırıcı Tanısında Yardımcı Olabilir mi?
- Evaluation of Nutritional Anemia in Middle Eastern Migrant and Refugee Children
Ortadoğulu Göçmen ve Mülteci Çocuklarda Aneminin Değerlendirilmesi
- Annelerin Bebeklik Döneminde Gelişime İlişkin Bilgi ve Kaygı Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Assessment of Mothers' Knowledge and Anxiety Levels About Development At Infancy
- PFAPA Sendromunda Mefv Gen Mutasyonlarının Hastalık Üzerine Etkisi
The Effect of Mefv Gene Mutations in Patients With PFAPA Syndrome
- Üçüncü Basamak Çocuk Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Meningokok, Rotavirüs, Human Papilloma Virüs Aşları ile İlgili Görüşleri, Aşı Reddi ile Karşılaşma Sıklığı ve Sık Karşılaştığı Aşı Reddi Nedenlerinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Opinions of Pediatricists in A Tertiary Healthcare Hospital About Meningococcal, Rotavirus, Human Papilloma Virus Vaccines and Incidence of Encountering Vaccine Refusal and Reasons of Vaccine Refusal
- Factors Affecting the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux in Pediatric Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Fluoroscopy
Üst Gastrointestinal Sistem Floreskopi Yapılan Pediyatrik Hastalarda Gastroözofageal Reflü Tanısını Etkileyen Faktörler

Derleme / Review

- Yenidoğan ve Gebelerde Yeni Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid 19)
Novel Coronavirus Disease 2019 (Covid 2019) in Pregnant Women and Neonates



Türkiye Çocuk Hast Derg
Turkish J Pediatr Dis

ISSN 1307-4490
E-ISSN 2148-3566



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 14 • Sayı/Number 3 • Mayıs/May 2020

- Surfactant Treatment in Late Preterm and Term Newborns; Indications and Outcomes
İsmail Kürşad GÖKÇE, Evrim ALYAMAÇ DIZDAR, Sadık YURTTUTAN, Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ, Fatma Nur SARI
- Environmental Exposure Assessment in Premature Thelarche Cases in the Well-Child Outpatient Clinics
Nazmi Mutlu KARAKAS, Beril OZDEMİR, Ozlem AKBULUT
- Challenges Parents Face While Trying to Coping with Food Allergic Children Who Had Experienced Anaphylaxis
Müge TOYRAN, Emine VEZİR, Özlem KESKİN, Fazıl ORHAN, Sevgi BILGIÇ ELTAN, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Hakan GÜVENİR1 Can Naci KOCABAŞ
- Yatarak Tedavi Gerektiren Akut İshalli Çocukların Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi
Derya BAYIRLI TURAN, Fatih KARAASLAN, Tuba KURUOĞLU, Kıvanç ŞEREFHANOĞLU
- Çocukluk Çağı Sistemik Lupus Eritematozusunda Başlangıç Bulguları ve Tedavi: Tek Merkez Deneyimi
Semih SANDAL, Banu ÇELİKEL ACAR
- Metformin Intoxications Requiring Admission to the Pediatric Intensive Care Unit
Selman KESİCİ, Benan BAYRAKCI
- Can Thiol/Disulphide Homeostasis Help in The Differential Diagnosis of Appendicitis in Children?
Sabri DEMİR, Yasemin DERE GÜNAL, İsmail ÖZMEN, Nermin DİNDAR BADEM, Salim NEŞELİOĞLU, Özcan EREL
- Evaluation of Nutritional Anemia in Middle Eastern Migrant and Refugee Children
Dilek ORBATU, Demet ALAYGUT, Zuhul ONDER SIVIS, Ahu PAKDEMİRLİ, Baris MALBORA



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Yayın Organı
Official Journal of Ankara City Hospital, Child Hospital



Editör/Editor	Ersoy CİVELEK		
Bölüm Editörleri Section Editors	Benan BAYRAKÇI, <i>Ankara</i> Umut Selda BAYRAKÇI, <i>Ankara</i> Bahar BİNGÖLLER PEKÇİCİ, <i>Ankara</i> Güzin CİNEL, <i>Ankara</i> Banu ÇELİKEL ACAR, <i>Ankara</i> İ.İlker ÇETİN, <i>Ankara</i> Bahar ÇUHACI ÇAKIR, <i>Ankara</i> Suna EMİR, <i>Ankara</i>	Mehmet KESKİN, <i>Gaziantep</i> Can Naci KOCABAŞ, <i>Muğla</i> Ayşe METİN, <i>Ankara</i> İlyas OKUR, <i>Ankara</i> N. Yaşar ÖZBEK, <i>Ankara</i> Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN, <i>Ankara</i> Sinan SARI, <i>Ankara</i> Emrah ŞENEL, <i>Ankara</i>	Saliha ŞENEL, <i>Ankara</i> Hasan TEZER, <i>Ankara</i> H. Tuğrul TIRYAKI, <i>Ankara</i> Sevim ÜNAL, <i>Çorum</i> Özden Şükran ÜNERİ, <i>Ankara</i> İbrahim YAKUT, <i>Ankara</i>
Danışma Kurulu Advisory Board	Latif ABBASOĞLU, <i>İstanbul</i> Devrim AKINCI, <i>Ankara</i> Murat ALPER, <i>Ankara</i> Semra ATALAY, <i>Ankara</i> Begüm ATASAY, <i>Ankara</i> Sefer AYCAN, <i>Ankara</i> M. Fatih AZİK, <i>Muğla</i> Gülsüm İclal BAYHAN, <i>Ankara</i> Ali BAYKAN, <i>Kayseri</i> Abdullah BEREKET, <i>İstanbul</i> Aysun BİDECİ, <i>Ankara</i> Ayhan BİLGİÇ, <i>Konya</i> Leyla BİLGİN, <i>İstanbul</i> İlknur BOSTANCI, <i>Ankara</i> Sinan CANAN, <i>Ankara</i> Reha CENGİZLİER, <i>İstanbul</i> Serdar CEYLANER, <i>Ankara</i> Peyami CİNAZ, <i>Ankara</i> Nilgün ÇAKAR, <i>Ankara</i> Murat ÇAKIR, <i>Trabzon</i> Ümrhan ÇALIŞKAN, <i>Konya</i> Süleyman ÇELEBİ, <i>İstanbul</i> Alpay ÇELİKER, <i>İstanbul</i> Semra ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Salih ÇETİNKURŞUN, <i>Ankara</i> Mahmut ÇOKER, <i>İzmir</i> Feyza DARENDELİLER, <i>İstanbul</i> Hacı Ahmet DEMİR, <i>Ankara</i> Suzi DEMİRBAĞ, <i>Ankara</i> Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, <i>Ankara</i> Ener Çağrı DİNLEYİCİ, <i>Ankara</i>	Figen DOĞU, <i>Ankara</i> Ömer ERDEVE, <i>Ankara</i> Pelin ERTAN, <i>Manisa</i> İlgi ERTEM, <i>Ankara</i> Mehmet ERTEM, <i>Ankara</i> Fatih Süheyl EZGÜ, <i>Ankara</i> Fulya GÜLERMAN, <i>Kırıkkale</i> Mehmet GÜNDÜZ, <i>Ankara</i> Koray HARMANCI, <i>Eskişehir</i> Ateş KARA, <i>Ankara</i> Candemir KARACAN, <i>Ankara</i> Cüneyt KARAGÖL, <i>Ankara</i> Tevfik KARAGÖZ, <i>Ankara</i> Esra KARAKUŞ, <i>Ankara</i> İbrahim KARAMAN, <i>Ankara</i> Cüneyt KARNAK, <i>Ankara</i> Murat KIZILGÜN, <i>Ankara</i> Abdullah KOCABAŞ, <i>Antalya</i> Ülker KOÇAK, <i>Ankara</i> Chester J. KOH, <i>Texas</i> M. Hakan KORKMAZ, <i>Ankara</i> Gülşen KÖSE, <i>İstanbul</i> Serdar KULA, <i>Ankara</i> Zarife KULOĞLU, <i>Ankara</i> Selim KURTOĞLU, <i>Kayseri</i> Tezer KUTLUK, <i>Ankara</i> Prasad MATHEW, <i>New Mexico</i> Engin MELEK, <i>Adana</i> Levent MİDYAT, <i>Boston</i> Nurullah OKUMUŞ, <i>Ankara</i> Haşim OLGUN, <i>Muğla</i>	Akgün ORAL, <i>İzmir</i> Fahri OVALI, <i>İstanbul</i> Gönül ÖCAL, <i>Ankara</i> Utku Arman ÖRÜN, <i>Ankara</i> Ali ÖZDEK, <i>Ankara</i> Behzat ÖZKAN, <i>İzmir</i> Elif OZMERT, <i>Ankara</i> Şinasi ÖZSOYLU, <i>Ankara</i> Nergis SALMAN, <i>Ankara</i> S.Ümit SARICI, <i>Ankara</i> Ayşe SERDAROĞLU, <i>Ankara</i> Tülin R. ŞAYLI, <i>Ankara</i> Ayşe TANA ASLAN, <i>Ankara</i> Burak TANDER, <i>Samsun</i> Can TANELİ, <i>Manisa</i> M. Aysin TAŞAR, <i>Ankara</i> Cüneyt TAYMAN, <i>Ankara</i> Ayça TÖREL ERGÜL, <i>Kırıkkale</i> Ceyda TUNA KIRSACLIOĞLU, <i>Ankara</i> Engin TUTAR, <i>İstanbul</i> Münevver TÜRKMEN, <i>Aydın</i> Canan TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Zafer TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Tayfun UÇAR, <i>Ankara</i> F. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Sadi VİDİNLİSAN, <i>Ankara</i> Aydın YAĞMURLU, <i>Ankara</i> Ahmet Yağmur BAŞ, <i>Ankara</i> H. Neşe YARALI, <i>Ankara</i> Gonca YILMAZ, <i>Karabük</i> Hasan YÜKSEL, <i>Manisa</i> Murat YURDAKÖK, <i>Ankara</i>
Biyoistatistik Danışmanları Consultant in Biostatistics	Ersoy CİVELEK	Yavuz SANISOĞLU	
İngilizce Danışmanı English Consultant	Zeynep GÖKER	Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	
Yayın Sekreterliği/Secretary	Emel KAYMAZ	(tchdergisi@gmail.com)	

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease



Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Adına Sahibi Ankara City Hospital Child Hospital	Emrah ŞENEL Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yazı İşleri Müdürü/Manager	M. Akif AYDIN Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yönetim Yeri/Head Office	Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye Tel: +90 (312)552 60 00 Dahili: 401506
Editör/Editor	Ersoy ÇİVELEK Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye, Türkiye
Baskı/Place of Printing	Üçüncü Kitap © bir Remres Araştırma Reklamcılık Danışmanlık Yazılım Tic. Ltd. Şti. markasıdır. Kavaklıdere Mah. Güfte Cad. No:12/4 Kızılay, Çankaya, Ankara, Türkiye Tel: +90 (312) 419 01 53
Yayın Türü/Publication Type	Yaygın süreli/Common periodical Yılda altı kez yayımlanır: Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım Published four issues per year: January, March, May, July, September, November
Yayın Aralığı /Publication periodical	2 Aylık / 2 Monthly
Yayın Dili/Publication language	Türkçe /İngilizce
Dergimiz asitsiz kağıda basılmaktadır This journal printed on acid-free paper	Basım Tarihi/Printing Date: 29.05.2020
Kapak Resmi/Cover Picture	Zehra KAYMAZ (10 yaş / years)



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



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

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

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.
National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.
The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).
The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

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

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

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

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



AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nin açık erişimli bilimsel yayınıdır. Dergi bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayınlanır. Dergi iki ayda bir yayınlanmaktadır (Ocak Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım)

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nin yayın dili İngilizcedir. Ancak dergi değerlendirme için Türkçe ve İngilizce yazılar da kabul edilmektedir. Ancak Türkçe yazılmış makalelerin yazarlarının yazının kabul edilemesi durumunda yayınlanmak üzere dergiye yazının İngilizce versiyonunu yüklemeleri gerekmektedir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde orijinal makale, derleme, olgu sunumu, editöryal, çalışma yöntemi, kısa rapor, kitap incelemeleri, biyografiler ve editöre mektup yayınlanmaktadır. Ayrıca pedatrik cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, genetik, çocuk ve ergen psikiyatrisi ve hemşirelik konularında makaleler yayınlanabilir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen yazılar çift kör hakemlik sürecinden geçecektir. Her bir yazı tarafsız bir değerlendirme süreci sağlamak için alanda uzman en az iki harici, bağımsız hakem tarafından incelenecektir. Baş editör, tüm başvurular için karar alma sürecindeki nihai otoritedir.

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

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

Abonelik İşlemleri

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

Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

Yazarlar Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne bir yazı gönderirken, yazıların telif haklarını Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne devretmiş olmayı kabul ederler. Yayınlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten yazı geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Türk Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne ait Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formları (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresinden indirilebilir). Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayınlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir.

The Turkish Journal of Pediatric Disease is an open access and a scientific publication journal that is published from the Ankara City Hospital, Children's Hospital. The journal is published in accordance with independent, unbiased, and double-blind peer review principles. The journal is published bimonthly (January, March, May, July, September, November)

The publication language of Turkish Journal of Pediatric Disease is English. However, the journal welcomes manuscripts both in Turkish and English for the evaluation. The authors of articles who had manuscript in Turkish are required to provide an English version of their accepted article before the publication.

In the Turkish Journal of Pediatric Disease original articles, reviews, case reports, editorials, short reports, book reviews, biographies and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of pediatric surgery, dentistry, public health, genetics, psychiatrics and nursery could be published.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Pediatric Disease will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in the field, in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

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

Journal is published on acid free paper.

Subscription

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

Scientific and ethical responsibility

When submitting a manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. The Turkish Journal of Pediatric Disease requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd>). When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nin açık erişimli bilimsel yayındır. Dergi bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayınlanır. Dergi iki ayda bir yayınlanmaktadır (Ocak Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım).

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nin yayın dili İngilizcedir. Ancak dergi değerlendirme için Türkçe ve İngilizce yazılar da kabul edilmektedir. Ancak Türkçe yazılmış makalelerin yazarlarının yazının kabul edilmesi durumunda yayınlanmak üzere dergiye yazının İngilizce versiyonunu yüklemeleri gerekmektedir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde orijinal makale, derleme, olgu sunumu, editöryal, çalışma yöntemi, kısa rapor, kitap incelemeleri, biyografiler ve editöre mektup yayınlanmaktadır. Ayrıca pedatrik cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, genetik, çocuk ve ergen psikiyatrisi ve hemşirelik konularında makaleler yayınlanabilir.

Derginin yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (WAME)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (COPE)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (CSE)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (EASE) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (NISO) (NISO)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice)) uygundur.

Yazıların yayına kabulü için en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyelidir. Değerlendirme için gönderilen yazılar daha önce elektronik veya basılı bir ortamda yayınlanmamış olmalıdır. Dergi, değerlendirilmek üzere başka bir dergiye gönderilen ve reddedilen yazılar hakkında bilgilendirilmelidir. Önceki inceleme raporlarının sunulması değerlendirme sürecini hızlandıracaktır. Kongre ve toplantılarda sunulan yazılarda yazının sunulduğu toplantının kongrenin adı, tarihi ve yeri de dahil olmak üzere ayrıntılı bilgi ile birlikte sunulmalıdır.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen yazılar çift kör hakemlik sürecinden geçecektir. Her bir yazı tarafsız bir değerlendirme süreci sağlamak için alanda uzman en az iki harici, bağımsız hakem tarafından incelenecektir. Baş editör, tüm başvurular için karar alma sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlardan deneysel, klinik ve ilaç çalışmaları ve bazı vaka raporları için gerekirse, etik kurul raporları veya eşdeğer bir resmi belge istenecektir. İnsanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarla ilgili yazılar için, hasta ve gönüllülerin yazılı bilgilendirilmiş olurlarının alınabileceği prosedürlerin ayrıntılı bir açıklamasının ardından elde edildiğini gösteren bir ifade eklenmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hayvanların acı ve ıstaplarını önlemek için alınan önlemler açıkça belirtilmelidir. Hasta onamı, etik komite adı ve etik komite onay numarası hakkında bilgi de makalenin Materyal-Method bölümünde belirtilmelidir. Hastaların anonimliklerini dikkatlice korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta veya yasal temsilcisi tarafından imzalanmış bültenler eklenmelidir.

Tüm başvurular intihal araştırılması için yazılımsal olarak (iThenticate by CrossCheck) taranır.

İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu COPE yönergelerine uygun olarak hareket eder.

Yazar olarak listelenen her bireyin Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. ICMJE yazarlığın aşağıdaki 4 kritere dayanmasını önerir:

1. Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
2. Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götüreceği şekilde katkı sağlanması

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

4. Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir.

Yazar olarak atanmanın tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmez.

Yazı gönderim aşamasında ilgili yazarların, yazarlık katkı formunun imzalı ve taranmış bir versiyonunu (<https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd> adresinden indirilebilir) Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne göndermesini gerektirir. Yayın kurulu yazarlık şartlarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir. Makalenin gönderilmesi aşamasında bir yazar makalenin gönderilmesi ve gözden geçirilmesi aşamalarında tüm sorumluluğu üstlenmeyi kabul ettiğini bildiren kısa bir açıklama göndermelidir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Yayın Kuruluna bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE yönergeleri kapsamında çözümlenecektir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itiraz durumlarını COPE kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerekliğinde, dergi içinde çözümlenemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir.

Yazarlar Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne bir yazı gönderirken, yazıların telif haklarını Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne devretmiş olmayı kabul ederler. Yayınlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten yazı geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Türk Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne ait Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formları (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresinden indirilebilir). Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayınlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir.

Yazıların sonuçlarının rapor edilemesi sırasında genellikle istatistiksel analizler gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Tıp dergilerine katkıda bulunanlar için istatistiksel yönergeler. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi, Materyal ve Metot bölümünde ayrı bir alt başlık ile açıklanmalı ve bu süreçte kullanılan istatistiksel yazılımlar mutlaka belirtilmelidir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Yazılar, Tıbbi Çalışmalarda Bilimsel Çalışmanın Yürütülmesi, Raporlanması, Düzenlenmesi ve Yayınlanması için Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)) Önerileri'ne uygun olarak hazırlanmalıdır (Aralık 2019'da güncellenmiştir - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations>). Bu liste aşağıda görülebilir.

CONSORT	Randomize kontrollü çalışma
STROBE	Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar
STARD	Tanı yöntemleri
PRISMA	Sistemik derleme ve metaanaliz
ARRIVE	Deneyel hayvan çalışmaları
TREND	Randomize olmayan tutum ve davranış çalışmaları

Yazılar yalnızca derginin çevrimiçi (online) makale gönderme ve değerlendirme sistemi aracılığıyla gönderilebilir.

www.dergipark.org.tr/en/journal/2846/submission/step/manuscript/new. Başka herhangi bir araç aracılığıyla gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Dergiye gönderilen yazılar öncelikle sekreterlik tarafından yazının derginin kurallarına uygun olarak hazırlanıp hazırlanmadığı yönünden teknik bir değerlendirme sürecinden geçecektir.

Derginin yazım kurallarına uymayan yazılar, düzeltme talepleriyle birlikte gönderen yazara iade edilecektir.

Yazarların yazıları hazırlarken ve sisteme yüklerken aşağıdaki konulara dikkat etmesi gerekmektedir:

Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formunun Kabulü ve ICMJE tarafından önerilen Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu ilk başvuru sırasında (katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) sisteme yüklenmelidir. Bu formları www.dergipark.org.tr/tr/pub/tchd adresinden indirebilirsiniz.

Kapak Sayfasının Hazırlanması:

Kapak sayfası tüm yazılarla birlikte gönderilmeli ve bu sayfa şunları içermelidir:

Yazının kapak sayfasında yazının İngilizce başlığı bulunmalıdır. Kapak sayfası yazarların adlarını, akademik ünvanlarının, ORCID numaralarını, kurumsal/mesleki bağlantılarını, yazının kısa başlığını (en fazla 50 karakter), kısaltmalarını, finansal açıklama bildirimini ve çıkar çatışması bildirimini içermelidir. Yazı Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse yazılar için Türkçe bir başlık da gereklidir. Bir yazı birden fazla kurumdan yazar içeriyorsa, her yazarın adını, ayrı olarak listelenen kurumlarına karşılık gelen bir üst simge numarası izlemelidir. Tüm yazarlar için isim soy isim, e-posta adresi, telefon ve faks numaraları dahilli iletişim bilgileri verilmelidir. Ayrıca yazı ile ilgili olarak iletişim kurulacak sorumlu sorumlu yazarın kim olduğu belirtilmelidir.

Önemli Uyarı: Kapak sayfası ayrı bir belge olarak yüklenmelidir.

Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı e 300 kelime ile sınırlı olmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Derlemeler 8000 kelime ve 60 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Anahtar kelimeler:

Özetin sonunda konu indeksleme için her gönderime en az üç en fazla altı anahtar kelime eklenmelidir. Anahtar kelimeler kısaltma olmadan tam olarak listelenmelidir. Anahtar kelimeler “National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)” veritabanından seçilmelidir. Yazı Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

YAZI TÜRLERİ

Orijinal Araştırma Makalesi

Kelime sayısı: En çok 3500 kelime (Başlık, özet, anahtar kelimeler, kaynaklar, tablo ve figür yazıları hariç).

Ana metnin içereceği bölümler: Giriş, Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma

Başlık: En çok 20 kelime

Yapısal özet: En çok 250 kelime. Bölümler: Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuçlar ve Tartışma

Anahtar kelimeler: En az 3 en fazla altı kelime, alfabetik olarak sıralanmıştır.

Şekiller ve tablolar: Sayı sınırı yok ancak tam olarak gerekçelendirilmeli ve açıklayıcı olmalıdır.

Kaynaklar: En çok 40.

Orijinal makaleler; İngilizce başlık, İngilizce yapılandırılmış özet (yapılandırılmış, İngilizce anahtar kelimeler. Yazı Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe başlık, Türkçe yapılandırılmış özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuç ve Tartışma olarak yapılandırılmıştır) ve Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

Çoğu okuyucu ilk olarak başlık ve özeti okuduğu için bu bölümler kritik öneme sahiptir. Ayrıca, çeşitli elektronik veritabanları yazıların sadece özetlerini indeksledikleri için özetle önemli bulgular sunulmalıdır.

Makalenin diğer bölümleri Giriş, Gereç ve Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma, Teşekkür (gerekirse) ve Kaynaklar’dan oluşmalıdır. Makalelerin tüm bölümleri yeni bir sayfada başlamalıdır.

Derleme:

Kelime sayısı: En fazla 5000

Özet: En fazla 500 kelime

Anahtar kelimeler: En az üç en fazla altı kelime, alfabetik olarak sıralanmıştır.

Şekiller ve tablolar: Sayı sınırı yok ancak tam olarak gerekçelendirilmeli ve açıklayıcı olmalıdır.

Kaynaklar: 80’e kadar

Derleme makaleleri, tıptaki belirli konuların kapsamlı olarak gözden geçirildiği, konunun tarihsel gelişimini, mevcut bilinenleri, araştırma ihtiyacı olan alanları içeren yazılardır. Konu hakkında orijinal araştırmaları yazarlar tarafından yazılmalıdır. Tüm derleme yazıları kabulden önce diğer yazılara eşdeğer değerlendirme süreçlerine tabi tutulacaktır.

Derleme makaleleri şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Derleme Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

Olgu Sunumu:

Kelime Sayısı: En fazla 2000 kelime

Özet: En fazla 200 kelime

Anahtar Kelime: En az üç en fazla altı kelime

Tablo ve Şekil: Toplamda en fazla beş ile sınırlandırılmıştır.

Kaynaklar: En fazla 15

Dergiye sınırlı sayıda olgu sunumu kabul edilmektedir. Olgu sunumlarının tanı ve tedavide zorluk oluşturan, nadir, literatürde yer almayan yeni tedaviler sunan ilginç ve eğitici olguların seçilmesine dikkat edilmektedir. Olgu sunumu giriş, olgu sunumu ve tartışma içermelidir.

Olgu sunumları şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

Editöre mektup:

Kelime sayısı: En fazla 1500 kelime

Şekil ve tablolar: En fazla 3

Kaynaklar: En fazla 15

Editöre mektup daha önce yayınlanmış bir makalenin önemli bölümlerini, gözden kaçan yönlerini veya eksik bölümlerini tartışır. Dergi kapsamında okurların dikkatini çekebilecek konularda, özellikle eğitici vakalarda yer alan yazılarda editöre mektup şeklinde de gönderilebilir. Okuyucular ayrıca yayınlanan yazılar hakkındaki yorumlarını editöre mektup şeklinde sunabilirler. Bir özet ve Anahtar Kelimeler dahil edilmemelidir. Tablo, şekil, görüntü içerebilir. Metin alt başlıklar içermemelidir. Yorum yapılan makaleye bu yazının içinde uygun şekilde atıfta bulunulmalıdır.

Editöre mektuplar; İngilizce başlık. Türkiye'de bulunan bir merkez tarafından gönderilmiş editör mektubu için Türkçe bir başlık da gerekmektedir.

Çalışma Metodları:

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi araştırmanın şeffaflığını artırmak ve devam etmekte olan araştırmalar hakkında ilgili kişileri bilgilendirmek için çalışma metodları yayınlamaktadır. Çalışma metodlarının yayın kararı editör tarafından verilmektedir. Pilot çalışmaların veya fizibilite çalışmalarının metodları genellikle yayınlanmamaktadır.

Çalışma metodları yazıları, çalışmanın hipotezi, gerekçesi ve metodolojisi hakkında ayrıntılı bir açıklama sunan SPIRIT yönergelerine uymalıdır. Tüm çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olmalıdır. Klinik araştırmalar için tüm protokoller, araştırma kayıt numarasını ve kayıt tarihi verilmelidir.

Tablolar

Tablolar, referans listeden sonra ana belgeye dahil edilmelidir ana metin içine yerleştirilmemelidir. Ana metinde atıfta bulundukları sırayla numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerine açıklayıcı bir başlık konulmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar ana metinde tanımlansalar bile tabloların altında dipnotlarla tanımlanmalıdır. Tablolarda sunulan veriler, ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı, ancak ana metni desteklemelidir. Kısaltmalar için aşağıdaki semboller sırayla kullanılmalıdır: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, †→, ††.

Şekiller ve şekil alt yazıları

Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, gönderim sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (TIFF veya JPEG formatında) olarak gönderilmelidir. Dosyalar bir Word belgesine veya ana metne yerleştirilmemelidir. Şekil alt birimleri olduğunda, alt birimler tek bir görüntü oluşturacak şekilde birleştirilmemelidir, her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı yüklenmelidir. Resimlerin üzerine etiketleme (örneğin a,d,c,d gibi) yapılmamalıdır. Şekil alt yazılarını desteklemek için görüntülerde kalın ve ince oklar, ok uçları, yıldızlar, yıldız işaretleri ve benzeri işaretler kullanılabilir. Görüntülerde bir bireyi veya kurumu gösterebilecek her türlü bilgi kör edilmelidir. Gönderilen her bir şeklin çözünürlüğü en az 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecinde gecikmeleri önlemek için, gönderilen tüm şekiller net ve büyük boyutlu olmalıdır (en küçük boyutlar: 100 × 100 mm). Şekil açıklamaları ana metnin sonunda metindeki sıraya göre ayrı ayrı listelenmelidir.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar ve akronimler, hem özet hem de ana metinde ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımın ardından parantez içinde verilmelidir.

Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi ve şehri ve şirketin ülkesini (ABD'de ise eyalet dahil) içeren ürün bilgileri, parantez içinde aşağıdaki biçimde sağlanmalıdır: The skin prick tests were performed using a multi-prick test device (Quantitest, Panatrex Inc, Placentia, California, USA)

Tüm referanslar, tablolar ve şekiller ana metin içinde belirtilmeli ve ana metin içinde belirttikleri sırayla numaralandırılmalıdır. Orijinal makalelerin kısıtlılıkları tartışma bölümü içinde sonuç paragrafından önce belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

Yayınlar atfı yapılırken, en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yazarlar on yıldan eski referansları kullanmaktan kaçınmalıdır. Yazılarda 10 yıldan eski tarihli referans sayısının toplam referans sayısının %20'sini geçmemesine dikkat edilmelidir. Elektronik olarak yayınlanmış ancak cilt ve sayfa numarası verilmemiş yazılar atfedilirken DOI numarası verilmelidir. Yazarlar kaynakların doğruluğundan sorumludur. Referans numaraları metindeki cümlelerin sonunda metinde kullanıldıkları sıra ile numaralandırılmalıdır. Dergi adları "Index

Medicus" veya "ULAKBIM/Turkish Medical Index" de listlendiği gibi kısaltılmalıdır. Mümkün olduğunca yerel referanslar kullanılmalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklere uygun olarak yazılmalıdır.

Kaynak dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi) kullanılmalıdır. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

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

Kaynak dergi eki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun

kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt

(Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası.

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

Kaynak kitap ise;

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

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

Kaynak kitaptan bölüm ise;

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

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

Kaynak toplantıda sunulan bildiri ise;

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

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

Kaynak elektronik dergi ise;

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

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

Kaynak web sitesi ise:

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

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

Kaynak tez ise:

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

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

Düzeltilme istenmesi aşaması:

Bir makalenin hakemler tarafından istenen değişiklikler yapılmış kopyası gönderilirken yazar, hakemler tarafından istenen her açıklama/düzeltilmeye cevap vermekle yükümlüdür. Yazarlar hakemlerin düzeltme/açıklama isteklerini her isteğin ardından olacak şekilde madde madde açıklamalı, düzeltilmiş kopyaya yazılacak metin bu açıklamanın altına eklemelidir. Düzeltilme yapılmış kopya dergiye ayrı bir kopya olarak yüklenmelidir. Düzeltilmiş yazılar düzeltme isteğinin gönderilmesinden itibaren 30 gün içinde gönderilmelidir. Yazının düzeltilmiş kopyasistenilen sürede gönderilmezse yazı sistemden otomatik olarak düşürülecektir ve tekrar başvuru yapılması gerekecektir. Eğer yazarlar ek zaman talep ediyorlarsa bu taleplerini ilk 30 günlük süre sona ermeden önce dergiye iletmelidir.

Kabul edilen yazılar dilbilgisi ve noktalama işaretleri yönünden kontrol edilir. Kabul süreci ve düzenleme işlemleri tamamlandıktan sonra yazı dergi web sayfasında cilt ve sayfa numarası verilmeden DOI verilerek yayınlanır.

Yazar Listesi/Sırası Değişimi

Yazı gönderildikten sonra yazar listesinin/sırasının değiştirilmesi (yazar adlarının silinmesi veya yeni yazar adı eklenmesi gibi) talepleri yayın kurulunun onayına tabidir. Bu talep yazar değişiklik formunun doldurulup dergiye yüklenmesi ile talep edilebilir. Bu form aşağıdakileri içerecek şekilde doldurulmalıdır: Talebin gerekçesi, yani yazar listesi, tüm yazarlar tarafından (yeni ve eski) imzalanan yeni bir telif hakkı transfer formu, yeni yazar tarafından imzalanmış çıkar çatışması formu.

Yazının Geri Çekilmesi Talebi

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi yüksek kaliteli yazılar yayınlamayı ve yayın etiğini korumayı taahhüt etmektedir. Yazarlardan, yayın etiğinde ve yazıların kalitesinde tavsiye edilen kurallara uymaları beklenmektedir.

Yazının geri çekilme talebi olağanüstü durumlarda talep edilmelidir. Bir yazının geri çekilmesi için yazarların dergiye geri çekme nedenlerini belirten ve tüm yazarlar tarafından imzalanan bir "Makale geri çekme Formu" yüklemeleri gerekmektedir. Bu form derginin web sayfasından indirilebilir. Yazarlar dergiden bu konuda olumlu bir cevap alana kadar makalelerinin geri çekilme işleminin tamamlanmadığını bilmelidir.

Bir makalenin inceleme süreci altı aydan uzun bir zaman almış ve yazarlara karar bildirilmemişse yazının geri çekilme talebi olumlu karşılanır.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The Turkish Journal of Pediatric Disease is an open access and a scientific publication journal that is published from the Ankara City Hospital, Children's Hospital. The journal is published in accordance with independent, unbiased, and double-blind peer review principles. The journal is published bimonthly (January, March, May, July, September, November)

The publication language of Turkish Journal of Pediatric Disease is English. However, the journal welcomes manuscripts both in Turkish and English for the evaluation. The authors of articles who had manuscript in Turkish are required to provide an English version of their accepted article before the publication.

In the Turkish Journal of Pediatric Disease original articles, reviews, case reports, editorials, short reports, book reviews, biographies and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of pediatric surgery, dentistry, public health, genetics, psychiatrics and nursery could be published.

The editorial and the publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (WAME), the Committee on Publication Ethics (COPE), the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the Council of Science Editors (CSE), the European Association of Science Editors (EASE) and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The originality, high scientific quality, and the citation potential are the most important criterias for a manuscript to be accepted for the publication. Manuscripts submitted for the evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed if manuscript have been submitted to another journal for the evaluation and have been rejected for the publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with a detailed information of the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Pediatric Disease will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in the field, in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor

in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of the research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for the experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts that are concerning experimental researchs on humans, a statement should be informed included that shows a written informed consent of the patients and the volunteers who were given a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information of the patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity carefully. For the photographs that may reveal the identities of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with the COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship should be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable of all aspects of the work in

ensuring that questions related to the accuracy or the integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all of the four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all of the four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

The Turkish Journal of Pediatric Disease requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without a further review. As a part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all of the responsibility for the authorship during the submission and review stages of the manuscript.

The Turkish Journal of Pediatric Disease requires and encourages the authors and the individuals who involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all of the appeals and complaints.

When submitting a manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. The Turkish Journal of Pediatric Disease requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd>). When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statistical analysis to support the conclusions are usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with the international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information about the statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified certainly.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the Turkish Journal of Pediatric Disease reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with the ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication

of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations>).

CONSORT	Randomised controlled trials
STROBE	Observational epidemiological research
STARD	Diagnostic accuracy
PRISMA	Systematic reviews and meta-analysis
ARRIVE	Experimental animal studies
TREND	Non-randomized public behavior

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at www.dergipark.org.tr/en/journal/2846/submission/step/manuscript/new. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will go firstly through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions not conforming to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with the technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all of the contributing authors) during the initial submission. These forms are available for downloading at www.dergipark.org.tr/en/pub/tchd

Preparation of the Manuscript Title page:

Title page should be submitted for all of the submissions and this page should include:

Title page of the manuscript should include the English title of the article. The title page should include the authors' names, degrees, ORCID number and the institutional/professional affiliations, a short title (max 50 character), abbreviations, financial disclosure statement, and the conflict of interest statement. For manuscripts sent by the authors in Turkey, a title in Turkish is also required. If a manuscript includes authors from more than one institution, each author's name should be followed by a superscript number that corresponds to this/her institution, which is listed separately. Please provide a contact information for the corresponding author, including name, e-mail address, and telephone and fax numbers.

Important Notice: The title page should be submitted separately.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). For manuscripts sent by the authors in Turkey, key words in Turkish are also required.

MANUSCRIPT TYPES

Original Articles:

Word count: up to 3,500 (Introduction, Methods, Results, Discussion)

Title: maximum of 20 words

Structured abstract: up to 250 (Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion)

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: are not limited, but must be justified thoroughly

References: up to 40

Original articles should include; English title, English structured abstract (structured as, English key words. For manuscripts sent by the authors in Turkey, a Turkish title, Turkish structured abstract (structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion) and

Turkish key words are also required.

For most readers, reading the abstract first, is critically important. Moreover, various electronic databases integrate only abstracts into their index, so important findings should be presented in the abstract.

The other sections of the manuscript should include Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement (if required) and References. All sections of the manuscripts should start on a new page.

Review Articles:

Word count: up to 5000

Abstract: up to 500 (Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion)

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: are not limited, but must be justified thoroughly

References: up to 80

Review articles are comprehensive analyses of the specific topics in medicine, which are written upon the invitation due to extensive experience and publications of authors on the review subjects. All invited review articles will also undergo peer review prior to the acceptance.

Review articles should include; English title, English abstract and English key words. For manuscripts sent by authors in Turkey, a Turkish title, Turkish structured and Turkish key words also required.

Case Reports:

Word count: up to 2000

Abstract: up to 200

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: total 5

References: up to 15

There is a limited space for the case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in the diagnosis and the treatment, those offering new therapies or revealing knowledge that are not included in the literature, and interesting and educative case reports are being/ will be accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation and Discussion.

Case reports should include; English title, English abstract and English key words. For manuscripts sent by authors in Turkey, a Turkish title, Turkish abstract and Turkish key words also required.

Letters to the Editor:

Word count: up to 1500

Figures and tables: total 3

References: up to 15

This type of manuscript discusses about the important parts, overlooked aspects, or lacking parts of the previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a Letter to the Editor. Readers can also present their comments on published manuscripts in the form of a Letter to the Editor. An abstract and Keywords should not be included. Tables, Figures, Images, and other media can be included. The text should not include subheadings. The manuscript that is being commented on, must be properly cited in this manuscript.

Letters to the Editor should include; English title. For the letter to the editor sent by authors in Turkey, a Turkish title also required.

Study Protocols:

The Turkish Journal of Pediatric Disease welcomes study protocols to improve the transparency of research and inform the scholarly

community about the trials that are being underway. Publication decision of study protocols will be by editorial decision. Study protocols for the pilot or feasibility studies are not generally taken into consideration.

Study protocol articles should follow the SPIRIT guidelines that provides a detailed account of the hypothesis, rationale, and methodology of the study. All study protocols must provide an Ethics Committee Approval. All protocols for the clinical trials require a trial registration number and the date of registration.

Tables

Tables should be included in the main document, presenting after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred in the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by the footnotes (even if they were defined within the main text). Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text. The following symbols should be used for abbreviations in sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or in the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures should also be blind. Any information within the images that may indicate an individual or an institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses as in the following format: The skin prick tests were performed using a multi-prick test device (Quantitest, Panatrex Inc, Placentia, California, USA).

All references, tables, and figures should be referred in the main text, and they should be numbered consecutively in the order that they are referred in the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

REFERENCES

While citing publications, the preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors should avoid using references that are older than ten years. The limit for the old reference usage is 20% in the journal. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference numbers should be indicated at the end of the sentences in the text as superscripts and references should be numbered consecutively in the order that they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBIM/ Turkish Medical Index". References should be typed in consistence with the following examples. Native references should be used as much as possible.

If the reference is a journal;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Year;Volume:First and last page number.

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

If the reference is a journal supplement;

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

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

If the reference is a book;

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

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

If the reference is a book chapter;

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

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

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

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

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

If the reference is an online journal:

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

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

If the reference is a website:

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

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

If the reference is a thesis:

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

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

REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue were raised by the reviewers, and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be cancelled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for the grammar, the punctuation, and the format. Once the publication process of a manuscript is completed, it will be published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before being included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript will be sent to the corresponding author and their publication approval will be requested within 2 days of their receipt of the proof.

CHANGE OF AUTHORSHIP AND WITHDRAWAL REQUEST**Change of Authoship**

Any request to change the author list after submission, such as a change in the order of the authors or the deletion or the addition of author names, is subject to the Editorial Board's approval. To obtain this approval, please find and complete the change of authorship form on the Journal's website and send it to the Journal's office. This form should include the following information: The reason for the change of authorship signatures of all authors (including the new and/or removed author)

Please note, if you are adding or removing author/authors, a new copyright transfer form signed by all authors should also be sent to the editorial office after the Editorial Board approves the change of the authorship.

Withdrawal Policy

Turkish Journal of Pediatric Disease is committed to provide high quality articles and uphold the publication ethics to advance the intellectual agenda of science. We expect our authors to comply mostly with the practice in publication ethics as well as in the quality of their articles.

Withdrawal of a manuscript will be permitted only for the most compelling and unavoidable reasons. For the withdrawal of a manuscript, authors need to submit an "Article withdrawal Form", signed by all of the authors mentioning the reason for withdrawing to the Editorial Office. The form is available at the web page of the journal. Authors must not assume that their manuscript has been withdrawn until they have received appropriate notification to this effect from the editorial office.

In a case where a manuscript has taken more than six months' time for the review process, that this allows the author for withdrawing the manuscript.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

199 Editörden
Editorial
Ersoy CİVELEK

Özgün Araştırmalar / Original Articles

200 **Surfactant Treatment in Late Preterm and Term Newborns; Indications and Outcomes**
Geç Preterm ve Term Yenidoğanlarda Sürfaktan Tedavisi; Endikasyonlar ve Sonuçlar
İsmail Kürşad GÖKÇE, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR, Sadık YURTTUTAN, Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ, Fatma Nur SARI

207 **Environmental Exposure Assessment in Premature Thelarche Cases in the Well-Child Outpatient Clinics**
Sağlam Çocuk Polikliniğinde Prematür Telarş Olgularında Çevresel Maruziyet Değerlendirilmesi
Nazmi Mutlu KARAKAS, Beril OZDEMİR, Ozlem AKBULUT

211 **Challenges Parents Face While Trying to Coping with Food Allergic Children Who Had Experienced Anaphylaxis**
Besin İlişkili Anafilaksi Yaşamış Çocuklarla Başa Çıkmada Ebeveynlerin Karşılaştığı Sorunlar
Müge TOYRAN, Emine VEZİR, Özlem KESKİN, Fazıl ORHAN, Sevgi BİLGİÇ ELTAN, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Hakan GÜVENİR, Can Naci KOCABAŞ

220 **Yatarak Tedavi Gerektiren Akut İshalli Çocukların Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi**
An Evaluation in Terms of Rotavirus and Enteric Adenovirus Infection in Children With Acute Diarrhea Requiring in Patient Treatment
Derya BAYIRLI TURAN, Fatih KARAASLAN, Tuba KURUOĞLU, Kıvanç ŞEREFHANOĞLU

225 **Çocukluk Çağı Sistemik Lupus Eritematosusunda Başlangıç Bulguları ve Tedavi: Tek Merkez Deneyimi**
Clinical Presentation and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in Childhood: Single Center Experience
Semih SANDAL, Banu ÇELİKEL ACAR

231 **Metformin Intoxications Requiring Admission to the Pediatric Intensive Care Unit**
Çocuk Yoğun Bakım Yatışı Gerektiren Metformin Zehirlenmeleri
Selman KESİCİ, Benan BAYRAKCI

236 **Can Thiol/Disulphide Homeostasis Help in The Differential Diagnosis of Appendicitis in Children?**
Tiyol / Disülfid Dengesinin Değerlendirilmesi Çocuklarda Apandisitinin Ayırıcı Tanısında Yardımcı Olabilir mi?
Sabri DEMİR, Yasemin DERE GÜNAL, İsmail ÖZMEN, Nermin DINDAR BADEM, Salim NEŞELİOĞLU, Özcan EREL

- 244 **Evaluation of Nutritional Anemia in Middle Eastern Migrant and Refugee Children**
Ortadoğulu Göçmen ve Mülteci Çocuklarda Aneminin Değerlendirilmesi
Dilek ORBATU, Demet ALAYGUT, Zuhul ONDER SIVIS, Ahu PAKDEMIRLI, Baris MALBORA
- 249 **Annelerin Bebeklik Döneminde Gelişime İlişkin Bilgi ve Kaygı Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
Assessment of Mothers' Knowledge and Anxiety Levels About Developmenta At Infancy
Alev ŞAHİNÖZ, Aynur BÜTÜN AYHAN
- 258 **PFAPA Sendromunda Mefv Gen Mutasyonlarının Hastalık Üzerine Etkisi**
The Effect of Mefv Gene Mutations in Patients With PFAPA Syndrome
Semanur ÖZDEL, Esra BAĞLAN, Mehmet BÜLBÜL
- 264 **Üçüncü Basamak Çocuk Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Meningokok, Rotavirüs, Human Papilloma Virüs Aşılı ile İlgili Görüşleri, Aşı Reddi ile Karşılaşma Sıklığı ve Sık Karşılaştığı Aşı Reddi Nedenlerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Opinions of Pediatricists in A Tertiary Healthcare Hospiatal About Meningococcal, Rotavirus, Human Papilloma Virus Vaccines and Incidence of Encountering Vaccine Refusal and Reasons of Vaccine Refusal
Aslinur ÖZKAYA PARLAKAY, Metin YİĞİT, Belgin GÜLHAN, Tuğba BEDİR DEMİRDAĞ, Saliha KANIK YÜKSEK
- 268 **Factors Affecting the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux in Pediatric Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Fluoroscopy**
Üst Gastrointestinal Sistem Floroskopi Yapılan Pediatrik Hastalarda Gastroözofageal Reflü Tanısını Etkileyen Faktörler
Cigdem UNER, Ayse Secil EKŞIOĞLU

Derleme

Review

- 274 **Yenidoğan ve Gebelerde Yeni Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid 19)**
Novel Coronavirus Disease 2019 (Covid 2019) in Pregnant Women and Neonates
Melis DENİZ, Hasan TEZER, Anıl TAPISIZ

BESİN ALERJİSİ

Ersoy CİVELEK

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



Besin alerjisi özellikle süt çocukluğu olmak üzere çocukluk çağında sık karşılaşılan bir hastalıktır ve sıklığının bazı ülkelerde %10'a kadar ulaştığı bildirilmiştir. Günümüzde besin alerjisinde kür sağlayan bir tedavi şekli yoktur ve tedavideki birincil yaklaşım alerjik olunan besinden uzak durmaktır (1).

Anafilaksi hayatı tehlikesi olan bir klinik tablodur ve çocukluk çağında anafilaksilerin en sık nedeni besin alerjileridir. Anafilaksi geçiren bir çocuk ve onun ailesi bu durumdan etkilenmekte ve hayatlarında önemli değişiklikler yapmaktadırlar (2). Bu değişiklikler hem çocuğu hem de ailenin yaşam kalitesini etkilemektedir (3). Besin alerjisi nedeniyle anafilaksi geçirmiş çocukların ailelerinin başa çıkma becerileri konusunda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır.

Derginin bu sayısında Toyran ve Ark (4) tarafından Türkiye'nin dört farklı alerji kliniğinde yayınlanan yazıda ailelerin başa çıkma becerileri araştırılmıştır. Besin alerjisi nedeniyle anafilaksi geçirmiş 70 çocuğun ailesinin dâhil edildiği bu çalışmada ebeveynlerin %50'sinde aile yaşamıyla ilgili, %51.4'ünde ise ev dışı aktivitelerde sorun olduğunu bildirmişlerdir. Ebeveynlerin %80'i aşırı endişeli, %75.7'si ise çocuklarına karşı aşırı korumacı bulunmuştur. Anne babaların %22'si hayatlarındaki değişiklikler nedeniyle aralarında sorun olduğunu bildirmiştir.

Anafilaksi geçirmiş çocuklar ve ailelerinin yaşam kalitelerinin artırılması ve hastalıkla başa çıkma becerilerinin geliştirilmesi için hem hastalık hakkında bilgilerinin artırılması hem de psikolojik ve sosyal yönden desteklenmesi gerekmektedir. Bu destekler çocukların daha sağlıklı gelişmesini ve ailelerin yaşam kalitelerinin yükselmesini sağlayabilir. Bu amaca ulaşmak için çocuk alerji ve immünoloji uzmanlarının bu konudaki farkındalıklarını artırılması, her muayenede bu konulara ilişkin bilgi alınmasının teşvik edilmesi gerekmektedir. Ayrıca konu ile ilişkili olan diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı, klinik psikolog gibi disiplinlerden yardım istenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: A Review and Update on Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 41-58.
2. Orhan F, Civelek E, Şahiner ÜM, Arga M, Can D, Çalıklar AZ, et al. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16:Supplement:1,1-62.
3. Thörnqvist V, Middelveld R, Wai HM, Ballardini N, Nilsson E, Strömquist J, et al. Health-related quality of life worsens by school age amongst children with food allergy. *Clin Transl Allergy* 2019;9:10.
4. Toyran M, Vezie E, Keskin Ö, Orhan F, Bilgiç Eltan S, Dibek Mısırlıoğlu E ve ark. Challenges Parents Face While Trying to Coping with Food Allergic Children Who Had Experienced Anaphylaxis. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2020;14: 211-9.

Surfactant Treatment in Late Preterm and Term Newborns; Indications and Outcomes

Geç Preterm ve Term Yenidoğanlarda Sürfaktan Tedavisi; Endikasyonlar ve Sonuçlar

İsmail Kürşad GÖKÇE¹, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR¹, Sadık YURTTUTAN¹,
Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ², Fatma Nur SARI¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği Ankara, Türkiye
² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye



ABSTRACT

Objective: Surfactant therapy (ST) has significantly reduced mortality and respiratory morbidities among preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). However, majority of late preterm and term infants with respiratory distress also suffer from non-RDS lung diseases. In some of these diseases, secondary surfactant deficiency may develop and ST can be beneficial. In this study we evaluated the indications and early outcomes of ST in late preterm and term infants.

Material and Methods: We retrospectively evaluated the medical records of 135 late preterm and term infants who underwent ST between January 2009 and December 2012. The clinical characteristics of the patients, their diagnoses, number of surfactant application and time of administration, FiO₂ requirements before and after ST (1st and 6th hours), duration of mechanical ventilation, and mortality rate were evaluated.

Results: Among 135 late preterm and term patients treated with ST, 78 (57.8%) were given ST due to lung disease other than RDS and had longer mechanical ventilator duration. In addition, ≥ 2 doses of surfactant requirement, pulmonary hypertension and mortality rate were found to be higher in these infants. Among patients with RDS, as expected, FiO₂ requirement was found to decrease in the 1st and 6th hours after ST (0.60 to 0.50 & 0.37 and p < 0.001). Sixteen percent of newborns with congenital pneumonia required repeated surfactant doses. The FiO₂ requirement after ST was decreased in 42 patients with congenital pneumonia (0.67 to 0.65 & 0.48 and p < 0.001). Sixteen patients with severe meconium aspiration syndrome (median FiO₂: 0.98) and 25 patients supporting with high frequency oscillatory ventilation (HFOV) support did not benefit from ST (p = 0.71 and p = 0.964).

