



Çocuk Dergisi

Journal of Child

Nisan / April 2021

Cilt / Volume 21

Sayı / Number 1



İSTANBUL
UNIVERSITY
PRESS

DİZİNLER / INDEXING AND ABSTRACTING

EBSCO Academic Search Complete

TÜBİTAK-ULAKBİM TR Dizin

SAHİBİ / OWNER

Prof. Dr. Gülbin GÖKÇAY

İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Istanbul University, Institute of Child Health, Istanbul, Turkey

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ / RESPONSIBLE MANAGER

Prof. Dr. Alev YILMAZ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

YAZIŞMA ADRESİ / CORRESPONDENCE ADDRESS

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Turgut Özal Millet Cad., 34093, İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 414 20 00
E-mail: itfped@istanbul.edu.tr
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jchild>
<https://dergipark.org.tr/en/pub/jchild>

YAYINCI / PUBLISHER

İstanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press
İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,
34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.
Authors bear responsibility for the content of their published articles.

Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.
The publication languages of the journal are Turkish and English.

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında, yılda üç sayı olarak yayımlanan uluslararası, hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.
This is a scholarly, international, peer-reviewed and open-access journal published triannually in April, August and December.

Yayın Türü / Publication Type: Yaygın Süreli / Periodical

DERGİ YAZI KURULU / EDITORIAL MANAGEMENT

BAŞ EDITÖRLER / EDITORS-IN-CHIEF

Prof. Dr. Ayper SOMER – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – somer@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Zeynep TAMAY – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – tamay@istanbul.edu.tr

BAŞ EDITÖR YARDIMCILARI / CO-EDITORS IN CHIEF

Prof. Dr. Cevdet ÖZDEMİR – İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, Türkiye – cevdet.ozdemir@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Alev YILMAZ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – alev.yilmaz@istanbul.edu.tr

ONURSAL EDITÖR / HONORARY EDITOR

Prof. Dr. Işık YALÇIN – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, (Emekli Öğretim Üyesi), İstanbul, Türkiye

YAZI KURULU ÜYELERİ / EDITORIAL MANAGEMENT BOARD MEMBERS

Uzm. Dr. Özge KABA – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi – ozge.kaba@istanbul.edu.tr

Uzm. Dr. Ayşe Pınar GÖKSU ÇETİNKAYA – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi – aysepinargoksuçetinkaya1@gistanbul.edu.tr

Uzm. Dr. Zeynep HIZLI DEMİRKALE – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi – zeynep.hizli@istanbul.edu.tr

Uzm. Dr. Sevgi SİPAHİ ÇİMEN – SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi – sevgisipahi1983@gmail.com

DİL EDITÖRLERİ / LANGUAGE EDITORS

Elizabeth Mary EARL – İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye – elizabeth.earl@istanbul.edu.tr

Alan James NEWSON – İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye – alan.newson@istanbul.edu.tr

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Arzu BAKIRTAŞ – Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye – arzub@gazi.edu.tr

Prof. Dr. Indi BENARJEE – Royal Manchester Çocuk Hastanesi, İngiltere

Prof. Dr. Perran BORAN – Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye – perran.boran@marmara.edu.tr

Prof. Dr. Ahmet ÇELEBİ – İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye,

Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA – SBÜ, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi – feyzad@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Anibh Martin DAS – Hannover Üniversitesi, Almanya

Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, (Emekli Öğretim Üyesi), İstanbul, Türkiye – demirkolmub@gmail.com

Prof. Dr. Gülden GÖKÇAY – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – ghuner@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Özlem DURMAZ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – odsuoglu@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Ateş KARA – Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye – ateskara@hacettepe.edu.tr

Prof. Dr. Mehmet Fatih OKCU – Baylor Tıp Fakültesi, USA

Prof. Dr. Nick SPENCER – Warwick Üniversitesi, İngiltere

Prof. Dr. Mustafa SULEMANJİ – Aga Khan Üniversite Hastanesi, Kenya

Ass. Prof. Ana Manuela Fernandes TEIXEIRA FRANÇA – Porto Üniversitesi, Portekiz

Prof. Dr. Ayşegül ÜNÜVAR – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – aunuvar@istanbul.edu.tr