Conclusion: We observed that ST reduced oxygen requirement in the late preterm and term infants with RDS and congenital pneumonia. However, we found that ST was not beneficial in the infants who applied HFOV due to severe respiratory insufficiency. We think that prospective studies involving a larger number of patients are needed to determine treatment options in these patient groups.

Key Words: Meconium aspiration syndrome, Newborn, Pneumonia

ÖZ

Amaç: Sürfaktan tedavisi (ST) respiratuvar distres sendromlu (RDS) pretermelerde mortalite ve solunumsal morbiditeleri önemli oranda azaltmıştır. Bununla birlikte solunum sıkıntısı olan geç preterm ve term bebeklerin çoğunda RDS dışında akciğer hastalıkları da mevcuttur. Bu hastalıkların bir kısmında sekonder sürfaktan eksikliği gelişmekte ve ST'nin yararı olabilmektedir. Biz geç preterm ve term bebeklerde ST'nin endikasyonlarını ve erken dönem sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2009 - Aralık 2012 tarihleri arasında ST uygulanan 135 geç preterm ve term bebeğin medikal kayıtları retrospektif değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, tanıları, sürfaktan uygulama sayısı ve uygulanma zamanı, ST öncesi ve sonrası (1. ve 6. saat) FiO₂ gereksinimleri, mekanik ventilasyon süresi ve mortalite oranları incelendi.



GOKCE IK : 0000-0001-8952-2865
ALYAMAC DIZDAR E : 0000-0001-8956-0917
YURTTUTAN S : 0000-0002-4994-9124
GOZUKARA BAG HG : 0000-0003-1208-4072
SARI FN : 0000-0003-4643-7622

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was approved by the ethic committee of our hospital (Number: 2012/01-08)

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: GOKCE IK: Planning the study, forming a hypothesis, Design, literature review, input of the data, Writing the article. ALYAMAC DIZDAR E: Design, Data entry, literature review, critical review. YURTTUTAN S: Data entry, literature review, critical review. GOZUKARA BAG HG: Statistics calculations. SARI FN: Critical review.

How to cite / Atıf yazım şekli : Gokce IK, Aymac Dizdar E, Yurttutan S, Gozukara Bag HG, Sari F. Surfactant Treatment in Late Preterm and Term Newborns; Indications and Outcomes. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14: 200-2006.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

İsmail Kürşad GÖKÇE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği Ankara, Türkiye
E-posta: ikgokce07@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 13.08.2018

Accepted / Kabul tarihi : 08.02.2019

Online published : 29.05.2019

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.571497

Bulgular: Sürfaktan tedavisi uygulanan 135 geç preterm ve term bebeğin 78'ine (%57.8) RDS dışı akciğer hastalıkları nedeniyle ST verilmiş olup, bu hastaların mekanik ventilasyon süreleri daha uzun, ≥ 2 doz ST gereksinimi, pulmoner hipertansiyon ve mortalite oranları daha yüksekti. RDS'li hastaların ST sonrası 1. ve 6. saatlerdeki FiO_2 ihtiyacı beklendiği şekilde azaldı (0.60'dan 0.50 & 0.3, $p < 0.001$). Konjenital pnömonili yenidoğanların %16'sının tekrarlayan sürfaktan dozlarına ihtiyaç duyduğu görüldü. Konjenital pnömonisi olan 42 hastanın da ST sonrası FiO_2 gereksinimi azaldı (sırasıyla 0.77'den 0.65 & 0.48 ve $p < 0.001$). Mekonyum aspirasyon sendromlu (ortanca FiO_2 0.98) 16 hasta ve yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (YFOV) desteğine ihtiyaç duyan 25 hasta ise (hastaların 13'ü MAS) ST'den yarar görmedi ($p=0.71$ ve $p=0.964$).

Sonuç: Respiratuvar distres sendromlu ve konjenital pnömonili term ve geç preterm bebeklerde ST'nin oksijen gereksinimini azalttığı sonucuna varıldı. Bununla birlikte, ciddi solunum yetmezliği nedeniyle YFOV gereksinimi olan bebeklerde ST'nin yararlı olmadığı saptandı. Bu hasta gruplarında tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için daha fazla hasta sayısını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Mekonyum aspirasyon sendromu, Yenidoğan, Pnömoni

INTRODUCTION

Severe respiratory distress in the neonatal period is characterized by nasal flaring, grunting and retraction with decreased lung compliance secondary to pulmonary parenchymal disease. Whereas respiratory distress syndrome (RDS) is the most common cause of respiratory distress in preterm infants, lung diseases other than RDS are more common in late preterm and term infants (1). Transient tachypnea of the newborn and meconium aspiration syndrome (MAS) are the most common causes of respiratory distress in term newborns (2).

If there is no contraindication such as congenital diaphragmatic hernia in newborn period, primarily noninvasive ventilatory support is preferred for treatment of respiratory distress. However, some patients develop progressive respiratory failure, and noninvasive ventilatory support may not be adequate. These patients may need additional therapies such as surfactant administration and inhale nitric oxide therapy with intubation and mechanical ventilation. The need for intubation and mechanical ventilation in 34, 36 and 39-week infants has been reported as 6%, 3% and 0.3%, respectively (3).

Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) support with surfactant therapy (ST) is the main component of RDS treatment in preterm infants. Surfactant therapy restores oxygenation, shortens the duration of mechanical ventilation and decreases the incidence of air leak and mortality among these infants (4). Secondary surfactant deficiency may develop with inactivation or rapid depletion of endogenous surfactant in lung diseases except RDS such as meconium aspiration syndrome, congenital pneumonia-sepsis, and pulmonary hemorrhage (5). The number of randomized studies investigating the effectiveness of surfactant in lung diseases in except RDS late preterm and term infants is limited (6).

In this study, we retrospectively evaluated the indications and short-term pulmonary outcomes of the late preterm and term infants after ST, which was added to invasive mechanical support due to severe respiratory distress.

MATERIAL AND METHODS

This study was conducted in our hospital between January 2009 and December 2012. Approximately 20.000 neonates are

born each year and level III neonatal intensive care is given with more than 120 beds in this center. This study was approved by the ethic committee of our hospital.

The study included infants older than 34^{0/7} gestational week who were admitted to the neonatal intensive care unit due to respiratory distress and who needed mechanical ventilation support and ST at follow-up. The list of all infants for whom surfactant (beractant or poractant alfa) was administered between the specified dates was obtained from the hospital pharmacy. We found that, surfactant was taken from the hospital pharmacy for 207 late preterm and term newborns. The files and intensive care medical records of all these infants were evaluated. A total of 135 infants with complete intensive care follow-up data were retrospectively evaluated.

Patients' clinical and demographic characteristics, diagnosis, type of the ventilation support, indications of surfactant therapy (based on clinical, chest radiograph and blood gas analysis), time of surfactant administration, the need of oxygen and ventilation support immediately before, and 1 and 6 hours after ST, duration of mechanical ventilation, length of hospital stay, and mortality status were recorded. Only responses to the first dose of ST were compared in patients who received two or more doses of surfactant.

Fraction of the inspired oxygen (FiO_2), peak inspiratory pressure (PIP), and positive end-expiratory pressure (PEEP) values of the patients receiving mechanical ventilatory support in our unit are recorded hourly and when the setup is changed. Hourly FiO_2 , mean airway pressure (MAP), rate and amplitude (ΔP) values are recorded in the patients receiving high frequency oscillatory ventilation (HFOV). At least once chest radiograph and blood gas analysis are performed at 1st and 6th hours after the treatment in patients receiving surfactant in our unit. Blood gas samples are collected with capillary tubes unless there is no pulmonary hypertension or severe hypoxemia. Frequent PCO_2 monitoring is carried out with transcutaneous carbon dioxide monitorization in the patients requiring HFOV.

The target level of oxygen saturation in our clinic is usually over 93%, but under 100% in infants older than 34 weeks. Surfactant is administered to infants with radiological findings of RDS such as fine reticular infiltrations, air bronchograms and insufficient ventilation on chest radiograph and with a FiO_2

requirement higher than 0.40. In the late preterm and term RDS infants, ST is frequently applied in the presence of higher FiO_2 requirement. Surfactant therapy can be administered in patients followed-up with lung diseases except RDS according to diagnosis, clinical status, blood gas values, mechanical ventilatory pressure values and oxygen need of patients on recommendations by a pediatrician / neonatologist. There are no established clear criteria for the diagnosis of pneumonia in the newborn period. In our clinic, a patient is considered to have congenital pneumonia-sepsis in the case of elevated acute phase reactants (C-reactive protein or IL-6) or the presence of purulent tracheal secretions with infiltration on chest radiograph, and antibiotherapy is completed to at least 10 days even there is no growth in the blood culture.

Statistical Analysis

Normal distribution of the data was studied with Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk according to the number of observations. Since the assumption of normal distribution was not provided, data were expressed as median and interquartile range (IQR). Mann Whitney U test was used for the independent group comparisons. Friedman test was used for the temporal change followed by Conover method for the paired comparisons. The significant level was set at 0.05 in all tests. All analyses were carried out utilizing SPSS for Windows (Statistical Package for Social Sciences) version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Among 135 late preterm and term infants, the median gestational age was found to be 35 weeks (range: 34 – 42), and median birth weight 2655 g (range: 1640 – 4460). Of the patients, 66.7% were boys, and the rate of cesarean sections was found 79% (Table I). The number of patients receiving ST for RDS, congenital pneumonia or sepsis, MAS, congenital diaphragmatic hernia and hydrops fetalis was 57 (42.2%), 42 (31.1%), 16 (11.9%), 7 (5.2%) and 6 (4.4%), respectively (Table II). Birth weight and gestational age were found to be lower among patients with RDS, while duration of mechanical ventilation, pulmonary hypertension and mortality rate were higher in patients who received surfactant due to non-RDS pulmonary diseases (Table II).

Surfactant therapy was administered for median 3.5 hours in 57 infants diagnosed with RDS. The requirement for oxygen and pressure gradually decreased in these infants after ST ($p < 0.001$ and $p = 0.006$, Table III, Figure 1). Thirty of RDS patients were weaned off mechanical ventilatin within 6 hours after ST. Only two patients required a second dose of surfactant. ST was applied for median 15.5 hours in 42 infants diagnosed with congenital pneumonia. The need for FiO_2 decreased at 1st and 6th hours after ST (from 0.77 to 0.65 & 0.48 and $p < 0.001$, Table IV, Figure 1). Seven (16.6%) of the patients who received ST with the diagnosis of congenital pneumonia received 2 or 3 doses of ST. Among 16 patients who received ST with a diagnosis of MAS, no decrease was observed in FiO_2 requirement at 1st

Table I: Demographic and clinical characteristics of patients with RDS and non-RDS lung disease.

Characteristic	All patient n=135	RDS n=57	non-RDS lung disease, n=78	
Birth weight median (min-max)	2660 (1630-4460)	2400 (1860-3540)	2890 (1630-4460)	<0.001
Gestational age median (min-max)	35 (34-42)	35 (34-38)	36 (34-42)	<0.001
Male, *	90 (66.7)	36 (63.2)	54 (69.2)	0.579
Cesarean section, *	107 (79.3)	47 (82.5)	60 (76.9)	0.570
Apgar score at 5 th minute, median (min-max)	8 (1-9)	9 (3-9)	8 (1-9)	0.011
Antenatal steroid use, *	37 (27.4)	21 (36.8)	16 (20.5)	0.03
Maternal diabetes, *	15 (11.1)	7 (12.3)	6 (7.7)	0.51
Preeclampsia, *	5 (3.7)	2 (3.5)	3 (3.8)	1.0
PROM or PPROM, *	8 (5.9)	3 (5.8)	5 (6.4)	1.0
Timing of surfactant (hour) median (min-max)	21 (15.6)	3.5 (0.4-73)	7.2 (0.4-95)	0.13
Number of surfactant application, median (min-max)	1 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-4)	0.027
Duration of mechanical ventilation (hour) median (min-max)	24 (1-860)	8 (1-355)	51 (4-860)	<0.001
Duration of hospitalization (day) median (min-max)	24 (3-860)	9 (3-78)	11 (1-50)	0.74
Pulmonary hypertension, *	10 (1-78)	5 (8.8)	23 (29.5)	<0.001
Mortality, *	28 (20.7)	3 (5.3)	26 (33.8)	<0.001

* n(%), **PROM:** Premature rupture of membranes, **PPROM:** Prolonged premature rupture of membranes, **RDS:** Respiratory distress syndrome.

Table II: Surfactant treatment indications for late preterm and term infants.

Indication	n (%)
RDS*	57 (42.2)
Non-RDS lung disease	78 (57.8)
Congenital pneumonia sepsis	42 (31.1)
Meconium aspiration syndrome	16 (11.9)
Congenital diaphragmatic hernia	7 (5.2)
Pulmonary hypoplasia	3 (2.2)
Hydrops fetalis	6 (4.4)
Pulmonary hemorrhage	4 (2.9)
Total	135 (%100)

*RDS: respiratory distress syndrome.

Table III: Oxygen and pressure requirements before and after ST in patients with respiratory distress syndrome.

	Before ST Median (IQR)	After ST 1. hour Median (IQR)	After ST 6. hour Median (IQR)	p
FiO ₂ (n=57)	0.60 (31.5)	0.50 (22)	0.37 (17)	<0.001
PEEP (n=57)	5 (1)	5 (3)	5 (1)	0.006
PIP (n=27)	18 (3)	18 (3)	17 (2)	0.004

FiO₂: Fraction of inspired oxygen, IQR: interquartile range, PEEP: positive end expiratory pressure, PIP: positive inspiration pressure,

ST: Surfactant therapy.

Table IV. Oxygen requirements before and after ST in patients with congenital pneumonia and meconium aspiration syndrome.

Diagnosis	FiO ₂ Requirement			p
	Before ST Median (IQR)	After ST 1, hour Median (IQR)	After ST 6, hour Median (IQR)	
Congenital pneumonia, (n=42)	0.77 (44)	0.65 (51)	0.48 (43)	<0.001
Meconium aspiration syndrome, (n=16)	0.98 (13.5)	0.98 (11)	0.97 (20)	0.717

FiO₂: fraction of inspired oxygen, IQR: interquartile range, ST: Surfactant therapy

Table V: Oxygen and pressure requirements before and after ST in patients receiving HFOV support.

	Before ST	After ST 1. hour	After ST 6. hour	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
FiO ₂ (n=22)	1.0 (2.25)	1.0 (2)	1.0 (2)	0.964
MAP (n=21)	13 (3)	13 (3)	15 (5)	0.127

HFOV: High frequency oscillatory ventilation, IQR: Interquartile range, MAP: Mean airway pressure

and 6th hours after ST (from 0.98 to 0.98 & 0.97 and p=0.717, Table IV, Figure 1). The number of patients was not sufficient to evaluate short-term outcomes of ST in patients with pulmonary diseases other than congenital pneumonia, RDS and MAS.

Of the 135 patients, 25 were monitored at HFOV at the time of decision for surfactant administration, since the conventional ventilation support was insufficient. Of these infants, 2 were

diagnosed with RDS, 1 with congenital pneumonia, 13 with MAS, 6 with congenital diaphragmatic hernia (CDH), 1 with pulmonary hypoplasia, and 2 with hydrops fetalis. In this group of patient, while FiO₂ requirement did not decrease at 1st and 6th hours after surfactant therapy, an increase in pressure (MAP) requirement was observed, which was statistically insignificant (p=0.964 and p=0.127, respectively; Table V, Figure 1).

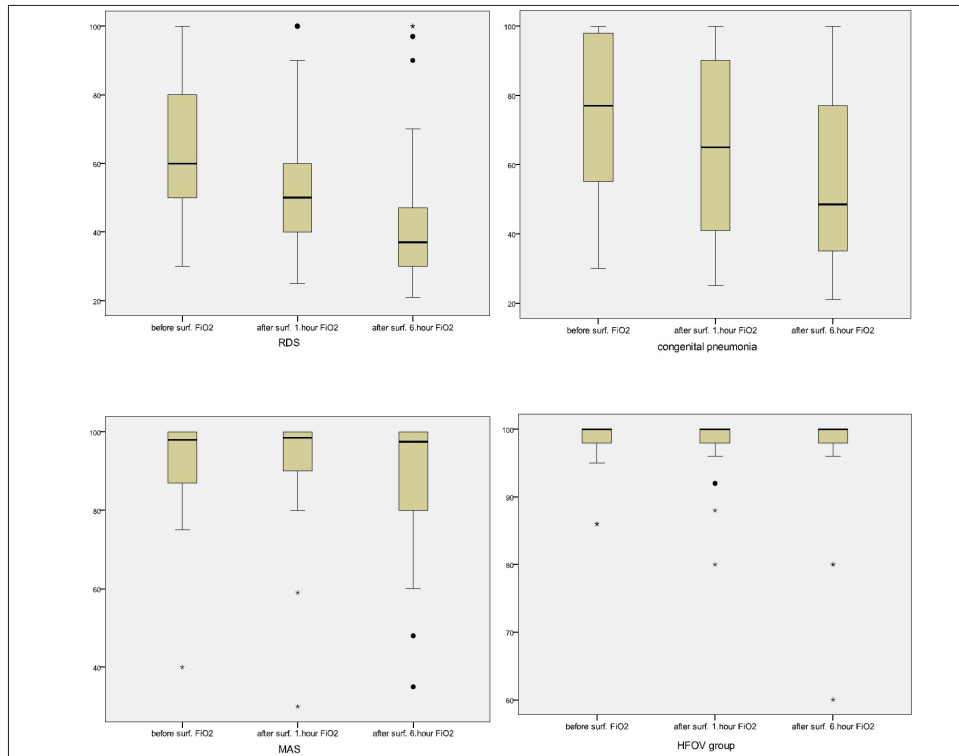


Figure 1: Oxygen requirements before and after, **ST** (Surfactant Therapy) in patients with, **RDS** (Respiratory Distress Syndrome), congenital pneumonia, meconium aspiration syndrome and receiving HFOV support.

DISCUSSION

Among the late preterm and term infants who received mechanical ventilation and ST, the leading non-RDS disease was congenital pneumonia (Table II). Surfactant therapy with nasal CPAP is the standard application in RDS management of preterm infants. Surfactant therapy increases survival in these patients without changing neurologic or developmental outcomes (4,7). Current recommendation for preterm infant with RDS is to administer ST if FiO_2 requirement is above 0.40 despite CPAP support (8). In the late preterm and term infants with respiratory distress, an accepted limit of FiO_2 value for surfactant administration has not been clearly reported. However, higher SpO_2 levels are accepted by the majority of clinicians in late preterm and term infants because of sufficient endogenous surfactant (9). In our study, median FiO_2 requirement was 0.60 immediately before ST in patients diagnosed with RDS. The requirement for oxygen and ventilation gradually decreased at 1st and 6th hours after ST in these patients (Table III). In addition, 30 (53%) patients weaned off mechanical ventilator within 6 hours following ST. Among patients who received surfactant due to RDS, we found decreased requirement for PIP and PEEP. However, it would not be appropriate to comment on this issue, because mean airway pressures were not recorded.

Results of the studies about the effectiveness of ST in late preterm and term infants with non-RDS pulmonary diseases varied depending on the underlying disease, patient population, and inclusion criteria (6). Therefore, there are no clear recommendations on whether ST should be applied in most of non-RDS diseases. Secondary surfactant deficiency may

develop with inactivation or rapid depletion of endogenous surfactant in non-RDS lung diseases such as MAS, congenital pneumonia-sepsis, and pulmonary hemorrhage (5). There are studies reporting improved oxygenation and decreased FiO_2 requirement with ST in preterm and term infants diagnosed with pneumonia (9-11). However, there is no randomized controlled trial evaluating the effectiveness of ST in early onset neonatal pneumonia (12). Therefore, there is no clear advice to administer ST in congenital pneumonia (12). We found that median FiO_2 requirement was decreased from 0.77 before ST to 0.65 and 0.48 at 1st and 6th hours after ST, respectively ($p < 0.001$, Table IV). Herting et al. (11) reported that median FiO_2 requirement decreased from 0.84 before ST to 0.5 at 1st hour after ST in patients who received surfactant therapy with the diagnosis of group B streptococcal pneumonia. In our study, ST was applied at median 15th hour in patients with congenital pneumonia. Similarly, Deshpande et al. reported that they administered ST at median 19th hour in late preterm and term infants with congenital pneumonia (9). Later ST application in patients with congenital pneumonia may be related to increasingly deteriorating respiratory distress within the first 24 hours of life and expectation to reach relatively higher FiO_2 values in this group of patients. Among the patients who received ST due to congenital pneumonia-sepsis, seven of them (16.7%) required second or third doses of ST. It has been reported that preterm infants with congenital pneumonia may be in need of repeat doses of ST (13). However, this may not be appropriate for term infants with similar conditions (9). This is more clear for ST in respiratory distress related to MAS. In a meta-analysis of 4 randomized studies, ST has been demonstrated to decrease progressive respiratory failure requiring support with ECMO

in infants with MAS (14). However, ST did not change the incidence of mortality and air leaks in this group of patients. In our study, among the patients who received surfactant for MAS, we did not find a decrease in FiO_2 requirement after ST ($p=0.71$, Table IV). This might be explained by the fact that we preferred ST as rescue treatment in most patients with MAS. FiO_2 requirement was high (median 0.98) just before ST in these patients with severe respiratory failure, and no decrease was observed in FiO_2 requirement at 1st and 6th hours after ST (respectively median FiO_2 0.98 and 0.97, Table IV, Figure 1).

In a large study which randomized more than 500 infants with congenital diaphragmatic hernia, ST did not provide any benefit. Moreover, higher ECMO requirement and mortality rates have been reported in ST group. Based on this result, ST is not routinely recommended in these patients (15). On the other hand, it has been found that desaturated phosphatidylcholine turnover is more rapid in infants with CDH, but it is not clear whether this leads to secondary surfactant insufficiency (16). In a survey among numerous centers in Europe, 45% of infants with CDH were reported to receive ST (17). Surfactant therapy is not routinely applied to the patients with CDH in our center. However, 7 of the infants who received ST had CDH. FiO_2 requirement was 1.0 before ST in all these patients with CDH and 6 infants (4.4%) were on HFOV support at the time of ST administration. Surfactant therapy was administered as the last option in these patients in our center where ECMO could not be performed. FiO_2 requirement did not decrease in any of our patients with CDH, and 2 of them (1.5%) died before the 6th hour. This suggests that hypoxemic patients despite HFOV support should be transferred to a center where ECMO is available.

Twenty-five (18.5%) of the 135 patients received HFOV support at the time of ST administration. HFOV is not an initial mode of ventilation in our unit. In all of these patients, conventional ventilation options (e.g. SIMV, PSV, volume targeted ventilation) were insufficient in providing oxygenation or ventilation. We found that FiO_2 requirement and MAP (with a statistically insignificant increase) did not decrease in patients who needed HFOV for severe respiratory failure ($p=0.964$ and $p=0.127$, respectively; Table V). We could not find any literature data about this issue. These results may guide further well designed prospective studies to evaluate the effectiveness of surfactant in groups of patients with severe respiratory failure who are in need of HFOV support.

The limitations of this study include being retrospective, single center study and lack of calculation of oxygenation index before and after ST. FiO_2 changes of the patients were made as to keep this value between the target saturation range (93-99%). However, the target might be tried to be kept at the upper half of the target range for the patients with persistent pulmonary hypertension, and at the lower half of the target range for the patients with a gestational week of 34 to 35. However, evaluation of FiO_2 requirement before ST and at 1st and 6th hours after ST

might somewhat normalize this problem. Another limitation of this study is not evaluating the patients applied inhaled nitric oxide therapy.

CONCLUSION

In this study including late preterm and term infants who received ST and required invasive MV, we found that oxygen requirement decreased after ST in patients with RDS and congenital pneumonia. Additional ST applications may be needed in patients with congenital pneumonia. The number of patients was not sufficient to make a comment about patient groups other than RDS and congenital pneumonia. However, we believe that ST is not beneficial especially in patients requiring HFOV due to severe respiratory failure, and advanced treatment options such as ECMO can be preferred in these patients.

REFERENCES

1. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Acta Paediatr* 1998;87:1261-8.
2. Horowitz K, Feldman D, Stuart B, Borgida A, Ming Victor Fang Y, Herson V. Full-term neonatal intensive care unit admission in an urban community hospital: the role of respiratory morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1407-10.
3. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304: 419-25.
4. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000511.
5. Finer NN. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A: 289-97.
6. Engle WA; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121: 419-32.
7. D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP, Landfish NK, Merzbach JL, Ryan RM, et al. Longitudinal, 15- year follow-up of children born at less than 29 weeks gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics* 2002; 110:1094-102.
8. Özkan H, Erdevi Ö, Kanmaz Kutman HG, Surfaktan tedavisi. Koç E, Vural M, editors. *Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi* 2018; 9-10.
9. Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant therapy for early onset pneumonia in late preterm and term neonates needing mechanical ventilation. *J Clin Diagn Res* 2017;11: SC09-SC12.
10. Fetter WP, Baerts W, Bos AP, van Lingen RA. Surfactant replacement therapy in neonates with respiratory failure due to bacterial sepsis. *Acta Paediatr* 1995; 84: 14-6.

11. Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000; 106: 957-64.
12. Tan K, Lai NM, Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15: CD008155.
13. Vento G, Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Perelli S, et al. Effectiveness of treatment with surfactant in premature infants with respiratory failure and pulmonary infection. *Acta Biomed* 2012; 83 Suppl 1: 33-6.
14. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18: CD002054.
15. Van Meurs K; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 2004;145:312-6.
16. Cogo PE, Zimmermann LJ, Verlato G, Midrio P, Gucciardi A, Ori C, et al. A dual stable isotope tracer method for the measurement of surfactant disaturated-phosphatidylcholine net synthesis in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 2004; 56: 184-90.
17. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. EUPSA Network Office. International Survey on the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2016; 26: 38-46.

Environmental Exposure Assessment in Premature Thelarche Cases in the Well-Child Outpatient Clinics

Sağlam Çocuk Polikliniğinde Prematür Telarş Olgularında Çevresel Maruziyet Değerlendirilmesi

Nazmi Mutlu KARAKAS¹, Beril OZDEMİR², Ozlem AKBULUT²

¹Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

²Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Breast development, without any signs of sexual maturation, in girls younger than 8 years is almost universally accepted as premature thelarche (PT). Prevalance and etiology are clearly unknown.

We designed a study to follow up girls who had unilateral or bilateral PT and to show regression after stopping care products.

Material and Methods: The design of study was retrospective Children and their parents were enrolled into the study from September 2016 to February 2017. All children had one common symptom which was unilateral or bilateral breast development not associated with pubic or axillary hair, vaginal bleeding or other sign of sexual maturation, at the well child visit. In these children with no organic causes, monitoring was taken after stopping of care products.

Results: Twenty-eight girls were evaluated, and mean age was 2.3 years (± 0.3). Noone had a chronic disease. All cases identified as Tanner stage-2 and continued to have early breast development on follow-up. 18 (64.2%) girls had unilateral breast development. After stopping care products, both groups had regression in six months.

Conclusion: Currently there are no predictive tests to show the risk of breast development of early or puberty precoccus. Children may be exposed to much more diagnostic tests because of overuse products. Physician must be aware of these products. Families may use a minimum amount of care products for their children.

Key Words: Care products, Premature Thelarche

ÖZ

Amaç: Sekiz yaşından küçük kız çocuklarında cinsel olgunlaşma belirtisi olmadan meme gelişimi, neredeyse evrensel olarak prematür telarş (PT) olarak kabul edilir. Prevelans ve etiyoloji açıkça bilinmemektedir.

Çalışmamızda, unilateral veya bilateral PT olan kız çocuklarını izlemine yapmak ve bakım ürünlerini kullanmayı bıraktıklarındaki gerilemeyi göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma retrospektif planlandı. Eylül 2016 ile Şubat 2017 tarihleri arasında izlemde olan prematür telarş tanısı almış çocuklar ve ebeveynleri çalışmaya dahil edildi. Sağlam çocuk izleminde olan pubik veya aksiller kıllanma, vajinal kanama veya diğer cinsel olgunlaşma bulgusu ile ilişkisi olmayan unilateral veya bilateral meme gelişimi olan tüm çocukların tek semptomu vardı. Organik bir neden saptanmayan bu çocuklarda, bakım ürünleri kesildikten sonra izleme alındı.

Bulgular: Yirmisekiz kız çocuğu değerlendirildi ve ortalama yaş 2.3 (± 0.3) yılı. Çocukların kronik hastalığı yoktu. Tüm vakalar Tanner evre 2 olarak tanımlandı ve erken meme gelişimi nedeniyle takibe alındı. 18 (%64.2) kız çocuğun unilateral meme gelişimi vardı. Bakım ürünleri kullanmayı kestikten sonra, unilateral ve bilateral meme gelişimi olan çocuklarda 6 ay içinde gerileme oldu.



NM KARAKAS : 0000-0003-4286-7086
B OZDEMİR : 0000-0002-9646-9377
O AKBULUT : 0000-0001-6372-7627

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:KO 16/349). An informed consent to participation in the study was signed by parents at enrolment.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: KARAKAS NM and OZDEMİR B wrote the article; KARAKAS NM and OZDEMİR B conceived the study; KARAKAS NM contributed to patient enrolment and data management; KARAKAS NM and OZDEMİR B revised the scientific literature and designed the questionnaire; KARAKAS NM and OZDEMİR B critically revised the article. All authors read and approved the final manuscript.

How to cite / Atıf yazım şekli : Karakas NM, Ozdemir B, Akbulut O. Environmental Exposure Assessment in Premature Thelarche Cases in the Well-Child Outpatient Clinics. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:207-210.

Additional information / Ek bilgi: This study is called "4. Presented as a poster presentation at the National Social Pediatrics Congress.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Nazmi Mutlu KARAKAS

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey
E-posta: drmutlukarakas@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 28.01.2020

Accepted / Kabul tarihi : 02.03.2020

Online published : 15.05.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.681262

Sonuç: Günümüzde, PT ve Puberte prekoks veya erken meme gelişimi riskini gösteren herhangi bir öngörücü test yoktur. Çocukların, bakım ürün kullanımı nedeniyle birçok teste maruz kalabilir. Klinisyenler bu türlü ürünler yönünden dikkatli olmalıdırlar. Aileler çocukları için bakım ürünlerinin kullanım miktarını asgari düzeyde tutabilirler.

Anahtar Sözcükler: Bakım ürünleri, Prematür telarş

INTRODUCTION

Breast development, without any signs of sexual maturation, in girls younger than 8 years is almost universally accepted as premature thelarche (PT) (1-2). Although available data of prevalence and etiology in different countries are still scarce and unclear, possible mechanism can depend on transient activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis and increased estradiol (E_2) secretion (e.g. ovarian cyts), increased E_2 sensivity of breast tissue (3-4). Prevalance of early breast development in school-aged girl is indicated by epidemiologic evidence (5). This may be triggered by in utero and childhood exposure to estrogen-like compounds in the environment (6). This environment includes endocrine disruptors which are presented by pesticides, plastic, shampoo, scented products and other care products (7).

Van winter et al.(8) found in the first year of life the incidence of PT was the highest, falling in the second, third and fourth years, and after fifth year increasing slightly. Although some studies showed that some of these may progress to be puberty precoccus (PP) at a variable rate, some studied girls who had PT, had normal puberty (8-10). The pathophysiology of PT is still unknown (11). In these periods girls may have normal bone age, normal laboratory tests and pelvic USG. Therefore, we designed a study to follow up these girls who had PT and environmental effect, which were care products, shampoos and scented products.

MATERIALS and METHOD

This study was carried out among the well-child visit groups with ages of 2 and 5 years. The design of study was retrospective. Children and their parents were enrolled into the study from September 2016 to February 2017. All children had one common symptom which was unilateral or bilateral breast development not associated with pubic or axillary hair, vaginal bleeding or other sign of sexual maturation, at the well child visit.

After obtaining informed consent, children and their parents were interviewed by their pediatrician. Same pediatrician examined the children and then obtained information about using care products, shampoos, scented products, number of months breastfeeding. Care products involved powders, lotions, soaps, nail polish, hair products and diaper rash creams.

Pediatrician examined the children first, then breast development was staged according to Tanner criteria (1). This staging was

assessed by visual inspection and palpation. Then parents were informed about this product. Children who had chronic disease and were with true PP at diagnosis were excluded. All children were term-born and their birth weight were between 2500 gr and 4000 gr. Too small and large ones for gestation age were excluded. Bone age (BA) values and calculation of the BA to chronological age (CA) ration (BA/CA ratio) were evaluated using Greulich and Pyle Method (12). Results of hormonal assesment including basal serum luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol (E_2) were recorded. Pelvic ultrasonography (USG) and breast USG evaluations were done using same ultrasound machine by the same experienced pediatric radiologist. Ovarian volume, endometrial thickness and uterine diameter were recorded. Mean ovarian volume was accepted to indicate prepubertal internal female genitalia (13). They were followed up for repeated visual inspection and palpation for breast development during well child visit, minimum of three months after initial evaluation. Height and weight standard deviation score were calculated for all children with Turkish growth charts (14). The laboratory and radiologic finding data were obtained from hospital database. New tests were not needed for these children.

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:KO 16/349). An informed consent to participation in the study was signed by parents at enrolment.

Data Analysis: The relationship between demographic, medical and environment factors and PT was examined using Fisher's exact test for binary variables, Student's test for normally distributed continuous variables, and Wilcoxon rank sum test for non-normally distributed continuous variables. Interquartile ranges reflect 25th to 75th percentile values.

RESULTS

Twenty-eight girls were evaluated and median age was 2.3 years (2.3 ± 0.3). None of them had a chronic disease. All cases identified as Tanner stage 2 and continued to have early breast development on follow-up. 18 girls had unilateral breast development. The number of girls aged 2-5 years who were examined in our clinic during the study period was 402. In this age range, which PT was rare, the incidence was 6.96%.

Thelarche had started in a month of coming well child visit. All of them were born between 38 and 40 weeks of gestation. Birth weight was similar in all cases (mean $3325\text{ gr}\pm 124$). Height and weight were identified in 50-75 percentile. All growth velocities were normal for age. Group didn't have any obese and

malnutrition. Evaluation of breast USG performed 2 of all cases were reported immature breast tissue. Then 24 of all girls had prepubertal pelvic USG findings. All of them had uterin volume ≤ 2 ml or lenght ≤ 34 mm and prepubertal, tubular-shaped uterus. Bone age was performed for all cases and BA/CA rate was 1.1. Their bone ages were within 1 year of chronologic age. Unilateral and bilateral group had similar BA/CA ratio. None of them had pathologic bone age. The differences in the prevalence of Tanner stages and BA/CA ratio between unilateral and bilateral groups were not statistically significant. Birth weight, weight, height, median age, breastfeeding duration and using a number of products were not statistically significant between two groups. After the use of these products stopped, mean time for regresion was 4.5 ± 1.1 months and median value was 2.9 months. 18 girls had regressive PT at 3 months and 20 of them at 6 months. Hormone levels performed 17 of all were normal. Their estrodiols levels were "not detectable" or close to the detection limit. LH and FSH's datas showed that they were in the prepubertal range.

Number of products were mean 2 (min:1-max:4). These products were asked to families. Most of them used sceented soap, powder, lotion, diaper rash cream and care products. The contents of these products were examined. After the interview, all of them stopped using these products. At the third and sixth-month visits, same pediatrician examined and observed that the breast development stopped for all them.

DISCUSSION

The retrospective study showed that premature breast development, between 2 and 5 years, might be influenced by the envorinmental exposure to beauty perception and as a result of this, parents overuse these products which causes transient breast development. In the United States since 1994, some cosmetic and hair products contained 1.6 g of estrogen per 100 g. The products containing estrogen appllied to the breast area or used as a topical way for scalp or diaper rash, have resulted in the erarly development of sexual maturation (15,16). Many man-made and natural chemical products have been described and can distrust estrogen signaling. Exposure to phytoestrogens derived from plant sources, such as lignans, isoflavinoids, genisteins, lavender oil and tree tea oil may result in PT seen in children (17).

This study was designed to study the overusage of beauty and care product. As it is known, many external factors affect PT. In this study, no changes were made to the patients' attitude, behavior and lifestyle. Curfman et al.(18) showed that, no statically significant relationship was found between PT and envorinment exposure which were prenatal and natal food, care-beauty product and plastics products They had small number of PT cases.

A few data have been reported about prevalance of PT. PT is much more seen in two periods. One is the first years of life and other one is after 6 years old. 10-18 % of children who were after 6 years, may progress to puberty precoccus. First wide data, Van Winter et al. (19) reported that an incidence of PT was less than 0.1/1000 among children 2 to 8 years of age. Curfman et al. (18) showed that PT prevalance was 4.7 %. In Turkish population, at the age of 4 to 8, it was reported % 8.9. (2). In Denmark, PT was seen 3 % among the 8 years (20). The prevalence of PT can be affected by ethnicity. We didn't give a prevalence but we aimed to show PT in age of 2 to 5 years age. The number of girls aged 2-5 years who were examined in our clinic during the study period was 402. In this age range, which PT was rare, the incidence was 6.96 %.

In this study, healty children who had a normal weight, height and body mass index (BMI) were included. Rosenfield et al. (21) showed that non-hispanic girls with normal BMI were performed and PT prevalance was 1.3 %. That study reported the girls with BMI above the 85th percentile and prevalence of PT was 12.3 %. The effect of BMI on thelarche is related (21). On the other hand, the group in this study didn't have SGA, because the same studies linked SGA to the timing of puberty (22,23). Anthropometric and clinical characteristics were similar with previous studies (24,25). In this study, BA/CA ratio was 1,1. Although prematurity and SGA was reported in the PT groups and PT was more prevalent in children born SGA, the group in this study didn't have SGA and premature (11,18,26). Curfmann et al.(18) showed the prenatal exposure (soy products, fish, and beef) and childhood food exposure (fish, beef and organic foods) weren't associated to PT. These exposures were not asked during this study and only the care products were investigated. Number of using products were median 2. Most of them used scented soap, powder, lotion, diaper rash cream and care products. Although De Vries et al. (11) found in almost half of their group had PT at birth, the study group in this study didn't have PT in two years of the life.

Parents concerned about their children's bath, care and diapers. They feel obligated and want for a good looking children. Early breast development and puberty are a concern too. All parents are afraid of PT and concern about puberty precoccus. One clinical importance of PT is the potential relationship with central precocious puberty. More recent studies show a higher percentage of progression, ranging from 14-23 (26,27). Pasquino et al. (24) in a cohort study, found that 100 girls with PT, 14 progressed to central early or PP. In this study, regresion in all girls was found. Between unilateral and bilateral breast development group, regression periods were not statistically significant.

In this study, all children had normal bone age and prepubertal hormone levels. FSH, LH an E_2 were in normal range. None of them had abnormal pelvic USG evaluations, as previously shown by others, and everyone had immatur breast tissue

which was showed by breast USG (11). In this study, after quitting all products or using less if necessary, regression of the breast development was shown. Only 8 of them used less. At first, all of them were evaluated tanner stage 2. After six months, none had breast development. The limitation in this study was the number of group and not asking the food habitus. Ethnicity may influence but parents have care about body habitus and cause transient PT. One of the other limitations is that the length of the follow-up period is relatively short in some of our group.

In conclusion, in this age group which was rare the incidence of PT was found to be 9.45%. After organic reasons have been ruled out, it was thought that the most important reason was the external exposure. Children may be exposed to much more diagnostic tests because of overuse products. Physician must be aware of these products. Families may use a minimum amount of care products for their children.

REFERENCES

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
2. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls. *Acta Paediatrica* 2012;101,pp; e71-e75.
3. Pasquino AM, Piccolo F, Scalamanire A, Malvaso M, Ortolani R, Boscherini B. Hypothalamo-pituitary-gonadotropin function in girls with premature thelarche. *Arch Dis Child* 1980; 55: 941-4.
4. Tenore A, Franzese A, Quattrin T, Sandomenico ML, Aloï G, Gallo P, et al. Prognostic signs in the evolution of premature thelarche by discriminant analysis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 375-81.
5. Ma HM, Du ML, Luo XP, Chen SK, Liu L, Chen RM, et al. Pubertal Study Group of the Society of Pediatric Endocrinology and Genetic Disease, Chinese Medical Association. Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls. *Pediatrics* 2009; 124:e269.
6. Landrigan P, Garg A, Droller DB. Assessing the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2003;111 : 1678-2.
7. Andersson AM, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 477-85.
8. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ 3rd. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatrics* 1990; 116: 278-90.
9. Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, Chiarelli F. Premature thelarche: a long term follow up. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:241-7.
10. Mills JM, Stolley PD, Davies J, Moshang T Jr. Premature Thelarche-natural history and etiologic investigation. *Am J Dis Child* 1981;135:743-5.
11. De Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature Thelarche: Age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr* 2010; 156: 466-71.
12. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press 1959: 51-7.
13. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurement in normal girls. *Acta Paediatrica* 1995 ; 84:536-43.
14. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Dev* 2008; 34:454-63.
15. Golub M. Adolescent health and the environment. *Environment Health Perspectives* 2000; 108:55-62.
16. Tiwary C. Premature sexual development in children following the use of estrogen or placenta-containing hair products. *Clin Pediatr* 1998; 37: 733-9.
17. Cooke PS, Simon L, Denslow ND. Endocrine Disruptors, Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Third Ed. p1123-53.
18. Curfman AL, Reljanovic SM, McNeils KM, Dong TT, Lewis SA, Jackson LW, Cromer BA. Premature thelarche in infants and toddlers: Prevalance, natural history and environment determinants. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 338-41.
19. Teilman G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best Pract Res* 2002;16: 105-21.
20. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009;123: e932-9
21. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123;84-8
22. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;; 106: E72.
23. Nelson KG. Premature thelarche in children born prematurely. *J Pediatr* 1983;103: 756-8.
24. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatrics* 1995; 126:11-4
25. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxiological follow up 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998;21:180-3.
26. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche: a follow up study of 40 girls. Natural history and endocrine findings. *Arch Dis Child* 1985: 60:1180-2.
27. Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:533-8.

Challenges Parents Face While Trying to Coping with Food Allergic Children Who Had Experienced Anaphylaxis

Besin İlişkili Anafilaksi Yaşamış Çocuklarla Başa Çıkma Ebeveynlerin Karşılaştığı Sorunlar

Müge TOYRAN¹, Emine VEZİR¹, Ozlem KESKİN², Fazıl ORHAN³, Sevgi BİLGİC ELTAN²,
Emine DİBEK MISIRLIOĞLU¹, Hakan GUVENİR¹, Can Naci KOCABAŞ⁴

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

² University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Children's Health and Diseases, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Gaziantep, Turkey

³ Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Children's Health and Diseases, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Trabzon, Turkey

⁴ University of Muğla Sıtkı Kocman, Faculty of Medicine, Department of Children's Health and Diseases, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Muğla, Turkey

ABSTRACT

Objective: Parents of children with food allergy (FA) have to feed their children safely while they are trying to prevent exposure to the offending food. In this study we aimed to identify their problems in order to help developing measures for improving quality of life of parents of children with FA.

Material and Methods: A prospective multicenter study was carried out in Turkey between May 2015 and January 2016. Study participants included parents of children who had anaphylaxis due to FA. A face to face questionnaire was used.

Results: Parents of 70 patients were included of which, 62.9% were male, and median age was 48.5 months. Fifty percent had problems about family life, 51.4% had problems about outside activities. While 74% reported they helped each other, 22% claimed they had problems with their spouse because of FA. Of the parents, 80% were anxious and 75.7% reported they overprotect their children; 52.9% had problems about school life and 12.9% reported that school did not want to register their children. Of parents, 54.3% had problems with friend relations, 10% of parents reported that their children were alienated by their friends. Seventy percent know how to use adrenaline auto-injector (AAI) but 40% were afraid to use. Occupied mothers, mothers with lower education and parents of children with cow's milk allergy were more often affected ($p < 0.05$).

Conclusion: Health care workers must be aware of the problems of parents and be prepared to help them. Parents must be informed about AAI use in every visit.

Key Words: Anaphylaxis, Food allergy, Quality of life

ÖZ

Amaç: Besin alerjili çocuğu olan ebeveynler, çocuklarının alerjik besinden kaçınarak güvenli şekilde beslenmesini sağlamaya çalışmaktadırlar. Bu çalışmada besin alerjili çocuğu olan ebeveynlerin yaşam kalitesini iyileştirmek için karşılaştıkları sorunların değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Türkiye'de Mayıs 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında çok merkezli olarak yapıldı. Çalışmaya besin ilişkili anafilaksi öyküsü olan çocukların ebeveynleri dahil edildi. Katılımcılara yüz yüze anket uygulandı.

Bulgular: Çalışmada besin ilişkili anafilaksisi olan, ortanca yaşları 48.5 ay ve % 62.9'u erkek cinsiyette 70 hastanın ebeveynleri değerlendirildi. Ebeveynlerin %50'sinde aile yaşamıyla ilgili, %51.4'ünde ise ev dışı aktivitelerde sorun vardı.



TOYRAN M : 0000-0002-2490-0551
VEZİR E : 0000-0002-0639-7358
KESKİN Ö : 0000-0003-2061-4301
ORHAN F : 0000-0002-4850-932X
BİLGİC ELTAN S : 0000-0003-0561-3343
DİBEK MISIRLIOĞLU : 0000-0002-3241-2005
GUVENİR H : 0000-0001-7659-5221
KOCABAŞ CN : 0000-0001-8859-7187

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Approval 2014-073 was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital for this study.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: TOYRAN M: Prepared the writing-original draft, and acted contributions to conception and formal analysis. VEZİR E: Acted contributions to conception and data collection. KESKİN Ö: Acted contributions to review and data collection. BİLGİC ELTAN S: Acted substantial contributions to data collection. DİBEK MISIRLIOĞLU E: Acted contributions further refinements and to the manuscript's final approval. GUVENİR H: Acted contributions formal analysis, methodology, and visualization, KOCABAŞ CN: Acted as the final decision-maker.

How to cite / Atıf yazım şekli: Toyran M, Vezir E, Keskin O, Orhan F, Bilgic Eltan S, Dibek Mirirlioglu E, et al. Challenges Parents Face While Trying to Coping with Food Allergic Children Who Had Experienced Anaphylaxis. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14: 211-219.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Müge TOYRAN

University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara, Turkey
E-posta: mugetoyran@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 09.08.2018

Accepted / Kabul tarihi : 25.01.2019

Online published : 09.05.2019

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.562419

Besin ilişkili anafilaksisi olan çocuklarıyla ilgili sorunlar karşısında ebeveynlerin %74'ü iş birliği içindeyken, %22'sinde eşler arasında sorunlar yaşanmaktaydı. Ayrıca ebeveynlerin %80'i aşırı endişeli, %75.7'si ise çocuklarına karşı aşırı korumacı olarak değerlendirildi. Ebeveynlerin %52.9'u çocuklarının okul ile ilgili, %54.3'ü çocuklarının arkadaş ilişkilerinde sorunları olduğunu, %10'u çocuklarının diğer çocuklar tarafından dışlandığını ve %12.9'u ise okulun çocuklarını kaydetmek istemediğini bildirdi. Adrenalin otoenjektör kullanmayı bilen ebeveyn oranı %70 olup, %40'ı otoenjektör kullanmaktan korkmaktaydı. Çalışan annelerin, düşük eğitim düzeyindeki annelerin ve inek sütü alerjili çocuğa sahip olan ebeveynlerin, diğer ebeveynlere göre besin alerjisi nedeniyle daha fazla sorun yaşadıkları görüldü ($p<0.005$).

Sonuç: Sağlık çalışanları besin ilişkili anafilaksisi olan çocuğa sahip ebeveynlerin sorunlarının farkında olmalı ve onlara yardım etmeye hazır olmalıdır. Ayrıca her ziyarette adrenalin otoenjektör kullanımı hakkında ebeveynler bilgilendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Anafilaksi, Besin alerjisi, Yaşam kalitesi

INTRODUCTION

Food allergy (FA) is an important health problem which effects up to 8% of children (1). Besides its risk of life-threatening reactions, it also has a remarkable impact on quality of life (QoL) for both children and their parents (2). Although some curative treatments such as immunotherapy are being investigated, up till now the only generally accepted treatment strategy is to avoid the implicated food (3). Thus, the parents of an allergic child should feed their children safely while they are trying to prevent exposure to the offending food. Also, they ought to be ready to help their child in case of an anaphylactic reaction.

Avoidance of the implicated food includes preventing cross contact, reading product labels, taking measures for eating out and informing other caretakers. In addition, parents should supply the nutrients that are deficient because of the exclusion diet. These occupations bring a heavy burden to both family life and school life (2).

Twenty percent of anaphylactic reactions due to FA appear at school (4). Prevention of exposure to the offending food and providing the emergency treatment of a possible anaphylactic reaction during school life is a source of anxiety for parents. Parents also may be anxious about the school success and future of their children.

Previous studies, especially development of disease specific QoL measure instruments helped us understanding some aspects of the problem (5); however, there is still need for more in-depth knowledge for social interventions and family support. In this study, it's aimed to identify these problems in order to help developing measures for improving QoL of parents of children with FA.

MATERIAL and METHODS

This prospective multicenter study was conducted in the pediatric allergy department of University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Karadeniz Technical University and Gaziantep University in Turkey between May 2015 and January 2016.

The study was approved by the ethic committee of our hospital. Parents received written information, and gave consent indicating that participation in the study was voluntary.

Study participants

Study participants were included parents of children and adolescents 18 years and younger who had food induced anaphylaxis. Information was obtained from parents and patient records including age of parents and children, gender of the child, education level of parents, medical characteristics of children (including the implicated food, age at diagnosis of FA, time since last anaphylaxis, other foods causing a reaction and comorbid diseases). A standard questionnaire evaluating problems parents face while dealing with FA was applied to parents by a pediatric allergist face to face.

Questionnaire

The questionnaire was produced using previously used health QoL indexes and adding personal experiences. The questionnaire was composed of a total of 40 items evaluating six subjects:

- 7 questions regarding social and family life
- 12 questions about school life
- 8 questions related to children's eating out and outside activities without family members
- 5 questions concerning emotions
- 4 questions about friend relations
- 4 questions regarding adrenaline auto-injector (AAI) use

Answers to questions were based on multiple-choice questions. Questions were answered with a 5-point Likert scale, some ranging from "absolutely agree, agree, no idea, disagree" to "absolutely disagree" and some items as "always, often, sometimes, rarely, never". These questions were rated from 0 to 5, and as 5 indicating the most intense site of the problem.

Scores gathered from questions grouped according to subjects are recorded and a section score was calculated by dividing the sum of question scores to number of answered questions. The mean of these scores were taken as a cut-off value and parents who had a score over the cut-off value were labeled as "has problem with this subject". If two or more questions were

not answered in a group, a group score were not calculated. For children under 5 years old, school problems score and friendship groups score were not calculated.

There were also eight questions that were answered as “yes” or “no” dealing with problems about school life and adrenaline use. Results of these questions were given as percentages of “yes” or “no”.

At the end of the questionnaire, it was provided an open-ended question for comments of patients: “other than the problems cited in the questionnaire, is there any problem or suggestion you want to declare?”

Scores of questions and scores of sections were compared between groups of children according to gender, age groups, education of parents, type of the food causing anaphylaxis (milk or other, nuts or other, one food or more than one food), presence of comorbid allergic diseases, time from diagnosis, time from last anaphylaxis as 1 year or more). Questions and question groups were also compared according to the frequency of parents that “has problem with this subject” which is determined according to the mean of the score taken as cut-off.

Mother education was labeled as “low education” if she had lower than high school level.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States). Descriptive statistics were expressed as mean \pm standard deviation or median (minimum-maximum) for continuous variables, and as case numbers and percent (%) for nominal variables. The Shapiro-Wilk test was used to investigate whether the distribution of continuously measured variables was close to normal. Chi-square test was performed to compare the nonparametric data, Mann-Whitney test was used for non-normally distributed data and independent t-test was used for normally distributed continuous data. The results were considered statistically significant when p was <0.05 .

RESULTS

Study population: Parents of 70 patients were included in the study. The demographic characteristics of the study group were given in Table I. According to cut-off value, 50% of parents had problems about family life, 51.4% had problems about eating out and outside activities without their family members, 50% were affected by emotional problems, 52.9% had problems about school life, 40% had problems about AAI use and 54.3% had problems about friend relations (Table II). Detailed information about problems within these subscales is given in Table III.

Effect of maternal occupation: We have divided patients into two groups according to maternal occupation as “occupied”

and “housewife”. Total score, and scores for family life and social problems, problems about outside activities, about school life, about friend relations and about AAI use were higher when mother was occupied ($p<0.05$) (Table IV). When mother is occupied, score for “I am overprotecting my child” was higher ($p=0.045$).

Effect of mother’s education: When mother had lower education, total score, problems about outside activities section score and emotional problems section score was higher ($p<0.05$) (Table IV). These parents more frequently reported that they over protected their children ($p=0.041$).

Effect of time since last reaction: We have divided patients into two groups according to time since last reaction as “last reaction within one year” and “time since last reaction longer than one year”. Parents of children who had a reaction longer than one year ago, more frequently report that their social life was affected by FA ($p=0.048$). Not taking AAI with them is more frequent if the child had a reaction within one year ($p=0.023$). Other section scores and scores for other questions were not different statistically.

Effect of time since diagnosis: We have divided patients into two groups according to time since diagnosis as “one year or less” and “more than one year”. Scores of “my social life was effected from FA” and “I am anxious about the occurrence of anaphylaxis at school” questions were higher when time since diagnosis was more than one year ($p=0.045$ and $p=0.014$ respectively). Score of “AAI use problems section” was higher when time since diagnosis was one year or less ($p=0.007$). Other section scores and scores for other questions were not different statistically.

Effect of Type of Food Allergy

Effect of cow’s milk allergy (CMA): Of the patients, 42.9% had CMA. Score for family and social life section and emotional problems section were higher among parents with a child with CMA allergy ($p<0.05$) (Table IV).

Effect of single or multiple food allergies: There was not a significant difference for scores of any sections or any questions between children who has and does not have more than one FA. Near to significance, score of “I am anxious about my child’s FA” question was higher for parents of children who had multiple food allergies ($p=0.058$).

Effect of comorbid allergic diseases: Effect of accompanying asthma: Social and family life problems score was higher when children had accompanying asthma ($p=0.034$). These parents were more often anxious about occurrence of anaphylaxis at school and more frequently reported that their children could not attend activities in school ($p=0.002$ and $p=0.047$ respectively). Also parents of asthmatic children more frequently restricted outside activities such as picnics ($p=0.006$).

Effect of accompanying allergic rhinitis: When there was accompanying allergic rhinitis, total score was significantly

Table I. The demographic characteristics of the study group.

Characteristics of patients	n (%)
Age (month)	
Median (min-max)	48.5 (4-192)
Gender	
Girl	26 (37.1)
Educational status	
Preschool	47 (67.1)
Primary school	15 (21.4)
Middle School	5 (7.2)
High school	3 (4.3)
Distribution of allergen-causing foods	
Cow's milk	30 (42.9)
Egg	26 (37.1)
Nuts	18 (25.7)
Legumes	11 (15.7)
Fish	9 (18.9)
Sesame	3 (4.3)
Fruits	3 (4.3)
Honey	2 (2.9)
Red meat	1 (1.4)
Chicken meat	1 (1.4)
The number of allergic foods	
Single food	54 (77.1)
Multiple food	16 (22.9)
Allergy duration (month)	
Median (min-max)	30.0 (2-156)
Elapsed time since last serious reaction (month)	
Median (min-max)	6 (1-116)
Accompanying other allergic diseases	
Asthma	31 (44.3)
Allergic rhinitis	24 (34.3)
Atopic dermatitis	18 (25.7)
Parent who completes the survey	
Mother	62 (88.6)
Father	8 (11.4)
Mother's age (year)	
Median (min-max)	34 (21-48)
Mother's education	
High school and above	36 (51.4)
Mother's occupation	
Housewife	32 (45.7)
Occupied	38 (54.3)

Table II. Problems according to cut-off value.

	Score Median (min-max)	Having problem according to cut-off value n (%)
Social and family life problems	2.15 (0.9-3.8)	35 (50)
Problems about outside activities	2.72 (1.4-3.82)	36 (51.4)
Emotional problems	3.21 (1.71-4.6)	35 (50)
Problems about school life	2.11 (0-5)	37 (52.9)
Problems about friend relations	2.16 (0-4)	38 (54.3)
Problems about AAI use	2.5 (1-4)	40 (57.1)
Total score	2.62 (1.78-3.86)	35 (50)

AAI: Adrenalin-auto-injector

Table III. Detailed information about children.

	%
Problems about social and family Life	
Parents with problems about family life	50.0
My business life has been effected	38.5
My social life has been effected	54.3
Our time of shopping and economic expenditure has been effected	30.0
We cannot keep some food at home.	81.2
I have problems with their spouse due to food allergy	22.0
My spouse helps me dealing with food allergy	74.0
Problems about children's eating out and outside activities without family members	
Having problems about eating out and outside activities	51.4
I am anxious when my child go for outside activities	72.9
I do not let my child go outside activities.	77.0
Food allergy effects our selection of the place to eat out	40.0
I think that personnel working in food serving places do not have adequate information about food allergy	70.0
I inform the personnel about my child's allergy	84.0
I think that the personnel is not concerned about food allergy	26.0
We do not take AAI when eating out/going outside activities	33.3
Emotions	
Having emotional problems	50.0
I am worried about my child's food allergy	80.0
I feel hopeless and sad because of food allergy	60.0
I think that my child's future can be affected by food allergies	24.6
I overprotect my child due to food allergy	75.7
School life	
Having problems with their children' about school life	52.9
I am anxious thinking that anaphylaxis may occur during school time	80.0
I think that measures taken for food allergy at school are not enough	46.5
I do not believe that teachers can help during anaphylaxis	32.6
I think that school success may be affected by food allergy	40.0
I think that my child restricts his/her behavior at school because of food allergy	50.0
My child cannot attend activities at school because of food allergy	43.6
My child does not take AAI when going to school	75.9
My child's allergic situation was not questioned while school registration	43.8
I gave information about my child's food allergy while school registration	90.0
I gave information to the school personnel about AAI use	68.0
School did not want to register my child because of food allergy	12.9
Friend relations	
Having problems with friend relations	54.3
Friends of my child wants to help for food allergy	42.0
I do not believe they can help during anaphylaxis	70.0
My child is alienated by his/her friends	10.0
AAI use	
Having problems about AAI use	40.0
I know how to use AAI	70.0
I am afraid to use AAI	40.0
Web had problems providing AAI	72.0

AAI: Adrenalin-auto-injector

higher ($p=0.045$) and problems about school life score was higher near to significance ($p=0.057$). These parents were more often anxious about occurrence of anaphylaxis at school ($p=0.025$).

Effect of accompanying atopic dermatitis: Of the patients, 25.7% had atopic dermatitis. Scores of question or sections were not different for patients with and without atopic dermatitis

Open ended question: Question was "other than the problems cited in the questionnaire, is there any problem or suggestion you want to declare?" Of the parents, 19.7% reported that they were anxious because their child can be exposed to the offending food anytime, especially when their child is not with them and 11% tell "what if I cannot save my child". One third of parents told that they were sad that their child could not eat that food. Six percent of parents complained that there are not

Table IV. Factors affecting the problems parents have with food allergy.

Effect of mother's education	High school/higher education median (min-max)	Lower education median (min-max)	p
Problems about outside activities	2.54 (1.4-3.82)	3.0 (1.45-3.82)	0.034
Emotional problems	2.85 (1.71-4-.14)	3.42 (2.14-4.6)	0.008
Total score	2.56 (1.78-3.52)	2.78 (1.78-3.86)	0.023
Effect of mother's occupation	Occupied median (min-max)	Housewife median (min-max)	p
Social and family life problems	2.25 (0.9-3.8)	1.95 (1.3-3.3)	0.005
Problems about outside activities	2.88 (1.8-3.82)	2.54 (1.4-3.82)	0.017
Problems about school life	2.61 (0-5)	1.47 (0-4)	0.008
Problems about friend relations	2.33 (0-4)	1.66 (0-3)	0.001
Problems about AAI use	2.5 (1.25-4)	2.12 (1-4)	0.038
Total score	2.78 (2.05-3.86)	2.51 (1.78-3.27)	0.001
Effect of accompanying asthma	Asthma (-) median (min-max)	Asthma (+) median (min-max)	p
Social and family life problems	2 (0.9-3.4)	2.3 (1.3-3.8)	0.034
Effect of accompanying allergic rhinitis	Allergic rhinitis (-) median (min -max)	Allergic rhinitis (+) median (min-max)	p
Problems about school life	1.88 (0-5)	2.61 (0-4)	0.057
Total score	2.56 (1.78 -3.86)	2.8 (2.23-3.33)	0.045
Effect of accompanying atopic dermatitis	Atopic dermatitis (-) median (min -max)	Atopic dermatitis (+) median (min -max)	p
Problems about school life	2.32 (0-5)	0 (0-3.44)	0.008
Problems about friend relations	2.16 (0-4)	1 (0-2.67)	0.004
Effect of food type	Cow's milk allergy median (min-max)	Other food allergy median (min-max)	p
Social and family life problems	2.4 (1.3-3.8)	2.05 (0.9-3.22)	0.029
Emotional problems	3.42 (2-4.6)	3.14 (1.71-4.14)	0.025
Effect of time since diagnosis	≤1 year median (min-max)	>1 year median (min-max)	p
Problems about AAI use	2.75 (2-4)	2.5 (1-4)	0.007
Effect of gender	Boy median (min-max)	Girl median (min-max)	p
Emotional problems	3.0 (1.71-5.57)	3.42 (2-4.6)	0.012

AAI: Adrenalin-auto-injector

special foods that could take place of the food-causing allergy and 1.9% complains that there is not a cure. Another 1.9% told that they were sad because their children were dependent to other people.

DISCUSSION

When dealing with a chronic disease such as FA which effects each and every day of the lives of patients and their families at a daily basis, healthcare professionals must be aware of the problems they are facing, in order to improve management. Unfortunately, research suggests that health professionals are quite underprepared to address the needs of parents who have

children with severe food allergies due to lack of knowledge (6). By using health related QoL questionnaires and by development of QoL questionnaires concentrating on parental conditions of food allergic children, studies have revealed some important aspects of the problem (2). We wanted to shed light on the subject by using a face-to-face and detailed questionnaire applied to parents of children who had experienced anaphylaxis due to FA.

One of the reported effects of FA is an impact on the social life of family members. Primeau et al.(7) revealed that parents of food allergic children had more impairment in family social life than parents of children with rheumatologic diseases. Family activities and social relations were reported to be limited by FA in previous studies (2,8,9). Accordingly, half of our parents were

found to have problems in family and social life section.

Families must take FA into account while shopping, while preparing food, when eating out or attending activities outside home. Also FA is reported to affect time for meal preparation (5, 9, 10). Firstly approximately one third of our parents reported that time for shopping and economic expenditure of their family were affected; most of them reported that they could not keep some food at home. Secondly half of our parents reported that FA effected their social life; some attended outside activities without their children and half of them did not attend outside activities at all. Forty percent reported that their career plans/business life was affected by FA. Thus, parents must be supported while implementing measures taken for preventing FA into their life in order to decrease the effects of problems on social and family life.

A continuous stress in family life may interfere with family relations. Of our parents, 22% claimed that they had problems with their spouse because of FA, in the contrary and fortunately, 74% reported that their spouse helped them dealing with the problem. It was previously exclaimed that although medical conditions can be a strain, this might also strengthen family cohesion (2, 11). We can experience improved family cohesion but we must also be prepared for the one fifth of parents facing troubles in family relations.

Eating out is another major problem. In our study, sixty percent of parents report that FA affects the selection of the place to eat out. Seventy percent think that personnel working in food serving places do not have adequate information. Most parents claim that they inform the personnel but 26% report that they are not concerned. Education of personnel working in food serving places may help improving QoL of parents and may decrease allergic reactions.

Living with a child with FA may cause emotional problems (3, 12-16). Bollinger (9) reported that 41% of parents of food allergic children had increased stress levels and Broome-Stone (6) revealed that stress predicted quality of life. Fear, anxiety and sadness were also reported (2, 3, 12). According to our results, 50% of parents were affected for emotional problems. Most of the parents (80%) were anxious for their child's FA and 60% felt desperate and sad.

Appropriate levels of anxiety may be useful for better managing to deal with skills but high levels may be hazardous (17). Fedele et al. described four response patterns in 57 FA families: balanced psychosocial functioning with high management skills and adequate vigilance (41%), high responders with adequate management skills and high anxiety (45%), low responders with both low management skills and low vigilance (5%), and anxious high responders with high management skills and extremely high maternal anxiety (9%) (18). One role of the healthcare provider in FA management is to help patients and families find the difficult balance between adequate vigilance and excessive anxiety.

One of the most important worrying part of life of families of food allergic children is school time where children are away from parent control. Anaphylaxis due to FA occurs during school time in 20% of cases and FA is an important cause of school absenteeism (4,19). Gillespie et al.(12) reported that parents had difficulty to completely relax when their children are at school. More than 30% of parents frequently go to school for concerns about their child's FA and 10% use home-school for their children (3,9). In our study, half of parents reported problems about school life. Most of them were anxious thinking that anaphylaxis could occur during school time and 40% thought that school success may be affected. Half of the parents thought that their children restricted their behavior because of FA and 43.6% report that their children could not attend activities at school.

In our study, nearly half of parents thought that measures taken for FA at school were not enough and one third did not believe that teachers could help during anaphylaxis. Of the parents 43.8% reported that their allergic situation was not questioned while school registration and 12.9% reported that school did not want to register their children because of FA. In a study young adults claimed that wider selections of safe meal options, allergen-safe cafeteria areas, selected members of staff to discuss meals with and education of other students would improve their coping with FA (20). Increasing awareness about FA and education of both school personnel and students is necessary for decreasing reactions at school and for improving QoL of parents and children with FA.

Food allergic children are reported to be prone to teasing and harassment, being disregarded, facing unreliability and lack of understanding and this may interfere with their friend relations (21,22). In our study group, approximately 10% of parents reported that their children were alienated by their friends and their children had difficulty in having new friends. Although parents reported that friends of their children wanted to help for FA, most of them did not believe they could help during anaphylaxis. Supporting children when they have such problems and informing school children about FA may help to construct a more supportive environment for food allergic children.

Previous studies showed that anxious parents who are worried about their child's medical health are at increased risk of demonstrating over involved parenting behaviors that may interfere with child's development of autonomy and social skills (23). It is also revealed that overprotection can extend beyond childhood and effect young adults (24). Bollinger et al reported that parents of food allergic children restrict their child's activities in order to avoid accidental exposures (9). Most parents are reported to have concerns about the implications their protectiveness can have for their children (25). Accordantly in our study most of parents claimed that they overprotect their children. Health care providers must be aware of the problem and help parents achieving a balanced behavior in order to

protect their children but also letting them developing autonomy and social skills.

Although parents are anxious about their children's FA, carrying and using AAI is not adequately performed. Nearly 60% of the parents had problems about AAI use in our study group. Although seventy percent reported that they knew how to use AAI, 40% claimed that they were afraid to use it. One third of parents claim that they did not take AAI when eating out/going outside activities. In accordance with the results of Watura et al. (26), most of our parents reported that their children did not take their AAI with them when going to school. Education about AAI use must be a substantial part of each and every follow up visit for patients with FA.

Type of food causing anaphylaxis may affect the impact of FA on family. Peanut is likely to cause severe reactions whilst others such as milk are difficult to avoid for young children. Bollinger et al. (9) did not find a difference in QoL according to food type whereas Springston et al. (10) reported that egg, milk and wheat allergy had a worse effect on families. Accordingly, in our study group, score for social and family life section and score for emotional section was higher among parents with a child with CMA allergy. Thus, parents of children with CMA should be more carefully screened and supported for problems. Having more than one FA is reported to lower QoL in previous studies but we could not reveal a significant difference between groups with one or more than one FA (9,10,25).

Co-existent asthma is reported to be a risk for fatal allergic reactions, severe allergic rhinitis is a risk for severe pharyngeal edema and severe atopic dermatitis is a risk for unconsciousness during a food allergic reaction (27). Marklund et al reported that number of co-existent allergic disease was related to health related QoL (22). An effect of asthma and atopic dermatitis were reported (13,28,29). In our study group, parents of children with co-existent asthma and/or allergic rhinitis were more frequently anxious about occurrence of anaphylaxis at school and they more frequently restricted their children's outside activities. Parents with children with more than one chronic condition are prone to more problems and they must be supported for each disease.

Maternal education and occupation also seems to have impact of FA on family life. According to our results, when mother had lower education, emotional problems section was more often problematic. Occupied mothers had more problems in nearly all variable and they were overprotective more frequently. Thus, occupied mothers and mothers with lower education should be better supported.

Time since last reaction may affect the impact of FA on family. Springston et al reported that parents were more frequently effected from FA if they had an emergency visit within one year (10). In the contrary, in our study, parents of children who had a reaction longer than one year ago, more frequently report that their social life is effected and that they are more

frequently anxious about the possibility of anaphylaxis during school time. Surprisingly, not taking AAI with them is more frequent if the child had a reaction within one year ($p=0.023$). Time since diagnosis also seems to have a role. When time since diagnosis was more than one year, parents report more negative impact on social life and more anxiety about FA. In the contrary, score of "AAI use problems section" was higher when time since diagnosis was one year or less. These parents are less confident with their use of AAI. Parents who are diagnosed within one year or who had a reaction within one year may need more intense information and support about AAI use.

Previous reports revealed that when parents do not have adequate information about the disease, their stress and anxiety levels are increased (16,25,30). Mandell et al.(25) reported that parents felt alone and unsupported . Vargas et al.(30) reported reduced stress and anxiety if parents were provided access to accurate and easy to understand information. Thus, it is important to supply understandable materials and sources about FA for parents.

Parents of food allergic children need support for coping with the disease. Especially, parents of children with CMA, occupied mothers and mothers with lower education seem to need special concern. Parents must be informed about AAI in every visit. Health care workers must be aware of the problems of parents and be prepared to help them in this compelling process.

REFERENCES

1. Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood FA in the United States. *Pediatrics* 2011; 128: 9-17.
2. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of FA and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010; 65: 933-45.
3. Sicherer SH, Sampson HA. FA: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 41-58.
4. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warner J, Dick J, et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 746-50.
5. Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with FA. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1159-63.
6. Broome-Stone SB. The psychosocial impact of life-threatening childhood food allergies. *Pediatr Nurs* 2012; 38: 327-30.
7. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1135-43.
8. Valentine AZ, Knibb RC. Exploring quality of life in families of children living with and without a severe FA. *Appetite*. 2011; 57: 467-74.

9. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of FA on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 415-21.
10. Springston EE, Smith B, Shulruff J, Pongracic J, Holl J, Gupta RS. Variations in quality of life among caregivers of food allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 287-294.
11. Case-Smith J. Parenting a child with a chronic medical condition. *Am J Occup Ther*. 2004; 58: 551-60.
12. Gillespie CA, Woodgate RL, Chalmers KI, Watson WT. "Living with risk": mothering a child with food-induced anaphylaxis. *J Pediatr Nurs* 2007; 22: 30-42.
13. Ostblom E, Egmar AC, Gardulf A, Lilja G, Wickman M. The impact of food hypersensitivity reported in 9-year-old children by their parents on health-related quality of life. *Allergy* 2008; 63: 211-8.
14. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy* 2009; 64: 461-8.
15. Knibb RC, Semper H. Impact of suspected FA on emotional distress and family life of parents prior to allergy diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 798-803.
16. Akeson N, Worth A, Sheikh A. The psychosocial impact of anaphylaxis on young people and their parents. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1213-20.
17. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14: 378-82.
18. Fedele DA, McQuaid EL, Faino A, Strand M, Cohen S, Robinson J, et al. Patterns of adaptation to children's food allergies. *Allergy* 2016; 71: 505-13.
19. Calsbeek H, Rijken M, Bekkers MJ, Dekker J, van Berge Henegouwen GP. School and leisure activities in adolescents and young adults with chronic digestive disorders: impact of burden of disease. *Int J Behav Med* 2006;13:121-30.
20. Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with FA. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1440-5.
21. Muñoz-Furlong A. FA in schools: concerns for allergists, pediatricians, parents, and school staff. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 47-50.
22. Marklund B, Ahlstedt S, Nordström G. Food hypersensitivity and quality of life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 279-87.
23. Dahlquist LM, Power TG, Hahn AL, Hoehn JL, Thompson CC, Herbert LJ, et al. Parenting and independent problem-solving in preschool children with FA. *J Pediatr Psychol* 2015; 40: 96-108.
24. Herber LJ, Dahlquist LM. Perceived history of anaphylaxis and parental overprotection, autonomy, anxiety, and depression in food allergic young adults. *J Clin Psychol Med Settings* 2008; 15: 261-9.
25. Mandell D, Curtis R, Gold M, Hardie S. Anaphylaxis: how do you live with it? *Health Soc Work* 2005; 30: 325-35.
26. Watura JC. Nut allergy in schoolchildren: a survey of schools in the Severn NHS Trust. *Arch Dis Child* 2002; 86: 240-4.
27. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-50.
28. Leynaert B, Soussan D. Monitoring the quality-of-life in allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 177-83.
29. Gånemo A, Svensson A, Lindberg M, Wahlgren CF. Quality of life in Swedish children with eczema. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 345-9.
30. Vargas PA, Sicherer SH, Christie L, Keaveny M, Noone S, Watkins D, et al. Developing a FA curriculum for parents. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 575-82.

Yatarak Tedavi Gerektiren Akut İshalli Çocukların Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi

An Evaluation in Terms of Rotavirus and Enteric Adenovirus Infection in Children With Acute Diarrhea Requiring in Patient Treatment

Derya BAYIRLI TURAN¹, Fatih KARAASLAN², Tuba KURUOĞLU³, Kıvanç ŞEREFHANOĞLU¹

¹İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çocuklarda görülen akut ishallerde en sık viral etkenler rotavirüs ve enterik adenovirüstür. Her iki etkenin neden olduğu ishallerde çocukların klinik tablosu çok hızlı kötüleşebilmektedir. Kusma, dehidratasyon ve metabolik asidoz sonucu, hastalarda yatarak tedavi endikasyonu ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda yatarak tedavi gören enterik adenovirüs ve rotavirüs ishalleri vakaları epidemiyolojik açıdan değerlendirilerek demografik verilerini irdelemek ve hangi tedavilerin uygulandığını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak 2016-31 Aralık 2017 tarihleri arasında ishal şikayeti ile başvuran 0-14 yaş aralığında 1281 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasında akut gastroenterit tanılı, rotavirüs ve enterik adenovirüs antijen testi değerlendirilmiş, gaita mikroskopisinde parazit olmayan ve gaita kültüründe Salmonella-Shigella spp üremesi olmayan ve hastanede en az 24 saat yatış süresi olan 443 hasta çalışma grubu olarak belirlendi. İstatistik metodu olarak T testi ve Ki kare testleri kullanıldı. Çalışmada p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: İshal şikayeti ile başvuran 1281 hastanın 443(%34.6)'ü yatarak takip edildi. 38 (%2.9) hastada enterik adenovirüs, 95(%7.4) hastada ise rotavirüs antijeni testi pozitif idi. Hastalarda ki en sık şikayetler sıklık sırasıyla bulantı-kusma, halsizlik ve ateş olup, karın ağrısı en az saptanan şikayettir. Yatarak tedavi edilen hastalarda tek başına probiyotik kullanımı rotavirüs ishalleri hastalarda %61, enterik adenovirüs enfeksiyonlu hastalarda %63.2 oranında en sık kullanılan ilaç grubu olmuştur. Antibakteriyel etkili antibiyotikler %58 oranında rotavirüs ve enterik adenovirüs antijeni negatif ishalleri hastalarda, en yüksek oranda kullanılan tedavi ajanıdır. Antiprotozoal etkili antibiyotikler, rotavirüs antijeni ve enterik adenovirüs antijeni pozitif grupta ve her iki etken için negatif hasta grubunda en az tercih edilen ilaçlardı.

Sonuç: Çocukluk çağı ishallerinde viral etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. İshallerin tedavisinde öncelikle kaybedilen sıvının yerine konması planlanmalıdır. Antibakteriyel ya da antiprotozoal antibiyoterapi için laboratuvar testleri yönlendirici olmalıdır. Hastanede yatarak tedavi gören ve viral etiyoloji düşünülen ishalleri çocuk hastalara rotavirüs ve enterik adenovirüs antijeni hızlı tanı testleri kullanılarak erken tanı konulabileceği, böylece semptomatik tedaviler ile gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Akut ishal, Adenovirüs, Hastaneye yatış, Rotavirüs

ABSTRACT

Objective: The most common viral agents causing acute diarrhea in children are rotavirus and enteric adenovirus, respectively. In diarrhea cases caused by these both factors, the clinical manifestation of children can deteriorate very rapidly. Vomiting, dehydration, and metabolic acidosis seen especially in children cause indications for receiving inpatient treatment. In this study, we aimed to evaluate the epidemiologic aspects of enteric adenovirus and rotavirus diarrhea cases in the inpatients treated in our hospital, to analyze the demographic data, and to show what treatments were applied.

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

Etik Kurul Onay / Ethics Committee Approval : Bu çalışma için Akademik Kurul onayı alınmıştır.

Yazarların Katkısı / Contribution of the Authors: **BAYIRLI TURAN D:** Çalışmanın fikrinin oluşturulması ve her aşamada çalışmaya ait tüm kontrollerin yapılması, makalenin yazımı. **KARAASLAN F:** Verilerin toplanması, analizi ve makalenin yazımı. **KURUOĞLU T:** Verilerin toplanması, analizi ve makalenin yazımı. **ŞEREFHANOĞLU Ş:** Her aşamada çalışmaya ait tüm kontrollerin yapılması

Atıf yazım şekli / How to cite: Bayirli Turan D, Karaarslan F, Kuruoğlu T, Şerefhanoğlu Ş. Yatarak Tedavi Gerektiren Akut İshalli Çocukların Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14: 220-224.



BAYIRLI TURAN D : 0000-0002-7505-341X
KARAASLAN F : 0000-0002-3299-5853
KURUOĞLU T : 0000-0003-3805-367X
ŞEREFHANOĞLU Ş : 0000-0003-0585-8797

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Derya BAYIRLI TURAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: deryabturan@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 13.08.2019

Kabul tarihi / Accepted : 28.01.2019

Elektronik yayın tarihi : 28.05.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.506721

Material and Methods: Data of a total of 1281 pediatric patients between 0 and 14 years old admitted to Yeni Yüzyıl University Medical Faculty Gaziosmanpaşa Hospital between 1 January 2016- 31 December 2017 due to diarrhea were evaluated retrospectively. The study group consisted of acute-gastroenteritis-prediagnosed 443 patients with no parasites on stool microscopy and without any Salmonella-Shigella spp. growth in the stool culture. These patients had also test results of rotavirus and enteric adenovirus antigens, and stayed at hospital for at least 24 hours. Pearson's chi-square test and t test were used for statistical analysis, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: A total of 443 (34.6%) of the 1281 patients with diarrhea were hospitalized. Thirty-eight (2.9%) patients had a positive enteric adenovirus test, and 95 (7.4%) had rotavirus. The most common complaints were nausea, vomiting, fatigue, and fever. Abdominal pain was the least common complaint. Probiotic use alone was 61% in patients with rotavirus diarrhea, and 63.2% in patients with enteric adenovirus infection. Antimicrobial antibiotics were used in 58% of patients with negative rotavirus and enteric adenovirus antigens. Antiprotozoal-effective antibiotics were the least preferred drugs in the patients with either positive or negative test results for rotavirus and enteric adenovirus antigens.

Conclusion: Viral factors should be considered in childhood diarrhea. In the treatment of diarrhea, the replacement of the lost fluid should be planned primarily. Laboratory tests for antibacterial or antiprotozoal antibiotics should be taken into consideration. Early diagnosis of rotavirus and enteric adenovirus antigens can be made using rapid diagnostic tests in the hospitalized pediatric patients with diarrhea. Thus, we consider that unnecessary antibiotic use can be prevented by symptomatic treatments in these patients.

Key Words: Acute viral diarrhea, Adenovirus, Admission to the hospital, Rotavirus

GİRİŞ

İshal dünya genelinde, sağlık kuruluşlarına en sık başvuru nedenleri arasındadır. Çocuklar bu hastalıktan en çok etkilenen yaş grubudur. Viral etkenler en sık görülen enfeksiyöz gastroenterit etkenlerindedir. Çocuklarda en sık görülen viral gastroenterit etkenleri rotavirüs ve enterik adenovirüstür (1,2). Her ikisi de zarfsız yapıya sahip, sabun ve pek çok dezenfektana karşı dirençlidirler. Fekal-oral yol ve ortak kullanılan eşyalar kişiden kişiye kolayca bulaşmalarına neden olmaktadır (3). İshal nedeniyle hastaneye yatan çocukların yarıdan fazlasında etken rotavirüstür. Rotavirüs ishallerinde üç ila sekiz gün sürebilen ateş, kusma, diyare, abdominal kramp ve miyalji sık görülen semptomlardır. Kusma ile birlikte olan diyare dehidratasyon gelişmesine, oral yolla beslenememe dehidratasyonun hızla derinleşmesine, sonuç olarak da klinik tablonun kısa sürede kötüleşmesine neden olur. Bu durum hastanede yatarak parenteral sıvı replasmanı tedavisini gerektirebilmektedir (4,5). Enterik adenovirüs ishalleri ise ikinci sıklıkta hastaneye yatış gerektiren uzun süren ishallerine neden olmaktadır. Bu ishal türünde kusma ve ateş hafif seyirlidir (6). Her iki viral etken de epidemiyolojik, ekonomik sorunları da beraber getiren halk sağlığı problemidir (1).

Rotavirüs beş yaş altı çocuklarda her yıl iki milyon çocuğun hastaneye yatmasına neden olmaktadır (1,5). Özellikle bu yaş grubu çocuklarda gelişen kusma, dehidratasyon ve metabolik asidoz sonucu ise her yıl dünyada iki milyon hastaneye yatış, 800 bin ölüm vakası görülmektedir (7). Bu ölümlerin çoğunun ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde olması dikkat çekicidir. Rotavirüs tüm dünyada endemiktir ve soğuk aylarda, soğuk iklimli bölgelerde daha çok görülmektedir (8). Ülkemizdeki sıklığı %9.8-50 arasında bildirilmektedir (2,9). Enterik adenovirüs gastroenteritleri ise daha çok sıcak iklimde özellikle iki yaş üzeri çocuklarda, kamp ortamlarında, belli coğrafik bölgelerde olmak üzere sporadik vakalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle enterik adenovirüs tip 40 ve 41 dünyanın her bölgesinde yaygın olarak görülmektedir (2). Ülkemizdeki sıklığının %7.8-10 olarak değiştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (9-11).

Viral etioloji düşünülen ishaller için hastalığın görüldüğü mevsim, hasta yaşı, gaitanın makroskopik ve mikroskopik bulguları klinisyenlere tanıda yardımcıdır. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), lateks aglütinasyon ve hızlı immünokromotografik yöntemler gibi basit, hassas, kısa zamanda sonuç alınabilen, gaitadan antijen tespitine yönelik güvenilir testler ile ayırıcı tanı yapılabilir (2,3).

Çalışmamızda hastanemizde yatarak tedavi gören enterik adenovirüs ve rotavirüs ishalleri vakaları epidemiyolojik açıdan değerlendirerek demografik verilerini irdelemek ve hangi tedavilerin uygulandığını göstermeyi amaçladık.

MATERYAL METOD

Çalışmanın kapsamı

01 Ocak 2016-31 Aralık 2017 tarihleri arasında ishal şikayeti ile başvuran 0-14 yaş aralığında 1281 çocuk hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan akut gastroenterit tanısı alan, gaita numunelerinden rotavirüs ve enterik adenovirüs antijen hızlı immünokromotografik testi çalışılan, aynı gaita numunesinde yapılan mikroskopi incelemelerinde parazit trofozoit ve kisti görülmeyen ve gaita kültüründe Salmonella-Shigella spp üremesi olmayan ve öykülerinde ishal gelişiminden önce antibiyotik kullanımı bulunmayan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu kriterleri taşıyan ve yatış süresi en az 24 saat olan 443 hasta çalışma grubu olarak belirlendi.

Örnekler ve çalışma tekniği

Hastalardan alınan numuneler bir saat içinde hızlı immünokromotografik test yöntemiyle (Rotavirüs antijen testi ve Rota/Adeno antijen testi, Standart Diagnostics Bioline, Korea) ile çalışıldı. Rotavirüs ve rotavirüs/enterik adenovirüs antijen test spesifiteleri %100, %97.4 ve sensitivite %99.7, %100'di.

Hastaların klinik verileri ve özellikleri

Demografik veriler, klinik bulgular ve uygulanan tedavi seçenekleri hastane bilgi yönetim sisteminden alındı.

İstatistik: Çalışma verileri SPSS Versiyon 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Company) ticari yazılımı ile değerlendirildi. İstatistik metod olarak T testi ve Ki kare testleri kullanıldı. Çalışmada $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

İshal şikayeti ile başvuran 1281 çocuk hastanın 443 (%34.6)'ü hastanemizde yatarak takip edildi. Hastaların 38 (%2.9)'ünde enterik adenovirüs ve 95 (%7.4)'ünde rotavirüs antijeni pozitif. Rotavirüs antijeni pozitif hastalarda ortalama yaş 63 ay, enterik adenovirüs antijeni pozitif hastalarda ortalama yaş 62 aydı. Yatış yapılan hastaların rotavirüs antijeni pozitif grupta %56.8'si ve enterik adenovirüs antijeni pozitif grupta %65.7'si erkek çocuklardı. Tüm ishalleri hastalarda en sık şikayetler sırasıyla bulantı-kusma, halsizlik ve ateş olup, karın ağrısı en az saptanan şikayetti. Tüm hastalar temas izolasyonuna alınarak dehidratasyon derecelerine göre parenteral sıvı tedavisi ile izlenmişti. Hastalara gerektiğinde semptomatik tedavi olarak bulantı için anti-emetik ve ateş yönetimi için parasetamol ve benzeri ilaçlar kullanılmıştı. İshal tedavisi için probiyotik, çinko, antibakteriyel ve antiprotozoal etkili antibiyotikler kullanılmıştı. Hastaların detaylı demografik verileri Tablo I'de verildi. Tek başına probiyotik kullanım oranı rotavirüs ishalleri hastalarda %61, enterik adenovirüs enfeksiyonlu hastalarda %63.2 en sık verilen ilaç grubu idi. Probiyotik olarak *Saccharomyces boulardii* içeren probiyotik uygulanmıştı. Antibakteriyel etkili antibiyotikler rotavirüs ve enterik adenovirüs antijeni negatif ishalleri hastalarda %58 oranında kullanılmıştı. Antiprotozoal etkili antibiyotikler hem; rotavirüs antijeni ve enterik adenovirüs antijeni pozitif grupta hem de negatif hasta grubunda en az tercih edilen ilaçlardı. Antibakteriyel etkili antibiyotiklerden ampisilin, amoksisilin/yerine klavulanik asit, sefuroksim, sefiksim, seftriakson, sefotaksim ve

trimetoprim-sulfometaksozol tercih edilmişken, antiprotozoal antibiyotiklerden metronidazol uygulanmıştı. Rotavirüs antijeni ve enterik adenovirüs antijeni pozitif hasta grupları ile negatif hasta grubu arasında yaş, semptomlar ve tedavi seçimleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Viral gastroenteritlerin en sık etkenlerinden olan rotavirüs ve enterik adenovirüs beş yaş altı hastalarda morbidite ile sonuçlanan gastroenteritlere neden olmaktadır (2,12). Son yıllarda giderek artan bu enfeksiyonlar özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda önemli halk sağlığı sorunudur (12). Gelişmiş ülkelerde nadir de olsa görülen mortal vakaların %86'sında etken rotavirüs iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50'nin üzerindedir (13). Çok sulu bir ishal ve şiddetli kusma ile kısa sürede hastaların derin bir dehidratasyona girmesine neden olmaktadır. Bu durum hastaların hastaneye yatarak tedavi almalarını gerektirmektedir (4).

Yatarak tedavi altına alınan ishal şikayetli hastaların %21.4'ü rotavirüs, %8.6'sı enterik adenovirüs antijeni pozitif hastalardı. Parashar ve ark.(14) 63 ülkede yaptıkları çalışmada diyare nedeniyle hastaneye yatan çocukların %33-49'unun rotavirüs nedeniyle yatış yapıldığını bildirmişlerdir. Jaha ve ark.(13) çalışmasında ise ishal nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan çocukların %34.4'ü, Nitsch-Osuch ve ark. (15) çalışmalarında ise %24'ü rotavirüs enteriti tanısıyla yatış yapılan hastalardan oluştuğu raporlanmıştır. Avrupa'da yapılan ve birçok ülkeyi içine alan çalışmada ishalleri çocuklarda rotavirüs pozitifliği %27-52 olarak belirtilmiştir (16). Çalışmamızda saptadığımız oranın düşük olması, ülkemizin bulunduğu bölgesel ve sosyoekonomik koşullardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Enterik adenovirüs kaynaklı ishallerin daha

Tablo I: Yatarak tedavi gören ishalleri hastaların özellikleri.

	Rotavirüs pozitif n=95 (%21.4)	Enterik adenovirüs pozitif n=38 (%8.6)	Rotavirüs ve enterik adenovirüs negatif n=310 (%70)	p
Ortalama yaş/(ay)	63	62	66	0.14
Kız/Erkek	41/54	13/25	136/174	0.226
Semptomlar				
Ateş	54(%56.8)	14(%36.8)	158(%50.9)	0.054
Halsizlik	66(%69.5)	25(%65.8)	204(%65.8)	0.685
Bulantı-kusma	75(%78.9)	25(%65.8)	206(%66.5)	0.124
Tedavi				
Probiyotik	58(%61)	24(%63.2)	131(%42.3)	0.491
Antibakteriyel Antibiyotik	40(%42)	11(%28.9)	180(%58)	0.173
Antiprotozoal Antibiyotik	5(%5.2)	3(%7.9)	33(%10.6)	0.688
Probiyotik + Antibakteriyel Antibiyotik	25(%26.3)	7(%18.4)	85(%27.4)	0.388
Çinko	43(%45.2)	16(%42.1)	96(%30.9)	0.352

az sıklıkla olmak üzere %4.8-20 oranında olduğu bildirilmektedir (3,17). Wiegerin ve ark.(12) çalışmalarında ise diyare nedeniyle hastaneye yatan çocukların %9.7'sinde enterik adenovirüs nedeniyle yatış yapıldığı belirtilmiştir. Yatarak tedavi altına alınan hastalarda enterik adenovirüs sıklığı ise literatürle uyumludur. Rota ve enterik adenovirüs ishal tanısı literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyette daha sık görülmüştür (15,17).

İshal nedeniyle hastaneye yatan hastaların pek çoğunda etiyojisi bilinmemektedir (17). Yine Smok ve ark. (1) çalışmasında da ishal nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların çoğunda ishale neden olan etken belli değilken ikinci sıklıkta rotavirüs ve enterik adenovirüsle karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Benzer olarak çalışmamızda da hastalarımızın %70'inde etiyojisi belirlenememiştir.

Rotavirüs ve enterik adenovirüs ishallerinin en sık görüldüğü yaş grubu beş yaş altı hastalardır (1,17-18). Çalışmamızda benzer olarak rotavirüs pozitif hastaların ortalama yaşı 63 ay ve enterik adenovirüs pozitif hastaların ortalama yaşı ise 62 aydır.

Rotavirüs enteritleri en sık kusma, diyare ve dehidratasyon bulguları ile beraberdir (12). Jaha ve ark. (13) yaptıkları çalışmada rotavirüs gastroenteritli çocukların %88'inde kusma, %43.9'unda ateş en sık bulgu olarak saptamışlardır. Nakanishi ve ark. (17) rotavirüs pozitif vakalarında ateş ve kusma ön plandayken, enterik adenovirüs pozitif ishal vakalarında diyare şikayeti ön plandaydı. Gürbüz ve ark.(9) yaptıkları çalışmada rotavirüsün neden olduğu ishallerin kliniğinin enterik adenovirüse göre daha şiddetli olduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızda rotavirüs gastroenteritli hastalarda bulantı, halsizlik ve ateş şikayetleri enterik adenovirüs gastroenteritli hastalara oranla daha fazla saptanmıştır.

Her iki etken de kreş ve okullarda, ortak yaşamın olduğu koşullarda; ortak kullanılan tuvaletler, oyuncaklar ile sık bulaşmakta, su yolu ile bulaşan enfeksiyonlar küçük salgınlar şeklinde seyredilmektedir. Hastaneye yatırılan hastalarda enfeksiyonun kontrolü ve diğer yatan hastalara bulaşın engellenmesi için temas izolasyonu uygulanmalıdır (5). Polonya'da yapılan bir çalışmada nozokomiyal rotavirüs enfeksiyonlu vakaların giderek arttığından bahsedilmiştir (15). Bu durum rotavirüsün yakın temasla kolay bulaşabileceğini ve bu hastaların temas izolasyonuna alınması gerektirdiğini göstermektedir. Özellikle nozokomiyal salgınların önlenmesi için temas izolasyonun şart olduğu vurgulanmaktadır.

İshalin temel tedavisi kaybedilen sıvının ve elektrolitlerin yerine konmasıdır. İshal şiddetinin azaltılması tedaviye yardımcıdır. Yeterli oral alamayan çocukların ve gelişen dehidratasyonun durumuna göre hastaneye yatış ve kristaloid ağırlıklı sıvılar ile parenteral sıvı replasman tedavisi gerekmektedir (2). Çalışmamızda rotavirüs antijeni pozitif çıkan ishalleri hastaların %42'sine, enterik adenovirüs antijeni pozitif hastaların %28.9'una ve her iki etkenin negatif olduğu hasta grubunun %58'ine antibiyotik başlandığı saptanmıştır. Viral etiyojisi düşünülmesine rağmen yüksek oranlarda antibiyotik kullanımının tercih

edilmesi, bu hastalar için doğru ve hızlı tanı ile gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçebileceğini düşündürmüştür. Bilindiği gibi akut gastroenteritlerde antibiyotik endikasyonu sınırlıdır. İshalin primer tedavisi sıvı desteğidir (4,19). Rotavirüs ishallerinde ateşin enterik adenovirüse bağlı ishallerle oranla daha fazla görülmesi rotavirüs antijeni pozitif grupta %42 oranındaki yüksek antibiyotik kullanım tercihinin nedeni olabilir. İshal tedavisinde çocuklarda antibakteriyel antibiyotik olarak kinolon kullanımı yan etkileri sebebi ile tercih edilmemektedir. Ancak trimetoprim-sulfametaksazol ishal tedavisinde seçilebilecek temel ajanlardan biri olmasına rağmen bunun yerine başta üçüncü kuşak sefalosporinler olmak üzere beta-laktam ajanların tercih edilmesi, kesinleştirilmiş veya muhtemel viral etiyojisi düşünülmesine rağmen antibiyotik kullanılması, ülkemizde akılcı antibiyotik kullanım ilkelerine uyumun halen yeterli seviyede olmadığını göstermesi bakımından önemlidir (5). Hastalarımızın %52.1'ine antibiyotik başlanması ve antibiyotik olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin tercih edilmesi bu bilgiyi desteklemektedir. Enterik adenovirüs için de hızlı tanı yöntemlerinin kullanılması gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecek ve uygun tedavi seçimine yardımcı olacaktır. Bu konuyla ilgili gerekli tedbirlerin alınması, güvenilir testlerle hızlıca ishal etkenlerinin ortaya konması uygun tedavi planlanması açısından önemlidir.

İshalleri hastaların tedavisinde özellikle sosyo-ekonomik seviyesi düşük bölgelerde ishal şiddetinin azaltılması için çinko ve probiyotik tedavileri tercih edilmektedir (2). Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda, çinko tedavisi malnütrisyonu olan çocuklar için önerilmiştir. Probiyotiklerin ise ishalleri hastaların tedavisinde kullanımı, enfeksiyöz ishallerin süresini ve dışkı sıklığını azaltmakta yararlı etkileri ve güvenilir olduğu belirtilmiştir. Tüm bu nedenlerle, antibiyotik ishalleri dışında, probiyotiklerin rutin kullanımı değil, hastaya göre değerlendirilerek kullanımı daha doğru olacaktır (19). Çalışmamızda rotavirüs antijeni pozitif hastaların %45.2'sine, enterik adenovirüs antijeni pozitif hastaların %42.1'ine ve her iki etkenin negatif olduğu grupta %30.9'una çinko süspansiyonu tedavisi tercih edilmiştir. Bu durumu hasta popülasyonumuzun İstanbul'un düşük sosyo-ekonomik bölgelerinden olmasıyla açıklamaktayız. Tek başına probiyotik tercihi ise rotavirüs ishalleri hastalarda %61, enterik adenovirüs enfeksiyonlu hastalarda %63.2 olarak benzer oranda en sık verilen ilaç grubuydu. Ayrıca probiyotikler antibakteriyel antibiyotikler ile kombine olarak uygulanmıştır.

Hastalarımıza antiparaziter tedavi başlandığını da tespit ettik. Bu durumun muhtemel nedeni gaita mikroskopi tekniği ile *Giardia intestinalis* ve *Entamoeba histolytica* tanısında yetersiz kalınmasıdır. Çünkü tek mikroskopik değerlendirme ile protozoaların kist ve trofozoid tanısı konulamaması, ELISA yöntemi ile antijen tarama testlerini gerekli kılmaktadır.

Çalışmamızda ishal nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan hastaların bir çoğunda etiyojisi bilinmemekle beraber rotavirüs ve enterik adenovirüs en sık izole edilen viral etkenlerdendir. Buna rağmen rotavirüs pozitif hastalara antibakteriyel ve antiprotozoal etkili antibiyotikler kullanılmış olup

enterik adenovirüs etkenli vakalarda antibakteriyel antibiyotikler daha çok tercih edilmiştir. Probiyotik tedavisi tek başına veya antibakteriyel antibiyotikler ile kombine başlanmıştır. İshali hastaya yaklaşım yeniden gözden geçirilerek vakaların tanısı hızla konulduktan sonra, öncelikle kaybedilen sıvının yerine konması planlanmalıdır. Antibakteriyel ya da antiprotozoal antibiyoterapi için laboratuvar testleri yönlendirici olmalıdır.

Çalışmamızı kısıtlayan bir durum, hastaneye yatırılan hastalarda ishal etkeni olarak norovirüs araştırılmamasıdır. Norovirüs ishallerine neden olan ve sıklığı giderek artan diğer bir viral etken olup, hızlı immunokromotografik testi de bulunmaktadır (3,4). Ancak Sağlık Uygulama Tebliği'nde geri ödeme karşılığının olmaması ve bu etken konusunda farkındalığın az olması test isteminin az olmasının muhtemel sebebi olabilir.

Rotavirüs enfeksiyonundan korunmanın en önemli yolu çocukların aşılmasıdır. Rotavirüs aşısı monovalan ve pentavalan olmak üzere iki farmasötik şekilde bulunmaktadır. Aşılama yapılmasına rağmen, aşılı çocuklarda rotavirüs ishalleri görülebilir, ancak hastaneye yatış ve sıvı replasmanı gerektirecek dehidratasyon sık olmaz. Bu hastalar duyarlı çocuklara bulaştırmada rezervuar olarak önemlidir (5). Enterik adenovirüse karşı ise aşı bulunmamaktadır. Bu çalışmanın kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olması ve yetersiz klinik kayıtlar nedeni ile rotavirüs aşılama öyküsünün değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak; çocukluk çağı ishallerinde viral etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanede yatarak tedavi gören viral etioloji düşünülen ishali çocuk hastalarda gaitada rotavirüs ve enterik adenovirüs antijeni hızlı tanı testleri uygulanarak erken ayırıcı tanı yapılabileceği ve böylece semptomatik tedaviler verilerek gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Smok B, Zieniewicz-Cieślak K, Smukalska E, Pawłowska M. Acute diarrhoea induced by rotavirus in children hospitalised in Provincial Hospital for Infectious Diseases in Bydgoszcz in 2014 year. *Przeegl Epidemiol* 2016;70:462-70.
- Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal Infections. *J Pediatr Inf* 2014;8:71-81.
- Farkas T, Jiang X. Rotaviruses, caliciviruses, astroviruses, enteric adenoviruses and other diarrheic viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press, 2007
- Bass CW, Dorsey KN: Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. In Nelson Textbook of Pediatrics Edited by: Richard E and Behrman F. Raven Press, Philadelphia, 2004
- Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O'Ryan M, Kang G, Desselberger U, Mary Kestres. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis* 2018;9:3.
- Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 571-8.
- Junaid SA, Umeh C, Olabode AO, Banda JM. Incidence of rotavirus infection in children with gastroenteritis attending Jos university teaching hospital. *Nigeria. Virol J* 2011;8:233.
- Salim H, Karyana IPG, Sanjaya-Putra IGN, Budiarsa S and Soenarto Y. Risk factors of rotavirus diarrhea in hospitalized children in Sanglah Hospital, Denpasar: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterology* 2014;14:54.
- Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Etiologic factors and Clinical findings of patients hospitalized children for acute gastroenteritis epidemiologic study. *Turkish J Pediatr Dis* 2010;4:211-8.
- Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:571-8.
- Altındış M, Beştepe G, Çeri A. Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı araştırma. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2008;15:17-20.
- Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood a retrospective study of 650 hospitalized. *Int J Infect Dis* 2011;15:e401-7.
- Jaha VI, Shala M, Azemi M, Hoxa-Kanberi T, Avdiu M, Spahiu S, Jaha L. Characteristics of Rotavirus Diarrhea in Hospitalized Children in Kosovo *Materia Socio Medica* 2014;26:335-8.
- Parashar UD, Nelson EAS, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ* 2013;307:f7204.
- Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Kosmala A, Życinska K, Wardyn K. Nosocomial rotavirus gastroenterocolitis in a large tertiary pediatric hospital in Warsaw, 2006-2010. *Arch Med Sci* 2013;9:493-8.
- Multicenter Prospective Study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe 2004 – 2005: The Reveal Study. *J Infect Dis* 2007;195:S4–S16.
- Nakanishia K, Tsugawab T, Honmaa S, Nakata S, Tatsumi M, Yoto Y, Tsutsumi H. Detection of enteric viruses in rectal swabs from children with acute gastroenteritis attending the pediatric outpatient clinics in Sapporo. *Japan J Clin Virology* 2009;46:94-7.
- İnan N, Ünsür EK, Demirel A, Mamçu D, Sönmez E, Arısoy A. Akut viral gastroenterit öntanılı vakalarda rotavirus, adenovirus ve norovirus sıklığının araştırılması. *Ankem Derg* 2014;28:14-9.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619-21.

Çocukluk Çağı Sistemik Lupus Eritematozusunda Başlangıç Bulguları ve Tedavi: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Presentation and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in Childhood: Single Center Experience

Semih SANDAL¹, Banu ÇELİKEL ACAR²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sağık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Sistemik lupus eritematozus (SLE), immünolojik bozuklukların yol açtığı, otoimmün karakterli, birçok organ ve sistemi tutan, kronik bir bağ dokusu hastalığıdır. Çalışmada SLE tanısı ile izlenen hastaların hastaneye başvuru yakınmalarının, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2001- Ocak 2014 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji-Romatoloji Bölümü tarafından SLE tanısı ile izlenen hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük incelenerek yapılmıştır. Çalışmada SLE tanısı ile izlenen hastaların başvuru yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavileri ve izlem süresince gelişen organ tutulumları kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya Amerikan Romatoloji Birliği'nin (ACR) 1997 yılında yenilediği 11 SLE kriterinden 4 veya daha fazlasını karşılayan ya da böbrek biyopsisi sonucu lupus nefriti ile uyumlu bulgular saptanan 13 hasta (10'u kız, 3'ü erkek) alınmıştır. Hastaların 10'u kız (% 76.9), 3'ü erkek (% 23.1), kız/erkek oranı 3.3 genel yaş ortalaması 12.8±2.79 (6-17 yıl) bulundu. Hastaların ortalama izlem süresi 8.1±2.34 yıl (4-13 yıl)'di.

Hastaneye başvuru anında hastaların 6'sında (%46.1) yüzde döküntü, 4'ünde (%30.7) bacaklarda ödem, 2'sinde (%15.3) eklemelerde şişlik ve ağrı, 1'inde (%7.6) göğüs ve eklem ağrısı, 1'inde (%7.6) solukluk şikayeti mevcuttu.

İzlemde, 2 hastada cilt, 3 hastada hematolojik, 5 hastada eklem, 1 hastada serozit/perikard tutulumu, 1 hastada nörolojik tutulum gelişti. Böbrek tutulum oranı % 84.6 olarak bulundu. 3 hastada başvuru anında kreatinin değeri yüksekliği ve 5 hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Başvuru anındaki proteinüri ve kreatinin ile histopatolojik inceleme sonucu arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma ile çocukluk çağında başlayan SLE'de tanı anında birden fazla sistem ve organın tutulduğu, bu nedenle başvuru şikayetinin anemiden böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebildiği görülmüştür. Uygun tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalite azaltılabileceği için çocukluk çağında SLE'nin farklı klinik ve laboratuvar bulgularıyla karışımına gelebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Nefrit, Sistemik lupus eritematozus

ABSTRACT

Objective: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic connective tissue disease caused by autoimmune, immunological disorders which can effect many organs and systems. The aim of this study was to evaluate the complaints, clinical and laboratory findings of patients with SLE.

Material and Methods: This study was performed between January 2001 and January 2014 by the Department of Child Nephrology-Rheumatology with the diagnosis of SLE. In this study, clinical and laboratory findings, treatment, organ involvement of the patients, who were followed up with the diagnosis of SLE, were recorded.

Results: Thirteen patients (10 girls, 3 boys) who received 4 or more of 11 SLE criteria renewed in 1997 by the American College of Rheumatology (ACR) or who had consistent findings with lupus nephritis by kidney biopsy were included in



SANDAL S : 0000-0002-0790-7399
ÇELİKEL ACAR B : 0000-0002-1808-3655

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Academic committee approval for this study.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: SANDAL S: Verilerin toplanması, makalenin yazımı, ÇELİKEL ACAR B: Çalışmanın fikrinin oluşturulması ve her aşamada çalışmaya ait tüm kontrollerin yapılması.

How to cite / Atıf yazım şekli : Sandal S, Çelikel Acar B. Çocukluk Çağı Sistemik Lupus Eritematozusunda Başlangıç Bulguları ve Tedavi: Tek Merkez Deneyimi. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14: 225-230.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Semih SANDAL
Sağık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM,
Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: sandal.semih@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 30.10.2018
Kabul tarihi / Accepted : 19.02.2019
Elektronik yayın tarihi : 14.05.2019
Online published
DOI: 10.12956/tchd.565251

the study. There were 10 female (76.9%), 3 male (23.1%). Female / male ratio was 3.3 and mean age of 12.8 ± 2.79 (6-17 years). The mean follow-up period was 8.1 ± 2.34 years (4-13 years).

At the time of admission, 6 of the patients had rash (46.1%), 4 had edema in the legs (30.7%), 2 had swelling and pain in the joints (15.3%), 1 had chest and joint pain (7.6%) and 1 had pallor complaint (7.6%).

In follow-up, 2 patients had skin, 3 had hematological, 5 had joint, 1 had serositis / pericardial and 1 patient had neurological disease involvement. The rate of renal involvement was 84.6%. Three patients had high creatinine levels at admission and 5 patients had nephrotic proteinuria. No correlation was found between proteinuria and creatinine at presentation and histopathological examination.

Conclusion: In this study, SLE, which started in childhood, had more than one system and organ kept at the time of diagnosis. It should be kept in mind that SLE may present with different clinical and laboratory findings in childhood, as morbidity and mortality can be reduced by appropriate diagnosis and treatment.

Key Words: Childhood, Nephritis, Systemic lupus erythematosus

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), multisistemik, tanısında otoantikörlerin belirleyici olduğu, kronik otoimmün bir hastalıktır (1). SLE'de temel patolojinin otoantikörler, immün kompleksler ve T lenfositler tarafından oluşturulan doku hasarı olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler ve çevresel faktörlerin de etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

Çocuklarda SLE temelde etiyoloji, patogenezi, klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları ile yetişkinlerle benzerlik gösterse de SLE'li çocuk ve ergenlerin bakımı, hastalığın tedavisinin, fiziksel ve psikolojik büyüme ile gelişim üzerindeki etkisinden dolayı yetişkinlerden farklıdır. Ayrıca böbrek ve nörolojik tutulum erişkinlere kıyasla pediatrik yaş grubunda daha fazladır.

Bu çalışmada SLE tanısı ile izlenen hastaların hastaneye başvuru şikayetlerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının ve tedavilerinin değerlendirilmesi ayrıca izlem süresince gelişen organ veya sistem tutulumu ve buna yönelik uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2001- Ocak 2014 tarihleri arasında Nefroloji-Romatoloji Bölümü tarafından SLE tanısı ile izlenen hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük incelenerek yapıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru anındaki yakınmaları ve fizik inceleme bulguları, ilaç alım öyküleri kaydedildi. Laboratuvar bulgularından tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), biyokimya tetkikleri (kan üre azotu, kreatinin, AST, ALT, total protein, albümin), tam idrar tetkikleri, 24 saatlik idrar protein düzeyleri, ANA, anti-dsDNA, RF, anti sm-antikör, antikardiolipin antikörleri, antifosfolipid antikörleri, C3-C4 düzeyleri, immünglobülinleri (Ig), coombs testi, böbrek biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçları ve uygulanan tedaviler değerlendirildi.

Çalışmaya Amerikan Romatoloji Birliği'nin (ACR) 1997 yılında yenilediği 11 SLE kriterinden 4 veya daha fazlasını karşılayan ya da böbrek biyopsisi sonucu lupus nefriti ile uyumlu bulgular saptanan 13 hasta (10'u kız, 3'ü erkek) alındı. 4 kriterden daha

azını karşılayan, böbrek tutulumu ile başvurup biyopsisi lupus nefritiyle uyumlu olmayan, takibine devam edilemeyen hastalar ve takip süresine bakılmaksızın 22 yaşını dolduran hastalar çalışmadan çıkarıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2001- Şubat 2014 tarihleri SLE tanısı ile izlenen ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 13 hasta dahil edildi.

Hastaların ortalama izlem süresi 8.1 ± 2.34 yıl (4-13 yıl) bulundu. Hastaların 10'u kız (% 76.9), 3'ü erkek (% 23.1), kız/erkek oranı 3.3'dü. Genel yaş ortalaması 12.8 ± 2.79 yıldır. Hastaların ortalama izlem süresi 8.1 ± 2.34 yıldır.

Hastaneye başvuru şikayeti 6'sında (%46.1) yüzde döküntü, 4'ünde (%30.7) bacaklarda şişlik, 2'sinde (%15.3) eklemlerde şişlik ve ağrı, birinde (%7.6) göğüs ağrısı ve eklem ağrısı, birinde (%7.6) solukluktu. İzlemde 2 hastada cilt, 3 hastada hematolojik, 5 hastada eklem, 1 hastada serozit/perikard tutulumu, 1 hastada nörolojik tutulum gelişirken iki hasta dışında tüm hastalarda renal tutulum gözlemlendi (Tablo I).

Başvuru anında hastaların 8'inde (% 61.5) anemi, 3'ünde (% 23) trombositopeni, 2'sinde (% 15.3) lökopeni saptandı. Üç hastada (% 23) direkt coombs pozitif hemolitik anemi saptandı. Hastaların 5'inde (%38.4) CRP değeri, 9'unda (%69.2) ESH referans değerlerin üzerinde bulundu. CRP değeri yüksek olan 4 hastanın 3'ünde enfeksiyonla birliktelik görüldü. ESH yüksek olan hastaların ise 5'inde (%38.4) aktif hastalık vardı ve 3'ünde major organ tutulumu saptandı.

Başvuru anında 3 (%23) hastada üre yüksekliği, 3 (%23) hastada kreatinin yüksekliği saptandı. Sekiz hastada (%61.5) karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, 7 hastada (%53.8) hipoalbuminemi saptandı.

Bir hasta hariç diğer hastalarda C3 ve/veya C4 düzeyi düşük saptandı. Bir hasta dışında tüm olgularda antinükleer antikor (ANA) pozitifliği mevcuttu. Bir hastada anti-SS-A antikor pozitifliği, bir hastada antikardiyolipin antikor ve antifosfolipid antikor pozitifliği, üç hastada antikardiyolipin antikor pozitifliği eşlik etmekteydi. Hastaların 12'sinde ANA pozitifliği (% 92.3), 11

Tablo I: Hastaların ACR'ye göre SLE kriterleri.

	HASTA NO												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Malar rash	+		+	+		+		+	+	+			
Diskoid döküntü										+			
Fotosensitivite													+
Oral ülser													
Artrit	+	+	+	+		+	+					+	
Serozit			+										
Renal bozukluk	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+
Nörolojik bozukluk											+		
Hematolojik bozukluk	+				+	+						+	
İmmünolojik bozukluk	+	+	+	+	+	+		+	+		+	+	+
ANA pozitifliği	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Pozitif kriterler	6	4	6	4	4	6	2	4	4	4	4	4	4

hastada anti-ds DNA pozitifliği (% 84.6) saptanmıştır (Tablo I).

Böbrek tutulum oranı % 84.6 olarak bulundu. Üç hastada başvuru anında kreatinin değeri yüksekliği ve 5 hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Hastalara yapılan böbrek biyopsisi sonucunda sadece bir hastada böbrek biyopsisi normal olarak değerlendirildi. Hastaların 7'sinde (% 53.8) sınıf 2 lupus nefriti, birinde (% 7.6) sınıf 3 lupus nefriti, 3'ünde (% 23) sınıf 4 lupus nefriti ve birinde (% 7.6) sınıf 5 lupus nefriti saptandı. Başvuru anındaki proteinüri ve kreatinin ile histopatolojik inceleme sonucu arasında korelasyon yoktu. Hastaların tedavileri böbrek biyopsisi sonuçlarına ve takibinde gelişen sistem tutulumuna göre planlandı. Tablo II'de hastaların başvuru anındaki ve izlemdeki klinik bulguları ve uygulanan tedavileri verilmiştir.

Takibimizdeki 13 SLE hastasında 8.1 ± 2.34 yıllık izlem süresinde mortalite görülmedi.

TARTIŞMA

Çocuklarda SLE'nin tanı anındaki bulguları çeşitlilik gösterebilir, herhangi bir organ ya da sistem tutulumu söz konusu olabilir (2,3). Bazı çocuklarda akut ve hatta yaşamı tehdit eden belirtiler olmasına rağmen, en sık görülen başlangıç semptomları, ateş, kilo kaybı ve birkaç ay boyunca genel olarak kötüleşen halsizlik ile başlayan semptomlarla da kendini gösterebilir. Bu nedenle çoklu organ tutulumu olan her hastada SLE tanısı akla gelmelidir. Destekleyici klinik bulgular yanında başta anti nükleer antikor (ANA) olmak üzere çok sayıda spesifik otoantikor pozitifliği tanı koymada önemlidir.

Çalışma grubumuz 13 hastadan oluşmaktadır. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 12.8 ± 2.79 (6-17 yıl) E/K oranı ise 0.3'tü. Ravelli ve ark.'nın (1) çalışmasında, Amerika, Meksika, Avrupa ve Japonya'daki merkezlerde takip edilen 387 SLE hastasının

ortalama tanı yaşının 12.1 ± 3.4 yıl, E/K oranının 0.17 olduğu bildirilmiştir. Bunun gibi yapılan birçok çalışma bizim hasta grubumuza benzer şekilde, SLE'nin kız hastalarda erkek hastalara göre daha baskın olarak görüldüğünü doğrulamıştır. Cinsiyet hormonlarından östrojen, antikor üretimini artırır, testosteron ise azaltır. SLE'li kız ve erkek hastalarda östrojen hidroksilasyonunda artma ve östrojenik uyarıya maruz kalma süresindeki uzama, B lenfosit hiperaktivitesine ve çeşitli immünregülasyon anormalliklerine yol açmaktadır.

Nicola ve ark.'nın (4) yaptığı çok merkezli metaanaliz çalışmasında 475 SLE'li hastada % 66.5 oranında ANA pozitifliği, % 64.1 oranında anti-dsDNA pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Çalışmada ANA spesifitesi % 98.8 olarak belirtilirken anti-ds DNA spesifitesi % 97.1 olarak belirtilmiştir. Literatürde ANA titreleri ile renal tutulum arasında ilişki olmadığı, buna karşın artmış anti-ds DNA ve azalmış kompleman seviyeleri ile renal etkilenme arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (5). Çalışmamızda 13 hastanın 12'sinde ANA pozitifliği (% 92.3), 11 hastada anti-ds DNA pozitifliği (% 84.6) saptanmıştır. ACR'nin 1997 yılında güncellenen 11 maddelik kılavuzuna alternatif olarak Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (SLICC) 2012 yılında yeni bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre SLE tanısı koymak için 11 klinik ve 6 immünolojik parametreden bir tanesi immünolojik ve en az bir tanesi klinik olmak üzere 4 kriteri karşılayan veya ANA ya da anti-dsDNA pozitifliği durumunda lupus nefriti ile uyumlu böbrek biyopsisi olması durumunda SLE tanısı konabilmektedir. Yapılan pediatrik popülasyon araştırmalarına göre ACR kriterleri % 76.6 sensitivite ve % 93.4 spesifiteye sahipken SLICC kriterleri (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) % 98.7 sensitivite ve % 85.3 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur. Her ne kadar SLICC kriterleri tanı koymak için hasta ve klinisyenin ANA ve anti-dsDNA bağımlılığını kısmen ortandan kaldırırsa da ACR kriterlerinin SLICC kriterlerine kıyasla pediatrik hastalarda daha yararlı olduğu görüşü hâkimdir (6). Pediatrik hastalarda

Tablo II: Hastaların başvuru anında ve izlemindeki klinik bulgular ve tedavileri.

Hasta No	Başvuru anındaki sistem tutulumu	Böbrek biyopsisi	İzlem sürecinde olan sistem tutulumu	Tedavi
1	Kas-iskelet/Cilt/ Hematolojik/ Renal	Sınıf 4	Hematolojik/Cilt Renal/ Kas-iskelet	PMP Prednisolon Siklofosamid Hidroksiklorakin
2	Renal	Sınıf 4	Renal/ Kas-iskelet	PMP Prednisolon Siklofosamid Azotiopürin Mikofenolatmofetil Hidroksiklorakin Rituximab
3	Kas-iskelet / Cilt	Sınıf 2	Kas-iskelet/ Cilt/ Kardiovasküler/ Renal	Prednisolon Siklofosamid Hidroksiklorakin Azotiopürin
4	Kas-iskelet/Cilt	Sınıf 2	Kas-iskelet/ Cilt	Prednisolon Siklofosamid Hidroksiklorakin Azotiopürin
5	Hematolojik	Sınıf 2	Renal/ Hematolojik	PMP Prednisolon Mikofenolatmofetil Hidroksiklorakin
6	Hematolojik/Kas-iskelet	Sınıf 3	Hematolojik/ Kas-iskelet/Renal/ Cilt	PMP Prednisolon Hidroksiklorakin
7	Renal	Sınıf 2	Renal/ Kas-iskelet	PMP Prednisolon Hidroksiklorakin
8	Cilt	Sınıf 2	Cilt/ Renal	PMP Prednisolon Siklofosamid Hidroksiklorakin Azotiopürin
9	Cilt	Sınıf 2	Cilt/ Renal	PMP Prednisolon Hidroksiklorakin
10	Cilt	Sınıf 2	Cilt/ Renal	PMP Prednisolon Siklofosamid Azotiopürin Hidroksiklorakin
11	Renal	Sınıf 4	Renal/ Nörolojik	PMP Prednisolon Siklofosamid Hidroksiklorakin
12	Hematolojik/ Kas-iskelet	Normal	Hematolojik/ Kas-iskelet	PMP Prednisolon Hidroksiklorakin
13	Renal/Cilt	Sınıf 5	Renal/ Cilt	PMP Prednisolon Siklofosamid Azotiopürin Hidroksiklorakin

aile öyküsü, yaş, semptomların süresi ve bulguların gelişmesi gibi diğer faktörler, bir çocuğun SLE olarak sınıflandırılmasından önce dikkate alınmalıdır, çünkü SLE'nin sınıflandırılması için klinik veya immünojenik kriterlerin hiçbirisi hastalığa özgü değildir. Bazı pediatrik hastalarda sınıflandırma kriterlerini yerine getirmeden lupusa bağlı ciddi organ tutulumu olabilir ve başka kriterlerin gelişmesini beklemeden acilen tedavi edilmelidir. Çalışmamızda başvuru anında SLICC veya ACR'ye göre hiçbir hastaya SLE tanısı konulamamış ancak izlemlerinde immünojenik ve/veya klinik bulguların eklenmesi veya böbrek biyopsisi sonucu tanı konulabilmiştir. Sistemik lupus eritematozusta aktif hastalığı yüksek ESH, düşük kompleman düzeyleri, pozitif ANA ve anti-ds DNA göstermektedir. Anti-ds DNA başvuru anında negatif bulunan 7.12 numaralı hastaların böbrek biyopsi sonuçlarına baktığımızda, hastaların birinde normal, birinde ise sınıf 2 böbrek tutulumu olduğu görülmüş, otoantikörün negatifliği böbrek tutulumunun hafif olması ve/veya olmaması ile ilişkilendirilmiştir. 7 numaralı hastanın izlemi sırasında Anti-dsDNA pozitif olduğu saptanmıştır. Hastalarımızda da anti-dsDNA'nın negatif olması ile hafif renal etkilenme arasındaki ilişki gösterilebilmiştir.

Sistemik lupus eritematozusta artmış otoantikör üretimi vardır. Oluşan antijen-antikör kompleksleri nedeniyle SLE'nin aktif dönemlerinde kompleman aktivasyonuna bağlı olarak C3 ve C4 düşer. Garin EH ve ark.'nın (7) yaptığı 18 SLE nefritini kapsayan çalışmada C3 düzeyinin SLE nefritinin progresyonu ile ilişkili olduğu, C4 düzeyinin ise ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da 10 (böbrek biyopsisi sınıf 2) ve 12 (böbrek biyopsisi normal) numaralı hastalar hariç diğer hastaların C3 düzeyleri normalin altında bulunmuştur. Öte yandan böbrek biyopsisi sınıf 4 ve 5 olan hastaların (1, 2, 11 ve 13 numaralı) tümünde C3 düzeyleri normal sınırların altındaydı. C3 düzeyi hem tanı da hem de hastaların tedaviye yanıtını izlemede kullanılması gereken önemli bir belirteçtir. Çalışmamızdaki hastaların izlemlerinde son kontrollerinde kullanılan immünsupresif tedavinin etkisi ile klinik baskılanmayla beraber C3 düzeylerinde düzelme, 8 ve 11 numaralı hasta hariç, tüm hastalarda görülmüştür.

Sistemik lupus eritematozusta hastaların % 50-75'inde anemi, trombositopeni ve lökopeni görülür. ACR'in tanı kriterini yalnızca coombs pozitif hemolitik anemi karşılamaktaysa da hem normokrom normositik anemi hem de mikrositik hipokromik anemi SLE'li hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Çalışma grubumuzdaki 5 hastada da coombs pozitif hemolitik anemi dışı nedenlerle anemi geliştiği görülmektedir. Trombositopeni % 30-45 hastada saptanır ve SLE tanısı konulmadan önce de bulunabilir. Anemi ve/veya kronik trombositopeni olan tüm çocuklar ve adolesanlarda SLE tanısı göz önünde tutulmalıdır (8). Hastalarımızdan da 3'ünde (%23) direkt coombs pozitif hemolitik anemi, 8'inde (%61.5) anemi, 3'ünde (%23) trombositopeni, 2'sinde (% 15.3) lökopeni saptandı.

Sistemik lupus eritematozusta artralji ve artrit sıklıkla karşılaşılan klinik olgulardandır. Bu yaş grubunda daha sık görülen juvenil romatoid artrit farklı olarak lupus artrit eklemde kalıcı hasar

oluşturmaz. Hastaların % 90'ında hem büyük hem küçük eklemleri tutan poliartiküler artrit olur. Çalışmamızda, tanı anında olmasa da, izlemlerinde 2 hastada artrit saptandı (% 15.3). Bu iki hastanın artriti deformite bırakmadan kısa sürede nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara yanıt verdi. Hastalarımızın SLE alevlenmesini engelleyen hidroksiklorakinin kullanımının da kas iskelet sistemi bulgularını baskıladığı bilinmektedir. Tüm SLE'li hastalarımızın bu ilacı kullanması hasta grubumuzda literatüre göre daha az artrit ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Sistemik lupus eritematozusta böbrek tutulumu morbidite ve mortalitenin belirleyicilerindendir ve hastaların %80'inden fazlası çocukluk döneminde etkilenir (9). Çocukluk çağı SLE hastalarının % 50'sinde nefrit görülmekte, bunların % 80-90'ında bulgular tanının ilk yılında ortaya çıkmaktadır. SLE'li hastalarda renal tutulum görülme oranı % 56, literatürde bu oran bazı kaynaklarda %50 bazılarında % 65 olarak bildirilmektedir (10).

On üç SLE tanılı hastamıza yaptığımız böbrek biyopsisi sonucunda sadece bir hastada böbrek biyopsisi normal olarak değerlendirildi. Hastaların 7'sinde (% 53.8) sınıf 2 lupus nefriti, birinde (% 7.6) sınıf 3 lupus nefriti, üçünde (% 23) sınıf 4 lupus nefriti ve birinde (% 7.6) sınıf 5 lupus nefriti saptandı. Böbrek tutulum oranı % 84.6 olarak bulundu. 3 hastada başvuru anında kreatinin değeri yüksekliği ve 5 hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Başvuru anındaki proteinüri ve kreatinin ile histopatolojik inceleme sonucu arasında korelasyon yoktu. Sonuç olarak, hasta grubumuzda da, laboratuvar bulgularının böbrek biyopsisindeki nefrit sınıflandırmasının ağırlığını tam olarak yansıtmadığı gösterilmiştir, laboratuvarдан ziyade böbrek biyopsi bulguları tedavi seçiminde belirleyici olmaktadır.

Son yıllarda gelişen teknoloji ve hastalığın hafif formlarının erken tanınması, tedavide uygun ilaçların kullanılması prognozu olumlu yönde etkilemiştir. Sağ kalım ilk 10 yılda % 96-98 olmasına rağmen genel popülasyona göre risk 2-5 kat artmış görülmektedir (11). Takibimizdeki 13 SLE hastasında 8.1 ± 2.34 yıllık izlem süresinde mortalite görülmemiştir.

Sonuç olarak çocukluk çağında başlayan SLE'de tanı anında birden fazla sistem ve organ tutulumu olabilmekte başvuru şikayetleri değişkenlik gösterebilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalite azaltılmaktadır. Çocukluk çağında tanı anında SLE'nin farklı klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşımıza gelebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velazquez MR, et al. Arthritis Rheum 2003;15:501-7
2. Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. In: Dubois' Systemic Lupus Erythematosus, 5th ed, Wallace DA, Hahn B (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1996.
3. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2004;16:577.

4. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev* 2012;12:97-106.
5. Vangelista A, Stipo L, Canova C, Frascà GM, Iannelli S, Nanni-Costa A, Bonomini V. Lupus nephritis: the value of biochemical and immunological monitoring of disease activity. *Ren Fail* 1996;18:755-63.
6. Textbook of Pediatric Rheumatology 7th edition, section three, systemic connective tissue diseases 2016;285-448.5
7. Garin EH, Donnelly WH, Shulman ST, Fernandez R, Finton C, Williams RL, et al. The significance of serial measurements of serum complement C3 and C4 components and DNA binding capacity in patients with lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1979;12:148-55.
8. Schmugge M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003;143:666-9.
9. Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. In: Dubois' Systemic Lupus Erythematosus, 5th ed, Wallace DA, Hahn B (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1996.
10. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-6.
11. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2009-16.

Metformin Intoxications Requiring Admission to the Pediatric Intensive Care Unit

Çocuk Yoğun Bakım Yatışı Gerektiren Metformin Zehirlenmeleri

Selman KESICI, Benan BAYRAKCI

Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey,



ABSTRACT

Objective: To identify the demographics of patients admitted with metformin intoxication and characterize their clinical courses and treatment options in pediatric intensive care unit.

Material and Methods: The records of patients admitted to the pediatric intensive care unit due to metformin intoxication between 2013 and 2019 were retrospectively evaluated.

Results: There were 22 acute metformin intoxication cases. Mean age of the patients was 13.04±5.46 years (1-18 years), 18 were female. Ingested metformin dose ranged from 1.7 gr to 85 gr (mean 19±22.6 gr, median 10 gr), with coingestants taken in 12 patients. Nausea and/or vomiting were present in 16 (72.7%) of the patients. Hyperlactatemia (lactate > 2mmol/L) was present in 13 (59%) of the patients. Mean peak lactate level was 5.1±5.7 mmol/L (0.9-21 mmol/L). Acidosis was present in 12 (54.5%) of the patients. Mean lowest pH level was 7.28±0.16 (6.9-7.45). There was a positive correlation between lactate level and ingested dose ($r = 0.816$; $p < 0.001$) while pH was inversely related to dose ($r = -0.873$; $p < 0.001$). Six (27%) patients required renal replacement therapy because of profound lactic acidosis despite the intravenous fluid support. Hemodialysis was applied to 5 patients and high dose continuous venovenous hemodiafiltration was applied to 2 patients. 16 years old female patient who ingested 85 g metformin died despite prolonged hemodialysis.

Conclusion: Lactic acidosis associated with metformin intoxication is a potentially fatal condition. Both renal replacement therapies hemodialysis and continuous venovenous hemodiafiltration are effective in the treatment of metformin associated lactic acidosis. Most of the patients with severe metformin associated lactic acidosis require repetitive and prolonged hemodialysis sessions.

Key Words: Continuous venovenous hemodiafiltration, Hemodialysis, Intoxication, Metformin, Lactic acidosis

ÖZ

Amaç: Metformin zehirlenmesi ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastaların demografik ve klinik özelliklerini ve tedavi seçeneklerini karakterize etmek.

Gereç ve Yöntemler: 2013-2019 yılları arasında metformin zehirlenmesi nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine başvuran hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yirmi iki akut metformin doz aşımı çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 13.04±5.46 yıl (1-18 yaş)'dı ve hastaların 18'i kızdı. Alınan metformin dozu, 1.7 gr ila 85 gr (ortalama 19±22.6 gr, medyan 10 gr) arasında değişmekteydi ve 12 hastada birlikte alınan başka ilaçlar mevcuttu. Hastaların 16'sında (%72.7) bulantı ve / veya kusma vardı. Hastaların 13'ünde (%59) hiperlaktatemi (laktat > 2 mmol / L) vardı. Ortalama pik laktat seviyesi 5.1±5.7 mmol / L (0.9-21 mmol / L)'di. Hastaların 12'sinde (% 54.5) asidoz mevcuttu. Ortalama en düşük pH seviyesi 7.28 ±0.16 (6.9-7.45)'di. Laktat seviyesi ile alınan doz arasında pozitif bir korelasyon var iken ($r=0.816$; $p<0.001$), pH ile alınan doz arasında negatif korelasyon mevcuttu. ($r=-0.873$; $p < 0.001$). Altı (% 27) hastada intravenöz sıvı desteğine

KESICI S : 0000-0003-4746-6986
BAYRAKCI B : 0000-0003-3307-0948

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

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained from the Ethics Committee of Hacettepe University for this study (GO 18/982-33).

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (GO 18 / 982-33).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: KESICI S: Study concept and design, acquisition of the data, analysis and interpretation of the data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content . BAYRAKCI B: Study concept and design, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

How to cite / Atıf yazım şekli : Kesici S, Bayrakci B. Metformin Intoxications Requiring Admission to the Pediatric Intensive Care Unit. Turkish J Pediatr Dis 2020;14: 231-235.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Selman KESICI
Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care Medicine,
Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey
E-posta: selmankesici@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 20.04.2020

Accepted / Kabul tarihi : 14.05.2020

Online published : 15.05.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.723600

rağmen derin laktik asidoz nedeniyle renal replasman tedavisi gerekti. 5 hastaya hemodiyaliz, 2 hastaya yüksek dozda sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulandı. 85 g metformin alan 16 yaşında kız hasta uzun süreli hemodiyalize rağmen kaybedildi.

Sonuç: Metformin zehirlenmesi ile ilişkili laktik asidoz potansiyel olarak ölümcül bir durumdur. Renal replasman tedavilerinden hem hemodiyaliz hem de sürekli venöz hemodiyalizasyon, metformin ilişkili laktik asidozun tedavisinde etkilidir. Metformin ilişkili ciddi laktik asidozu olan hastaların çoğu tekrarlayan ve uzun süreli hemodiyaliz seansları gerektirebilir.

Anahtar Sözcükler: Sürekli venövenöz hemodiyalizasyon, Hemodiyaliz, Zehirlenme Metformin, Laktik asidoz

INTRODUCTION

Metformin is a biguanide anti-hyperglycemic agent used in type 2 diabetes to augment insulin sensitivity without lowering glucose concentration below normal (1). It decreases peripheral insulin resistance, hepatic gluconeogenesis and increases glucose uptake of muscle and adipose tissues. Apart from antidiabetic activity, lowering lipid levels, weight control, cardiovascular protection and a possible anti-cancer effect are among the benefits of this drug (2,3). These advantages lead to a wide and favorable use of this medication, which in turn makes it a potential cause of intoxication in childhood.

Phenformin, an antecedent of metformin in the biguanide group was withdrawn in 1977 because of an association with fatal lactic acidosis (1). Metformin has minor side effects during therapy, such as nausea, vomiting, diarrhea and anorexia. Although less frequently than phenformin, lactic acidosis may be seen with metformin, especially in the presence of concomitant diseases that predispose to increased lactate production. Metformin inhibits complex 1 of the mitochondrial respiratory chain, with dose dependent mitochondrial respiratory failure metformin causes increased production and decreased hepatic clearance of lactate (4). The development of metformin-associated lactic acidosis (MALA) is considered a pathological extension of its cellular effects. Metformin intoxication is relatively uncommon despite an estimated 120 million metformin prescriptions worldwide annually (4,5). Incidence of lactic acidosis is 4.3 cases per 100.000 patient-years for diabetic patients on metformin therapy (6). Metformin associated lactic acidosis (MALA) is associated with a mortality rate of >50% in chronic use (1). Acute metformin intoxication causes lactic acidosis in dose dependent manner and mortality was reported because of profound lactic acidosis (7,8). Mortality rate ranges between 30%-50% despite the modern intensive care treatment and severe acidosis is associated with higher mortality rates (9,10).

In this study it was aimed to identify the demographics of patients admitted with acute metformin intoxication and characterize their clinical courses and treatment options in pediatric intensive care unit.

MATERIAL and METHODS

In this retrospective observational study, the records of patients admitted to the pediatric intensive care unit due to metformin

intoxication between January 2013 and December 2019 were evaluated. Approval was obtained from the Ethics Committee of Hacettepe University for this study (GO 18/982-33). The data collection included age, gender, dose ingested, coingestants, symptoms, laboratory parameters (blood gases and organ functions), treatment options and outcome. Hyperlactatemia was defined as blood lactate >2 mmol/L and acidosis as pH < 7.35; hypoglycemia as blood glucose level < 50 mg/dl (11).

Statistical analyses

Data were analyzed using the SPSS version 21.0 software program (Statistical Package for Social Sciences v.21, IBM, Chicago, IL). As descriptive statistics, the mean, standard deviation values, minimum and maximum values were given. Pearson Chi-Square test and Fisher's exact test were, where appropriate, used to investigate the association between categorical variables. The Student t test was used to compare continuous numerical variables between groups. Correlations between the variables were investigated with Spearman correlation coefficient (r). General Linear Model Analysis was performed by adjusting the metformin dose to test whether the arrival to the hospital in the first hour after ingestion had an effect on the lactate value. p value <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Twenty-two patients who were admitted to PICU because of metformin intoxication were included in the study. Mean age of the patients was 13.04±5.46 years (1-18 years). 19 (86%) of the patients were female. Totally 18 (81.8%) of the intoxications were intentional and 4 (18.2%) were unintentional. Coingestants were involved in 12 patients (54.5%). Ingested metformin dose ranged from 1.7 gr to 85 gr (mean 19±22.6 gr, median 10 gr). Nausea and/or vomiting were present in 16 (72.7%) of the patients. 11 (50%) of the patients admitted to the emergency room in the first hours of drug ingestion and gastric decontamination and active charcoal were applied to these patients. Only one patient (ingested 70 g metformin) had hypoglycemia during follow up. Hyperlactatemia was present in 13 (59%) of the patients. In the whole study group mean peak lactate level was 5.1±5.7 mmol/L (0.9-21 mmol/L). Among the patients who had at least one lactate level above normal, mean peak lactate level was 7.8±6.2 mmol/L (2.1-21 mmol/L). Acidosis was present in 12 (54.5%) of the patients. In the whole

Table I: Characteristics of patients with metformin intoxication.

Characteristics	All patients (n=22)
Demographics	
Age, mean±SD (range), years	13.04±5.46 (1-18)
Sex, female (%)	18 (81.8%)
Dose, mean±SD (range), g	19±22.6 (1.7-85)
Coingestants	12 (54.5%)
Clinical features	
Nausea and/or vomiting*	16 (72.7%)
Altered consciousness*	6 (27.2%)
Cardiovascular instability*	5 (22.7%)
Acute kidney injury*	7 (31.8%)
Laboratory parameters	
Hyperlactatemia*	13 (59%)
Acidosis*	12 (54.5%)
Lactate, mean±SD (range), mmol/L	5.1±5.7 (0.9-21)
pH, mean±SD (range)	7.28±0.16 (6.9-7.45)
Treatment	
Decontamination*	11 (50%)
Intravenous fluid*	22 (100%)
Inotropes*	5 (22.7%)
Mechanical ventilation*	3 (13.6%)
Hemodialysis*	5 (22.7%)
Continuous venovenous hemodiafiltration	2 (9%)
Mortality* ,	1 (4.5%)

*:*n*(%)

study group mean lowest pH level was 7.28±0.16 (6.9-7.45). Among the patients who have acidosis mean lowest pH level was 7.18±0.15 (6.9-7.34). Characteristics of patients included in the current study are shown in Table I.

There was a positive correlation between lactate level and ingested dose ($r = 0.816$; $P < 0.001$) while pH was inversely related to dose ($r = -0.873$; $P < 0.001$).

Six (27%) patients required renal replacement therapy because of profound lactic acidosis despite the intravenous fluid support. Hemodialysis (HD) was applied to 5 patients and high dose continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) was applied to 2 patients. In one patient treatment started with CVVHDF and after hemodynamic stabilization treatment continued with HD. Mean number of HD sessions was 3.6 (1-6 sessions). Two patients treatment started to treat with high dose CVVHDF (26 hours and 50 hours) because of hemodynamic instability due to coingested drugs (nifedipine and metoprolol). Patient who ingested nifedipine and metformin required 3 sessions of HD because of ongoing renal insufficiency after the correction of acidosis with CVVHDF.

Hyperlactatemia was present in 75% (12/16) and 16.7% (1/6) of the patients with and without nausea and/or vomiting respectively. The difference between two groups is statistically significant ($p=0.023$).

Acidosis was present in 75% (12/16) of the patients with nausea and/or vomiting while acidosis was not present in any of the patients without nausea and/or vomiting. The difference between two groups is statistically significant ($p=0.003$).

In the patients who arrived to the hospital within first hour after drug ingestion (gastric decontamination and active charcoal applied); mean lactate ($2.2±1.2$ vs $7.9±7$) levels were significantly differed than the patients who didn't arrive to the hospital within first hour ($p=0.015$). There was statistically significant difference between who arrived to the hospital within first hour after drug ingestion and not in terms of ingested metformin dose ($8.7±4.6$ vs $29.4±28.6$) ($p=0.029$). General Linear Model Analysis was performed by adjusting the metformin dose; in order to test whether the arrival to the hospital (gastric decontamination and active charcoal) within the first hour after ingestion influenced on the lactate value. It was found that arrival to the hospital within the first hour did not significantly affect lactate levels. The model was statistically significant ($p<0.001$). The model explained 90.2% (R Squared =0.902). It was found that ingested metformin dose had a statistically significant effect on lactate level ($F = 139.88$; $r = 0.880$; $p < 0.001$). The effect of whether the patient arrived to the hospital within the first hour after drug ingestion or not on the lactate value was not statistically significant ($F = 1.206$; $r = 0.060$; $p = 0.286$).

Acute kidney injury, cardiovascular instability and alteration of consciousness were present in 7 patients (31.8%), 5 patients (22.7%) and 6 patients (27.2%) respectively. Three patients were intubated because of hemodynamic instability and increased work of breathing.

One of the patients died, she was 16-year-old and was transferred to the pediatric emergency department after 4 hours of ingestion of 100 metformin 850 mg tablets and 84 nateglinide

120 mg tablets in a suicide attempt. Upon arrival to our hospital she was drowsy, had hypothermia (<36°C), low blood pressure (70/30 mmHg), and abdominal discomfort. Blood glucose concentration measured at arrival was 64 mg/dl. Laboratory findings revealed profound lactic acidosis (pH: 6.9 lactate: 21 mmol/L). Intravenous bicarbonate was initiated, and an emergency dialysis was planned for the patient for severe lactic acidosis. A femoral catheter was inserted, and bicarbonate HD treatment was administered for 4 hours using a high-flux dialysis filter and bicarbonate dialysate. Consecutive three sessions of HD were performed during the first day of intoxication because of profound lactic acidosis. Despite HD the serum lactate levels remained high and profound acidosis persisted until the second day of admission. She required high doses of inotrope and was resuscitated for cardiac arrest at the 30th hour of admission. On the 3rd day of hospitalization metabolic acidosis was corrected, HD was continued intermittently for renal failure. On follow up, patient remained in coma and multiorgan failure persisted until demise of the patient on the day 10.

DISCUSSION

In the current study it was demonstrated that acute metformin intoxication cause hyperlactatemia and acidosis in a dose dependent manner in pediatric patients. Ingested dose, rather than absence of gastric decontamination and activated charcoal treatment seem to be related to lactic acidosis in case of metformin intoxication. It was found that presence of nausea and/or vomiting may be the indicator of hyperlactatemia and acidosis. In the current study six patients required renal replacement therapy and aside from the patient who died, it was shown that both HD and high dose CVVHDF are effective in the treatment of MALA.

Spiller et al. (12) reported a pediatric multicenter series of 55 cases with metformin intoxication. Patients between 15 months to 17 years of age, ingested metformin ranged from 250 mg to 16.5 g (mean 1.7 g, median 500 mg). 41 children had <1.7 g metformin ingestion. Only mild clinical side effects such as nausea, diarrhea and dizziness were seen without the evidence of hypoglycemia or acidosis. The authors argued that metformin intake below 1.7 g in a previously healthy child appears to be tolerated (12). Mean ingested metformin dose (mean 19.2 g, min-max 1.7- 85 g) in the current study is higher than the previous studies because only the patients who required PICU admission were included in the study. As far as we know the highest amount ingested by a pediatric patient is a 17-year-old boy who ingested 80 g metformin and was treated with hemodialysis (13).

Metformin belongs to biguanide group of antihyperglycemics. It has high solubility in water and negligible plasma protein binding, with a volume of distribution of 63 L to 276 L (14).

The half-life of metformin exhibits two peaks on concentration-time curves. First curve coincides with 2 hours after ingestion; second peak is at 16 hours as a result of accumulated metformin

in tissues (15,16). Because of this pharmacokinetic property of metformin, patients with acute metformin intoxication who develop MALA usually required prolonged and repetitive HD sessions. Consistent with previous case series HD was performed for mean 3.6 sessions (1-6 sessions) to treat the lactic acidosis of the patients in this study. Lack of effect of early gastric lavage and activated charcoal on levels of lactate may be related to significant first-pass effect on metformin.

By increasing intracellular AMP/ATP ratio, metformin activates hepatic gluconeogenesis through pyruvate kinase and increases glucose uptake with GLUT4 through AMP activated kinase (AMPK). Metformin favors intracellular anaerobic metabolism, converts glucose to lactate in splanchnic bed of small intestines, as a result increases production of lactate (14). Gluconeogenesis is inhibited, decreasing the amount of lactate use. High dose metformin is shown to bind to mitochondrial membrane to inhibit electron transport chain (16,17). Hyperlactatemia may be due to increased lactate production or decreased lactate clearance. In metformin associated lactic acidosis (MALA) both mechanisms have a role. Once lactic acidosis begins circulatory failure and impaired tissue perfusion lead to higher levels of lactate (18).

In MALA, patients may experience nonspecific symptoms like drowsiness, abdominal discomfort, nausea and vomiting or a more serious course with hypothermia, hypotension, respiratory failure and cardiac arrhythmia (16). In the light of the findings from the current study it can be speculated that beyond other symptoms, nausea and/or vomiting seems to be associated with hyperlactatemia and acidosis.

Correlation of metformin serum levels and the degree of lactic acidosis is under debate. Duong et al. (19) reviewed 115 MALA patients, and found linear relationship between venous lactate and plasma concentrations of metformin in most patients Lalau et al. (20) reported a series of 47 patients, of whom the ones with normal or lower-than-therapeutic range levels of metformin showed worse prognosis. Median plasma metformin level was found to be 20.6 mg/l for survivors whereas 6.3 mg/l for non-survivors (20). In the current study it was found that there was a positive correlation between ingested metformin dose and lactate and a negative correlation with dose and pH (Figure 1). In case of metformin intoxication the dose that was ingested by the patient is an important aspect to take into consideration when organizing the treatment plan. In our study minimum metformin dose that was ingested by a patient who required HD was 15.3 g. Because of this, patients with the history of ingestion of metformin more than 15 g should be considered as HD candidate and these patients should be closely monitored for developing lactic acidosis, which is the preliminary indicator of the devastating effects of metformin intoxication.

Hyperlactatemia cannot be corrected via bicarbonate infusion and potential complications of bicarbonate may be encountered such as electrolyte imbalance, leftward shift of oxyhemoglobin dissociation curve and rebound metabolic acidosis. Bicarbonate may be provided that ventilation is controlled (16,21). Although metformin is a small molecule and can be easily cleared from

plasma with hemodialysis, because of its high volume of distribution and intracellular accumulation total drug clearance is not possible. In line with this, although the patient who ingested 85g metformin had received prolonged hemodialysis (16 sessions for 10 days), autopsy serum still displayed high levels of metformin (4.2 mg/L). In case of metformin intoxication target of HD is the control of lactate neither than removal of drug. In the current study it was shown that both renal replacement therapies (HD and CVVHDF) are effective for lactate clearance. Because HD is more rapid and effective than CVVHDF in terms of lactate clearance primarily HD should be preferred but CVVHDF would be lifesaving in case of hemodynamic instability caused by metformin itself or coingestants (22,23).

CONCLUSION

Metformin intoxication associated lactic acidosis is a potentially fatal condition. MALA develops in dose dependent manner and our study didn't show this effect to be changed by early gastric decontamination and active charcoal. Both renal replacement therapies (HD and CVVHDF) are effective in the treatment of MALA. Most of the patients with severe MALA require repetitive and prolonged HD sessions.

REFERENCES

- Prikis M, Mesler EL, Hood VL, Weise WJ. When a friend can become an enemy! Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. *Kidney Int* 2007;72:1157-60.
- Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia: implications and indications. *Pharmacol Ther* 2012;133:108-15.
- Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging (Albany NY)* 2012;4:320-9.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:253-70.
- Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:949-1229.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002967.
- Suchard JR, Grotsky TA. Grotsky, Fatal metformin overdose presenting with progressive hyperglycemia. *West J Emerg Med* 2008;9:160-4.
- Timbrell S, Wilbourn G, Harper J, Liddle A. Lactic acidosis secondary to metformin overdose: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:230.
- Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:149.
- Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009;54:818-23.
- McNamara K, Isbister GK. Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. *Intern Med J* 2015;45: 402-8
- Spiller HA, Weber JA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Hofman M, Gorman SE, et al. Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1385-8.
- Soyoral YU, Begecik H, Emre H, Aytemiz E, Ozturk M, Erkoc R. Dialysis therapy for lactic acidosis caused by metformin intoxication: presentation of two cases. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:1995-7.
- Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1797-805.
- Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-71.
- Seidowsky, A., S. Nseir, N. Houdret, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37: 2191-6.
- Carvalho C, Correia S, Santos MS, Seiça R, Oliveira CR, Moreira PI. Metformin promotes isolated rat liver mitochondria impairment. *Mol Cell Biochem* 2008;308:75-83.
- Turkcuer I, Erdur B, Sari I, Yuksel A, Tura P, Yuksel S. Severe metformin intoxication treated with prolonged haemodialyses and plasma exchange. *Eur J Emerg Med* 2009;16:11-3.
- Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, et al. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Saf* 2013;36:733-46.
- Lalau JD, Race JM. Race, Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:131-7.
- Yang PW, Lin KH, Lo SH, Wang LM, Lin HD. Successful treatment of severe lactic acidosis caused by a suicide attempt with a metformin overdose. *Kaohsiung J Med Sci* 2009;25:93-7.
- Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int* 2011;15 Suppl 1:S68-71.
- Giuliani E, Albertini G, Vaccari C, Barbieri A. pH 6.68--surviving severe metformin intoxication. *QJM* 2010;103:887-90.

Can Thiol/Disulphide Homeostasis Help in The Differential Diagnosis of Appendicitis in Children?

Tiyol / Disülfid Dengesinin Değerlendirilmesi Çocuklarda Apandisitinin Ayırıcı Tanısında Yardımcı Olabilir mi?

Sabri DEMİR^{1,2}, Yasemin DERE GÜNAL¹, İsmail ÖZMEN^{1,3}, Nermin DİNDAR BADEM⁴,
Salim NEŞELİOĞLU⁵, Özcan EREL⁵

¹ Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Kirikkale, Turkey.

² Ankara City Hospital, Children Hospital, Department of Pediatric Surgery, Bilkent, Ankara, Turkey.

³ Kilis State Hospital, Department of Pediatric Surgery, Kilis, Turkey.

⁴ Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Kirikkale, Turkey.

⁵ Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey.



ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the potential of assessing thiol/disulfide homeostasis as novel oxidative stress markers to improve the challenging diagnosis of acute appendicitis in children.

Material and Methods: A total of 60 pediatric patients (0-18 years) were enrolled in the study, 30 of which were in the control group and 30 in the acute appendicitis group. Native thiol, total thiol, dynamic disulfide, dynamic thiol, ischemia modified albumin, albumin, White blood cell, hemoglobin, hematocrit, and platelet counts of both groups were measured. The results of both groups were compared using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 17 (Chicago, USA) program. For all variables, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Total thiol ($p < 0.001$), native thiol ($p < 0.001$), and albumin ($p < 0.001$) levels were significantly decreased while dynamic disulfide, dynamic thiol ($p = 0.003$), and ischemia modified albumin ($p < 0.001$) levels those indicating oxidant side were increased in acute appendicitis group compared to control. White blood cell counts in acute appendicitis group were higher ($p < 0.001$), and platelet counts were lower ($p = 0.03$) than the control group.

Conclusion: In the differential diagnosis of acute appendicitis, especially in case that are difficult to diagnose, besides a physical examination, imaging, and current laboratory tests, quantification of thiol/disulfide homeostasis may be helpful in diagnosing. In addition, evaluating albumin and IMA levels may increase the specificity of the test. This test can be more helpful in cases diagnosis is difficult such as children small in their ages and mental retardation.

Key Words: Acute appendicitis, Appendectomy, Children, Oxidative stress, Thiol/disulphide homeostasis

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, tanı konulmasında zorlanılan çocuklarda, akut apandisitinin ayırıcı tanısında, oksidatif stresin yeni bir belirteci olan tiyol/disülfid dengesinin, kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, yaşları 0-18 yaşları aralığında bulunan ve kontrol grubunda 30, akut apandisit grubunda 30 olmak üzere toplam 60 gönüllü çocuk dahil edildi. Her iki grubun da nativ tiyol, total tiyol, dinamik disülfid, dinamik tiyol, iskemi modifiye albumin, albumin, lökosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayıları bakıldı. Veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 17 (Chicago, USA) programı kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm değişkenler için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Akut apandisit grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; total tiyol ($p < 0.001$), nativ tiyol ($p < 0.001$) ve albumin ($p < 0.001$) düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmasına karşın, oksidatif tarafa kaymayı gösteren dinamik sülfid,



DEMİR S : 0000-0003-4720-912X
DERE GUNAL Y : 0000-0003-4488-236X
ÖZMEN İ : 0000-0002-4101-5677
DINDAR BADEM N : 0000-0002-5095-7818
NEŞELİOĞLU S : 0000-0002-0974-5717
EREL O : 0000-0002-2996-3236

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Ethical approval for the study was obtained from the ethics committee for clinical research ethics in Kirikkale University (Date: 22.03.2016, Number: 08/08)

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: DEMİR S: Conceiving and designing the study, data analysis, and interpretation, manuscript preparation. DERE GUNAL Y: Collecting blood samples. ÖZMEN İ: Collecting and transfer of the blood samples. DINDAR BADEM N: Conducting and interpretation of the hematological tests. NEŞELİOĞLU S: Conducting and interpretation of the biochemical tests. EREL O: conducting and interpretation of the biochemical tests, analysis and interpretation of data.

How to cite / Atıf yazım şekli: Demir S, Dere Gunal Y, Ozmen I, Dindar Badem N, Neselioglu S, Erel O. Can Thiol/Disulphide Homeostasis Help in The Differential Diagnosis of Appendicitis in Children?. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14: 236-243.

Correspondence Address:/ Yazışma Adresi:

Sabri DEMİR

Ankara City Hospital, Children Hospital,
Department of Pediatric Surgery, Bilkent, Ankara, Turkey
E-posta: drsbridemir@gmail.com

Received/ Geliş tarihi : 01.10.2019

Accepted/ Kabul tarihi : 21.11.2019

Online published : 27.03.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.627936

dinamik tiyol ($p=0.003$) ve iskemi modifiye albümin ($p<0.001$) düzeyleri yüksek bulundu. Akut apandisit grubunda lökosit sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek ($p <0.001$) bulunurken trombosit sayısı kontrol grubundan daha bulundu ($p = 0.03$).

Sonuç: Akut apandisitinin ayırıcı tanısında, özellikle teşhis konmakta zorlanılan olgularda, fizik muayene, görüntüleme ve güncel laboratuvar testlerinin yanı sıra, tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi tanı koymada yardımcı olabilir. Ek olarak albümin ve iskemi modifiye albümin düzeylerinin değerlendirilmesi testin özgüllüğünü artırabilir. Bu test, yaşları küçük olan çocuklar ve mental retarded hastalar gibi tanının zor konabildiği hastaların ayırıcı tanısında daha yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut apandisit, Apendektomi, Çocuk, Oksidatif stress, Tiyol/disülfid dengesi

INTRODUCTION

Acute appendicitis (AA) is one of the most common causes of the acute abdomen encountered by pediatric surgeons. Accurate diagnosis still remains a serious problem because its symptoms can be confused with those associated with other diseases. Diagnosis is primarily based on anamnesis, clinical symptoms, and physical examination. Laboratory tests and radiological imaging such as roentgenogram, ultrasonography (USG), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) are used for differential diagnosis. Although increases in white blood cell count (WBC) and C-reactive protein (CRP) level support diagnosis, they are not specific tests (1, 2). Alvarado test can be used to confirm the diagnosis (3). Unfortunately, currently, we do not have a specific test to diagnose AA accurately.

In AA, owing to either a faecolith or inflammation, luminal obstruction arises and consequently, the permeability of the appendiceal mucosal barrier increases, thereby resulting in increased involvement of neutrophils and other inflammatory cells in the tissue caused by the developing inflammatory response. These cells also increase the release of soluble mediators such as pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon-gamma (INF- γ) and anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) (4). Therefore, it has been suggested that measurement of some of these cytokine levels in the diagnosis of acute infections and sepsis can be used to diagnose the infection and determine its severity (5). Some authors claimed that inflammatory markers such as IL-6, IL-8, and IL-10 in serum could be used for diagnosing AA (6, 7). However, none of these biochemical markers are specific for AA.

Free radicals, which are highly reactive molecules that contain one more unpaired electron, are formed during normal cell metabolism. The organism maintains a very delicate balance between the production of free radicals and antioxidant-based defence mechanism. This balance is essential for the survival and health of living organisms (8). Whenever it shifts to the oxidative side, consequently oxidative stress (OS) develops. OS-induced free oxygen radicals cause damage to cellular structures, nucleic acids, lipids, and proteins. It is known that in inflammatory events, OS increases as a consequence of neutrophil and macrophage activation and overproduction of free oxygen radicals (9,10). In inflammation, free oxygen radicals produced by polymorphonuclear leukocytes cause

lipid peroxidation in cell membranes. Oxidative damage in the membranes results in increased microvascular permeability, edema, inflammatory cell infiltration, neutrophil activation, and, eventually, cell death (9).

Thiols are organic compounds containing a sulfhydryl group (-SH) attached to a carbon atom, also known as mercaptans (11). The thiol compounds present in plasma scavenge free radicals by binding to them and thus act as antioxidants.(12) Thiols (R-SH) react with free radicals in the organism to form disulphide bonds (RSSR). These disulphide bonds are reduced back to thiol groups with the help of antioxidant compounds. Thus, the organism's dynamic thiol/disulphide homeostasis is maintained in a stable state (11).

The status of the dynamic thiol/disulphide balance plays a critical role in the regulation of antioxidant protection, detoxification, signal transduction, apoptosis, enzymatic activity, transcription factors, and cellular signaling mechanisms (13). It has also been shown that the deterioration of dynamic thiol/disulphide homeostasis plays a role in the pathogenesis of many diseases such as diabetes, cardiovascular diseases, cancer, rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, AIDS, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Friedrich's ataxia, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, and liver diseases. Thus, the determination of the dynamic thiol/disulphide homeostasis may provide valuable information about various normal or abnormal biochemical processes (11, 14).

OS assessment is done either by analyzing the products resulting from oxidative damage or by determining the antioxidant defence capacity of the organism (4). Oxidative damage-induced lipid peroxidation results in the formation of malonyl dialdehyde (MDA) and thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS). Thus, the determination of OS levels has been attempted by measuring the levels of biochemical markers such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), MDA, and TBARS (15-17). Recently, a new method has been developed by Erel et al. (11), which involves assessment of OS level in the body by thiol/disulphide homeostasis evaluation. Some studies have shown that this new method is a reliable OS indicator (18-23). This new method has revealed increased OS in adult AA patients, and it has been suggested that detection of this increase can aid the diagnosis of appendicitis (22). Because it is a new method and may help in the diagnosis of AA patients, we investigated the relationship between AA and OS in children.

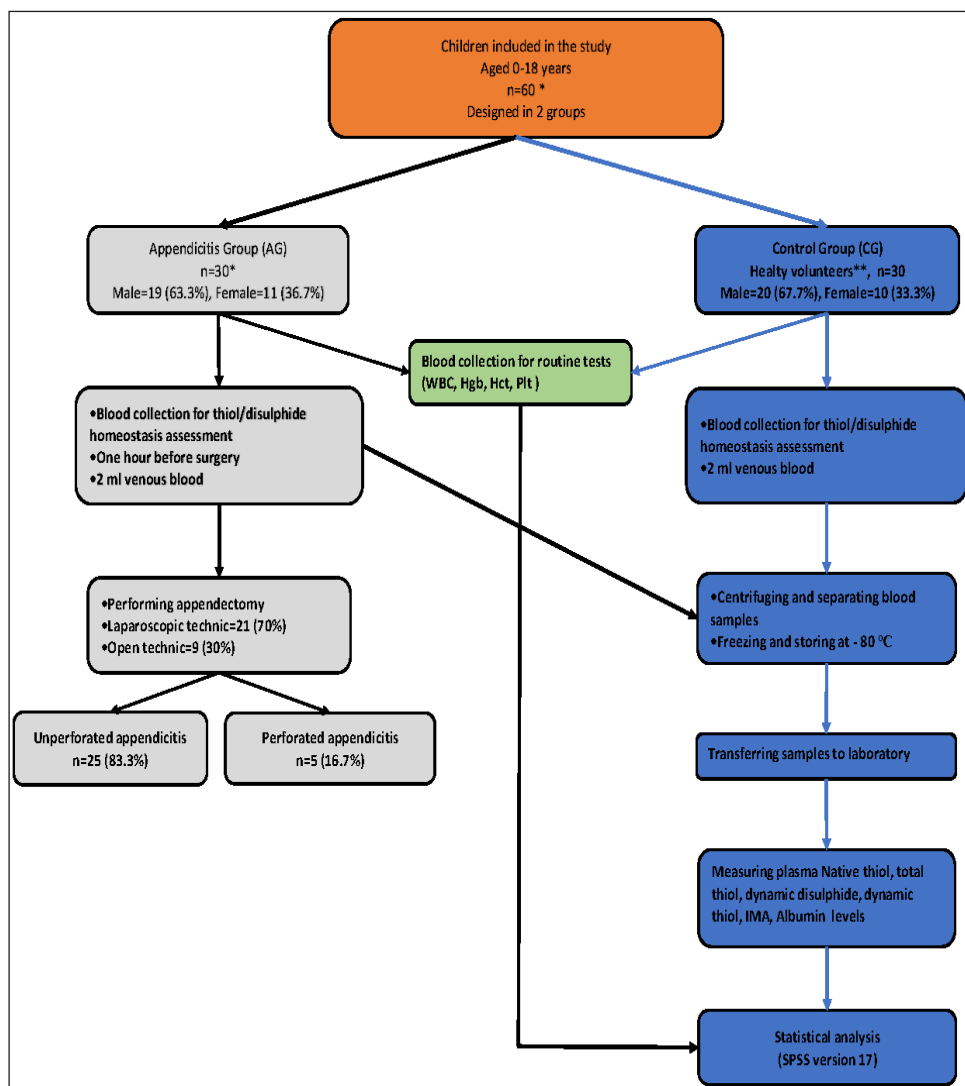
PATIENTS and METHODS

Our study was designed in two groups: the patient group and control group. The patient group included 30 children, aged 0–18 years, who had an appendectomy in the pediatric surgery clinic between March and October 2016; this group was named as appendicitis group (AG). Thirty volunteers and healthy children were included in the control group (CG); these children were of the same age group and sex as those in the patient group and had registered at the pediatric surgery clinic owing to various reasons but did not suffer from any disease. The study was prospectively designed. Ethical approval for the study was obtained from the ethics committee for clinical research ethics in Kirikkale University (Date: 22.03.2016, Number: 08/08). Informed consent forms were taken from the parents of patients and volunteers belonging to AG and CG, respectively.

Patients whose specimens were evaluated as normal by histopathological evaluation (negative appendectomy) were excluded from the study. The flowchart of the study is shown in Figure 1.

Collection and transfer of samples

Two milliliters of venous blood was taken from the AG patients 1 h before the surgery and once from CG volunteers. The blood samples were immediately centrifuged; then, the serum was separated, frozen and stored at -80°C . When a sufficient number of blood samples were collected, they were transferred to the laboratory after being frozen in styrofoam boxes containing dry ice. Native thiol, total thiol, dynamic disulphide, dynamic thiol, ischemia modified albumin (IMA) and albumin levels of both groups were measured. Thiol and disulphide levels were analyzed using a newly developed method by Erel and Neselioglu. (11) Laboratory staff performing



* Although 32 patients underwent surgery, 2 patients were excluded from the study because their histopathological results were negative.

** Healthy children whose admitted to pediatric surgery clinic for various reasons but cannot be diagnosed with any disease.

Figure 1: The patient flow diagram of the study.

the plasma thiol/disulphide homeostasis measurement analysis were blinded to the clinical information and outcomes of the patients; results were not available to the treating physicians, staff, or investigators during the study period. Data regarding WBC, hemoglobin (Hgb), haematocrit (Hct) and platelet (Plt) count from both groups were obtained from the database of the hospital (Figure 1).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 17, (Chicago Inc. 2008, USA) program. First, for analysing the descriptive properties of the variables, the mean, median, interquartile range (IQR) and frequency values were found. For evaluating whether the numerical variables are normally distributed, visual (histogram and probability plots) and analytical methods (Kolmogorov–Smirnov test) were used. While dynamic disulphide (SS), dynamic thiol (SS/SH %), IMA, albumin, WBC, Hgb and Hct values were normally distributed, native thiol (SH), total thiol (SS+SH), and Plt counts were not normally distributed. The descriptive analysis of abnormally distributed numerical variables was performed using the Mann–Whitney U test and by employing median and IQR values, while the analysis of normally distributed variables was performed using Student t-test by employing the mean values of the variables. Comparisons among categorical variables were made using the Chi-Square test. For all variables, $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

During the study period, 32 patients were operated upon owing to AA preliminary diagnosis. Of them, two were excluded because of negative histopathological findings. The remaining 30 patients were compared with 30 healthy volunteers with similar demographic characteristics. In the AG ($n=30$), 5 patients (16.7%) had perforated appendicitis, and 25 (83.3%) had non-perforated appendicitis. Appendectomy was performed on 21 patients (70%) as the laparoscopic technic and performed to nine patients (30%) as the open technic.

The demographic results of groups

In the AG, 11 (36.7%) of the patients were females, and 19 (63.3%) were males. In the CG, 10 of the volunteers (33.3%) were females, and 20 (67.7%) were males. The mean age in

the CG was 11.51 years (Min-Max=7.0–17.0, Std Dev=2.86) and in the AG was 12.34 years (6.0–17.0; 3.35). There were no statistically significant differences between the two groups in age and sex ($p=0.30$ and $p=0.59$, respectively) (Table I).

Laboratory results

The results of the AG and the CG are given in Table II, and the results of the statistical analysis of both groups are shown in Table III. The levels of native thiol, total thiol, and albumin, as well as Plt count in the AG, were significantly lower than those in the CG, whereas dynamic thiol level, IMA, and WBC were significantly higher. An increase in dynamic disulphide (SS) level was also observed, but it was not statistically significant ($p=0.47$) (Table III). In the CG, the mean dynamic disulphide level was observed to be 17.15, whereas, in the AG, it was noted to be 18.05 (Table II). As revealed in earlier studies, our study also revealed that WBC count was higher in the AG than in the CG ($p=0.001$). There was no significant difference in Hgb and Hct values between both the groups (Table III). However, Plt count of patients in the AG was significantly lower than that in the CG ($p=0.03$). Some researchers reported that Plt count decreased in the appendicitis patients, consistent with the findings of our study (24).

Native thiol levels in the AG were lower than those in the CG. IMA levels were significantly higher in the AG (mean; min-max=1.25; 0.98–1.70) than those in the CG (mean; min-max=0.97; 0.42–1.2) ($p < 0.001$). Albumin levels in the AG (mean, min-max=3.42; 2.90–3.68) were significantly lower than those in the CG (mean, min-max=3.56; 3.35–3.84) ($p < 0.001$).

When the results for perforated and non-perforated patients in the AG were compared, 5 of the patients (16.7%) were found to have perforated appendicitis, and 25 (83.3%) were found to have non-perforated appendicitis. Although the number of patients between the two groups differed, the results of the two groups were compared. The findings for both groups are shown in Table IV. There were no statistically significant differences between the groups, except for the Plt counts. Plt counts which were found to be significantly lower in the non-perforated group than those in the perforated group ($p=0.03$).

DISCUSSION

In our study, total thiol, native thiol, and albumin levels,

Table I: Demographic properties of the groups.

	Control (n=30)	Appendicitis (n=30)	p
Gender			
Male (n,%)	20 (66.7)	19 (63.3)	0.590*
Female (n,%)	10 (33.3)	11 (36.7)	
Age			
Mean (Year) (Min-Max), (Std. Dev.)	11.51 (7-17) (2.86)	12.34 (6-17) (3.35)	0.300**

* Pearson Chi-Square test was used, ** Student t-test was used.

Table II: The laboratory results and descriptive statistics of the groups (n=30).

	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum	IQR**			p*
						25	50	75	
Native Thiol (SH) (µmol/L)									
Control	470.26	454.25	40.15	392.3	593.7	444.1	454.25	491.35	0.010
Appendicitis	395.13	414.85	55.59	273.4	475.5	331.17	414.85	432.8	0.040
Total Thiol(SH+SS) (µmol/L)									
Control	504.56	497.54	42.1	430.4	634.5	472.9	497.54	529.29	0.200
Appendicitis	431.25	452.84	58.18	318.4	525.6	370.26	452.84	470.01	0.010
Dynamic disulphid(SS) (µmol/L)									
Control	17.15	18.5	5.02	7.24	27.42	11.7	18.5	20.95	0.080
Appendicitis	18.05	19.12	4.64	7.36	25.62	15.84	19.12	21.69	0.200
Dynamic thiol (% SS/SH)									
Control	3.66	3.83	1.11	1.46	6.27	2.6	3.83	4.44	0.200
Appendicitis	4.64	4.7	1.34	2.02	8.22	3.71	4.7	5.48	0.200
IMA (ABSU)***									
Control	0.97	92.88	0.14	0.42	1.2	0.91	1.01	1.08	0.170
Appendicitis	1.25	1.23	0.14	0.98	1.7	1.15	1.23	1.31	0.100
Albumin (g/dL)									
Control	3.56	92.88	0.11	3.35	3.84	3.51	3.57	3.63	0.200
Appendicitis	3.42	3.45	0.16	2.9	3.68	3.35	3.45	3.52	0.130
WBC (µL)									
Control	7801	92.88	1807.4	4010	11610	6917.5	7710	8620	0.130
Appendicitis	14297	13860	4573.6	5750	24520	11825	13860	16643	0.200
Hemoglobin (g/dL)									
Control	13.36	92.88	1.1	11.5	15.3	12.45	13.4	14.22	0.200
Appendicitis	13.06	13.05	1.16	11	15.4	12.35	13.05	13.8	0.200
Platelet counts									
Control	316267	92.88	70961.8	127000	494000	278000	313000	341000	0.030
Appendicitis	284233	273000	72274.2	168000	452000	239000	273000	335000	0.160

* Kolmogorov-Smirnov test used, **IQR (Interquartile Range), *** ABSU (Absorbance Unit)

which represent the anti-oxidative side in thiol/disulphide homeostasis, were significantly lower in the AG than in the CG. Contrastingly, dynamic disulphide, dynamic thiol, and IMA level, which represent the oxidative side, were found to be higher in the AG than in the CG. The level of dynamic disulphide (SS)

was higher in the AG, but the difference was not statistically significant (p=0.47) (Table II,III). These results indicated that the thiol/disulphide balance was shifted towards the oxidative side in favor of OS in the AG, thereby indicating that OS increases in AA.

Table III: Comparison of the results of the control and the acute appendicitis groups.

Normally distributed variables*			
Variable	Control (n=30) Mean (Min-Max)	Appendicitis (n=30) Mean (Min-Max)	p*
Dynamic disulphid (SS) (µmol/L)	17.15 (7.24-27.42)	18.05 (7.36-25.62)	0.470
Dynamic thiol (% SS/SH)	3.66 (1.46-6.27)	4.64 (2.02-8.22)	0.003
IMA (ABSU)***	0.97 (0.42-1.2)	1.25 (0.98-1.70)	<0.001
Albumin (g/dL)	3.56 (3.35-3.84)	3.42 (2.90-3.68)	<0.001
WBC (µL)	7801.0 (4010.0-11610.0)	14 296.6 (5750-24520)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.36 (11.50-15.30)	13.06 (11.00-15.40)	0.310
Abnormally distributed variables **			
Variable	Control (n=30) Median (IQR 25-75)	Appendicitis (n=30) Median (IQR 25-75)	p**
Native thiol (SH) (µmol/L)	454.25 (444.10-491.35)	414.85 (331.17-432.80)	<0.001
Total thiol (SH)+(SS) (µmol/L)	497.54 (472.90-529.29)	452.84 (370.26-470.01)	<0.001
Platelet counts	313000 (278000-341000)	273000 (239000-335000)	0.030

* Student t test was used, ** Mann-Whitney U test was used, *** ABSU (Absorbance Unit)

Table IV: The laboratory results and comparison of the non-perforated (n=25) and perforated (n=5) groups.

	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum	IQR*			p**
						25	50	75	
Native thiol (SH) (µmol/L)									
Non-perforated	399.02	416.30	54.65	273.4	475.50	358.05	416.30	432.80	0.380
Perforated	375.72	364.90	62.62	312.2	454.70	317.10	364.90	439.75	
Total Thiol (SH+SS) (µmol/L)									
Non-perforated	435.50	452.96	55.85	318.36	525.58	389.16	452.96	471.90	0.510
Perforated	410.04	379.62	71.84	335.4	505.94	350.24	379.62	485.05	
Dynamic disulphid (SS) (µmol/L)									
Non-perforated	18.24	18.98	4.07	8.96	25.04	16.19	18.98	21.28	1.000
Perforated	17.16	19.68	7.48	7.36	25.62	9.49	19.68	23.57	
Dynamic thiol (% SS/SH)									
Non-perforated	4.66	4.76	1.29	2.31	8.22	3.73	4.76	5.36	0.950
Perforated	4.54	4.63	1.79	2.02	6.68	2.87	4.63	6.16	
IMA (ABSU) ***									
Non-perforated	1.24	1.22	0.16	.98	1.70	1.15	1.22	1.30	0.170
Perforated	1.31	1.30	0.10	1.21	1.45	1.22	1.30	1.41	
Albumin (g/dL)									
Non-perforated	3.44	3.49	0.17	2.90	3.68	3.37	3.49	3.55	0.110
Perforated	3.35	3.41	0.11	3.17	3.43	3.25	3.41	3.43	
WBC (µL)									
Non-perforated	13962	13680	4462	5750	22970	11700	13680	16965	0.550
Perforated	15970	15850	5292	11090	24520	11595	15850	20405	
Hemoglobin (g/dL)									
Non-perforated	13.16	13.10	1.15	11.30	15.40	12.40	13.10	13.85	0.510
Perforated	12.60	13.00	1.24	11.00	13.80	11.30	13.00	13.70	
Platelet counts									
Non-perforated	271680	266000	67704	168000	452000	225000	266000	303500	0.030
Perforated	347000	360000	66768	270000	440000	283000	360000	404500	

* Inter Quartile Ranges, ** Mann-Whitney U test was applied, ***ABSU (Absorbance Unit)

Albumin level was found to be decreased despite an increase in the IMA level in the AG as compared with the CG. Seventy percent of the total thiol pool in serum is of albumin origin. In ischemia, the structure of albumin modifies to IMA, and IMA levels increase as albumin levels decrease. IMA has been proposed to be an indicator of ischemia (25). In circumstances where OS increases, the extent of albumin structure modification also increases. Recently, IMA has been widely accepted as a marker of OS in many pathological conditions including AA (26-28). In their study, Dumlu et al. (29) also observed increased IMA levels in the AG than in the CG. In a study conducted in children, Nazik et al. (30) observed that IMA levels were elevated in AA. Kılıç et al. (31) suggested that IMA levels in adult AA patients are significantly elevated and can be used as an indicator of appendicitis severity. Consistent with the findings of previous studies, our study revealed higher IMA levels in the AG than in the CG.

Recently, the relationship between OS markers and various disorders has been investigated; one of these disorders is AA. Some researchers have claimed that increased OS plays a role in the etiology of AA, while other researchers have claimed that an increase in OS is the consequence of inflammatory processes that occur owing to AA (16). Thus, the relationship between AA and OS remains controversial. The relationship between

AA and OS has been investigated in several experimental and clinical studies (9, 15, 29, 32, 33). Very few studies have been conducted on children in this respect (15). Dumlu et al. (29) showed that OS marker levels were increased in both plasma and appendiceal tissues and were higher in AA cases than in controls. As OS markers, they investigated total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), paraoxonase (PON), stimulated paraoxonase (SPON), arylesterase, catalase, myeloperoxidase, ceruloplasmin, advanced oxidized protein products (AOPP) and IMA. They suggested that OS plays a role in the pathogenesis of AA and demonstrated that increase OS is directly proportioned to the severity of the disease and the Alvarado score.

Özyazıcı et al. (22) have shown that the thiol/disulphide balance shifts towards the oxidative side in adult AA patients. Yılmaz et al. (17) have shown that total thiol levels in adult AA patients decreased compared with those in controls. The results of our study were similar to the aforementioned studies.

Koltuksuz et al. (15) who observed cases of childhood AA by investigating SOD and MDA levels revealed that those children had increased OS and suggested that increased OS owing to inflammatory processes may play a role in the progression of AA. OS was found to be higher in perforated AA cases than in non-perforated AA cases. They suggested that an excessive

increase in OS indicates advanced AA. Kavaklı et al. (34) measured oxidative stress index (OSI) by measuring TAS and TOS levels in adult AA cases. As a result, they found that TOS and OSI were higher in AA cases than in controls. Similarly, Köksal et al. (35) measured TAS, TOS and paraoxonase levels in adult AA patients and demonstrated that they had higher OS as opposed to controls. All these studies show that OS is elevated in both adults and children with AA. However, in contrast to the view of other researchers, we believe that OS does not play a role in the pathogenesis of AA and instead, OS is a consequence of the inflammatory process that occurs during AA (16).

Platelets play an essential role in the regulation of hemostasis and inflammatory events. Recently, Plt counts and Plt-related parameters (such as PBW, MPW) have become the focus of interest for various diseases. Some studies have shown that Plt counts decrease in AA (36). In our study, Plt counts were significantly lower in the AG than in the CG ($p < 0.03$).

Consistent with the findings of previous studies, in our study, a significant increase in WBC counts was found in patients in the AG compared with volunteers in the CG (36-38).

There was no significant difference in thiol/disulphide homeostasis between non-perforated and perforated AA patients. However, this result was thought to be owing to the low number of patients in the perforated AG. Previous studies have reported that OS is higher in perforated AA than in non-perforated AA (15, 29). However, our present study did not focus on investigating the differences between perforated and non-perforated AA. Thus, further study of this issue with the inclusion of more number of patients is warranted.

CONCLUSION

The differential diagnosis of AA continues to be a serious problem. The lack of a specific diagnostic laboratory test makes accurate diagnosis challenging, especially in younger children. Eventually, complicated cases owing to late diagnosis (plastron or perforated appendicitis) and negative appendectomies continue to be encountered. In the literature, negative appendectomy rate was reportedly around 12.2%, and perforated appendicitis rate was 3.4% in adult patients (26, 39). In a study conducted by Oyetunji et al. (40) which involved 250.873 pediatric patients on whom appendectomy had been performed, it was demonstrated that negative appendectomy rate was 6.7%. Therefore, scientists are still searching for specific laboratory tests to diagnose AA accurately. The development of a specific test for the diagnosis of AA will prevent both unnecessary negative appendectomy and early diagnosis of complicated cases, resulting in reduced morbidity and mortality. In the literature, the relationship between AA and OS has been investigated using different test methods (4, 9, 15, 16, 32). All methods have demonstrated that OS is increased in AA patients. OS assessment via evaluation of thiol/disulphide

homeostasis promises to be a new and reliable method. Besides physical examination findings, imaging modalities and current laboratory tests, measuring thiol/disulphide homeostasis of patients may be helpful in diagnosing AA in both children and adults. In addition to thiol/disulphide homeostasis, evaluation of albumin and IMA levels may increase the test specificity. This test can be more helpful in cases where the diagnosis is difficult such as in young children and in patients with mental retardation. However, more clinical studies on the subject should be undertaken.

REFERENCES

1. Mohammed AA, Daghman NA, Aboud SM, Oshibi HO. The diagnostic value of C-reactive protein, white blood cell count and neutrophil percentage in childhood appendicitis. *Saudi Med J* 2004;25:1212-5.
2. Sengupta A, Bax G, Paterson-Brown S. White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:113-5.
3. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15:557-64.
4. de Oliveira Machado SL, Bagatini MD, da Costa P, Baldissarelli J, Reichert KP, de Oliveira LS, et al. Evaluation of mediators of oxidative stress and inflammation in patients with acute appendicitis. *Biomarkers* 2016;21:530-7.
5. Groselj-Grenc M, Repse S, Dolenc-Strazar Z, Hojker S, Derganc M. Interleukin-6 and lipopolysaccharide-binding protein in acute appendicitis in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:197-206.
6. Paajanen H, Mansikka A, Laato M, Ristamaki R, Pulkki K, Kostianen S. Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:579-84.
7. Yildirim O, Solak C, Kocer B, Unal B, Karabeyoglu M, Bozkurt B, et al. The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg* 2006;19:345-52.
8. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
9. Ozdogan M, Devay AO, Gurer A, Ersoy E, Devay SD, Kulacoglu H, et al. Plasma total anti-oxidant capacity correlates inversely with the extent of acute appendicitis: a case control study. *World J Emerg Surg* 2006;1:6.
10. Serefhanoglu K, Taskin A, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H, Erel O. Evaluation of oxidative status in patients with brucellosis. *Braz J Infect Dis* 2009;13:249-51.
11. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
12. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994;233:380-5.
13. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48:749-62.
14. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta* 2001;306:1-17.
15. Koltuksuz U, Uz E, Ozen S, Aydin M, Karaman A, Akyol O. Plasma superoxide dismutase activity and malondialdehyde level

- correlate with the extent of acute appendicitis. *Pediatr Surg Int* 2000;16:559-61.
16. Kaya M, Boleken ME, Kanmaz T, Erel O, Yucesan S. Total antioxidant capacity in children with acute appendicitis. *Eur J Pediatr Surg* 2006;16:34-8.
 17. Yilmaz FM, Yilmaz G, Erol MF, Koklu S, Yucel D. Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis. *J Clin Lab Anal* 2010;24:63-6.
 18. Karadag-Oncel E, Erel O, Ozsurekci Y, Caglayik DY, Kaya A, Gozel MG, et al. Plasma oxidative stress and total thiol levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:22-6.
 19. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med* 2015;33:1567-71.
 20. Dinc ME, Ulusoy S, Is A, Ayan NN, Avincsal MO, Bicer C, et al. Thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 2016;130:447-52.
 21. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Neselioglu S, Deniz O, Erel O. A novel oxidative stress marker in migraine patients: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Neurol Sci* 2016;37:1311-7.
 22. Ozyazici S, Karateke F, Turan U, Kuvvetli A, Kilavuz H, Karakaya B, et al. A Novel Oxidative Stress Mediator in Acute Appendicitis: Thiol/Disulphide Homeostasis. *Mediators Inflamm* 2016;2016:6761050.
 23. Elmas B, Karacan M, Dervisoglu P, Kosecik M, Isguven SP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol* 2017;18:361-9.
 24. Zhang HH, Gu GL, Zhang XY, Fan Q, Wang XY, Wei XM. Non-surgical contraindication for acute appendicitis with secondary thrombocytopenia: a case report. *World J Gastroenterol* 2015;21:2836-9.
 25. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers* 2010;15:655-62.
 26. Reddy VS, Perugu B, Garg MK. Ischemia-modified albumin must be evaluated as an oxidative stress marker together with albumin and bilirubin in individuals with acute appendicitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70:531-2.
 27. Reddy VS, Pasupuleti P, Srinivasa Rao PV, Garg R, Haribabu A. Ischemia-modified albumin in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Intern Med* 2014;25:e42-3.
 28. Reddy VS, Sethi S, Agrawal P, Gupta N, Garg R. Ischemia modified albumin (IMA) and albumin adjusted-IMA (AAIMA) as biomarkers for diabetic retinopathy. *Nepal J Ophthalmol* 2015;7:117-23.
 29. Dumlu EG, Tokac M, Bozkurt B, Yildirim MB, Ergin M, Yalcin A, et al. Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:677-82.
 30. Nazik S, Avci V, Kusku Kiraz Z. Ischemia-modified albumin and other inflammatory markers in the diagnosis of appendicitis in children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2017;23:317-21.
 31. Kilic MO, Guldogan CE, Balamir I, Tez M. Ischemia-modified albumin as a predictor of the severity of acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2017;35:92-5.
 32. Satomi A, Hashimoto T, Murakami S, Murai H, Kawase H, Takahashi S, et al. Tissue superoxide dismutase (SOD) activity and immunohistochemical staining in acute appendicitis: correlation with degree of inflammation. *J Gastroenterol* 1996;31:639-45.
 33. Turan C, Kucukaydin N, Dogan P, Kontas O, Bozkurt A, Kucukaydin M. The effect of acute ligation of the rabbit appendix on antioxidant enzymes. *Res Exp Med (Berl)* 1996;196:45-51.
 34. Kavakli HS, Erel O, Becel S. Oxidative stress in diagnosis of acute appendicitis patients. *Scientific Research and Essays*. 2011;6:1766-70.
 35. Koksall H, Kurban S, Dogru O. Total oxidant status, total antioxidant status, and paraoxonase activity in acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2015;21:139-42.
 36. Boshnak N, Boshnaq M, Elgohary H. Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Invest Surg* 2017:1-9.
 37. Kwan KY, Nager AL. Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *Am J Emerg Med* 2010;28:1009-15.
 38. Fan Z, Pan J, Zhang Y, Wang Z, Zhu M, Yang B, et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width as Markers in the Diagnosis of Acute Gangrenous Appendicitis. *Dis Markers* 2015;2015:542013.
 39. Park JS, Jeong JH, Lee JI, Lee JH, Park JK, Moon HJ. Accuracies of diagnostic methods for acute appendicitis. *Am Surg* 2013;79:101-6.
 40. Oyetunji TA, Ong'uti SK, Bolorunduro OB, Cornwell EE, 3rd, Nwomeh BC. Pediatric negative appendectomy rate: trend, predictors, and differentials. *J Surg Res* 2012;173:16-20.

Evaluation of Nutritional Anemia in Middle Eastern Migrant and Refugee Children

Ortadoğulu Göçmen ve Mülteci Çocuklarda Aneminin Değerlendirilmesi

Dilek ORBATU¹, Demet ALAYGUT², Zuhul ONDER SIVIS³, Ahu PAKDEMIRLI⁴, Baris MALBORA³

¹ Izmir University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital Tepecik Training and Research Hospital Department of Pediatrics, Izmir, Turkey

² Izmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital Department of Pediatric Nephrology, Izmir, Turkey

³ Izmir University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital Tepecik Training and Research Hospital Department of Pediatric Hematology, Izmir, Turkey

⁴ University of Health Sciences Gulhane Scholl of Medicine Department of Physiology, Izmir, Turkey

ABSTRACT

Objective: Anemia is defined based on low blood hemoglobin concentration and the worldwide prevalence of anemia is estimated as high as 24.8% according to the World Health Organization (WHO). Today health systems are facing the problems. and medical issues of an ever- growing refugee population. This study was planned to investigate nutritional and iron deficiency anemia in immigrant and refugee children.

Material and Methods: In this study immigrant and refugee patients aged 0-18 years who applied to the Pediatric Clinics of Tepecik Training and Research Hospital for any reason between the years 2012-2018 were retrospectively evaluated. Patients who were admitted to the hospital for any reason and whose hematological parameters were coded were included in the study.

Results: Study population consisted of 4840 cases including 2234 (46.2%) girls and mostly (n=4793:99.0%) Syrians .Mean age at admission was found as 47.67±57.79 (0-226) months. Mean values for various parametres were as follows: hemoglobin (Hb) (10.8±1.5 gr/dL), hematocrit (Hct) (32.8±4.3%), MCV (75.9±9.6 fL) , RDW (14.9±2.5%), serum iron (46.41±36.6 µg/dL), iron binding capacity (IBC) (379.52±75.98 g/dL), transferrin saturation (TS) (11.95±9.7%), serum ferritin (94.5±452µg/L). Hemoglobin levels were ≤ 10 gr/dL in 331 (6.8%) and ≤ 8 gr/dL in 83 (1.71%) cases. Biochemical parametres of iron status could not be assessed in all patients. Serum iron (n=838), IBC (n=748), TS (n= 748), and ferritin (n= 737) were evaluated in indicated number of patients. Menzter, Shine&Lal, and England indexes were calculated to evaluate the iron deficiency parameters of patients with lower age-adjusted MCV values. Total number of 1525 (incl. 714[46.8%] girls) cases had lower limit of normal MCV values and Menzter index of > 13. There was a significant relationship between MCV, IBC (p=0.033, r=-0.124) and TS (p=0.000, r=-0.232). While MCV was in the lower limit of normal and there were 1934 (886 girls) with Shine index of > 1530, and no relationship was found between MCV and any iron parameters. A total of 1277 patients had a England index of > 0 and a correlation was found only between MCV and TS saturation (p=0.001 and r=0.222).

Conclusion: Although our study had a retrospective design and inadequate data, it is noteworthy in that it has determined the prevalence of anemia in this population.

Key Words: Anemia, Child, Migrant, Nutrition

ÖZ

Amaç: Anemi, düşük kan hemogloblin konsantrasyonuna göre tanımlanır ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünya çapında anemi prevalansının % 24.8 kadar olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde sağlık sistemleri sürekli büyüyen mülteci nüfusunun tıbbi sorunları ile karşı karşıyadır. Bu çalışma, göçmen ve mülteci çocuklarda beslenme ve demir eksikliği anemisinin araştırılması amacı ile planlandı.



ORBATU D : 0000-0002-5716-2938
ALAYGUT D : 0000-0002-2164-4652
ONDER SIVIS Z: 0000-0002-3499-1864
PAKDEMIRLI A : 0000-0001-9224-3007
MALBORA B : 0000-0003-4838-814X

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: SBU Izmir Tepecik Training and Research Hospital Non-Interventional Ethics Committee. Decision No 2019 / 6-1
Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: ORBATU D: Metnin yazılması ve verilerin toplanması, ALAYGUT D: Metnin yazılması ve verilerin toplanması, ONDER SIVIS Z: Verilerin toplanması, PAKDEMIRLI A: İstatistiksel analiz, MALBORA B: Çalışma fikrinin üretilmesi ve çalışmanın dizaynı

How to cite / Atıf yazım şekli : Orbatu D, Alaygut D, Onder Sivis Z, Pakdemirli A, Malbora B. Evaluation of Nutritional Anemia in Middle Eastern Migrant and Refugee Children. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:3:244-248.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Dilek ORBATU

Izmir University of Health Sciences,
Tepecik Training and Research Hospital Tepecik Training and Research
Hospital Department of Pediatrics, Izmir, Turkey
E-posta: drdilekorbatu@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 12.04.2020

Accepted / Kabul tarihi : 13.05.2020

Online published : 15.05.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI:10.12956/tchd.718636

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri'ne 2012-2018 yılları arasında herhangi bir nedenle başvuran 0-18 yaş arası göçmen ve mülteci hastalar geriye dönük incelenerek yapıldı. Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran ve hematolojik parametreleri kodlanan hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: Çalışma popülasyonu 2234 (%46.2) kız ve çoğunluğu (n= 4793, %99.0) Suriyeli olmak üzere 4840 vakayı kapsamaktadır. Ortalama başvuru yaşı 47.67 ± 57.79 (0-226) ay olarak bulundu. Çeşitli parametreler için ortalama değerler şöyledi: hemoglobin (Hb) (10.8 ± 1.5 gr/dL), hematokrit (Hct) ($\%32.8 \pm 4.3$), ortalama eritrosit hacmi (MCV) (75.9 ± 9.6 fL), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ($\%14.9 \pm 2.5$), Serum demiri (46.41 ± 36.6 µg/dL), demir bağlama kapasitesi (IBC) (379.52 ± 75.98 µg/dL), transferrin saturasyonu (TS) (11.95 ± 9.7), serum ferritin (94.5 ± 452 µg/L) Hemoglobin seviyeleri 331 (%6.8)'de ≤ 10 gr/dL ve 83 (%1.71) vakada ≤ 8 gr/dL'di. Demir durumunun biyokimyasal parametreleri tüm hastalarda değerlendirilemedi. Belirtilen hasta grubunda serum demir (n=838), IBC (n=748), TS (n= 748) ve ferritin (n=737) değerlendirildi. Menzter, yaşa göre ayarlanmış MCV değerleri düşük olan hastaların demir eksikliği parametrelerini değerlendirmek için Shine&Lal ve England indeksleri hesaplandı. Toplam 1525 (714 (%46.8 kız) dahil) normal MCV değerleri alt sınırı ve Menzter indeksi > 13 'dü. MCV arasında anlamlı bir ilişki vardı. IBC ($p=0.033$, $r=-0.124$) ve TS ($p=0.000$, $r=-0.232$). MCV normalin alt sınırındayken ve 1934 (886 kız) Shine indeksi > 1530 iken, MCV ile demir parametreleri arasında ilişki bulunmadı. Toplam 1277 hastada England indeksi > 0 iken sadece MCV ve TS arasında bir korelasyon bulundu ($p=0.001$, $r=0.222$).

Sonuç: Çalışmamız retrospektif bir tasarıma ve yetersiz verilere sahip olmasına rağmen, bu popülasyonda anemi prevalansını belirlemesi dikkat çekicidir.

Anahtar Sözcükler: Anemi, Çocuk, Göçmen, Beslenme

INTRODUCTION

Anemia is a prevalent medical disorder that is described by low blood (Hb) level and it is widespread not only in low income countries, but also in countries with high socioeconomic standards (1). The World health organization (WHO) reports the worldwide prevalence of anemia as 24.8% (2). Anemia affects the development of motor and cognitive functions in children and has negative effects on reproductive health in adults and reflects its negative effects on socioeconomic development. Under normal physiologic conditions, erythrocyte production and destruction are in balance. Disruption of this balance causes anemia. Children are particularly at risk and iron deficiency anemia, rapid growth and inadequate iron intake with insufficient nutritional support are the most important issues faced by this group (3-6). As indicated by WHO, anemia is a worldwide disease burden and represents an increased perinatal risk for the mother (7, 8). There may be only one cause of anemia, yet it generally develops under the influence of multiple pathogenetic factors (9). Iron deficiency is the most widely recognized triggering cause of anemia (10). Other significant causes include different micronutrient deficiencies (folate, B12, vitamin A or B2 deficiency), infections (HIV, tuberculosis) and hemoglobinopathies (11). Today, Turkey is affected by a large wave of immigration coming from Middle East and especially from Syria. Because of the recent developments in the world and the new conditions created by the socio-economic development of our country, our country has received migration, become a transition zone for incoming migrants and hosted a relatively more permanent immigrant population. As of February 2020 approximately 4 million refugees mostly Syrians, followed by Afghani, Iraqis, Iranians, Somalians and other nationalities in order of decreasing frequency are residing in Turkey and this number is increasing as time passes. Migrants are camping

in various places of Turkey as well as settling in villages and cities (12). Although migration affects all family members, it is clear that children are affected mostly from these unfavourable circumstances. Various health issues experienced by these children have taken an important place in the current health system of our country (12). Migrant and refugee populations have a challenging effect on health systems. In this population, children are the group that is at higher risk because of inability to access health services, especially the ones with many physical and mental health problems. Prevalence of infectious diseases and suboptimal conditions increase during migration (13). These people are confronted with malnutrition, secondary nutritional deficiency diseases, poisoning, and psychiatric diseases brought together by stress (14). According to the Centers for Disease Control (CDC) studies, children and adolescents from Bhutan and Syria have different degrees of acute and chronic malnutrition. Acute malnutrition has been reported in 0.8-1.2% of Syrian refugees (15). This study was planned to investigate nutritional and iron deficiency anemia in immigrant and refugee children who applied to a tertiary Tepecik Training and Research Hospital in Izmir Province situated in the western part of Turkey.

MATERIAL and METHOD

The study was conducted retrospectively with the assessment of immigrant and refugee patients aged 0-18 years who applied to the Pediatric Clinics of Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital under any circumstances. between the years 2012 and 2018. Patients who admitted to the hospital and whose hematological parameters were coded were included. in this descriptive study. All variables were obtained retrospectively from the hospital information processing system. Approval for the study was obtained from the local ethics committee of the hospital (Ethics committee

approval no: 2019/2-6). Our aim was to obtain information about the age, sex, complete blood count and iron parameters of the cases. Since only nutritional anemia was aimed to be evaluated in these cases, some indices have been used to exclude thalassemia major and thalassemia carriers. Although there are many indices defined for this purpose, three of them were used in this study so as to try to make a distinction among iron deficiency cases. For this purpose, Mentzer, Shine & Lal and England indexes were used. Mentzer index was calculated as the ratio of mean corpuscular volume (MCV) / the red blood cell count (RBC). If the ratio is > 13, this result favours iron deficiency anemia. The Shine & Lal index was calculated with the formula $MCV \times MCV \times (\text{mean corpuscular hemoglobin}) MCH / 100$. The index > 1530 was accepted in favor of iron deficiency anemia. England index was calculated with the formula $MCV - RBC - (5 \times Hb) - 3.4$ and positive results (> 0) were evaluated as iron deficiency.

Statistical Analysis

The data were evaluated in the IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp. Armonk, New York, USA) statistical package program. Descriptive statistics were given as number of units (n), percentage (%), mean \pm standard deviation ($\bar{x} \pm ss$), median (M), the smallest (min), and the greatest (max) values. The normality of distribution of data for numerical variables was evaluated by Shapiro-Wilks normality test and Q-Q graphs. The homogeneity of the variances was evaluated by Levene test. The relationship between numerical variables was analyzed by Pearson correlation analysis, and the relationship between categorical variables by using Spearman correlation coefficient. In this study, since the MCV values and iron data were expressed as numerical data the Pearson

correlation coefficient was used. In addition, correlation coefficients were evaluated for MCV and serum iron binding capacity (IBC), MCV and transferrin saturation (TS), MCV and ferritin. $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

RESULT

A total of 4840 patients were admitted to the hospital within the specified time interval. A total of 2234 (46.2%) cases were female and 4793 (99.0%) cases were Syrians, followed by Iraqis (n=19:0.4%), Afghans (n=15 :0.3%), Palestinians (n=6 :0.1%), Iranians (n=4), Qataris (n=1), Lebanese (n=1) and, Saudi Arabians (n=1). Mean age at admission was found as 47.67 ± 57.79 (0-226) months. Mean values for the following parameters were as follows: Hb (10.8 ± 1.5 gr/dL), Hct (32.8 ± 4.3 %), MCV (75.9 ± 9.6 fL), RDW (14.9 ± 2.5 %), serum iron (46.41 ± 36.6 $\mu\text{g/dL}$), IBC (379.52 ± 75.98 $\mu\text{g/dL}$), TS (11.95 ± 9.7 %), serum ferritin (94.5 ± 452 $\mu\text{g/L}$) (Table I). Serum hemoglobin levels were ≤ 10 gr/dL in 331 (6.8%) and ≤ 8 gr/dL in 83 (1.71%) cases. In order to identify cases with iron deficiency correlation analyses were employed in patients whose age-matched MCV values were at lower limits of normal using their serum iron parameters; and indexes. Mentzer, Shine&Lal and England indexes were calculated to evaluate iron deficiency parameters of patients with lower than normal age adjusted MCV values. A total of 1525 (incl. 714 [46.8%] girls) cases had MCV at lower limit of normal and Mentzer index of >13. There was a significant relationship between MCV and IBC ($p=0.033$: $r=-0.124$) and TS ($p=0.000$ $r=0.232$). While MCV was at the lower limit of normal, and there were 1934 (incl. 886 girls) cases with Shine index of > 1530 without any correlation between

Table I: General characteristics of the cases and their basic laboratory parameters.

Parameter	Result
Sex	2234 (46.2%) female infants
Mean age	47.67 ± 57.79 (0-226) months
Nationality	
Syria	4793 (99.0%)
Iraq	19 (0.4%)
Afghanistan	15 (0.3%)
Palestine	6 (0.1%)
Iran	4
Qatar	1
Lebanon	1
Saudi Arabia	1
Complete blood count parameters Hb (g/dL)	
Hct (%)	10.8 ± 1.5
MCV (μmm^3)	32.8 ± 4.3
RDW (%)	75.9 ± 9.6
	14.9 ± 2.5
Serum Iron Parameters	
Iron ($\mu\text{g/dL}$)	46.41 ± 36.6
Iron Binding Capacity (IBC) ($\mu\text{g/dL}$)	379.52 ± 75.98
Transferrin saturation (TS) (%)	11.95 ± 9.7
Ferritin (mg/dL)	94.5 ± 452

Table II: Evaluation of the cases which have the MCV at the lowest limit according to age using the indexes Mentzer, Shine, and England.

Index	Number (n) F/M	Hb (g/dL) (mean±SD)	Iron (µg/dL) (mean±SD)	IBC (µg/dL) (mean±SD)	TS sat (%) (mean±SD)	Ferritin (mg/dL) (mean±SD)
Menzter > 13	1525 714/ 811	10.8±1.28	46.15±34.5	377.8±78.0	11.35±9.2	102.06±500
Shine > 1530	1934 886/1048	10.8±1.12	46.48±36.6	380.05±75.3	11.94±9.7	94.42± 454
England >0	1277 609/668	10.72±1.4	45.7±34.8	376.25±80	11.8±9.7	104.66±533

IBC:Iron binding capacity, **TS:** Transferrin saturation

Table III: The Relation of MCV with Iron Parameters According to Indexes.

MCV	Iron	IBC	TS	Ferritin
Menzter >13	p=0.397	p=0.033 r=-0.124	p=0.000 r=0.232	p=0.072
Shine >1530	p=0.651	p=0.075	p=0.447	p=0.051
England >0	p=0.503	p=0.107	p=0.001 r=0.223	p=0.108

r: Correlation Coefficient, **IBC:** Iron binding capacity, **TS:** Transferrin saturation

MCV and any one of iron parameters. A total of 1277 cases had an England index of > 0 and a relationship was detected only between MCV and TS saturation (p=0.001 and r=0.2223) (Table II,III).

DISCUSSION

As a result of the Syrian civil war millions of Syrian refugees who had to leave their countries had to take refuge in our country to survive. Refugees confront many medical issues in the countries they immigrate to including inadequate living conditions, nutritional problems, living together in crowded environments and inability to access to preventive health services. Naturally, children are mostly affected by these unfavourable conditions (16). Children's health deteriorates due to inadequate access to nutrition, drinking water, sanitation, and healthcare services during the war. Malnutrition and infectious diseases are the most important health problems among refugee children. Child mortality, abus, injury, lack of education, and loss of family members are other problems emerging from war (17). The right to access to healthcare is a right that must be ensured and accompanied by economic and social rights. Above all, this right should be endowed to people to lead a healthy life. Since reproduction and childbirth are among the most fundamental life activities, it is necessary to fulfill them in a healthy way and to protect the health of the mother and the child. Likewise, providing healthy drinking water adequate access to food and housing rights, ensuring basic environmental hygiene conditions, preventing, and at least reducing occupational diseases, accidents, environmental and industrial threats that endanger human health should be realized. The most widely recognized health problems in migrants are respiratory problems, skin infections, gastroenteritis, and traumas (18). In a study directed

by El-Khatib Z, et al.(18) it was found that skin infections were most prevalent among Syrian immigrants (41%), followed by gastrointestinal diseases (23%), and respiratory tract infections (n= 517). In a study from Izmir it was expressed that the most common reason for admitting to the emergency department among Syrian immigrants was respiratory system diseases, gastroenteritis, trauma, and urinary system infections (19). In these publications, we see that the most common and prominent admission symptoms that made Syrian immigrants to apply to the emergency department have been evaluated. However nutritional deficiencies inaccessibility to micro-nutrients and the resulting vitamin/mineral deficiencies and anemia have been mostly overlooked. Besides, these acute problems may lead to development of important health problems in the long term. The access of refugees to food safely in a newly resettled country is related to several factors. These are language proficiency and literacy, housing facilities, financial means, transportation opportunities, and food insecurity (20). Food insecurity means insufficient micronutrient, fiber, fruit and vegetable consumption with increased obesity and excess weight (21). In Western Australia. this food insecurity has been reported at a rate of 55.9% (22). Iron deficiency anemia (22.1%), vitamin D deficiency (39-87%), B12 and iodine deficiency (11.5-18.3%) have been reported as outcomes of pediatric malnutrition in developed countries (7-8,10-12). Different studies have shown that the presence of anemia in immigrants is a public health problem. Its prevalence in Nepalese and Australian immigrants has been shown to be 24% and 16.4%, respectively (23,24). The prevalence of anemia at reproductive age in Zaatari Syrian camp was 44.8%. Similarly, the incidence of anemia among Iranian children under 10 years of age has been reported to be 45% (25). Again, among Australian Karen immigrants, in Kenya Kakuma immigrant camp and seven immigrant camps in Nepal the prevalence of anemia was reported to be 8%, 46%, and

29%, respectively (26). Anemia is a parameter that should be evaluated according to age. Hemoglobin value of ≤ 10 mg/dL and ≤ 8 mg/dL were detected in 6.8% and 1.7% of the children, respectively. Our principal objective was to detect nutritional anemia. The results were also assessed using relevant indexes due to the missing sociodemographic and clinical data. The study has some important limitations, including its retrospective design and inability to obtain the variables completely. Therefore, data on the complaints of patients, the causes of anemia, whether the immigrants made recurrent applications and their previous treatments could not be obtained. In addition, it was not possible to obtain the sociodemographic information of all the patients. To increase the quality of life of refugees, it will be beneficial to determine their socio-economic profile and levels of education to improve Turkish language proficiency to reduce environmental risk factors and to take preventive health measures. Finally, Syrian refugees could receive inpatient treatment. The fact that they can benefit more from preventive healthcare services and improve their living conditions will decrease hospitalization and their morbidity. and contribute to the national economy.

REFERENCES

- Jablonka A, Wetzke M, Sogkas G, Dopfer C, Schmidt RE, Behrens GMN, Happle C. Prevalence and Types of Anemia in a Large Refugee Cohort in Western Europe in 2015. *J Immigr Minor Health* 2018;20:1332-1338.
- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. WHO vitamin and mineral nutrition information system 1993-2005. *Public health Nutr* 2009;12: 444-54.
- Allai S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M de Montalembert M. Anemia in children: prevalence. causes. diagnostic work-up. and long-term consequences. *Expert Rev Hematol* 2017;10:1023-8.
- Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29.
- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243-60.
- UNHCR. UNHCR strategic plan for anaemia prevention. control and reduction. reducing the global burden of anemia in refugee populations. UNHCR;2008-2010.
- Sekhavat L, Davar R, Hosseini-dezoki S. Relationship between maternal hemoglobin concentration and neonatal birth weight. *Hematology* 2011;16:373-6.
- Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;103:495-504.
- Intrauterine infections: problems and prevention. *Lancet* 1973;1:868-9.
- Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007; 75:671-8.
- Jablonka A, Wetzke M, Sogkas G, Dopfer C, Schmidt RE, Behrens GMN, et al. Prevalence and Types of Anemia in a Large Refugee Cohort in Western Europe in 2015. *J Immigr Minor Health* 2018;20:1332-1338.
- Sandal EK, Hançerkıran M, Tıraş M. Syrian Refugees in Turkey and Their Reflections in Gaziantep Province. *Gaziantep University Journal of Social Sciences* 2016;15:461-83.
- Pavlopoulou ID, Tanaka M, Dikaloti S, Samoli E, Nisianakis P, Boleti OD, et al. Clinical and laboratory evaluation of new immigrant and refugee children arriving in Greece. *BMC Pediatr* 2017;17:132.
- Murray RJ, Davis JS, Burgner DP, Australasian Society for Infectious Diseases Refugee Health Guidelines Writing Group, Hansen-Knarhoi M, Krause V, et al. Australasian Society for Infectious Diseases Refugee Health Guidelines Writing Diagnosis. management and prevention of infections in recently arrived refugees. *Med J Aust* 2009;190:421-5.
- Sandell AMD, Baker RD, Maccarone J, Baker SS. Health Status and Anthropometric Changes in Resettled Refugee Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:569-73.
- Ortadoğru Stratejik Araştırmalar Merkezi. Suriyeli Sığınmacıların Türkiye'ye Etkileri in 2015: Türkiye Ekonomik ve Sosyal Etüdler Vakfı Web Sitesi. http://tese.org.tr/wpcontent/uploads/2015/11/Suriyeli_Siginmacilarin_Turkiyeye_Etkileri.pdf
- Güngör A, Çatak AI, Çuhaci Çakır B, Öden Akman A, Karagöl C, Köksal T, et al. Evaluation of Syrian refugees who received inpatient treatment in a tertiary pediatric hospital in Turkey between January 2016 and August 2017. *Int Health* 2018;10:371-5.
- El-Khatib Z, Scales D, Vearey J, Forsberg BC. Syrian refugees. between rocky crisis in Syria and hard inaccessibility to healthcare services in Lebanon and Jordan. *Confl Health* 2013;7:18.
- Oguz S, Tuynun N, Polat E, Akça H, Karacan CD. Savaş ve Çocuk; Suriye İç Savaşının Sınırdan 750 km Uzaktaki Bir Çocuk acil Servisine etkisi. *J pediatr Emerg Intensive Care med* 2016;3:135-9.
- Newman K, O'Donovan K, Bear N, Robertson A, Mutch R, Cherian S. Nutritional assessment of resettled paediatric refugees in Western Australia. *J Paediatr Child Health* 2019;55:574-81.
- Nolan M, Williams M, Rikard-Bell G, Mohsin M. Food insecurity in three socially disadvantaged localities in Sydney Australia. *Health Promot J* 2006;17:247-54.
- Palacios V, Easton D, O'Malley H, Perceptions Barriers and Enablers of Physical Activity. Food. Alcohol and Smoking among Selected Culturally and Linguistically Diverse (CaLD) Ethnicity Groups in WA North Metropolitan Health Service. Public Health and Ambulatory Care. Perth: Department of Health 2014.
- Benson J, Phillips C, Kay M, Webber MT, Ratcliff AJ, Correa-Velez I, et al. Low vitamin B12 levels among newly-arrived refugees from Bhutan. Iran. and Afghanistan: a multicentre Australian study. *PLoS One* 2013; 8:e57998.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nutritional Assessment of Adolescent Refugees—Nepal. 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:864-7.
- Bilukha O, Jayasekaran D, Burton A, Faender G, King'ori J, Amiri M, et al. Nutritional status of women and child refugees from Syria-Jordan. April-May 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:638-9.
- Khatib IM, Samrah SM, Zghol FM. Nutritional interventions in refugee camps on Jordan's eastern border: assessment of the status of vulnerable groups. *East Mediterr Health J* 2010; 16:187-93.

Annelerin Bebeklik Döneminde Gelişime İlişkin Bilgi ve Kaygı Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Assessment of Mothers' Knowledge and Anxiety Levels About Development At Infancy

Alev ŞAHİNÖZ¹, Aynur BÜTÜN AYHAN²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Gelişim Bölümü, ANKARA

² Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Anabilim Dalı, ANKARA



ÖZ

Amaç: İlk iki yaşta bebeği olan annelerin bebeklik döneminde gelişime ilişkin bilgi ve kaygı düzeylerinin çeşitli değişkenler açısından incelenmesi amacıyla bu araştırma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma, Ankara il merkezinde bulunan Sağlık Bakanlığı'na bağlı çocuk hastanesinin sağlık çocuk polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden ve doğum haftası en az 37 hafta ve yaşları 0-24 ay arasında olan bebeğe sahip toplam 102 anne ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada veri toplama aracı olarak, "Aile Bilgi Formu", "Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği (Gelişim Bilgisi Ölçeği) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (Kaygı Ölçeği) kullanılmıştır. Verilerin analizinde frekans, ortalama, standart sapma, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), t-testi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Bulgular: Gelişim Bilgisi Ölçeği'ne göre annelerin % 63.7'si çocuklarının gelişimleri ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığını ifade etmiştir. Araştırmaya katılan annelerin % 62.7'si çocuk gelişimi ile ilgili kitap/dergi/broşür gibi yazılı materyal okuduğunu belirtmiştir. Çocuk gelişimine yönelik herhangi bir yazılı materyal okuyan annelerin çocuk gelişimi bilgi düzeyinin okumayanlara oranla yüksek olduğu bulunmuştur. Çocuk Gelişimci ile görüşen annelerin Gelişim Bilgisi Ölçeği puan ortalamaları, görüşmeyen annelerin puan ortalamalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeyi yüksek olan annelerin kaygı düzeylerinin de düşük olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Araştırmadan elde edilen bulgulara göre annelerin çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeyini artıracak çalışmaların planlanması, eğitim programları hazırlanması ve bu programların yaygınlaştırılması, ailelerin bilgi düzeyini artıracak uzman kadronun sayıca artırılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kaygı, Bebeklik dönemi, Çocuk gelişimi, Anne bilgisi

ABSTRACT

Objective: The study has been conducted to examine anxiety and knowledge levels of mothers whose infants aged 0-24 months regarding development at infancy according to some variables.

Material and Methods: The study was conducted with 102 mothers whose infants aged 0-24 months and their gestational week was at least 37, who were consulted at a Hospital's Child Health Surveillance Clinic and agreed to participate in the research. Mothers completed the "Family Information Form", "The Caregiver Knowledge of Child Development Inventory (CKCDI)", "Trait Anxiety Scale" which is part of "State and Trait Anxiety Scale". In order to analyze variables, "Shapiro-Wilk", "ANOVA", "t-test" and "Tukey's test" were used.

Results: Of 63.7% mothers stated that they do not have enough knowledge about their children's development and 62.7% of all mothers also mentioned that they read written materials such as book/magazine/booklet about child development. It is found that mothers who read written materials have more knowledge about child development in comparison with mothers who do not read. Also, mothers who have more knowledge about child development had lower anxiety level.



ŞAHİNÖZ A : 0000-0002-2225-5704
BÜTÜN AYHAN A : 0000-0003-3306-9672

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

Etik Kurul Onay / Ethics Committee Approval : Bu çalışma için Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2015-075 onayı alındı.

Yazarların Katkısı / Contribution of the Authors: ŞAHİNÖZ A: Verilerin toplanması, analizi ve makalenin yazımı, BÜTÜN AYHAN A: Her aşamada çalışmaya ait tüm kontrollerin yapılması

Atf yazım şekli / How to cite: Şahinöz A, Bütün Ayhan A. Annelerin Bebeklik Döneminde Gelişime İlişkin Bilgi ve Kaygı Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14: 249-57.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Alev ŞAHİNÖZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Gelişim Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: alex.kaya@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 03.07.2018

Kabul tarihi / Accepted : 16.01.2019

Elektronik yayın tarihi : 29.05.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.571468

Conclusion: According to the findings obtained from the study, it is necessary to plan studies to enhance mothers' knowledge level about child development prepare training programs and to disseminate these programs, and to increase the number of specialists who work with parents.

Key Words: Anxiety, Child development, Infancy, Mother's knowledge

GİRİŞ

Bebeklik dönemi gelişim açısından kritik önem taşımaktadır. Bu kritik yıllarda ebeveynler özellikle de bebeğin bakım ihtiyaçlarını karşılayan anneler çocuğun ilk ve temel eğitimcisi rolündedir. Ayrıca anne bebek bağlanmasının da geliştiği bu dönemde, annelerin çocuklarının gelişimini desteklemek için onlara çeşitli uyarılar sağlaması ve ilgi göstermesi gerekmektedir. Ebeveynlerin çocuklarına sağladıkları uyarılardan zengin destekleyici bir ortam çocuğun gelişiminde oldukça büyük öneme sahiptir (1-3).

Annelerin bebeğin bakımı, özellikleri, davranışları ve hastalıkları ile ilgili bilgi eksikliği, bebeğin ihtiyaçlarını anlamada yetersizlik, yorgunluk, sosyal çevreden soyutlanma ve sosyal desteklerde yetersizlik annede stres ve kaygı yaratabilmekte, annelik rolüne uyumu zorlaştırmakta ve ebeveyn-bebek bağlılığını olumsuz etkileyebilmektedir (4). Bu nedenle annelere erken dönemde bebeklerin ihtiyaçları, gelişimleri ve bakımlarına ilişkin verilen eğitim, bebeklerin gelişim düzeylerinde olumlu değişiklikler yaratabilmektedir. Bu değişiklikler, çocuk okula başladıktan sonra yapılan müdahalelerden daha hızlı bir şekilde gerçekleşmekte ve daha fazla etki yaratmaktadır. Anne-babaların temel gelişimsel becerilerin kazanıldığı erken yıllarda, çocukla uygun iletişim kurabilme, doğru bakım ve uyarı verme ve çocuk eğitimi konularında aldıkları erken eğitim ve sağladıkları uyarılardan zengin ortam çocuğun gelecek yaşamında ortaya çıkabilecek gelişimsel problemleri önleyerek, topluma ekonomik ve sosyal olarak fayda sağlamaktadır (5).

Uyarı eksikliği, dünyada gelişmekte olan ülkelerde yaşayan beş yaş altındaki 200 milyon çocuğun gelişimsel potansiyeline ulaşmamasında ikinci ana neden olarak yer almaktadır (6, 7). Çocuk için erken uyarıcı çevrenin sağlanmamasının sadece gelişimsel durumdaki bir boşluğa yol açmayacağı, aynı zamanda duygusal yeteneklerdeki zayıflığa ve gelişimsel geriliğe de yol açacağı bilinmektedir (8). Uyarı eksikliği nedeniyle yaşanan gelişimsel sorunların en aza indirilmesi, uyarıların kalitesinin artırılması, ebeveyn-çocuk ilişkisinin güçlenmesi açısından ebeveynlerin çocuk gelişimine yönelik bilgi düzeyleri oldukça önemlidir. Ebeveynlik bilgisi kapsamında ise çocuk bakımı, çocuğun gelişimine destek olma gibi kavramlar yer alır ve ebeveynler çocukların yaşamlarında önemli bir rol oynarlar (9, 10). Bunun yanı sıra ebeveynlerin çocukları ile ilgili kararlarını uzmanlar etkileyebilmektedir. Bunun sonucunda ebeveynler çocuklarının gelişimini nasıl destekleyeceklerini, hastalık anında ne yapacaklarını öğrenebilmekte ve bakımları ile ilgili doğru davranışlarda bulunabilmektedirler. Ebeveynlerin bu durumlarla ilgili bilgi sahibi olması çocukların gelişimleri için hayati önem taşımaktadır (11-14).

Annelerin yeni rollerine uyum sağlamaya çalıştıkları çocuklarının yenidoğan ve 1-3 yaş döneminde, normal büyüme ve gelişme hakkında bilgi ve danışmanlık almaya daha çok ihtiyaç duydukları ve bilgi almak için sağlık alanında uzman kişilere sık başvurduğu görülmektedir (15). Annelerin bu bilgiyi edinebileceği, problemlerini çözmelerine yardımcı olabilecek ve çocuklarının gelişimlerini destekleyici öneriler alabileceği uzmanların varlığı oldukça önemlidir. Yıldız'ın yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre; kontrollü ve devamlı olarak danışmanlık hizmeti verilen primipar annelerin bebek bakımı ile ilgili bilgi düzeyinde önemli ölçüde artış, kaygı düzeylerinde azalma, annelik rolünden memnuniyette artış sağlandığı görülmüştür (4).

Çocuk bakımı konusundaki bu bilgi eksikliği ve çevreden öğrenilen yanlış uygulamaların, çoğu zaman çocuğun sağlığını olumsuz etkileyerek büyüme ve gelişmede gecikmeye, çoğu önlenebilir hastalıkların sık görülmesine, morbidite ve hatta mortaliteye neden olabileceği bildirilmiştir. Genel gelişim basamakları hakkında bilgilendirilen annelerin çocuklarının yeteneklerini keşfetmesini sağlayacak bilişsel ve sosyal açıdan fırsat ortamları yaratma olasılığı artmaktadır (13,16-19). Huang ve ark.(9) 378 çocuk ve anneyi dâhil ettikleri çalışmalarında annelerin çocuk gelişimi ile ilgili erken dönemdeki bilgi düzeyi ile anne-babalık davranışının kalitesi arasındaki ilişkiyi ölçmeyi amaçlamış; annelerin çocuk gelişimi konusundaki bilgi eksikliğinin annelik görevlerinin kalitesini, özellikle bebeğe bir şeyler öğretme becerisini olumsuz etkilediğini belirlemişlerdir.

Bu araştırmada 0-24 ay arasında bebeğe sahip olan annelerin bebeklik döneminde gelişime ilişkin bilgi ve kaygı düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma betimsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Araştırmanın örneklemini Ankara il merkezinde bulunan Kamu Hastaneler Kurumu'na bağlı çocuk hastanesinin sağlam çocuk polikliniklerine başvuran çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve doğum haftası en az 37 hafta ve yaşları 0-24 ay arasında olan bebeğe sahip 102 anne oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları

Bu araştırmada veriler Aile Bilgi Formu, Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği/ The Caregiver Knowledge of Child Development Inventory (Gelişim Bilgisi Ölçeği) ve Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği/ State Trait Anxiety Inventory (STAI)' nin Sürekli Kaygı Ölçeği (Kaygı Ölçeği) kullanılarak elde edilmiştir (20,23,24).

Aile bilgi formunda; bebeğin yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı,

doğum sırası, doğum kilosu gibi bebeklere ilişkin bilgiler ile annelerin yaşı, öğrenim düzeyi, çocuk gelişimi ile ilgili bilgileri edindiği kaynaklar, çocuk gelişimci ile çocuğunun gelişimi ile ilgili görüşme yapma durumu ve ailenin gelir düzeyinin sorgulandığı yirmi beş soru yer almaktadır.

Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği

Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği; Ertem ve ark.(20) tarafından 2007 yılında geliştirilmiş ve geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılığı Cronbach alfa ile hesaplanmış ve toplam 20 maddeli ölçeğin iç tutarlılığı $\alpha = 0.61$ bulunmuştur. Ölçek, 0-3 yaş arasında çocuğu olan annelerin bebeklik ve erken çocukluk dönemi gelişimi ve gelişimin desteklenmesi bilgisini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin geliştirilmesi ile ilgili çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, bakıcı bilgisini değerlendirmek için temel gelişimsel becerilerin ortaya çıkması ve desteklenmesine ilişkin yaşlar ile ilgili bir form geliştirilmiştir. İkinci aşamada bu form Türkiye’de iki çalışmada bir alan araştırmasında kullanılmıştır. Ölçekteki soruların 10 tanesi gelişimsel beceriler, 10 tanesi de gelişimsel becerileri desteklemeye yönelik uyarılar ile ilgilidir. Ölçekteki 20 sorudan yedisi bebeklerde zihinsel, sosyal duygusal gelişimi, altısı yürümeye yeni başlayan çocuklarda zihinsel, sosyal – duygusal gelişimi, altısı motor becerileri ve biride ebeveynlerin ev kazalarına karşı güvenlik önlemleri ile ilgili bilgi düzeylerini sorgulamaktadır. Ölçekteki her bir maddenin hangi yaş aralığında yapılması gerektiği “Uluslararası Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) referans alınarak ve uzmanların ortak görüşleri sonucunda belirlenmiştir (21,22). Puanlamada, bakım verenin verdiği cevap doğru yaş aralığında ise iki puan, doğru yaş aralığından bir ay yukarıda ya da aşağı olursa bir puan, bunların dışında bir yaş aralığında ise sıfır puan almaktadır. Ölçekte ulaşılabilen en yüksek puan 40 puandır. Ölçekten alınan yüksek puan ile annelerin çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeyinin yüksek olduğu, düşük puan ile de annelerin çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeyinin düşük olduğu ön görülmektedir (20).

Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI)

Durumluk- Sürekli Kaygı Ölçeği, Spielberger ve ark.(23) tarafından 1970 yılında geliştirilmiş, Öner ve Le Compte (24) tarafından ise 1983 yılında Türk toplumuna uyarlaması yapılmıştır. Türkçe formun iç tutarlılığı ve güvenirliği Kuder Richardson alfa güvenirliğinde Durumluk Anksiyete Ölçeği için 0.94 ile 0.96 arasında bulunmuştur. Durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini 20’ şer soru ile ayrı ayrı ölçen likert tipi bir ölçektir. Yüksek puanlar yüksek kaygı seviyelerini, düşük puanlar düşük kaygı seviyelerini gösterir. Ölçek, yirmişer maddelik Durumluk Kaygı ve Sürekli Kaygı Ölçekleri’nden oluşmaktadır. Durumluk Kaygı Ölçeği, bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendisini nasıl hissettiğini betimlemesini, “Sürekli Kaygı Ölçeği” ise bireyin genellikle kendisini nasıl hissettiğini betimlemesini gerektirir. Her iki ölçekte cevap seçenekleri dört tane olduğundan seçeneklerin

ağırlık dereceleri birden dörde kadar değişmektedir. “Hiç” ile “Tamamıyla” arasında değişen dört derecelik bir ölçektir. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20-80 arasında değişir. Yüksek puan yüksek kaygı seviyesini, düşük puan ise düşük kaygı seviyesini belirtir (23, 24).

Veri Toplama Yöntemi

Araştırmada kullanılan ölçme araçları için gerekli izinler alınmıştır. Araştırmanın yapılabilmesi için uygulamanın yapılacağı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nden gerekli izinler (2015-075) alınmıştır. Hastanenin Sağlam Çocuk Polikliniği’ne başvuran sağlıklı gelişim gösteren, herhangi bir engele sahip olmayan 0-2 yaş arasındaki bebeklerin annelerine çalışma ile ilgili kısaca bilgi verilmiş ve görüşmenin yapılacağı uygun bir odaya yönlendirmiştir. Araştırmacılar tarafından annelere araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş; katılmaya gönüllü olan annelere sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla “Aile Bilgi Formu”, çocuk gelişimi hakkındaki bilgi düzeylerini belirlemek amacıyla “Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği”, kaygı durumlarını belirlemek için ise “Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği” nin “Sürekli Kaygı Ölçeği” (SKÖ) karşılıklı görüşme yaparak uygulanmıştır.

Verilerin Analizi

Araştırmada elde edilen verilerin analizi için SPSS 17.0 bilgisayar programı kullanılmıştır. Araştırmada sosyodemografik verilerin değerlendirilmesinde sayı ve yüzdelik değerler kullanılmıştır. Araştırmada verilerin normallik dağılımları Shapiro Wilk Testi ile hesaplanmıştır ve verilerin normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Annelerin Gelişim Bilgisi Ölçeği’nden aldıkları puanların ortalaması ile Kaygı Ölçeği’nden aldıkları puan arasındaki ilişki ise Pearson Korelasyon Katsayısı kullanılarak yorumlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Sosyodemografik değişkenlerin Gelişim Bilgisi Ölçeği ve Kaygı Ölçeği ile karşılaştırılmasında parametrik testlerden Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve t-testi kullanılmış; varyans analizi sonucunda farklılığın hangi grup/ gruplardan kaynaklandığının karşılaştırılmasında da Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Annelerin çocuk gelişimi bilgi ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması ile kaygı ölçeğinden aldıkları puan arasındaki ilişki ise Pearson Korelasyon Katsayısı kullanılarak yorumlanmıştır.

BULGULAR

Araştırmada yer alan annelere ve bebeklerine ait sosyodemografik veriler Tablo 1’de yer almaktadır. Araştırmaya katılan annelerin, % 41.2’ sinin 26-32 yaş aralığında olduğu, % 39.2’ sinin ortaokul mezunu olduğu, %70.6’sının çekirdek aile olarak yaşadığı belirlenmiştir. Annelerin bebeklerinin %52’si kız, %49’u ise erkektir. Bebeklerin % 55.9’i 0-12 ay arasındadır.

Tablo I. Annelerin ve Bebeklerin Sosyodemografik Özellikleri.

Yaş	n	%
18-25 yaş	35	34.3
26-32 yaş	42	41.2
33-40 yaş	25	24.5
Öğrenim düzeyi		
İlkokul mezunu	20	19.6
Ortaokul mezunu	40	39.2
Lise mezunu	22	21.6
Lisans/lisansüstü mezunu	20	19.6
Çalışma durumu		
Çalışıyor	13	12.7
Çalışmıyor	89	87.3
Aile tipi		
Çekirdek aile	72	70.6
Geniş aile	30	29.4
Gelir düzeyi		
1000 TL altı	15	14.7
1001-2000 TL arası	44	43.1
2001-3000 TL arası	17	16.7
3001-4000 TL arası	14	13.7
4001 TL ve üzeri	12	11.8
Bebeklerin Sosyodemografik Özellikleri		
Yaş	n	%
0-6 aylık	26	25.5
7-12 aylık	31	30.4
13-18 aylık	26	25.5
19-24 aylık	19	18.6
Cinsiyet		
Kız	53	52
Erkek	49	48
Doğum Sırası		
İlk çocuk	47	46.1
Son çocuk	55	53.9
Kardeş sayısı		
Tek çocuk	46	45.1
İki kardeş	33	32.4
Üç kardeş ve üzeri	23	22.5
Bebegin doğum kilosu		
2501-3000 gr	27	26.5
3001-3500 gr	53	52
3501 gr ve üzeri	22	21.6

Tablo II. Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği' ne Ait Sorulara Verilen Yanıtlar.

Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği' ne Ait Örnek Sorular	Yanlış cevap (0 puan)	
	n	%
Çocuklar ne zaman görmeye başlarlar?	31	30.4
Çocuklar ne zaman tek tek anlamlı sözcükler söylemeye başlarlar?	44	43,1
Çocuklar ne zaman yürümeye başlarlar?	10	9.8
Çocuklarla konuşmaya en erken ne zaman başlanır?	27	26.5
Çocuklara çizip boyamaları için kalem, kâğıt vermeye en erken ne zaman başlanır?	21	20.6
Çocukların sırtlarını destekleyip oturtmaya en erken ne zaman başlanır?	68	66.7
Çocuklarla kitap bakmaya en erken ne zaman başlanır?	85	83.3

Anne bilgi formunda yer alan çocuk gelişimine ilişkin sorulara verilen cevaplara göre annelerin çoğunluğunun (%62.7) çocuk gelişimi ile ilgili yazılı materyal okuduğu belirlenmiştir. Annelerin çoğunluğu (% 63.7) bebeklerinin gelişimleri ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadıklarını ifade etmiştir. Bebeklerinin gelişimleri ile ilgili yeterli bilgi sahibi olduğunu düşünen annelerden yalnızca %24.3'ü bu bilgiyi bir uzmandan edindiklerini belirtmiştir. Annelerin büyük çoğunluğu (%90.2) çocuk gelişimci ile görüşmediğini belirtirken; çocuk gelişimci ile görüşen annelerin % 80'i bu danışmanlık hizmetinin gelişim ile ilgili bilgi düzeyini artırdığını dile getirmiştir. Annelerin yalnızca % 12.7'si çocukları ile ilgili merak ettikleri şeyleri hekim ya da sağlık çalışanına danıştığını ifade etmiştir.

Gelişim Bilgisi Ölçeği' nde yer alan gelişimin dönüm noktaları ile ilgili bazı sorulara ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo II' te görülmektedir. Soru 2'de "Çocuklar ne zaman görmeye başlarlar?" sorusuna annelerin % 30.4'ü, "Çocuklar ne zaman tek tek anlamlı sözcükler söylemeye başlarlar?" sorusuna ise % 43.1'i yanlış cevap vermiştir. Çocukların motor gelişimleri ile ilgili "Çocuklar ne zaman yürümeye başlarlar?" sorusuna ise annelerin büyük çoğunluğunun (%83.3) doğru cevap verdiği, "Çocukların sırtlarını destekleyip oturtmaya en erken ne zaman başlanır?" sorusuna ise doğru cevap veren annelerin oranının oldukça düşük (%11.8) olduğu dikkat çekmiştir. Annelerin çocuklarına uyarıcı verme durumlarını sorgulayan "Çocuklarla konuşmaya en erken ne zaman başlanır?" sorusuna annelerin % 70.6'sı doğru cevap vermiştir. Yine uyarıcılar ile ilgili bir başka soru olan "Çocuklara çizip boyamaları için kalem, kâğıt vermeye en erken ne zaman başlanır?" sorusuna annelerin % 20.6'sının; "Çocuklarla kitap bakmaya en erken ne zaman başlanır?" sorusuna ise % 83.3'ünün yanlış cevap verdiği görülmüştür.

Çalışmaya dâhil edilen annelerin sosyodemografik değişkenler açısından Gelişim Bilgisi ve Kaygı Ölçeği' nden aldıkları puanların ortalaması Tablo III' te verilmiştir. Annelerin yaşları, öğrenim

düzeyi, gelir düzeyi ve sahip oldukları çocuk sayısı Gelişim Bilgisi Ölçeği puan ortalamalarında anlamlı bir farklılık yaratmamıştır. Kaygı Ölçeği puan ortalamaları incelendiğinde, annelerin yaşı ve sahip oldukları çocuk sayısı kaygı düzeylerinde anlamlı bir farklılık yaratmazken öğrenim düzeyi ve gelir düzeyi kaygı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmıştır ($p<0,01$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağını bulmak için yapılan Tukey çoklu karşılaştırma testi sonucunda, ortaokul mezunu olan anneler ile lisans/ lisansüstü mezunu olan annelerin Kaygı Ölçeği'nden aldıkları puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0.009$). Lisans/ lisansüstü mezunu annelerin Kaygı Ölçeği puan ortalamaları diğer öğrenim düzeyine sahip annelerin puan ortalamalarından daha düşüktür ($F_{3-98}= 4.483$; $p<0.01$). Geliri 1001-2000 TL arasında olan annelerin yüksek Kaygı Ölçeği puan ortalamasına 48.7 ± 10.9 (ortalama sapma) sahip olduğu tespit edilmiştir. Ailelerin gelir düzeyi ile kaygı puan ortalamaları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Geliri 1001-2000 TL arasında olan annelerin kaygı düzeyi, diğer gelir düzeyine sahip olanlardan daha yüksektir ($F_{4-97}= 4.305$; $p<0.05$). En yüksek kaygı düzeyine, geliri 1001-2000 TL arasında olan annelerin sahip olduğu belirlenmiştir.

Annelerin çocuk gelişimi ile ilgili yazılı materyal okuma durumuna ve çocuk gelişimci ile görüşme durumuna göre Gelişim Bilgisi Ölçeği ve Kaygı Ölçeği puan ortalamalarına ait verilere Tablo IV' te yer verilmiştir. Annelerin çocuk gelişimi ile ilgili herhangi bir yazılı materyal okumaları bebeklik döneminde gelişime ilişkin bilgi ölçeği puan ortalamalarında anlamlı bir farklılık yaratmıştır ($p<0.05$). Buna göre çocuk gelişimi ile ilgili herhangi bir yazılı materyal okuyan annelerin Gelişim Bilgisi Ölçeği puanları 23.7 ± 4.7 okumayanların puanları 21.4 ± 3.8 göre daha yüksektir. Annelerin çocuk gelişimi ile ilgili yazılı materyal okuma durumuna göre Kaygı Ölçeği puan ortalamaları incelendiğinde çocuk gelişimi ile ilgili herhangi bir yazılı materyal okumalarının kaygı düzeylerinde anlamlı bir farklılık yarattığı belirlenmiştir. Çocuk

Tablo III. Annelerin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği ve Sürekli Kaygı Ölçeği Puan Ortalamalarına İlişkin Dağılımlar.

Gruplar	Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği (en küçük-en büyük puan)			Sürekli Kaygı Ölçeği (en küçük-en büyük puan)		
	ortalama	SS	p	ortalama	SS	p
Yaş						
18-25 yaş	22.5	4.1	0.809	48.2	10.2	0.11
26-32 yaş	23.0	5.3		42.8	11.7	
33-40 yaş	23.2	3.9		45.8	11.4	
Öğrenim düzeyi						
İlkokul mezunu	22.8	3.8	0.062	48	13.8	0.005*
Ortaokul mezunu	22.3	4.9		48.8	9.2	
Lise mezunu	21.8	3.7		42.4	9.6	
Lisans/lisansüstü mezunu	25.3	4.7		39.2	11.3	
Gelir düzeyi						
1000 TL altı	22.9	5.3	0.448	48.2	8.4	0.003*
1001- 2000 TL	22.3	4.4		48.7	10.9	
2001- 3000 TL	23.1	4.3		40.2	9.6	
3001-4000 TL	22.4	3.2		37.5	9.8	
4001 TL ve üzeri	25.2	5.8		45.9	13.3	
Çocuk sayısı						
Tek çocuk	23.2	4.8	0.327	45.2	10.9	0.991
İki çocuk	21.9	4.6		45.6	10.5	
Üç çocuk ve daha fazla çocuk	23.7	3.9		45.3	13.4	

* $p < 0.05$, **SS:** Standart sapma

gelişimi ile ilgili yazılı materyal okuyan annelerin Kaygı Ölçeği puanları 42.3 ± 10.3 , okumayan annelerin puanlarına 50.5 ± 10.9 göre daha düşüktür. Çocuk gelişimi ile ilgili yazılı materyal okumayan annelerin, okuyan annelere göre daha kaygılı olduğu bulunmuştur. Annelerin çocuk gelişimci ile görüşme durumları Gelişim Bilgisi Ölçeği puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmıştır. Buna göre çocuk gelişimci ile görüşen annelerin Gelişim Bilgisi Ölçeği puanlarının 26.1 ± 2.9 görüşmeyenlerin puanlarına göre 22.5 ± 4.5 daha yüksektir. Çocuk gelişimci ile görüşen ve görüşmeyen annelerin Kaygı Ölçeği puan ortalamaları arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Annelerin çocuk gelişimine yönelik bilgi ölçeğinden aldıkları puan ortalamaları ile kaygı ölçeğinden aldıkları puan ortalamaları arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Pearson Korelasyon Katsayı sonuçlarında bu iki ölçek arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r = -0.200$; $p < 0.05$). Annelerin bilgi düzeyleri arttıkça kaygı düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Annelerin bebeklik dönemine ilişkin gelişim ile ilgili bilgi sahibi olmaları onların bebekleri ile iletişimini güçlendirecek, uygun

uyaranlar vermelerine olanak sağlayacaktır. Bu düşünceden yola çıkarak ülkemizde daha önce anne sütü ile beslenme, emzirme teknikleri ve faydaları, ek besinler ile ilgili ebeveyn bilgisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır (17,25-27). Fakat annelerin bebeklerinin gelişimleri ile ilgili bilgi düzeylerini sorgulayan çalışmalar yurtdışında sayıca fazla iken ülkemizde bununla ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır (20).

Çalışma bulgularından yaşa göre annelerin Gelişim Bilgisi Ölçeği puan ortalamaları incelendiğinde, 33-40 yaş annelerin ölçekten aldıkları puan ortalamasının diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu görülse de annelerin yaşlarının puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı belirlenmiştir. Ayrıca annelerin öğrenim düzeyi, gelir düzeyi ve sahip oldukları çocuk sayısı da Gelişim Bilgisi Ölçeği puanlarında anlamlı bir farklılık yaratmamıştır. Bu bulgunun annelerin yaşının ilerlemesine paralel olarak bebeklerinin de gelişimsel olarak ilerlemesinden dolayı yeni bilgilere ihtiyaç duymasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Araştırmada annelerin kaygı düzeyleri annelerin yaşına göre farklılık göstermezken, öğrenim durumunun kaygı düzeylerinde anlamlı bir farklılık yarattığı belirlenmiştir. Annelerin öğrenim durumu arttıkça kaygı düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Lisans/

Tablo IV. Annelerin Çocuk Gelişimi İle İlgili Yazılı Materyal Okuma ve Çocuk Gelişimci İle Görüşme Yapma Durumlarına Göre Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği/ Sürekli Kaygı Ölçeği Puan Ortalamalarına İlişkin Dağılımlar

Annelerin Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi ve Gelişimin Desteklenmesi Bilgisi Ölçeği				
Gruplar	n	ortalama	SS	p
Çocuk gelişimi ile ilgili yazılı materyal okuma durumu				
Yeterli bilgisi olan	64	23.8	4.7	0.012*
Yeterli bilgisi olmayan	38	21.4	3.8	
Çocuk gelişimci ile görüşme yapma durumu				
Yeterli bilgisi olan	10	26.1	2.9	0.019*
Yeterli bilgisi olmayan	92	22.5	4.6	
Sürekli Kaygı Ölçeği				
Çocuk gelişimi ile ilgili yazılı materyal okuma durumu				
Yeterli bilgisi olan	64	42.3	10.4	0.000*
Yeterli bilgisi olmayan	38	50.5	10.9	
Çocuk gelişimci ile görüşme yapma durumu				
Yeterli bilgisi olan	10	42.4	9.8	0.380
Yeterli bilgisi olmayan	92	45.7	11.4	

* $p < 0.05$, **SS**: Standart sapma, **SD**: Serbestlik değeri

lisansüstü mezunu annelerin kaygı düzeylerinin ilkökul, ortaokul ve lise mezunu annelerin kaygı düzeylerinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Toros ve ark. (28) yaptığı bir çalışmada, eğitim düzeyindeki düşüklüğün, çocuk bakımı ile ilgili bilgi eksikliğinin ve sorun çözmeye yetersizliğin, annelerin kaygı düzeyini artırdığını ifade etmiştir. Bir başka çalışmanın sonucuna göre ise ilköğretim düzeyindeki annelerin, orta ve yüksek öğrenim grubunda olan annelerden; orta öğrenim grubundaki annelerin de yüksek öğrenim grubunda olan annelerden daha çok kaygılı oldukları belirlenmiştir (29). Bu bulgular araştırma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Annelerin sahip olduğu çocuk sayısına göre Gelişim Bilgisi Ölçeği ve Kaygı Ölçeği puan ortalamaları incelendiğinde grupların her iki ölçekteki puan ortalamalarının birbirine yakın olduğu ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu durumun annelerin her bebek sahibi olduklarında doğum sonrası dönemde kaygı yaşayabilmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Dik ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada doğum yapan annelerin bebek bakımı, beslenmesi ve hijyen konusunda bilgileri araştırılmış, annenin yaşı, çocuk sayısı ve çalışma durumunun bilgi düzeylerini etkilemediği fakat annenin öğrenim düzeyi arttıkça aldıkları puanların da arttığı belirlenmiştir.

Araştırmaya dâhil olan annelerin gelir düzeyinin, çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeylerinde farklılık göstermediği ancak kaygı düzeylerinde anlamlı bir farklılık yarattığı tespit edilmiştir. Annelerin gelir düzeyi arttıkça kaygılarının azaldığı görülmektedir. Araştırma sonuçlarına göre en çok kaygılı grup gelir düzeyi 1001-2000 TL olan annelerdir (48.7 ± 10.9). Bu durumun gelir

düzeyi düşük olduğunda geçinmenin ve çocukların ihtiyaçlarını karşılamanın zorlaşmasından, annelerin bu durumu fazlasıyla düşünmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Coşkun ve Akkaş yaptığı çalışma sonucunda gelir düzeyinin azalmasının kaygı düzeyinde artışa neden olduğunu bulmuştur. Engelli çocuğu olan annelerle çalışan Erhan ve ark. (31) ile Görgü ve ark. (32) annelerin eğitim düzeyi ve gelir düzeyinin azalmasının kaygı düzeylerinin artmasına ve sosyal destek algılama düzeylerinde azalmaya neden olduğunu belirlemiştir (29).

Annelerin çocuk gelişimine yönelik yazılı materyal okumalarının annelerin çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeyini artırdığı bulunmuştur. Buna göre herhangi bir kaynak okuyan annelerin bilgi düzeyi okumayanlara oranla yüksektir. Bornstein ve ark.'da (33) yaptığı çalışma ile annelerin çocuk gelişimine ilişkin yazılı materyal veya kitap okumalarının bilgi düzeyine doğrudan etki ettiğini ortaya koymuştur. Annelerin çocuk gelişimci ile görüşme yapma durumları da çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmıştır. Çalışma bulguları annelerin çocuk gelişimci ile görüşme yapmalarının çocuk gelişimi ile ilgili bilgi düzeyini artırdığı yönündedir. Çocuk Gelişimci ile görüşen annelerin Gelişim Bilgisi Ölçeği puan ortalamaları, görüşmeyen annelerin puan ortalamalarına göre anlamlı düzeyde yüksektir. Annelerin bebek bakımı ve ebeveynlik hakkında kendilerini yeterli hissetmesini sağlayan faktörlerden biri bebek bakımı ve gelişimi ile ilgili endişe ve sıkıntıların gidermeye yardımcı olan danışmanlık hizmetidir. Sürekli değişimin yaşandığı bu dönemde bilgi verme, danışmanlık yapma ve ebeveynlerin endişelerini giderme gibi yaklaşımların, özellikle doğumdan sonraki ilk üç ayda anneliğe uyum ile annenin kaygılarını giderme ve bebek

bakımı konusunda annenin öz güven geliştirmesinde önemli olduğu belirtilmiş, annelik rolüne uyumda öz güven ve prenatal dönemde başlayan sosyal destek arasında pozitif bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (34-36). Annelerin çocuk gelişimci ile görüşme yapma durumlarına göre Kaygı Ölçeği puan ortalamaları incelendiğinde, çocuk gelişimci ile görüşen annelerin kaygı düzeylerinin daha düşük olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun yanı sıra annelerin çocuk gelişimi ile ilgili yazılı materyal okuma durumlarının kaygı düzeylerinin azalması yönünde anlamlı bir fark yarattığı belirlenmiştir. Çocuk gelişimi ile ilgili herhangi bir yazılı materyal okuyan annelerin okumayanlara oranla daha az kaygılı olduğu bulunmuştur. Tribotti ve ark.(7) ile Snelson ve ark.(37) yaptıkları çalışmalar sonucunda bilginin stresi azalttığı, bunun da başarılı bir gebelik ve ebeveynliğe uyum süreci sağladığını belirtmişlerdir. Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Annelerin Gelişim Bilgisi Ölçeği'nde yer alan bazı sorulara verdikleri cevaplar incelendiğinde, özellikle motor gelişim ile ilgili sorulara doğru cevap verenlerin; dil gelişimi ile ilgili sorulara ise yanlış cevap verenlerin oranının ise yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum annelerin bebeklerinin motor gelişim ile ilgili kilometre taşlarını özellikle takip edip uzun süre akıllarında tuttuklarına, "babıldama" döneminde bebeklerinin çıkardıkları ses tekrarlarını anlamlı kelime olarak değerlendirdiklerine ve uyarılarla ilgili bilgi düzeyinin giderek artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ertem ve ark.'nın (20) gelişmekte olan ülkelerde annelerin çocuk gelişimine ilişkin bilgi düzeyini inceledikleri çalışmada, annelerin büyük çoğunluğunun motor gelişim ile ilgili sorulara doğru cevap verdikleri, dil gelişimi ve uyarılarla ilgili sorulara ise yanlış cevap verdikleri ortaya konmuştur.

Araştırma sonucuna göre annelerin bilgi düzeyleri arttıkça kaygı düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir Little ve Lewis (38) yaptıkları çalışmada, annelerin bebeklerine yenidoğan döneminde yapılan topuk kanı alma gibi işlemlerin niçin yapıldığını bilmesi, annenin kaygılarını azaltmak ve kendini daha yeterli hissetmesini sağlamak için önemli olduğunu vurgulamıştır. Gürel ve ark. (39) çalışmalarında herhangi bir konu ile ilgili bilgi sahibi olmanın, bilgisizliğin yarattığı korku ve kaygıyı azaltıcı bir etken olduğunu, bilgi sahibi olmanın aynı zamanda durum üzerinde kontrol sağladığını, probleme odaklı baş etme stratejilerinin uygulanmasını sağladığını belirtmişlerdir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırma sonucunda elde edilen bulgulara göre; annelerin çocuk gelişimi ile ilgili herhangi bir kaynaktan bilgi edinmeleri hem bilgi düzeyini artırmakta hem de kaygı düzeylerinde azalma sağlamaktadır. Bu nedenle ebeveynlerin okuyabileceği bu tür kaynakların yaygınlaştırılması ve ulaşılabilir olması, ebeveynler için hazırlanan eğitim programlarına ebeveynlerin katılım sayısını artırma politikalarının geliştirilmesi önerilmektedir. Çocuk gelişimci ile görüşen annelerin gelişim ile ilgili bilgi düzeyleri

arttığı gibi kaygıları da azalmaktadır. Özellikle Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen "Gebe İzlem Protokolü" ve "Bebek İzlem Protokolü" kapsamında bebeklerin doğumlarından çok kısa bir süre sonra birinci basamak sağlık hizmeti veren kuruluşlarda takip edildiği bilindiğinden çocuk gelişimcilerin bu kuruluşlarda istihdamının sağlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Bertan M, Haznedaroğlu D, Koln P, Yurdakök K, Doğan BG. Ülkemizde erken çocukluk gelişimine ilişkin yapılan çalışmaların derlenmesi 2000-2007. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52:1-8.
- Kılıç EF. Anne eğitim programı ile anne çocuk etkileşim programının 24-36 aylık çocukların bilişsel becerilerine ve annelerin çocuk yetiştirme davranışlarına etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi, 2011.
- Shonkoff JP, Meisels SJ. Handbook of early childhood intervention. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2000.
- Yıldız D. Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniği sağlam bebek ünitesinde hemşirenin planlı hemşirelik eğitimi ve danışmanlık hizmetlerinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Ankara: 2003.
- Ceber H. Normal ve Zihinsel engelli bebeklerde anne-bebek etkileşiminin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, 1998.
- Grantham-Mcgregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. Lancet 2007;369: 60-70.
- Tribotti S, Lyons N, Blackburn S, Stein M, Withers J. Nursing diagnoses for the postpartum women. JOGNN 1988;17: 410-5.
- Stewart JC. Counseling parents of exceptional children. London: Charles E. Merrill Publishing Company, 1986.
- Keng-Yen Huang, Margaret O'Brien Caughy, Janice L Genevroc, Therese L Miller. Maternal knowledge of child development and quality of parenting among white, african-american and hispanic mothers. Applied Developmental Psychology 2005;26:149-70.
- Reich S. What do mothers know? Maternal knowledge of child development. Infant Ment Health J 2005;26:143-56.
- Benasich AA, Brooks-Gunn J. Maternal attitudes and knowledge of child-rearing: associations with family and child outcomes. Child Development 1996;67:1186-205.
- Bornstein MH, Cote LR. Who is Sitting Across From Me? Immigrant mothers' knowledge of parenting and children's development. Pediatrics 2004; 114: 557-64.
- Miller SA. Parents beliefs about their children's cognitive development. Child Development 1988;59: 259-85.
- Murphy DA. Constructing the child: Relations between parents' beliefs and child outcomes. Dev Rev 1992;12:199-232.
- Marks MG. The normal newborn. Broadribb's Introductory Pediatric Nursing. 5. Ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1998.
- Hunt McV J, Paraskevopoulos J. Children's psychological development as a function of the inaccuracy of their mother's knowledge of their abilities. Journal of Genetic Psychology 1980; 136: 285-98.
- Özer A, Taş F, Ekerbiçer HÇ. Knowledge and behaviour of the mothers having 0-6 month old babies about the breast milk and breast feeding. TAF Prev Med Bull 2010; 9: 310-20.

18. Raymond CT. Identifying patterns of developmental delays can help diagnose neurodevelopmental disorders. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45: 509-17.
19. Roopnarine JL, Logie C, Davidson KL, KrishnakumarA, Narine L. Caregivers' knowledge about children's development in three ethnic groups in trinidad and tobago. *Parenting: Science and Practice* 2015; 15: 229-46.
20. Ertem İÖ, Atay G, Doğan DG, Bayhan A, Bingöler BE, Gök CG, et al. Mother's knowledge of young child development in a developing country. *Child: Care, Health and Development* 2007;33:728-37.
21. Ertem Öztürk İ, Krishnamurthy V, Mphelekedzeni CM, Sguassero Y, Balta H, et. al. Similarities and differences in child development from birth to age 3 years by sex and across four countries: A cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health* 2018;6:279-91.
22. Ertem İÖ, Doğan DG, Gök CG, Kızılateş SU, Çalışkan A, Atay G, et al. A guide for monitoring child development in low- and middle-income countries. *Pediatrics* 2008;121:e581-9.
23. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene RE. *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, NY: Consulting Psychologists Press, 1970.
24. Öner N, Le Compte A. Süreksiz Durumluk/sürekli kaygı envanteri el kitabı, 1. Baskı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 1983; 1-26.
25. Uslu S, Can E, Özdemir H, Bülbül A. Bir yenidoğan ünitesinde annelerin anne sütü ile beslenme bilgi düzeyleri. *Çocuk Dergisi* 2010; 9: 82-5.
26. Samlı G, Kara B, Cöbek ÜP, Samlı B, Sarper N, Gökalp AS. Annelerin emzirme ve süt çocuğu beslenmesi konusundaki bilgi, inanış ve uygulamaları: Niteliksel bir araştırma. *Marmara Medical Journal* 2006;19:13-20.
27. Eker A, Yurdakul M. Annelerin bebek beslenmesi ve emzirmeye ilişkin bilgi ve uygulamaları. *Sted* 2006;15:158-63.
28. Toros F, Tot Ş, Düzovalı Ö. Kronik hastalığı olan çocuklar, anne ve babalarındaki depresyon ve anksiyete düzeyleri. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:240-7.
29. Coşkun Y, Akkaş G. Engelli çocuğu olan annelerin sürekli kaygı düzeyleri ile sosyal destek algıları arasındaki ilişki. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi (KAFAD)* 2009;10:213-27.
30. Dik K, Koyuncuoğlu E, Çelik T, Korkmaz A. Annelerin bebek bakımı ve beslenmesi ile ilgili bilgi düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012;55:77-81.
31. Erhan GG. Zihinsel engelli çocuğu olan annelerin umutsuzluk, karamsarlık, sosyal destek algılarının ve gelecek planlarının incelenmesi. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi*. Ankara: Ankara Üniversitesi, 2005.
32. Görgü E. 3-7 Yaş arası otistik çocuğa sahip olan annelerin algıladıkları sosyal destek düzeyleri ile depresyon düzeyleri arasındaki ilişki. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2005.
33. Bornstein MH, Cote LR, Haynes OM, Hahn CS, Park Y. Parenting knowledge: Experiential and sociodemographic factors in Europe and American mothers of young children. *Dev Psychol* 2010; 46:1677-93.
34. Clemons RM. Issues in newborn care. *J Primary Care* 2000; 27: 251-67.
35. Gill K. Nursingcare of Mothers. In: Dwelling E, Nicholas FH (eds). *Maternal-newborn nursing: Theory and practice*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1997: 992-1020.
36. Moran CF, Holt VL, Martin DP. What do women want to know after child birth? *Birth* 1997;24: 27-34.
37. Snelson W, Mason L, Hewitt K. Primiparity and maternal perceptions. *Health Visitor* 1990;12:409-10.
38. Little CM, Lewis JA. Newborn Screening. *Newborn & Infant Nursing Reviews* 2008; 8:3-9.
39. Gürel SA, Gürel H, Balcan E. Doğum öncesi bakım esnasında gebelik, doğum ve doğum sonu döneme ilişkin bilgi edinme durumu. *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14:90-5.

PFAPA Sendromunda Mefv Gen Mutasyonlarının Hastalık Üzerine Etkisi

The Effect of Mefv Gene Mutations in Patients With PFAPA Syndrome

Semanur ÖZDEL, Esra BAĞLAN, Mehmet BÜLBÜL

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



ÖZ

Amaç: Kalıtsal olmayan otoinflamatuvar hastalıklardan biri olarak sınıflandırılan PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) sendromu; periyodik ateş, farenjit, servikal lenfadenit ve stomatit ile seyretmektedir. Altta yatan hematolojik bozukluk ve/veya üst solunum yolu enfeksiyonlarının olmaması, PFAPA sendromu tanısının doğrulanması için zorunludur. Hastalığa tanı koydurucu özgül bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Ülkemiz 1/5 taşıyıcılık oranı ile dünya üzerinde ailesel Akdeniz ateşi taşıyıcılığının en fazla olduğu toplumlardan birisidir. Bu yüksek taşıyıcılığın romatoid artrit, ankilozan spondilit, PFAPA sendromu gibi çeşitli romatizmal hastalıkların şiddetini arttırdığı iyi bilinmektedir. Bu çalışmada ailesel Akdeniz ateşi taşıyıcılığının PFAPA sendromlu çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguları, hastalık seyri ve şiddeti üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya PFAPA sendromu tanısı konulmuş ve MEFV gen analizi gönderilmiş 70 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, atak sayısı ve şiddeti, atakta laboratuvar değerleri (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein), MEFV gen analiz sonuçları önceden hazırlanmış formlara kaydedilmiştir. MEFV gen mutasyonu pozitif olan 33 hasta ile MEFV gen mutasyonu negatif olan 37 hasta demografik verileri, klinik özellikler ve hastalık seyri açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: MEFV gen mutasyonu taşıyan PFAPA'lı hastalarda atak süresi ve sıklığı mutasyon taşımayan hastalara göre daha fazlaydı ($p < 0.05$). Ayrıca atakta laboratuvar değerleri (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein) MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda taşımayanlara göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Klinik bulgular ve cinsiyet açısından fark gözlenmedi.

Sonuç: PFAPA sendromunda MEFV gen taşıyıcılığı hastalık şiddetini arttıran nedenlerden biri olabilir.

Anahtar Sözcükler: PFAPA sendromu, Ailesel Akdeniz ateşi, Ateş

ABSTRACT

Objective: The periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome is a condition characterized by recurrent episodes of fever accompanied by aphthous stomatitis, cervical adenitis, and pharyngitis. The absence of underlying hematological disorder and/or upper respiratory tract infections is mandatory for confirmation of PFAPA syndrome diagnosis. There is no specific laboratory test confirming a diagnosis of PFAPA syndrome. Our country is one of the communities with the highest number of familial Mediterranean fever carriers worldwide, with a rate of 1/5. It is well known that this high carriage increases the severity of various rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, PFAPA syndrome. In this study, it was aimed to investigate the effect of familial Mediterranean fever carriage on clinical and laboratory findings, disease course and severity in children with PFAPA syndrome.

Material and Methods: The cohort consisted of 70 children with PFAPA syndrome who were tested for MEFV gene mutations. Demographic data, clinical findings, attack frequency and duration, laboratory values (leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein), MEFV gene analysis results were recorded to pre-prepared forms.

ÖZDEL S : 0000-0001-5602-4595
BAĞLAN E : 0000-0001-5637-8553
BÜLBÜL M : 0000-0001-9007-9653

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etik Kurulu'ndan 112019/2000 numaralı etik kurul izni alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: ÖZDEL S ve BAĞLAN E: Araştırmanın fikrini oluşturmaya katkı sağlamıştır. Araştırmanın tasarlanma aşamalarına, verilerin toplanması/ışlenmesi, analizi ve yorumlanmasına katkı sağlamıştır. Araştırmanın önemli bölümlerinin yazılmasında sorumluluk almıştır. BÜLBÜL M: Araştırma taslağının hazırlanmasına ve içeriğe ilişkin önemli fikirsel/kavramsal kritik düzenlemelerde bulunmuştur. Araştırmanın yürütülmesini organize etmiş, ilerlemesini gözetmiş ve sorumluluğunu almıştır. Araştırmanın teslim edilmesinden önce, dil ve yazınsal düzeltmelerden bağımsız olarak bilimsel anlamda çalışmayı yeniden değerlendirmiştir.

Atıf yazım şekli / How to cite: Özdel S, Bağlan E, Bülbül M. PFAPA Sendromunda Mefv Gen Mutasyonlarının Hastalık Üzerine Etkisi. Turkish J Pediatr Dis 2020;14: 258-263.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Semanur ÖZDEL
S.B.Ü, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM,
Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: semanurozdel@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 24.01.2020
Kabul tarihi / Accepted : 07.04.2020
Elektronik yayın tarihi : 13.05.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.679712

Demographic variables, clinical characteristics, and disease course of 33 PFAPA patients with and 37 without MEFV gene mutations were compared.

Results: The duration and frequency of attacks were more frequently in patients with PFAPA carrying the MEFV gene mutation compared to the patients without mutation ($p < 0.05$). Attack acute phase reactants (leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein) were higher in patients carrying the MEFV gene mutation compared to patients without mutation ($p < 0,05$). No differences were observed in all clinical parameters and gender.

Conclusion: MEFV gene mutations in PFAPA Syndrome may be one of the reasons that increase disease severity.

Key Words: PFAPA syndrome, Familial Mediterranean fever, Fever

GİRİŞ

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati (PFAPA) sendromu; nedeni bilinmeyen otoinflamatuvar bir hastalık olup genellikle 3-6 gün süren aftöz stomatit, lenfadenopati, baş ağrısı, karın ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısının eşlik ettiği, düzenli olarak tekrarlayan yüksek ateş atakları ile karakterizedir. İlk kez 1989 yılında Marshall ve ark.(1) tarafından tanımlanmıştır. Genetik kökenli olmadığı düşünülen bu otoinflamatuvar hastalığın etiolojisi halen tam olarak bilinmemektedir (2). Genellikle erken çocukluk döneminde (2-5 yaş) görülmektedir. Ataklar genellikle düzenli aralıklarla tekrarlar, ataklar arasında hastalar tamamen yakınmasız olup normal büyüme ve gelişime sahiptirler (3-5).

PFAPA sendromunun tanısı bir dışlama tanısıdır. Hastalığa özgün herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Altta yatan hematolojik bozukluk ve / veya üst solunum yolu enfeksiyonlarının olmaması, PFAPA sendromu tanısının doğrulanması için zorunludur. Tanısında hastaların normal büyüme ve gelişmeye sahip olması, atak aralarında da tamamen normal muayene ve akut faz belirteçlerine sahip olması önemlidir. Ayrıca atak esnasında döngüsel beyaz küre düşüklüğünün de dışlanması gereklidir (5). PFAPA sendromunun tanısı benzer hastalık paterni ve klinik örtüşme nedeniyle, özellikle ülkemiz gibi 1/1000 tahmini prevalans ve 1/5 taşıyıcılık oranı ile dünya üzerinde ailesel Akdeniz ateşi yoğunluğunun en fazla olduğu toplumlarda zor olabilmektedir (6).

Ailesel Akdeniz ateşi, ateş yüksekliğine eşlik eden periton, sinovya ve plevra tutulumu ile karakterize; 6-72 saat süren ve kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan; etnik kökenli bir hastalıktır. PFAPA sendromunun aksine ailesel Akdeniz ateşi iyi tanımlanmış, otozomal resesif kalıtılan monogenik bir otoinflamatuvar hastalıktır. Özellikle; Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (7-9). Ailesel Akdeniz ateşine neden olan gen (MEFV; MEditerranean FeVer) 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunmaktadır. 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından yürütülen çalışmalar sonucu pozisyonel olarak klonlanmıştır (10,11). Bu MEFV geninin ürünü olan pirin, sistemik inflamatuvar yanıt ve apoptozun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır (12,13). Bu nedenle, MEFV genindeki mutasyonlar ailesel Akdeniz ateşine neden olmanın yanı sıra, proinflamatuvar bir duruma yol açarak asemptomatik taşıyıcılarda subklinik inflamasyona yol açmakta ve romatoid artrit, multipl skleroz, vaskülit, Crohn ve Behçet hastalığı gibi hastalıklarda hastalığın

şiddetini arttırabilmektedir (14-16). Türkiye’de MEFV gen mutasyonu taşıyıcılığı yaygın olduğundan, PFAPA hastalarının da çoğunun MEFV gen mutasyonları taşıması beklenmektedir (9, 17).

Bu çalışmada MEFV gen mutasyonlarının PFAPA sendromlu çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguları, hastalık seyri ve şiddeti üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 2017-2019 yılları arasında tekrarlayan ateş yakınması nedeniyle çocuk romatoloji polikliniğine başvuran ve PFAPA sendromu tanısı konulan 100 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. MEFV gen analizi gönderilen 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 37 tanesinde MEFV gen mutasyonu negatif gelirken, 33 hastada MEFV geninde 10.egzonda 1 patojenik mutasyon saptandı. PFAPA sendromu tanısı Thomas ve ark. (18) tarafından belirlenmiş kriterlere uygun olarak konuldu. Bu kriterlere göre (a) Düzenli aralıklarda tekrarlayan ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$) yakınmalarının beş yaşından önce başlamış olması; (b) Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın farenjit/ eksüdatif tonsillit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenit bulgularından en az birinin olması; (c) Klinik öykü ve laboratuvar bulgularıyla sıklık nötropeni ve diğer tekrarlayıcı ateş sendromlarının dışlanmış olması; (d) Ataklar arasında yakınmasız dönemlerin olması; (e) Normal büyüme ve gelişmenin olması. Her hastada ataklar sırasında boğaz kültürü çalışılarak A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu dışlandı. Hastalar en az iki atakta araştırmacı hekim tarafından değerlendirildi. Ayrıca klinik ve laboratuvar bulgularıyla immün yetmezlik, diğer otoimmün hastalıklar ve ailesel Akdeniz ateşi gibi diğer otoinflamatuvar hastalıklar dışlandı. Hastalara en az 3 ay takip edildikten sonra PFAPA tanısı konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, atakların başlangıç yaşı, tanı konulma yaşı, atak sıklığı, atak süreleri, atak sırasındaki klinik bulguları, inflamasyon belirteçleri [hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP)], MEFV gen analizi sonuçları önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Atak sırasında tekrarlayan karın ağrısı yakınması bulunan ve ailesel Akdeniz ateşi tanısı konulan hastalar ile MEFV gen analizi gönderilmemiş PFAPA hastaları çalışma grubundan çıkarıldı. En yaygın görülen 8 MEFV varyantı (M694V, M694I, M680I, K695R, R761H, A744S, P369S, V726A) Sanger sekanslaması ile test edildi.

Hastalar MEFV gen mutasyonu taşıyıp taşıyamamasına göre iki gruba ayrıldı; Grup 1 MEFV gen mutasyonu taşıyan PFAPA hastalarını; Grup 2 MEFV gen mutasyonu negatif olan PFAPA hastalarını içermektedir. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların atak sayısı ve süresi, ataktaki laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Çalışma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etik Kurulu'ndan 112019/2000 numaralı etik kurul izni alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), sayılar ve yüzdelere ifade edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya MEFV gen analizi gönderilen 70 hasta alındı. Çalışmaya alınan çocukların, 34'ü (%48.6) kız, 36'sı (%51.4) erkek ve ortalama yaş 5.70 ± 2.05 yılıdır. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 24.9 ± 16.7 aydır, ortalama tanı alma yaşı ise 4.16 ± 1.70 yılıdır. Ortalama takip süresi 13.53 ± 6.65 aydır. Tüm hastalarda atakta ateş ve eksudatif tonsillofarenjit mevcuttu. Ayrıca hastaların %85.7'sinde oral aft, %81.4'ünde lenfadenopati, %28.5'unda karın ağrısı,

%22.9'unda eklem ağrısı, %7'sinde baş ağrısı, %4.2'sinde ishal mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların 37'sinde (%52.9) MEFV geninde mutasyon saptanmazken 33 hastada (%47.1) ise heterozigot mutasyon vardı. En sık saptanan mutasyon M694V heterozigot ($n=21$) mutasyonuydu. Ayrıca 8 hastada M680I, 2 hastada V726A, 2 hastada ise A744S heterozigot mutasyonu saptanmıştı. Kırk dokuz (%70) hastanın ailesinde birinci ve ikinci dereceden akrabalarında PFAPA öyküsü vardı. Hastaların ortalama atak süreleri 80.43 ± 39.87 saatken, yılda geçirdikleri atak sayısı ortalama 19.46 ± 9.27 olarak bulundu. Tüm hasta grubunun özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Hasta grupları karşılaştırıldığında Grup 1'deki hastalarda atakta inflamasyon belirteçleri (lökosit sayısı, ESH ve CRP değerleri) Grup 2'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca Grup 1'deki hastaların atak süresi ve atak sıklığı Grup 2'deki hastalara göre anlamlı derecede fazla saptandı ($p < 0.05$) (Tablo II). Her iki grupta yakınma başlama yaşı, tanı alma yaşı, ataktaki klinik bulgular benzer olarak bulundu ($p > 0.05$) (Tablo II).

MEFV gen mutasyonu taşıyan 33 hastanın 28'i, MEFV gen mutasyonu taşımayan 37 hastanın 10'u kolşisin tedavisi almaktaydı. Bu hastaların kolşisin tedavisi öncesi ve sonrasında ateş sıklığı ve süresi karşılaştırıldığında MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalarda kolşisin tedavisi sonrasında öncesine göre

Tablo I: Tüm hasta grubunun özellikleri.

	(ortalama \pm SD)
Hasta sayısı (n)	70
Kız/Erkek (n/n)	34/36
Yakınma başlama yaşı (ay)	24.91 ± 16.76
Tanı alma yaşı (yıl)	4.16 ± 1.70
Atak süresi (saat)	80.43 ± 39.87
Atak sıklığı (yıl)	19.46 ± 9.27
Atakta lökosit sayısı ($\times 10^3 / \mu l$)	13.80 ± 4.36
Atakta eritosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	45.75 ± 19.03
Atakta C-reaktif protein (mg/dL)	55.49 ± 30.84

Tablo II: Hasta gruplarının karşılaştırılması.

	Grup 1 MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalar (ortalama \pm SD)	Grup 2 MEFV gen mutasyonu taşımayan hastalar (ortalama \pm SD)	p
Hasta sayısı (n)	33	37	70
Kız/Erkek (n/n)	19/14	15/22	0.245
Yakınma başlama yaşı (ay)	23.34 ± 18.19	26.78 ± 14.95	0.396
Tanı alma yaşı (yıl)	4.38 ± 1.95	3.89 ± 1.32	0.232
Atak süresi (saat)	85.30 ± 44.70	75.06 ± 34.02	0.032
Atak sıklığı (yıl)	28.81 ± 9.91	20.44 ± 8.60	0.013
Atakta lökosit sayısı ($\times 10^3 / \mu l$)	14.89 ± 4.90	12.54 ± 3.27	0.025
Atakta eritosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	52.62 ± 21.01	37.28 ± 12.40	0.001
Atakta C-reaktif protein (mg/dL)	66.80 ± 29.38	41.43 ± 26.94	0.000

Tablo III: MEFV gen mutasyonu taşıyan PFAPA hastalarının kolşisin öncesi ve kolşisin sonrası atak sıklık ve süreleri.

	Kolşisin Öncesi (ortalama ± SD)	Kolşisin Sonrası (ortalama ± SD)	p
Hasta sayısı (n)	28	28	
Atak süresi (saat)	97.71 ± 43.29	25.29 ± 9.43	0.003
Atak sıklığı (yıl)	18.43 ± 11.06	5.29 ± 8.53	0.001

ateş sıklıkları ve sürelerinin anlamlı derecede istatistiksel olarak azaldığı görüldü ($p < 0.05$) (Tablo III). MEFV gen mutasyonu taşımayan hastalarda ise bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

PFAPA sendromu, en sık görülen otoinflamatuar hastalıklardan birisidir. PFAPA sendromu tanısı klinik bir tanıdır ve hastaların tekrarlayan ataklarının hekim tarafından görülerek iyi analiz edilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda MEFV gen mutasyonu taşıyan hastaların ataklar sırasında daha yüksek inflamatuvar belirteçlere sahip olduğu ve ayrıca kolşisin tedavisine de daha iyi yanıt verdikleri görüldü.

Literatürdeki önceki çalışmalarla uyumlu olarak kohortumuzda hafif bir erkek baskınlığı saptandı. En sık görülen klinik bulgular yine literatürle uyumlu olarak ateş, eksudatif tonsillit, aftöz stomatit ve lenfadenopatidydi (5, 6, 18). Yine ortalama başlangıç yaşı (24.9 ay) ve ortalama tanı yaşı (4.16 yıl) literatürdeki önceki çalışmalarla benzer bulundu (5, 6, 18).

Beş yaş altı çocuklarda PFAPA sendromu ataklarının enfeksiyonlardan ve ailesel Akdeniz Ateşi gibi diğer otoinflamatuar hastalıklardan ayırımı güç olabilmektedir (3, 19). Çalışmamıza dahil edilme kriteri olarak Thomas kriterlerini alsak da kesin PFAPA tanısı için aynı hekim tarafından en az 2 atağının ve laboratuvar bulgularının görülmesi ve ataklarının periyodik olması tanı kriterleri olarak alınmıştır. Bizim kohortumuzda MEFV gen mutasyon taşıma oranı %47 ile yüksek olarak bulundu. Berkun ve ark. (20) yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde bu oranı %52 bulmuşlardır. Bununla birlikte, bu iki çalışmada da MEFV gen analizi gönderilen hastalar seçildiği için seçim yanlılığı olmuş olup, bu çalışmalar PFAPA sendromunda MEFV gen mutasyonlarının prevalansını incelemek için kullanılamaz. Türkiye’de yakın zamanda seçilmemiş PFAPA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, %25’lik bir sıklıkla genel popülasyonda beklenen rakama yakın MEFV gen mutasyonu tespit edilmiştir (6). Bu nedenle MEFV gen mutasyon taşıyıcılarında PFAPA sendromuna yatkınlık iddia edilemez.

Şimdiye kadar hiçbir genetik varyantın PFAPA etiyojisi ile ilgili olduğu gösterilememiştir (21, 22). Son zamanlarda, PFAPA’lı hastalarda MEFV gen mutasyonlarının rolü bir araştırma konusu olmuştur. Literatürde bununla ilgili yapılan çalışmalarda %27-65 MEFV gen mutasyon insidans oranı bildirmiştir (23, 24). Pehlivan ve ark. (6) üç yüz elli dokuz PFAPA hastasının değerlendirildiği

çalışmasında hastalarının 93 tanesinde heterozigot MEFV gen mutasyonu saptanmış olup, en sık %38.7 ile M694V heterozigot mutasyonu görülmüştür. Türkiye’den yapılan 400 PFAPA’lı hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada en sık görülen mutasyon yine M694V heterozigot mutasyonudur (25). Bu durumun sebebi M694V mutasyonlarının ülkemizde genel olarak en yaygın mutasyon olarak bulunmasından kaynaklanıyor olabilir (9). Berkun ve ark. (20) İsrail’de yaptıkları çalışmalarında %73 ile en sık M694V heterozigot mutasyonunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %63.6 ile en sık M694V heterozigot mutasyonu görülmüştür.

Berkun ve ark. (20) 2011’de yaptıkları çalışmada MEFV gen mutasyonu taşıyan 65 PFAPA’lı hasta ile MEFV mutasyonu taşımayan 59 hastayı karşılaştırmışlar, MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalarda bizim çalışmamızın aksine atak süresini MEFV gen mutasyonu taşımayanlara göre daha kısa bulmuşlardır. Çeliksoy ve ark. (26) ile Batu ve ark. (27) yaptıkları çalışmalarda ise MEFV gen mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalarda klinik, laboratuvar, atak süresi ve sıklığı açısından fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise atak süresi ve sıklığı MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda daha fazla çıkmıştır. Yine bizim çalışmamızda atakta inflamasyon belirteçleri MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda taşımayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklı sonuçlara bakarak MEFV gen mutasyonlarının PFAPA’lı hastalarda fenotipi nasıl değiştireceği ve hangi yönde etkilileyebileceğini söylemek zor gibi görünmektedir.

PFAPA sendromunun tedavisi konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Tedavinin amaçları esas olarak akut atakları kontrol etmek ve atak sıklığını azaltmaktır. Atakların önlenmesi veya atak sıklığının azaltılması için şimdiye kadar simetidin, kolşisin, interlökin-1 inhibitörleri ve D vitamini gibi çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Ama en etkin tedavisi tonsilloadenektomi olarak kabul edilmektedir (29-31). PFAPA’lı hastaların tedavisinde kolşisinin etkisi tartışmalıdır. Fakat son yıllarda PFAPA ataklarının önlenmesinde kolşisinin etkili kullanımı ile ilgili artan sayıda çalışma vardır (32, 33). PFAPA sendromunda kolşisinin tam olarak nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Bununla birlikte kolşisinin PFAPA’da ailesel Akdeniz Ateşi’ndeki gibi hücre iskeletinde yer alan aktinin yeniden organizasyonu yoluyla pyrin inflamazomunu etkilediği, mononükleer hücrelerden interlökin-1 β salımını inhibe ettiği ve bu şekilde atakları önlediği düşünülmektedir (34-36). Gunes ve ark. (25) 356 PFAPA’lı hastanın %89’una düzenli kolşisin tedavisi vermiş ve kolşisin alan hastaların %85’inde atak sıklıklarının azaldığını göstermişlerdir. Atak arası süreleri kolşisin

tedavisi ile ortalama 18.8 ± 7.9 'den 49.5 ± 17.6 'ya uzamıştır. Tasher ve ark. (28) çalışmasında da benzer şekilde kolşisin tedavisi alan hastalarda atak arası süre ortalama 1.7 haftadan 8.4 haftaya uzamıştır. İsrail'den yapılan başka bir çalışmada ise, kolşisin tedavisinden sonra PFAPA sendromu ataklarında önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (33). Pehlivan ve ark. (6) PFAPA'lı hastalarının kolşisin tedavisinden fayda gördüklerini gösterirken Batu ve ark. (27) ise hastalarında belirgin bir fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda da MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalar kolşisinden fayda görürken MEFV gen mutasyonu taşımayan hastalarda belirgin bir fark görülmemiştir. Burada kolşisin yanıtının hastadan hastaya farklılık gösterdiğini söylemek mümkün gibi görünmektedir. MEFV taşıyıcılığının PFAPA hastalarında hastalığa ne yönde etki edebileceği ile ilgili kesin birşeyler söyleyebilmek için daha geniş sayıda hasta popülasyonunda, çok merkezli, iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezden yapılması, hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Ayrıca kolşisin tedavisi verilen ve verilmeyen hastalarda belirgin bir standardizasyon olmaması da çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilir.

Sonuç olarak; ülkemiz gibi ailesel Akdeniz ateşinin yaygın olarak görüldüğü bir ülkede PFAPA'lı hastalarda ulaşılabilen durumlarda MEFV gen analizi bakılmasını ve özellikle heterozigot mutasyonlarda kolşisin tedavisinin başlanmasının akılda tutulması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:658-9.
2. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:18.
3. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int* 2019; 39:29-36.
4. Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98-101.
5. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1125-9.
6. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cinar O, Kasapcopur O. PFAPA syndrome in a population with endemic familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 2018; 192:253-5.
7. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int* 2018; 38:67-74.
8. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol* 2017; 8:253.
9. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.
10. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
11. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; 90: 797-807.
12. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008; 112:1794-803.
13. Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pyrin and cryopyrin—similar domain sequence but opposite inflammatory consequence. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4 Suppl 45): S6-8.
14. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Breznik N, Shinar E, Pras M, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1009-14.
15. Fidler H, Chowers Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 338-43.
16. Shinar Y, Livneh A, Villa Y, Pinhasov A, Zeitoun I, Kogan A, et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun* 2003; 4:197-203.
17. Yaşar Bilge Ş, Sarı İ, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kılıç L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turk J Med Sci* 2019; 49:472-7.
18. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135:15-21.
19. Harel L, Hashkes PJ, Lapidus S, Edwards KM, Padeh S, Gattorno M, et al. The first international conference on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome. *J Pediatr* 2018; 193:265-74.
20. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40:467-2.
21. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, et al. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 158:155-9.
22. Akelma AZ, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Mete E, Bozkaya D, Tufan N, et al. Is PFAPA syndrome really a sporadic disorder or is it genetic? *Med Hypotheses* 2013; 81:279-81.
23. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int* 2010; 30: 633-6.
24. Taniuchi S, Nishikomori R, Iharada A, Tuji S, Heike T, Kaneko K. MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan. *Open Rheumatol J* 2013; 7: 22-5.
25. Gunes M, Cekic S, Kılıç SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int* 2017; 59:655-60.
26. Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, Abur U, Fazla S, Sancak R, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:78-82.

27. Batu ED, Kara Erođlu F, Tsoukas P, Hausmann JS, Bilginer Y, Kenna MA, et al. Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of patients from two geographies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:1859-65.
28. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008; 97:1090-2.
29. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21
30. Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 74: 1203–8.
31. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amariljo G, Barron K, Kim H, et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int* 2017; 37: 883-9.
32. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Kone-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Jt Bone Spine* 2016; 83: 406-11.
33. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45:471-4.
34. Taskiran EZ, Cetinkaya A, Balci-Peynircioglu B, Akkaya YZ, Yilmaz E. The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3536–46.
35. Balci-Peynircioglu B, Akkaya-Ulum YZ, Avci E, Batu ED, Purali N, Ozen S, Yilmaz E. Potential role of pyrin, the protein mutated in familial Mediterranean fever, during inflammatory cell migration. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 Suppl 115:116-24.
36. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int* 2019; 39: 957-70

Üçüncü Basamak Çocuk Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Meningokok, Rotavirüs, Human Papilloma Virüs Aşılı ile İlgili Görüşleri, Aşı Reddi ile Karşılaşma Sıklığı ve Sık Karşılaştığı Aşı Reddi Nedenlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Opinions of Pediatricians in A Tertiary Healthcare Hospital About Meningococcal, Rotavirus, Human Papilloma Virus Vaccines and Incidence of Encountering Vaccine Refusal and Reasons of Vaccine Refusal

Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY¹, Metin YİĞİT², Belgin GÜLHAN¹, Tuğba BEDİR DEMİRDAĞ¹, Saliha KANIK YÜKSEK¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Ulusal bağışıklama çizelgemizde henüz yer almayan, etkin ve güvenilir olduğu bilinen, birçok ülkede ulusal ölçekte uygulanan, ülkemizde de kullanım onayı bulunan meningokok, rotavirüs ve Human papilloma virüs (HPV) aşılı ailenin isteğine bağlı olarak yapılmaktadır. Bu çalışmada Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, pediatri kliniğinde çalışan doktorların meningokok, rotavirüs ve HPV aşılı ile ilgili düşünceleri, invaziv meningokokal hastalık ve rotavirüse bağlı gastroenterit ile karşılaşma durumları, aşı reddi ile karşılaşma sıklıkları ve sık karşılaştıkları aşı reddi sebeplerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, pediatri kliniğinde asistan, uzman ve profesör olarak çalışan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 93 doktor ile yüz yüze görüşülerek anket formları dolduruldu.

Bulgular: Çalışmaya katılan 93 gönüllünün 74'ü (% 79.6) asistan, 16'sı (% 17.2) uzman, 3'ü (% 3.2) profesör olarak çalışmaktaydı. Katılımcıların tamamı tarafından meningokok aşısı önerilmekteyken rotavirüs aşısı 77'si (% 82.8), HPV aşısı 83'ü (% 89.2) tarafından önerilmiştir ve meslek yılı ile aşı önerme arasında ilişki bulunmamıştır. Katılımcıların 32'si (% 34.4) 2. aydan itibaren meningokok aşılmasına başlanmasını önerirken 15'i (% 16.1) 24 aydan sonra başlanmasını önermiştir. Önerilen aşılama başlangıç zamanını, erken bağışıklık kazandırma düşüncesi, artmış dış göçe bağlı artmış hastalık yükü, maliyet gibi nedenlerin etkilediği görülmüştür. Aşı reddi ile katılımcıların 63'ü (% 67.7) nadiren, 21'i (% 22.6) sık karşılaştıkları, 9'u (% 9.7) hiç karşılaşmadığını belirtmiştir. Karşılaşılan en sık aşı reddi sebepleri aşı içeriğindeki yardımcı maddeler ile ilgili yanlış bilgi ve endişeler (% 30.1), aşıya bağlı yan etki korkusu (% 29), aşı tarafından tetiklenecek otizm düşüncesi (% 23.7), dini inanç (% 17.2) ve bilgisizlik (% 17.2) olarak görülmüştür.

Sonuç: Ülkemizde aşı takviminde yer almamasına rağmen meningokok, rotavirüs, HPV aşılı hekimlerin büyük çoğunluğu tarafından önerildiği tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan aşı reddi sebebi, aşı ve içeriği hakkında bilgisizlik veya yanlış bilgi olarak görülmüştür. Aşı kararsızlığı-reddi açısından daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Aşı, Aşı reddi, HPV, Meningokok, Rotavirüs

ABSTRACT

Objective: Meningococcal, rotavirus and Human papilloma virus (HPV) vaccines which are approved but not yet involved in our national immunization programme, known to be efficient and safe, involved in national vaccination programmes of many countries, are applied according to parents' will in our country. In this study it is aimed to evaluate attitudes of pediatricians in our Ankara City Hospital, Children's Hospital, status of their encountering invasive meningococcal disease and rotavirus gastroenteritis, vaccine refusal and their reasons.



PARLAKAY ÖZKAYA A
YİĞİT M
GÜLHAN B
BEDİR DEMİRDAĞ
KANIK YÜKSEK S

:0000-0001-5691-2461
:0000-0001-1234-5678
:0000-0001-1234-4567
:0000-0002-1234-5678
:0000-0003-0001-2345

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Çalışma için hastanemiz TUEK'den izin ve onay alındı.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: ÖZKAYA PARLAKAY ve YİĞİT M: Araştırmanın fikrini oluşturmaya ve tasarlanma aşamalarına katkı sağlamışlardır. GÜLHAN B, BEDİR DEMİRDAĞ T ve KANIK YÜKSEK S: Verilerin toplanması/işlenmesi, analizi ve yorumlanmasına katkı sağlamıştır ve yazılmasında önemli katkı sağlamışlardır.

Atf yazım şekli / How to cite : Özkaya Parlakay A, Yiğit M, Gülhan B, Bedirhan T, Kanik Yüksek S. Üçüncü Basamak Çocuk Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Meningokok, Rotavirüs, Human Papilloma Virüs Aşılı ile İlgili Görüşleri, Aşı Reddi ile Karşılaşma Sıklığı ve Sık Karşılaştığı Aşı Reddi Nedenlerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14: 264-267

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: aslinur.o@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 24.04.2020

Kabul tarihi / Accepted : 14.05.2020

Elektronik yayın tarihi : 15.04.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.726251

Material and Methods: Questionnaire forms were filled out with 93 doctors (residents, specialists, professors) working in our Ankara City Hospital, Children's Hospital, pediatrics department and approving to involve in the study.

Results: The study enrolled a total of 93 participants 74 (79.6%) pediatrics residents, 16 (17.2%) specialists and 3 (3.2%) professors. In our study all of the participants advised meningococcal vaccine whereas rotavirus vaccine was advised by 77 (82.8%) and HPV by 83 doctors (89.2%). There was no statistically significant difference between seniority and advice of vaccine. Among participants 32 of them advised meningococcal vaccine starting form 2 months (34.4%) while 15 of them advised after 24 months (16.1%). The advice of initiation of vaccine was influenced by, will of early immunization, increased burden of disease due to increased immigration and cost. Vaccine refusal was encountered rarely by 63 (67.7%) of the participant, whereas 21 (22.6%) of them encountered commonly and 9 (9.7%) of the doctors never encountered vaccine refusal. Commonest reasons of vaccine refusal were wrong data and anxieties regarding the additive substances of the vaccine (30.1%), fear of side affect due to vaccine (23.7%), thought of triggering autism by vaccine (23.7%), religious reasons (17.2%) and lack of knowledge (17.2%).

Conclusion: Although not involved in national immunization programme, meningococcal, rotavirus and HPV vaccines were advised my majority of the doctors. Commonest reason of vaccine refusal was observed as lack of knowledge or misinformation about vaccine and its contents. More additive studies are warranted regarding vaccine refusal and hesitancy.

Key Words: Vaccine, Vaccine refusal, HPV, Meningococcus, Rotavirus

GİRİŞ

Aşılama programları ile aşı ile önlenbilir bulaşıcı hastalıkların engellenmesi ve bu hastalıkların neden olduğu ölümler ile kalıcı sekelleri önlenmesi hedeflenmektedir. Aşılama yoluyla hem bireysel bağışıklık hem de toplumsal bağışıklık sağlanması mümkündür (1).

Ülkemizde 1981 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programının uygulamaya konulmasıyla bağışıklama konusunda aktiviteler hızla ilerlemiş ve günümüze kadar sürmüştür. Genişletilmiş Bağışıklama Programında amaç; hassas yaş gruplarına enfeksiyona yakalanmalarından önce ulaşıp bağışıklanmalarını sağlamak ve aşı ile korunulabilir hastalıklardan kaynaklanan hastalık, sakatlık ve ölümleri önlemektir. Programın ana amaçlarından birisi; her bir antijen için ülke genelinde %97 aşılama hızına ulaşmak ve devamlılığını sağlamaktır. Ülkemizde uygulanan güncel ulusal aşılama programı içinde difteri, tetanoz, boğmaca, çocuk felci, tüberküloz, kızamık, hepatit B, hemofilus influenza Tip B, kızamıkçık, kabakulak, 13 değerli pnömokok hepatit A ve suçiçeği olmak üzere 13 enfeksiyon hastalığına karşı geliştirilmiş aşılarda bulunmaktadır ve ulusal aşı programımız dünyanın en gelişmiş programlarından biri haline gelmiştir (2).

Aşı karışıklığı-kararsızlığı tüm dünya genelindeki ülkelerin %90'ında görülmeye başlanmış giderek artan aşı reddi vakaları, aşılama oranlarında düşüslere neden olmuş ve aşı ile korunabilir hastalıkların sıklığında artışa yol açmıştır. Dünyada 2018 yılında görülen toplam kızamık vaka sayısı 324.277 iken, 2019 yılında 524718 kızamık vakası görülmüştür (3).

Meningokok, rotavirüs ve Human papilloma virüs (HPV), hastalık yükü, morbidite ve mortaliteleri göz önüne alındığında her biri ayrı ayrı büyük önem taşıyan hastalıklardır. Ulusal bağışıklama çizelgemizde henüz yer almaması nedeniyle meningokok, rotavirüs ve HPV aşılı ailenin isteğine bağlı olarak yapılmaktadır. Bu çalışmada hekimlerin meningokok, rotavirüs ve HPV aşılı ile ilgili düşünceleri, invaziv meningokokal hastalık ile rotavirüse bağlı gastroenterit ile karşılaşma durumları, aşı reddi ile karşılaşma sıklıkları ve sık karşılaştıkları aşı reddi sebeplerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, pediatri kliniğinde asistan, uzman, doçent ve profesör olarak çalışan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 93 doktor ile yüz yüze görüşülerek anket formları dolduruldu. Çalışma için hastanemiz TUEK'den izin ve onay alındı.

Verilerin analizinde SPSS versiyon 16.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) istatistik programı kullanıldı. p <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Anket çalışmasına katılan 93 gönüllünün 74'ü (%79.6) asistan, 16'sı (%17.2) uzman, 3'ü (%3.2) profesör olarak çalışmakta olduğu görüldü. Çalışmadaki katılımcıların yaşları 24-60 arasında değişmekteydi (ortalama 30.3±6.1), 31'i erkek, 62'si kadın olarak tespit edildi.

Anket çalışmasına katılan doktorların 63'ü son 1 yılda meningokoksemili en az bir hasta ile (26'sı 1 hasta, 20'si 2 hasta, 9'u 3 hasta, 3'ü 4 hasta, 3'ü 5 hasta, 1'i 7 hasta, 1'i 12 hasta ile) karşılaştığını belirtilmiştir.

Katılımcıların tamamı tarafından meningokok aşısı önerilmekteyken rotavirüs aşısı 77'si (%82.8), HPV aşısı 83'ü (%89.2) tarafından önerilmiştir ve meslek yılı ile aşı önerme arasında ilişki bulunmamıştır. Katılımcıların 32'si (%34.4) 2. aydan itibaren meningokok aşılmasının başlamasını önerirken 15'i (%16.1) 24 aydan sonra başlamasını önermiştir. Önerilen aşılama başlangıç zamanını, erken bağışıklık kazandırma düşüncesi, artmış dış göçe bağlı artmış hastalık yükü, maliyet gibi nedenler etkilemektedir

Ankete katılan doktorların 25'inin rotavirüs nedeniyle yılda 1-5 hastayı yatırarak izlediği, 17 doktorun 5-10 hastayı, 9 doktorun 10-15 hastayı, 27 doktorun yılda 15 hastadan daha fazla hastayı yatırarak izlediği tespit edilmiştir.

Anket çalışmasına katılan 93 gönüllünün 92'si rutin aşı takvimine meningokok aşısı eklenmesini önerirken, 78'i HPV aşısı eklenmesini, 71'i rotavirüs eklenmesini önermekteydi.

Aşı reddi ile katılımcıların 63'ü (%67.7) nadiren, 21'i (%22.6) sık karşılaşılan, 9'u (%9.7) hiç karşılaşmadığını belirtmiştir. Karşılaşılan en sık aşı reddi sebepleri aşı içeriğindeki yardımcı maddeler ile ilgili yanlış bilgi ve endişeler (%30.1), aşıya bağlı yan etki korkusu (%29), aşı tarafından tetiklenecek otizm düşüncesi (%23.7), dini inanç (%17.2) ve bilgisizlik (%17.2) olarak görülmüştür.

TARTIŞMA

Aşılama, çocuk ve erişkin sağlığını koruma ve bulaşıcı hastalıkları önlemede en etkin, en güvenli ve en düşük giderli yaklaşımdır. Çalışmamız hastanemizde çalışan doktorların rutin aşı takviminde yer almayan meningokok, rotavirüs ve HPV aşuları ile ilgili düşünceleri, invaziv meningokokal hastalık ve rotavirüse bağlı gastroenterit ile karşılaşma durumları, aşı reddi ile karşılaşma sıklıkları ve sık karşılaştıkları aşı reddi sebeplerini bir arada değerlendirmesi nedeniyle önem taşımaktadır.

Hekimlerin aşı önerme tutumlarını belirlemeyi amaçlayan çalışmalarda farklı görüşler bildirilmiştir, meslekte daha kıdemli hekimlerin hastalıklar konusundaki deneyimleri nedeniyle daha çok aşı önerdiklerini bildiren çalışmalar olduğu gibi meslekte daha yeni olan hekimlerin, yeni aşuları daha fazla önerme eğilimli olduklarını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (4-7). Çalışmamızda meslek yılının aşı önerme oranlarını etkilemediği saptanmıştır.

Ulusal aşı takvimine Hib ve PCV-13 aşularının eklenmesinden sonra menenjit etkenlerinin dağılımının değiştiği farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Ülkemizde 27 hastanede yapılan bir çalışmada 994 menenjitli çocuk hastada Hib (n=3, %2.4), S. pneumoniae (n=33, %26.4), ve Neisseria meningitidis (n = 89, %71) toplam 125 hastada tespit edildiği bildirilmiştir (8). Çalışmamızda da invazif meningokokal hastalık ile karşılaşan hekimlerin 63'ü son 1 yılda meningokoksemlili en az bir hasta ile (26'sı 1 hasta, 20'si 2 hasta, 9'u 3 hasta, 3'ü 4 hasta, 3'ü 5 hasta, 1'i 7 hastası, 1'12 hasta ile) karşılaştığı belirtilmiştir. Bu sonuçta da ülkemiz aşı takvimine Hib ve PCV-13 eklenmesinden sonraki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmüştür.

Pediatristlerin meningokok enfeksiyon ve aşuları ile ilgili bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirildiği ülkemizden bir çalışmada katılımcıların %40.7'si aşığı tüm hastalarına, %56.8'i risk grubundaki hastalarına önerirken, %2.5'i ise hiç önermediğini bildirmişlerdir (9). Çalışmamızdaki tüm katılımcıların meningokok aşısını önermesinde değişen meningokok insidansının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada pediatri ve kadın hastalıkları doğum uzmanlarının HPV enfeksiyonu ve aşısı

hakkındaki farkındalıkları ve tutumları karşılaştırılmış, bu çalışmada HPV enfeksiyonu aşısı konusunda pediatri uzmanlarının beklendiği kadar bilgili olmadıkları belirtilmiş ancak bilgi düzeyinin kadın hastalıkları doğum (KHD) uzmanları ile istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı, pediatristlerin % 59.5 oranında HPV aşısını hastalarına önerdiği belirtilmiştir (10). Çalışmamıza katılan doktorlar HPV aşısının daha yüksek oranda (89.2) önerdiğini belirtmiştir.

Rotavirüsün Türkiye'deki etkilerinin değerlendirildiği bir derlemede 117741 gastroenteritli çocuk hastanın 26566'sında (%31.8) rotavirüs saptandığı ve komplikasyon gelişme sıklığının %11.7 olduğu bildirilmiş ve rotavirüs aşısının önemine vurgu yapılmıştır (11). Çalışmamıza katılan hekimlerin 77'sinin (%82.8) de de rotavirüs aşısını önerdikleri tespit edilmiştir.

Ülkemizde aşı karşıtlığı son 10 yılda gözlenmeye başlanmıştır. Çocuklarına aşı yaptırmak istemeyen ailelerin sayısı; 2011'de 183'ken, 2013'te 980, 2015'te 5 bin 400, 2016'da 12 bin düzeyine yükselmiş, aşı reddi ile ilgili vaka sayısı 2018 yılı itibarı ile yirmi üç bin düzeyine ulaşmıştır (1). Aşı karşıtlığı ile mücadelede; aşı kararsızlığı - aşı reddi nedenleri, aşılamada toplumsal onayı artırma yöntemleri konusunda bilimsel çalışmalar yapması ve bu araştırmalar ışığında çözüm önerileri getirmeleri önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar; hekim ve sağlık çalışanlarının, aşı uygulanacak bireyler ve ebeveynler ile iyi bir iletişimin ve güven sağlamanın, aşı konusundaki tereddütleri gidermede en etkin yollardan biri olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, aşı ve etkileri konusunda yapılan bilimsel çalışmaların sonuçları hakkında toplumun bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesinde kitle iletişim araçlarının ve sosyal medyanın kullanılması, "aşı karşıtlığı" ile mücadelede faydalı olabilecektir (1). Aşı karşıtı söylemlerin nedenlerinin; aşuların içeriğinde bulunan kimyasal maddelerin insan sağlığına zararlı olduğu, aşı üreten firmaların para kaygısı ve bilimsel araştırmalarda etkinliği ya da bazı besinleri tüketerek doğal yollarla da bu hastalıklardan korunmanın mümkün olduğu ile ilgili olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (1). Çalışmamızda aşı reddi ile katılımcıların 63'ü (%67.7) nadiren, 21'i (%22.6) sık karşılaşılan, 9'u (%9.7) hiç karşılaşmadığını belirtmiştir. Karşılaşılan en sık aşı reddi sebepleri aşı içeriğindeki yardımcı maddeler ile ilgili yanlış bilgi ve endişeler (%30.1), aşıya bağlı yan etki korkusu (%29), aşı tarafından tetiklenecek otizm düşüncesi (%23.7), dini inanç (%17.2) ve bilgisizlik (%17.2) olarak görülmüştür.

Çalışmamız sonucunda ülkemizde rutin aşı takviminde yer almamasına rağmen meningokok, rotavirüs, HPV aşuları hekimlerin büyük çoğunluğu tarafından önerildiği tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan aşı reddi sebebi, aşı ve içeriği hakkında bilgisizlik veya yanlış bilgi olarak görülmesi neden ile aşı kararsızlığı ve reddi ile ilgili toplum genelini kapsayacak şekilde çalışmaların yapılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Gür E. Vaccine hesitancy - vaccine refusal. Turk Pediatri Ars 2019; 54: 1-2.
2. Orhon Şimşek F. Genişletilmiş Bağışıklama Programına Her Yönüyle Bakış. Sosyal Pediatri Özel Sayısı Mart 2020; 6-14.
3. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/ Erişim Tarihi: 2.3.2020
4. Donders GG, Gabrovska M, Bellen G, Van Keirsbilck J, Van Den Bosch T, Riphagen I. et al. Knowledge of cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination at the moment of introduction of the vaccine in women in Belgium. Arch Gynecol Obstet 2008; 277:291-8.
5. Ozsurekci Y, Karadag-Oncel E, Bayhan C, Celik M, Ozkaya-Parlakay A, Arvas M, Ceyhan M. Knowledge and attitudes about human papillomaviruses and immunization among Turkish pediatricians. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:7325-9.
6. Jain N, Irwin KL, Montano D, Kasprzyk D, Carlin L, Freeman C, et al. Family physicians' knowledge of genital human papillomavirus (HPV) infection and HPV-related conditions, United States, 2004. Fam Med 2006; 38:483-9.
7. Kartal M, Gunvar T, Limnili G, Hatipoglu F, Guldal D. Birinci basamak hekimleri serviks kanseri ve HPV aşısı ile ilgili ne biliyorlar? Turk Aile Hekimleri Dergisi 2011; 15 :1-6.
8. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanir Basaranoglu S, Gurler N, Sali E, Keser Emiruoglu M, et al. Multicenter Hospital-Based Prospective Surveillance Study of Bacterial Agents Causing Meningitis and Seroprevalence of Different Serogroups of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae Type b, and Streptococcus pneumoniae during 2015 to 2018 in Turkey. mSphere 2020;5:e00060-20.
9. Özdemir U, Çelik T, Tolunay O, Celiloglu C, Suzu A, Reşitoğlu S, ve ark. Pediatristlerin Meningokok Enfeksiyonları ve Aşları ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Tutumları. J Pediatr Inf 2018;12: 58-64.
10. Tolunay O, Celik U, Karaman SS, Celik T, Resitoglu, Donmezer C et al. Awareness and attitude relating to the human papilloma virus and its vaccines among pediatrics, obstetrics and gynecology specialists in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:10723-8.
11. Tapisiz A, Bedir Demirdag T, Cura Yayla BC, Gunes C, Ugraş Dikmen A, Baran Aksakal N, et al. Rotavirus infections in children in Turkey: A systematic review. Rev Med Virol 2019;29:e2020.

Factors Affecting the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux in Pediatric Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Fluoroscopy

Üst Gastrointestinal Sistem Floroskopi Yapılan Pediatrik Hastalarda Gastroözofageal Reflü Tanısını Etkileyen Faktörler

Cigdem UNER, Ayse Secil EKŞIOĞLU

Dr. Sami Ulus Research and Training Hospital, Department of Pediatric Radiology, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the results of upper gastrointestinal fluoroscopy (UGF) in infants and children and to investigate factors affecting results and the preliminary diagnoses of children referred to the radiology department with suspicion for gastroesophageal reflux (GER) and structural abnormalities of the upper gastrointestinal tract.

Material and Methods: Patients between the ages of 1 month and 18 years who underwent upper gastrointestinal fluoroscopy at the Radiology Department of Dr. Sami Ulus Research and Training Hospital between January 1, 2018 and December 31, 2018 were included in the study. The files of patients were reviewed retrospectively.

Results: Of the 76 patients who underwent upper gastrointestinal fluoroscopy, 46.1% were male and median age was 10 months. These diagnosis were distributed as the following; mild GER in 2.6% (n=2), moderate GER in 18.4% (n=14), and severe GER in 38.2% (n=29). Accompanying anatomic pathologies were: malrotation (5.3%), operated esophageal atresia and diaphragmatic hernia (2.6%), organoaxial volvulus and prepyloric web (1.3%). Reasons of requesting upper gastrointestinal fluoroscopy were persistent vomiting in 40.8% (n=31), intermittent vomiting in 10.5% (n=8), and coughing in 11.8% (n=9). The most common accompanying pathologies were prematurity and growth retardation in 6.6% (n=5). 74.4% the children <1 year of age received a diagnosis for GER, while this ratio was 39.4 in those ≥1 year of age. The incidence of findings conclusive for GER in patients younger than 1 year of age was found to be significantly higher (p=0.002). GER findings were present in 74.2% (n=23) of patients who had persistent vomiting, while they were present in 48.9% (n=22) of patients who underwent upper gastrointestinal fluoroscopy for other reasons. This difference was also statistically significant (p=0.027).

Conclusion: In cases where structural abnormalities is suspected, if the patient is younger than 1 year of age or has persistent vomiting, upper gastrointestinal fluoroscopy may indeed be useful to confirm the diagnosis. However, structural abnormalities were detected in very few of those who were referred to us for UGF investigation. From this point of view, it would be more appropriate for clinicians to recommend UGF in more suitable cases to prevent the overuse of UGF in pediatric patients.

Key Words: Fluoroscopy, Gastrointestinal System, Gastroesophageal Reflux

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı bebeklerde ve çocuklarda üst gastrointestinal floroskopi (UGF) sonuçlarını değerlendirmek, sonuçları etkileyen faktörleri ve olası gastroözofageal reflü (GÖR) ve üst gastrointestinal sistemde olası yapısal anomallilerin tanısını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Radyoloji Bölümü'nde 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem floroskopisi uygulanan 1 ay ile 18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

UNER Ç : 0000-0002-4846-7764
EKŞIOĞLU AS : 0000-0002-7044-5270

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

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Ethics committee approval was received from the ethics committee of Dr. Sami Ulus Research and Training Hospital (2019/12).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: UNER Ç: She contributed to creating ideas for the study, collecting cases and writing them. EKŞIOĞLU AS: She contributed to the evaluation and writing of cases.

How to cite / Atıf yazım şekli : UNER Ç, EKŞIOĞLU. Factors Affecting the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux in Pediatric Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Fluoroscopy. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:268-273.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Cigdem UNER
Dr. Sami Ulus Research and Training Hospital,
Department of Pediatric Radiology, Ankara, Turkey
E-posta: cigdemuner@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 13.01.2020
Accepted / Kabul tarihi : 07.05.2020
Online published : 14.05.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.674172

Bulgular: Üst gastrointestinal sistem floroskopisi yapılan 76 hastanın% 46.1'i erkek, ortanca yaşı 10 aydı. Bu hastalarda olası tanıları şu şekildeydi: % 2.6 (n=2) hafif GÖR, % 18.4(n=14) orta GÖR ve % 38.2(n=29) şiddetli GÖR tanısı konuldu. Eşlik eden anatomik patolojiler şunlardı: malrotasyon (% 5.3), opere ösofagus atrezisi ve diyafragma hernisi (% 2.6), organoaksiyel volvulus ve prelorik veb (% 1.3). Üst gastrointestinal floroskopi istem nedenleri% 40.8 (n=31) 'de dirençli kusma,% 10.5 (n=8) 'de aralıklı kusma ve % 11.8 (n=9) öksürüktü. En sık eşlik eden patolojiler % 6.6'da (n=5) prematürite ve büyüme geriliğindedi. 1 yaşından küçüklerin% 74.4'üne GÖR tanısı konulurken, bu oran 1 yaş ve üstü çocuklarda % 39.4'dü. 1 yaşından küçük hastalarda GÖR görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.002). Sürekli kusma olan hastaların % 74.2'sinde (n=23) olası GÖR düşündürülen bulgular, diğer nedenlerle üst gastrointestinal floroskopi uygulanan hastaların % 48.9'unda (n=22) olası GÖR düşündürülen bulgular mevcuttu. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.027).

Sonuç: Üst gastrointestinal yapısal anomalilerden şüphelenen durumlardaşüphelenilen durumlarda, hasta 1 yaşından küçükse veya sürekli kusma varsa, üst gastrointestinal sistem floroskopisi tanıyı doğrulamak için yararlı olabilir. Bununla birlikte, önerilen UGF'lerin çok azında anatomik bozukluk tespit edilebilmiştir. Bu bakış açısıyla, klinisyenlerin UGF'yi sadece önemli vakalarda önermeleri uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Floroskopi, Gastrointestinal Sistem, Gastroözofageal Reflü

INTRODUCTION

The retrograde passage of gastric content and fluid into the esophagus is defined as gastroesophageal reflux (GER). It is difficult to understand whether GER is physiological or pathological in infants, as it is reportedly present in up to 75% of infants. Therefore, especially in infants with strong suspicion, further investigations may be needed to make this distinction since GER may cause significant complications when it is pathological (gastroesophageal reflux disease, GERD) (1,2). Although incidence in the childhood is unclear, it is reported that 4% of pediatric hospital admissions may be related to GER (3,4). In adults, the frequency of GER ranges between 5-20% (3,5)

There is no specific symptom of GER and no gold standard method for diagnosis (6). It can present with many different clinical symptoms such as heartburn, chest pain, epigastric pain, vomiting, feeding refusal, sleeping, and eating problems (2). The long-term continuation of GERD without treatment leads to tissue differentiation, known as Barrett's esophagus, and can lead to cancer. Therefore, early diagnosis and appropriate treatment are crucial (7). For the definitive diagnosis in patients with these symptoms, upper gastrointestinal x-ray with barium (upper gastrointestinal fluoroscopy, UGF) can be used (6). UGF is a method used to examine the real-time image of the digestive system with contrast medium and it is frequently requested to identify structural abnormalities in the upper gastrointestinal tract (8). Additionally, although UGF is not used in the diagnosis of primary GER, it can be used in the diagnosis of secondary GER for the detection of any underlying anatomical problems (structural abnormalities) that lead to GER or its symptoms. It has come to our attention that clinicians often request UGF in cases which are suspicious for GER at an early age, even though the patients' symptoms may as well be associated with other diseases. This situation may cause overuse of UGF in pediatric patients who are often adversely affected by the procedure.

In children, UGF is often considered as a worrying and disruptive situation by both children and their parents. Therefore, it is

important to know when UGF is absolutely indicated in order to avoid the application of a method that rarely results in a definite diagnosis. As such, the aim of this study was to evaluate the results of UGF in infants and children who were referred to the radiology department for UGF investigation with a suspicion for GER or structural abnormalities of the upper gastrointestinal tract, and to identify factors affecting results and radiological findings that were indicative of GER.

MATERIAL AND METHOD

Ethics committee approval was received from the ethics committee of Dr. Sami Ulus Research and Training Hospital (2019/12). Patients aged between 1 month and 18 years who underwent UGF at the Radiology Department of Dr. Sami Ulus Research and Training Hospital between January 1, 2018 and December 31, 2018 (1 year) were included in the study. The files of the patients were reviewed retrospectively. Age, sex, UGF result, other pathologies, number of clinic visits, reason for requesting UGF, and the specialty of the doctor requesting the UGF, were recorded.

All statistical analyses were performed on SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Pearson's chi-square test was used to compare categorical variables. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULT

Of the 76 patients who underwent UGF, 46.1% were male and the median age was 10 months. With UGF investigations, 2.6% (n=2) of the subjects were conclusive for mild GER, 18.4% (n=14) had results conclusive for moderate GER, and 38.2% (n=29) were identified to be conclusive for severe GER (as preliminary diagnoses from radiological results). The accompanying anatomic pathologies were: 5.3% malrotation, 2.6% operated esophageal atresia and diaphragmatic hernia, 1.3% organoaxial volvulus and prepyloric web. The number of clinic admissions before the UGF was at least 1 and at

Table I: Summary of Patients' Characteristics.

Age	10 months (1 month-15 years)
Gender	
Male	35 (46.1)
Female	41 (53.9)
Gastroesophageal Reflux	
No	31 (40.8)
Mild	2 (2.6)
Moderate	14 (18.4)
Severe	29 (38.2)
Anatomical pathology	
Yes	9 (11.8)
No	67 (88.2)
Number of polyclinic admissions requested for UGF	
1	19 (25.0)
2	16 (21.1)
≥3	41 (53.9)
Reason for requesting UGF	
Persistent vomiting	31 (40.8)
Other	45 (59.2)
Branch of the requesting doctor	
Gastroenterologist	35 (45.1)
Chest disease specialist	17 (22.4)
Intensive care specialist	10 (13.2)
Other	24 (19.3)
Additional pathology	
Yes	22 (28.9)
No	54 (71.1)

Data are given as median (minimum - maximum) for continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables. **UGF:** Upper Gastrointestinal Fluoroscopy

Table II: Gastroesophageal reflux incidence according to patients' characteristics.

	Gastroesophageal Reflux		p
	Yes (n=55)	No (n=31)	
Gender			
Male	22 (62.9)	13 (37.1)	0.550
Female	23 (56.1)	18 (43.9)	
Age			
<1 year	32 (74.4)	11 (25.6)	0.002
≥1 year	13 (39.4)	20 (60.6)	
Anatomical pathology			
Yes	40 (59.7)	27 (40.3)	0.812
No	5 (55.6)	4 (44.4)	
Number of polyclinic admissions requested for UGF			
1-2	21 (60.0)	14 (40.0)	0.897
≥3	24 (58.5)	17 (41.5)	
Reason for requesting UGF			
Persistent vomiting	23 (74.2)	8 (25.8)	0.027
Other	22 (48.9)	23 (51.1)	
Requesting doctor			
Gastroenterologist	20 (62.5)	12 (37.5)	0.619
Other	25 (56.8)	19 (43.2)	
Additional pathology			
Yes	21 (60.0)	14 (40.0)	0.897
No	24 (58.5)	17 (41.5)	

Data are given as frequency (percentage). **UGF:** Upper Gastrointestinal Fluoroscopy

most 14, with a median of 3 admission. When the reasons for requesting UGF were examined, 40.8% (n=31) of the children had persistent vomiting, 10.5% (n=8) had intermittent vomiting, 11.8% (n=9) had coughing, 6.6% (n=5) had mild cyanosis while feeding, and 5.3% had esophageal operation and resistant abdominal pain. The most common accompanying pathologies were prematurity and growth retardation in 6.6% (n=5), operated tracheoesophageal fistula in 3.9% (n=3), congenital heart disease, pectus excavatum and hypotonic infant in 2.6% (Table I).

When the frequency of radiological results conclusive for GER were examined according to age groups, 74.4% of those younger than 1 year of age were found to have results conclusive for GER, whereas this percentage was 39.4% among those aged 1 year or older. The incidence of GER-related radiological findings in patients younger than 1 year of age was significantly higher ($p=0.002$). Regarding relationships with clinical findings/symptoms radiological results conclusive for GER were identified in 74.2% (n=23) of patients who had persistent vomiting, and in 48.9% (n=22) of patients who underwent UGF for other reasons. The incidence of UGF results conclusive for GER among those who underwent UGF due to persistent vomiting was significantly higher than that of patients who underwent UGF for other reasons ($p=0.027$, Table II).

DISCUSSION

Gastroesophageal reflux, which is a common condition in the first years of life, should be diagnosed and treated appropriately, especially when pathological. In this study, we aimed to investigate the characteristics of patients who underwent UGF and some variables affecting the preliminary diagnosis of GER because of UGF. These factors are crucial for the determination of necessary UGF procedures in children who are often negatively affected by the procedure. Among patients who underwent UGF for different symptomatic indications, children younger than 1 year of age and those with persistent vomiting received a preliminary diagnosis of GER (as determined by UGF results) at a significantly higher frequency.

It is critical to be aware that GER is frequently seen in healthy infants as a physiological condition and almost all of these infants recover until the age of 1 years without any treatment (9,10). The incidence of physiological GER has been shown to be increasing due to various facilitating factors encountered in the first year of life. These factors include limited stomach capacity, feeding with fluids, relatively low time spent in the vertical position, and conditions that increase gastric pressure such as crying, indigestion, and overeating (11,12). However, in this age group, it is especially important to distinguish infants with physiological GER (sometimes referred to as "happy spitters") from those that have GERD. If the diagnosis

is physiological GER, no medical treatment may be necessary (13). In our study, the incidence of UGF findings conclusive for GER were significantly higher in patients younger than 1 year of age. The fact that GER frequency shows a plateau during the first year of life and decreases to a normal level after 1 year of age (13), was supported by our study. On the other hand, it was also apparent from our results that close evaluation of patients is essential for the presence of symptoms supporting the diagnosis of GERD; considering the very low frequency of structural abnormalities determined in our study group, it is feasible to advise clinicians that they should refrain from referring pediatric patients for UGF investigation when there is little evidence to suggest structural abnormalities that may cause GER (therefore, leading to a clinical diagnosis of GERD). Furthermore, it is also known that the diagnostic accuracy of UGF before 1 year of age often varies. Some studies emphasize the importance of UGF in diagnosis before age 1, while other report that UGF is insufficient in the first year of life (8,14,15).

Regardless of the primary disease responsible for the pathology, GERD usually presents with a sensation of food or liquid coming up into the mouth (regurgitation) and vomiting (16). Aspiration of the gastric fluid into the airway can cause airway obstruction (difficulty breathing, coughing). GER, and its pathological form, GERD, are associated with various findings, such as eating and drinking disorders, respiratory symptoms, heartburn, or nonspecific findings in the following periods (17,18). In our study, UGF findings conclusive for GER were significantly more frequent in patients with persistent vomiting; however, as mentioned before, structural abnormalities that cause pathological GER (GERD) were very few in our group of patients. UGF is generally recommended in cases where the anatomical cause of symptoms such as dysphagia and vomiting is investigated (14). UGF is not recommended for routine use in the diagnosis or severity of GERD, especially in the absence of symptoms (19). Consistent with these studies, GER was diagnosed more frequently in patients who underwent UGF for persistent vomiting in our study. In a study that supports our results, Dent et al. reviewed 10 studies examining the role of UGF in the diagnosis of GERD, and reported that GERD can be diagnosed in 1 out of every 3 symptomatic cases with UGF results (20). This result also supports our suggestion that clinicians should be wary of the consequences of requesting UGF in patients that do not have significant clinical evidence for GERD. There are also studies reporting that the sensitivity and specificity of UGF are low in diagnosing GERD, and that the UGF results conclusive for GER do not have a significant relationship with GERD diagnosis, symptoms or severity (21-24). In addition, it was noted in these studies that the radiation exposure due to UGF should also be an important concern for pediatric patients.

The results of this study show that the frequency of GERD diagnosis is associated with various parameters that can be

objectively determined from the clinical evaluation. Thus, it is apparent that performing meticulous clinical examination and obtaining detailed history before ordering UGF is critical in patients with GER. These examinations can prevent needless UGF procedures in children, preventing them from being subject to a painful procedure and radiation. It is also noteworthy that the specialty of the UGF-ordering physician had no effect on the frequency of GERD diagnosis, which indicates that UGF should only be ordered after detailed physical examinations.

There are some limitations to be acknowledged. Since the results of patients undergoing UGF at a single center were evaluated retrospectively, the generalizability of the study is limited. Conditions affecting the incidence of GERD, such as obesity, neurological diseases, family history, certain syndromes, and some other diseases (25,26) were not evaluated. Therefore, the incidence of these conditions in our group of patients may have affected the interpretation of results. However, we included all pediatric patients who had been referred to our radiology clinic for UGF investigation for the duration of a whole year, which would have reduced the risk of such influences.

CONCLUSION

Among patients who underwent UGF with various symptoms, children younger than 1 year of age and those with persistent vomiting were diagnosed with GER at a higher frequency. The gender of the patient, other accompanying pathologies, the specialty of the requesting physician, and the number of previous visits did not affect the diagnosis of GERD. In cases with GER, especially if the patient is younger than 1 year of age or has persistent vomiting, UGF may be useful to confirm the diagnosis.

We would also like to note that we did not exclude any patients with regard to underlying diseases and clinical diagnoses, because our aim was to determine the characteristics of pediatric patients that were referred to us for the purpose of UGF investigation due to a suspicion for GER or structural abnormalities of the upper gastrointestinal tract. Although UGF is generally considered to be beneficial in diagnosing GER (especially in early ages), it is evident from our results that structural abnormalities can be detected in very few of the tests. From this point of view, it would be more appropriate for clinicians to recommend UGF in more suitable cases in order prevent overuse of UGF in pediatric patients, especially considering the procedure-related difficulties.

REFERENCES

- Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:e1684-95.
- Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:858-63.
- Manfredi MA. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Esophageal and gastric disorders in infancy and childhood*: Springer 2017:829-34.
- Gold BD. Outcomes of pediatric gastroesophageal reflux disease: in the first year of life, in childhood, and in adults...oh, and should we really leave *Helicobacter pylori* alone? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37 Suppl 1:S33-9.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
- Gonzalez Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:107-21.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111:30-50; quiz 1.
- Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010;123:583-92.
- Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr* 2009;98:1189-93.
- Orenstein SR. Infant GERD: Symptoms, Reflux Episodes & Reflux Disease, Acid & Non-acid Reflux—Implications for Treatment with PPIs. *Current gastroenterology reports* 2013;15:353.
- Quitadamo P, Staiano A. Clinical Picture of Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *Gastroesophageal Reflux Disease—Theory and Research*: IntechOpen, 2019.
- Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219-23.
- Shields TM, Lightdale JR. Vomiting in Children. *Pediatr Rev* 2018;39:342-58.
- Baird DC, Harker DJ, Karmes AS. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. *Am Fam Physician* 2015;92:705-14.
- Dibble C, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Katzka DA. Detection of reflux esophagitis on double-contrast esophagrams and endoscopy using the histologic findings as the gold standard. *Abdom Imaging* 2004;29:421-5.
- Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:487-505.
- von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain* 2007;127:140-50.
- Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Sandvik L. Gastroesophageal reflux disease in children: association between symptoms and pH monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:636-40.
- Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ* 2015;350:g7703.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut* 1998;44:S1.

21. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:516-54.
22. van der Pol RJ, Smits MJ, Venmans L, Boluyt N, Benninga MA, Tabbers MM. Diagnostic accuracy of tests in pediatric gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2013;162:983-7.e1-4.
23. Rosen R. Gastroesophageal reflux in infants: more than just a phenomenon. *JAMA Pediatr* 2014;168:83-9.
24. Radiology ACo. Society for Pediatric Radiology (SPR). ACR-SPR practice guideline for the safe and optimal performance of fetal magnetic resonance imaging (MRI)[online publication] Reston (VA): American College of Radiology (ACR) 2010:10.
25. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health* 2019;39:7-12.
26. Carroll MW, Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2012;14:79-89.

Yenidoğan ve Gebelerde Yeni Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid 19)

Novel Coronavirus Disease 2019 (Covid 2019) in Pregnant Women and Neonates

Melis DENİZ, Hasan TEZER, Anıl TAPISIZ

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



Öz

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen bir grup pnömoni vakası bildirildi. COVID -19 olarak adlandırılan, hayatı tehdit eden bu hastalığa şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) neden oldu ve enfeksiyon diğer ülkelere bulaşarak tüm dünyaya yayıldı. COVID 19lu gebeler ve yenidoğanlar ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır ve COVID-19'lu yenidoğan ve çocuklar için yönetim, yetişkin deneyimine dayanır. Bu makalede, yenidoğanlarda ve gebelerde COVID-19 enfeksiyonu hakkındaki güncel literatür incelendi ve COVID-19 enfekte yenidoğan ve gebelerin yönetimi, klinik bulguları, tanı, tedavi stratejileri ve emzirme ile ilgili önemli noktalar özetlendi.

Anahtar Sözcükler: COVID-2019, Gebelik, Neonatal enfeksiyon, SARSCoV-2

ABSTRACT

A series of pneumonia cases of unknown etiology have been reported in Wuhan, China since December 2019. This life-threatening respiratory disease, named COVID -19 is caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and it has transmitted to other countries spread around the world. There are limited case series reporting the influence on pregnant women and newborn with COVID 19. The management for newborn and children with COVID-19 is based on adult experience. This article reviews the current knowledge of COVID-19 infection in newborns and pregnant women. Important details are summarized about breastfeeding, prevention, clinical characteristics, diagnosis and strategies of treatment of newborn and pregnant women in this review.

Key Words: COVID-2019, Pregnancy, Neonatal infection, SARSCoV-2

GİRİŞ

Yeni koronavirüs enfeksiyonu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı. Hızla 114 ülkeye yayılan ve 4000'den fazla insanın ölümüne yol açan COVID-19'u, DSÖ 11 Mart 2020'de endişe verici yayılmadan dolayı pandemi ilan etti (1). O zamandan beri, Şiddetli Akut Respiratuvar Sendromu olarak bilinen virüs Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), insanların hayatını tehdit etmektedir (2). Bu durum diğer halk sağlığı problemleri ile beraber immatur immun sisteme sahip yenidoğanlara yaklaşımın nasıl olacağı ve emzirmenin güvenli olup olmadığı gibi sorunları beraberinde getirmiştir. Çin'deki ilk yenidoğan SARS-CoV-2 vakası, Çin'in Wuhan Çocuk Hastanesi'ne 5 Şubat

2020'de kabul edilmiştir (3). COVID-19 olan yenidoğanların ve gebelerin yönetiminde sınırlı klinik deneyim mevcut olması nedeni ile yayınlanmış literatür sistematik olarak incelendi ve bu bağlamda enfekte yenidoğanlarda klinik bulgular, tanı, tedavi ve enfekte gebelerde yönetim ve emzirme ile ilgili yayınlara odaklanıldı.

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE ETİYOLOJİ

Coronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesinden Orthocoronavirinae alt familyasına aittir. Orthocoronavirinae ailesi içinde dört cins vardır: alfa-koronavirüs (α-CoV), beta-koronavirüs (β-CoV), gama-koronavirüs (γ-CoV) ve delta-koronavirüs (δ-CoV). CoV'lerin

DENİZ M : 0000-0002-9740-4196
TEZER H : 0000-0001-6871-4112
TAPISIZ A : 0000-0002-6897-8297

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.
Conflict of Interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: DENİZ M: Derlemenin oluşturulma fikri tarafından ortaya atılmış olup, bu konuda ilgili yayınlar toplanmış ve yazının ana hattı tarafından oluşturulmuştur. TEZER H: Bulaş yolları ve tedavi kısmında çeşitli düzeltmeler yapılmıştır. TAPISIZ A: tarafından etiyoloji ve gebe yönetimi ile ilgili düzeltmeler yapılmıştır.

Atıf yazım şekli / How to cite : Deniz M, Tezer H, Tapısız A. Yenidoğan ve Gebelerde Yeni Coronavirüs Hastalığı 2019 (Covid 19). Turkish J Pediatr Dis 2020;14:274-278.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Melis DENİZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: melisdeniz12@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 10.04.2020
Kabul tarihi / Accepted : 07.05.2020
Elektronik yayın tarihi : 20.05.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.717611

genomu, zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA'dır ve boyutu 26 kb ile 32 kb (bilinen RNA virüslerinin en büyük genomu) arasında değişir. β -CoV'lerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS) kaynaklıdır (4). 2002-2003 yıllarında SARS-CoV'nin neden olduğu salgın, yaklaşık %10 (8.098 doğrulanmış vaka ve 774 ölüm) ölüm oranına sahipken, Orta Doğu solunum sendromu (MERS) MERS-CoV, 2012-2019 yılları arasında tanı 2.502 vakadan 861 kişinin ölümüne yol açmıştır (5). SARS-CoV ve MERS-CoV gibi, bu yeni ortaya çıkan SARS-CoV2, β -CoV'nin soyuna aittir (4).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE BULAŞ YOLLARI

Tüm yaş gruplarını etkileyen bu enfeksiyon, semptomatik hastalar tarafından öksürme ve hapşırma sırasında oluşan damlacıklar yoluyla bulaşır, ancak asemptomatik kişilerden de bulaşabildiği bilinmektedir. Hastalar semptomlar devam ettiği sürece ve hatta klinik iyileşme sırasında bulaştırıcı olabilirler (6). Fekal oral bulaş göz ardı edilemez, çünkü SARS CoV-2 nükleik asidi ABD ve Çin' de hastaların fekal örneklerinde saptanmıştır. Vertikal geçiş ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Çin'de 9 gebenin alındığı bir vaka serisinde anneden bebeğe geçiş gösterilememiştir. Vaka serisinde elde edilen amniyon sıvısı, kordon kanı, yenidoğan boğaz sürüntü örneği ve anne sütü numunelerinin analizinde virüse rastlanmaması bu bilgiyi desteklemektedir (7). Ancak maternal- bebek, olası vertikal bulaş gösteren tek vaka bir hafta önce bildirilmiştir. Enfekte bir anneden doğan bebeğin postnatal 2. saatinde alınan kan tetkiklerinde SARS CoV-2 IgM' nin yüksek düzeyde saptanması bebeğin in utero dönemde enfekte olduğunu göstermiştir. Ancak bebekten en az iki defa alınan nazofarengal örnekte polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile SARS-CoV-2 virüsünün gösterilmemiş olması kafalarda soru işareti bırakmıştır (8). Ancak, plasenta dekolmanı veya maternal-fetal kanamada plasenta bariyerinin bozulması nedeni ile virus ve IgM antikorları fetal dolaşıma iletilebileceği unutulmamalıdır (9). Yine Çin'de enfekte anne ile yakın teması olan ve bu yolla bulaştığı düşünülen, üç neonatal COVID-19 vakası bildirilmiştir. 17 günlük ateş, öksürük ile başvuran ve evdeki hizmetçilerinde ve takibinde annede virüs saptanan bir yenidoğan ve 5 günlükken ateş ile bulgu veren ikinci vaka ve üçüncü vaka ise annesi enfekte olan ancak asemptomatik olan postnatal 30. saatinde viral nükleik asit testi pozitif saptanan olgudur (7). SARS-CoV-2'nin çevresel ortam ile bulaş da önemlidir, çünkü kontamine çevresel ortamlardan burun, ağız ve göz mukozasına virüsün inokulasyonu ile de bulaş meydana gelebilir. Koronavirüs, aerosolde saatlerce enfeksiyöz kalırken, cansız yüzeylerde günlerce enfeksiyöz kalabilir. SARS-CoV 2 ve SARS CoV 1'in çevresel ortamlarda kalış süresini araştıran bir çalışmada, SARS-CoV-2' nin stabilitesinin test edilen deney koşulları altında SARS-CoV-1 ile benzer olduğunu saptandı. SARS-CoV-2'nin tahmini ortalama yarı ömrü paslanmaz çelikte yaklaşık 5.6 saat ve plastikte 6.8 saattir (10).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

İnkübasyon süresi 1-14 gündür (7). Çocuklarda ve yenidoğanlarda asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum sıkıntısına kadar giden farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. Klinik bulgular, özellikle prematüre bebeklerde nonspesifiktir. Bu nedenle, vital bulgular, solunum ve gastrointestinal semptomları yakından izlemek gerekir. Isı düzensizliği gelişebilir, enfekte olmuş bir bebeğin sıcaklığı düşük, yüksek veya normal olabilir. Solunum ve kardiyovasküler sisteme ait bulgular takipne, burun kanadı solunumu, solunum çabası, apne, öksürük veya taşikardiye içerebilir. Diğer bulgular beslenmede azalma, letarji, kusma, ishal ve abdominal distansiyondur (11). Çocuklarda en yaygın klinik semptomlar ateş, yorgunluk ve kuru öksürüktür (12).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TANI

COVID-19 tanısı temas, seyahat geçmişi ve ilgili laboratuvar testlerine dayanmaktadır (7). Yenidoğan respiratuvar distresi çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir bu nedenle yenidoğan yoğun bakıma kabul edilen tüm yenidoğanların SARS-CoV-2 için test edilmesi, testlerin gereksiz yanlış kullanıma yol açabilir. Aile bireyleri SARS-CoV-2 ile enfekte olan veya semptomlarına bakılmaksızın diğer enfekte kişilere maruz kalan yenidoğanlar için testler yapılmalıdır (13). Nükleik asit veya virüs gen testleri kullanılır (7). 2019-nCoV üst solunum yolu (nazofaringeal ve orofaringeal), alt solunum yolu (endotrakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj), kan ve dışkıda tespit edilebilir (11). Nazofarengal sürüntü en yaygın kullanılan örneklerdir. Ancak pozitif tespit oranı %50 den azdır (7). Olası vertikal geçiş ile tanı almış bir yenidoğan vakasında SARS-CoV-2 Ig G ve Ig M yüksek iken aralıklı olarak 5 kez alınan nazofaringeal örneklerde bebeğin RT-PZR testi negatif saptanmıştır (8). Vertikal geçiş tanısı için numuneler doğumdan hemen sonra alınmalıdır. Doğumdan hemen sonra toplanan biyolojik numuneler SARS-CoV-2 RNA için negatif iken ancak yenidoğanda IgM ve IgG antikorları pozitif ise bebekte IgG antikor takibi gereklidir. Bebekte Ig G antikorları altı ay içinde negatif hale gelirse, intrauterin enfeksiyon olasılığı dışlanabilir. Oysa bu antikorlar bebek on sekiz aylık veya daha ileri yaşlarına kadar devam ederse, konjenital enfeksiyon tanısı doğrulanabilir ancak bu dönemde infant döneminde enfeksiyon geçirmediği gösterilmelidir (14).

Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Hemogramda erken dönemde normal veya azalmış lökosit sayıları veya azalmış lenfosit düzeyi gösterilebilir. Diğer bulgular arasında hafif trombositopeni ve kreatin kinazda artış, ALT, AST ve LDH da artış sayılabilir (11). Laboratuvar bulguları inflamasyon, karaciğer hasarı gösterebilir, vaka serilerinde IL-6 ve IL-10 da artış saptanmıştır (8). Diğer enfeksiyon etiyolojilerini (influenza virüsleri, respiratuvar sinsityal virüsü, bakteri vb.) dışlamak için diğer testler düşünülmelidir. Gerekirse akciğer görüntüleme

(radyografi veya akciğer ultrasonu) ve abdominal radyografi yapılabilir (11).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TEDAVİ

Erken tanı ve erken izolasyon COVID-19 enfeksiyonunu kontrol altına almak için şarttır. Annenin SARS-CoV-2 testinin pozitif gelmesi durumunda yenidoğan izole edilmeli ve test edilmelidir. COVID-19 pozitif olan yenidoğanlar karantina servisine, mümkünse negatif basınçlı odalara yerleştirilmelidir. Yoğun bakım gerektiren COVID 19 şüpheli prematüre veya term yenidoğanlar, uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) giyen bir yenidoğan ekibi tarafından takip edilmelidir (13). Tedavi prensibi destekleyici bakım ve komplikasyonların tedavisidir ve multidisipliner bir ekip (MDT) önerilir (10). COVID-19 enfekte yenidoğanlar ile ilgili bildirilen vakalar genellikle hafiftir, mevcut kanıtlara dayanarak pediatrik COVID-19, 2002-2003 SARS-CoV salgınına benzer şekilde hafif veya asemptomatik görünmektedir (14). Tedavi temel olarak çocuklarda az sayıda vaka nedeniyle yetişkin hastaların klinik deneyimlerine dayanır. SARS-CoV-2 için spesifik ilaç tedavisi yoktur. Semptomatik ve destekleyici tedavi, oksijen tedavisi, sıvı - elektrolit desteği önerilir, şiddetli akut respiratuar distress sendromu olan yenidoğanlarda, yüksek doz pulmoner sürfaktan, inhale nitrik oksit, HFO (yüksek frekanslı titreşimli ventilasyon) tedavisi ve ECMO yararlı olabilir (7). Remdesivir koronavirüsün replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe eden yeni, geniş etkili bir antiviral nükleotid ön ilaçtır ve kullanımı ile ilgili az sayıda vaka vardır (15). Ebola virüsü ile enfekte bir yenidoğan remdesivir ile tedavi edilerek hiç advers etki gözlenmediğine dair bir vaka bildirilmiştir (16). İntravenöz remdesivir yaygın olarak mevcut değildir. Lopinavir-ritonavirin gebelikte güvenli olması nedeni ile yenidoğanda uygulama konusu tartışmalıdır ancak sadece tablet formu vardır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda önerilen antiviral ilaçlar (yani remdesivir veya lopinavir-ritonavir.vb), risk-yarar oranı dikkatle değerlendirildikten sonra yenidoğan tedavisinde düşünülebilir (12). SARS-CoV-2 ile enfekte vakalar incelendiğinde izole olarak yakından izlenen ve spesifik tedavi verilmeden iyileşme sağlanan yenidoğan vakaları bildirilmiştir (17,18). Ayrıca, SARS-CoV-2 iyileşmiş hastalardan elde edilen serum da tedavide faydalı olabilir. MERS-CoV ve SARS-CoV'de uygulanan Interferon α 2b nebulizasyonu, SARS-CoV-2 tedavisinde de kullanılabilir (7). Antibiyotiklerin, özellikle de geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımından kaçınılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon kanıtı varsa, ilgili antibiyotikler kullanılmalıdır (10).

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TABURCULUK KRİTERLERİ

Hafif enfeksiyonu olan yenidoğanın taburculuk açısından uygun olma kriterleri >3 gündür ateşinin olmaması, semptomunun olmaması ve üst solunum yolu sekresyonundan (nazofaringeal ve faringeal) ardışık iki kez alınan örneklerde(en az 24 saat ara ile) virüsün olmadığı gösterilmesidir. Ağır enfeksiyonda ek

olarak taburculuk öncesi çekilen kontrol grafide de inflamasyon bulgusunun kaybolduğundan emin olunmalıdır (11).

COVID 19 ENFEKTE GEBEDE YAKLAŞIM

Gebelikte İmmun Sistem

T helper lenfositler tarafından üretilen sitokinler, immunité ve inflamasyonu düzenlerler. T helper 1 tipi sitokinler mikrobisidal ve proenflamatuardır ve başlıca interferon gama (IFN- γ), interleukin (IL) -1 α , IL-1 β , IL-6 ve IL-12'yi içerir. T helper 2 tipi sitokinler anti-enflamatuardır ve IL-4, IL-10, IL-13 ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β)'yı içerir. Gebelikte T helper 2 baskın ortama fizyolojik kayma nedeni ile T helper 1 hücre aracılıklı immünite zayıflar, bunun sonucu olarak virüsler gibi intrasellüler patojenlere duyarlılık artar ve enfeksiyöz morbidite artışına katkıda bulunur (17). Bu nedenle gebelik parsiyel immunsupresyon durumudur ve yapılan influenza çalışmalarında bile morbidite daha yüksek saptanmıştır. Ancak gebelerin enfeksiyona yakalanma olasılığı genel popülasyondan daha yüksek değildir (21).

Covid -19 Enfeksiyonunun Gebelikteki Komplikasyonları

COVID-19 ile ilgili olarak erken dönemde gebelik kaybı ve düşük riskini gösteren hiçbir veri yoktur. SARS ve MERS ile ilgili gebelik üzerine yapılan çalışmalarda, enfeksiyon ile düşük yapma riski veya ikinci trimesterde kayıp arasında bir ilişki gösterilememiştir. Virüsün teratojenik olduğuna dair bir kanıt yoktur. COVID-19'un birinci ve ikinci trimesterde gebeliğin seyri üzerindeki etkisi ile ilgili henüz bilgi bulunmamaktadır (22). Diğer koronavirüs enfeksiyonu tiplerinde (SARS, MERS), özellikle gebeliğin son trimesterinde risklerin arttığı gösterilmiştir (20). Enfeksiyon gebeliğin üçüncü trimesterinde meydana geldiğinde erken membran rüptürü, erken doğum, fetal taşikardi, fetal distress riski mevcuttur (21). Hastaneye başvuran 34 haftalık gebe COVID-19 tanısı olarak acil sezaryana alınmış ve akut respiratuar distress sendromu geliştiğinden, ECMO ihtiyacı gerektirmiştir. Gebelikte bildirilen diğer COVID-19 pnömoni vakaları daha hafiftir (23).

Covid 19 Olan Gebe Yönetimi

COVID-19 enfeksiyonu olan gebeleri tedavi ederken gebelikteki fizyolojik adaptasyonlara dikkat edilmelidir. Yatak istirahati, hidrasyon, beslenme desteği, su ve elektrolit dengesi, vital bulgular ve saturasyonu yakından izlem, oksijen, entübasyon ve mekanik ventilasyon veya hatta ECMO gibi destek tedavisi önerilir. Yenidoğan döneminde olduğu gibi destek tedavisi önerilirken, gebelere de ağır vakalarda antiviral tedavi düşünülmelidir. Lopinavir / Ritonavir viral proteaz inhibitörüdür ve HIV (+) gebeler üzerine yapılan çalışmalarda fetal anomali ve preterm doğum riskinde herhangi bir artış saptanmamıştır. Bu nedenle gebelikte güvenli olduğu bilindiği için tercih edilen ilaç rejimi olmuştur (17). DSÖ, gebelerde klinik araştırması devam eden terapötik ajanlarını kullanmadan önce dikkatli bir risk-yarar analizi önermektedir (21). Remdesivir'in kullanımı gebelerde güvenli gibi görünmektedir ve COVID-19'daki etkinliği değerlendiren faz 3 denemeleri şu anda ABD ve

Çin'de devam etmektedir. Klorokin fosfat, geniş spektrumlu antiviral ve immünmodülatör aktiviteye sahip bir antimalaryal kinolondur. Klorokin ve metabolitleri plasentayı geçmesine rağmen, gebeliğin tüm trimesterlerinde kullanılabilir. Klorokinin yapılan farmakokinetik çalışmalarda gebelikte önemli ölçüde daha düşük plazma ilaç konsantrasyonu göstermesi nedeni ile COVID-19'da daha yüksek bir doza ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir (günde iki kez en az 500 mg). Yüksek dozun yol açabileceği hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır (17).

Virüsün yol açtığı akciğer hasarı, sekonder bakteriyel pnömoni riskini önemli ölçüde artırır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon kanıtı varsa antibiyotiklerin kullanılması uygundur (23). Genel olarak, COVID-19 pnömoni tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılması, virüsün klirensini geciktirebileceği için önerilmez. Bununla birlikte, kısa süreli (3-5 gün) metilprednizolon uygulaması, özellikle dispne ve hipoksemi şiddetli olduğunda sıkça kullanılmaktadır. Bu rejim COVID-19'lu gebeler için de önerilir, ancak etkinliği ve güvenliği ile ilgili veriler yetersizdir (21). Fetal akciğer maturitesi için steroid (betametazon) endike ise kullanılmalıdır ve COVID-19 açısından herhangi bir zarara neden olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur (23).

Doğum Şekli

Doğum şekli esas olarak obstetrik endikasyonlarla belirlenir. Sezaryen ile doğum gerektiğinde anestezi seçiminde dikkatli olunmalıdır. Çin'den COVID-19 olan toplam 18 gebe kadını içeren iki yayınlanmış raporda, ikisi hariç hepsine sezaryen ile doğum yapılmış ve yenidoğanların hiçbirine SARS-CoV-2 bulaşmamıştır. Virüsün vajinal bulaş için kanıt bulunmadığından, stabil hastalarda vajinal doğum düşünülebilir (21).

Anne Sütü

Bebekler için emzirmenin ana riski, COVID 19 olan anne ile yakın temas sonucu enfektif damlacıklar yoluyla olan bulaştır. Test edilen altı Çin vakasında anne sütünde virüs saptanmamıştır (7). Mevcut kanıtlar ışığında, emzirmenin yararları potansiyel risklerden daha ağır basması nedeni ile emzirme önerilir (23). DSÖ önerisi şüpheli, olası veya kesin tanı COVID 19 ile enfekte anne, doğum odasında ten tene temas uygulayabilir ve çocuğunu emzirebilir. Annenin genel sağlık koşulları doğrudan emzirmeyi engelliyorsa, pompa ile anne sütünü sağması desteklenmelidir. Sağılan süt pastörize edilmemelidir. Enfeksiyon önlemlerine uyararak bebeğe dokunmadan önce ellerin yıkanması ve mümkünse bebeği beslerken bir yüz maskesi takılması, annenin dokunduğu çevre yüzeylerinin düzenli olarak temizliği ve dezenfekte edilmesi önerilir. ABD Hastalık ve Kontrol Merkezi önerisine göre anne COVID 19 kesin tanı ya da tanı açısından araştırılıyorsa bebek ve anneye ayrı odalarda bakım sağlanması ilk seçenekken, hastanede beraber kalması planlanıyorsa viral enfeksiyonun bulaşmasına yönelik önlemler alınmalıdır. Bebeğin anneden en az 2 metre mesafede beşiğinde uyuması, anne ve yenidoğan arasında bir perde gibi fiziksel bir bariyerin kullanılması gibi önlemler alınabilir (15).

Emzirme sırasında COVID tedavisi alan annelerin bebekleri anne sütü ile az miktarda ilaca maruz kalır. Hidroksiklorokin (HCQ) ve klorokin COVID 19 tedavisinde kullanılabilen antimalarial ilaçlardır. Aminokinolonların korneal deposit ve pigmenter retinopati olası yan etkileri nedeni ile hidroksiklorokinin gebelik ve laktasyon üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada fetuste konjenital malformasyon riskinde artış veya diğer neonatal advers etkisi gözlenmemiştir ve aynı çalışmada HCQ tedavisi 200 mg/gün alan annelerin emzirdiği bebeklerinin 12 ay izlemi sonucu görme veya nörogelişim üzerine olumsuz bir etki gözlenmemiştir (24). Bu nedenle gebelik ve laktasyonda hidroksiklorokini COVID-19 tedavi dozunda alan annelerin bebeklerin okuler toksisite ve nörogelişim takibi gerekebilir. Erişkin COVID tedavisinde klinik deneyler bağlamında kullanılan bir ilaç olan remdesivir viral RNA polimerazı inhibe eden nükleotid analogu ön ilaçtır. Ebolavirüs, SARS CoV ve MERS CoV' a karşı etkinliği gösterilmiş olup, in vitro çalışmalarda SARS CoV2' ye de etkili olduğu saptanmıştır (25). Remdesivir'in anne sütüne geçişi hakkında hiçbir bilgi yoktur. Ancak Ebola ile enfekte olan bir anneden 36. gestasyonel haftada doğan ve postnatal 45. dakikada Ebola RT-PCR pozitif olan bir hasta postnatal 19.günde remdesivir ile tedavi edilmiştir. Kreatinin düzeyleri yakından izleme alınan bebeğin takibinde hiçbir advers etki gözlemlenmediği bildirilmiştir (26). Tocilizumab romatolojik hastalıklarda kullanılan ve IL-6 inhibitörü olup COVID 19 tedavisinde klinik deney bağlamında kullanılmaktadır (27). Emzirme döneminde tocilizumab'ın klinik kullanımı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Romatoid artrit nedeni ile, tocilizumab alan az sayıda annede ile yapılan bir çalışmada, aylık verilen tedavi sonrası annelerin sütünde, sadece küçük miktarlarda tocilizumab tespit edilirken, 6 aya kadar izlenen bebeklerde bildirilen gelişim geriliği ya da ağır enfeksiyon gözlenmezken, ancak canlı aşılarda bu dönemde uygulanmamıştır. Gebelik döneminde çok az miktarda transplasental geçiş olması ve anne sütünde oldukça düşük düzeyde saptanması nedeni ile güvenli kabul edilir ancak emzirme döneminde ilacın güvenlik profilini netleştirmek için konsantrasyon ölçümü yapılması önerilir (28). COVID-19 tedavisinde klinik deneyleri devam eden deneysel bir ilaç olan favipiravir anne sütüne ekskrete edilir. Yapılan hayvan deneylerinde teratojenik olduğu kanıtlanması nedeni ile gebelikte kontrendikedir ve doğurgan yaş kadınlarda kullanımı gerektiğinde kontrasepsiyon önerilir. Ayrıca favipiravir metabolik yolağından sorumlu enzim sisteminin (esas olarak aldehid oksidaz) immatur olması nedeniyle 1 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir (29).

SONUÇ

Yeni ortaya çıkan bilimsel kanıtlar ışığında gebe ve yenidoğan COVID-19 yönetimi giderek gelişmekte olup burada özetlenen yaklaşımlar mevcut kanıtlara dayanmaktadır. COVID-19 pandemisinde erişkin hastalara kıyasla pediatrik hastalarda bulgular daha hafif seyretse de yenidoğanların daha savunmasız olduğu göz önünde tutulmalı, yenidoğanlarda

hızla solunum sıkıntısı gelişebilmesi nedeni ile yakın izlem ve gerekli müdahalelerin yapılabilmesi için COVID-19 olan tüm yenidoğanların YDYBÜ'ne kabul edilmesi gerekmektedir. Vertikal bulaş açısından doğumdan hemen sonra gebelerden amniyon sıvısı, kordon kanı, plasental doku ve yenidoğan farengal sürüntü örneği SARS-CoV-2 RNA açısından değerlendirilmeli ve yenidoğan serolojik takibe alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chu-Xia Deng. The global battle against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Int J Biol Sci* 2020;16:1676-7.
2. Qing Cao, Yi-Ching Chen, Chyi-Liang Chen, Cheng-Hsun Chiu. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119:670-3.
3. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate with COVID 19 in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:279-80.
4. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 29:105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951. [Epub ahead of print]
5. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrom – coronavirus -2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020 Apr 2. doi: 10.3345/cep.2020.00493. [Epub ahead of print]
6. Tanu Singhal. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87:281-6.
7. Lu Qi, Shi Yuan. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol* 2020 Mar 1. doi: 10.1002/jmv.25740. [Epub ahead of print]
8. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
9. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. *Am J Perinatol*. 2020 Apr 8
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
11. Laishuan Wang, Yuan Shi, Tiantian Xiao, Jianhua Fu , Xing Feng, Dezhi Mu, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med* 2020;8:47.
12. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)* 2020 Apr 1:1-3.
13. De Luca D. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:e8.
14. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Apr 7.
15. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr* 2020 Apr 3:e13010. doi: 10.1111/mcn.13010. [Epub ahead of print]
16. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and Clinical Features of Coronavirus disease 2019 in Children. *Clin Exp Pediatr* 2020 Apr 6. doi: 10.3345/cep.2020.00535. [Epub ahead of print]
17. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Mar 23. pii: S0002-9378(20)30343-4.
18. Anderson PO. Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza. *Breastfeed Med* 2020;15:128.
19. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa225.
20. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878. [Epub ahead of print]
21. Huan Liang. Ganesh Achary. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:439-42.
22. Mullins E, Evans D, Viner R, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014. [Epub ahead of print].
23. Royal College of Obstetricians & Gynecologists (2020). Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 2: Published Thursday 26 March. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-26-covid19-pregnancy-guidance.pdf>.
24. Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, et al. Follow up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005;25:86-9
25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print]
26. Dörnemann J, Burzio C, Ronsse A, Sprecher A, De Clerck H, Van Herp M, et al. First Newborn Baby to Receive Experimental Therapies Survives Ebola Virus Disease. *J Infect Dis* 2017;215:171-4.
27. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801. [Epub ahead of print]
28. Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, Takai C, Goto M, Nakajima K, et al. Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1505-7.
29. Hayden FG, Shindo N. Influenza Virus Polymerase Inhibitors in Clinical Development. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:176-86.