Prof. Ord. Pietro VAJRO – Salerno Üniversitesi, İtalya

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- 1 How Does Pre-Procedure Training Affect Adaptation and Anxiety Levels in Adolescents Undergoing Esophagogastroduodenoscopy?
Özofagogastroduodenoskopi Uygulanan Adölesanlarda İşlem Öncesi Eğitim Uyum ve Kaygı Düzeylerini Nasıl Etkiler?
Fatma Dumandağ, Selmin Köse, Güzide Doğan
- 7 Hodgkin Lenfoma Nüks ve/veya Kemoterapi Dirençli Olgularda Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Kemoterapi:
Tek Merkez Deneyimi
Hematopoietic Stem Cell Transplantation and High Dose Chemotherapy in Recurrent and/or Chemotherapy Resistant Hodgkin Lymphoma Cases: A Single Center Experience
Yöntem Yaman, Murat Elli, Kürşat Özdilli, Leyla Telhan, Nihan Bayram, Volkan Hazar, Ebru Tuğrul Sarıbeyoğlu, Şifa Şahin, Semak Anak
- 13 Çocuk Yoğun Bakımda Diyare İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom: Tek Merkez Deneyimi
Single Center Experience of Diarrhea Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Intensive Care Unit
Caner Alparslan, Mehmet Nur Talay, Aysel Taktak, Murat Kanğın
- 21 Single Center Retrospective Cohort Analysis of Children with Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract
Konjenital Böbrek ve İdrar Yolu Anomalisi Olan Çocukların Tek Merkezli Retrospektif Kohort Analizi
Duygu Övünç Hacıhamdioğlu
- 26 Yenidoğanda Pulmoner Hipertansiyon ve Galen Ven Anevrizması Birlikteliği
Coexistence of Pulmonary Hypertension and Galen Vein Aneurysm in Newborns
Muhammet Bulut, Dilek Küçük Alemdar, Kıvanç Çelikkalkan, Emine Tekin, Özge Eren, Handan Ayhan Akoğlu, Azime Bulut, İlknur Okur Akşan, Seyyit Bahaettin Öncü
- 34 Çocukluk Çağı Astımında Obezite ve İnsülin Direncinin Astım Kontrolüne Etkisi
The Effect of Obesity and Insulin Resistance on Asthma Control in Asthmatic Children
Esra Yücel, Haluk Çokuğraş, Yıldız Camcıoğlu, Necla Akçakaya
- 42 Korkulu Rüya Anafilaksi: Tek Merkez Deneyimi
Fearful Dream Anaphylaxis: One Center Experience
Pınar Yılmazbaş, Deniz Özçeker, Onur Adıgüzel, Özlem Terzi
- 48 Yedi-24 Aylık Bebeği Olan Annelerin Tamamlayıcı Beslenmeye İlişkin Bilgi ve Uygulamaları: Hastane Tabanlı Bir Araştırma
The Knowledge and Practices of Mothers with 7-24 Month-Old Babies on Complementary Feeding: A Hospital-Based Research
Beyza Uçar, Özlem Öztürk Şahin
- 56 Validity and Reliability Testing of a Quality of Life Measurement Instrument "Child Health and Illness Profile-CHIP-AE" For Adolescents Aged Between 12 and 17
"Çocuk Sağlığı ve Hastalık Profili-CHIP-AE" Yaşam Kalitesi Ölçüm Aracının 12-17 Yaş Arası Ergenler için Geçerlik ve Güvenilirliği
Nilufer Demirsoy, Ömür Saylıgil
- 68 COVID-19 Salgınında Ergenlerin Sağlığının Korunması ve Sürdürülmesi: Annelerin Perspektifinden
Health of Adolescents in the COVID-19 Outbreak: Perspectives from Mothers
Eyşan Hanzade Umaç, Ayfer Aydın
- ### DERLEME / REVIEW
- 74 Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom
Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
Yıldız Ekemen Keleş, Dilek Yılmaz Çiftdoğan
- ### OLGU SUNUMLARI / CASE REPORTS
- 83 Case Report: Celiac Disease Mimicking Cystic Fibrosis
Olgu Sunumu: Kistik Fibrosisi Taklit Eden Çölyak Hastalığı
Tuba Koçkar, Mustafa Çiftçi, Fırat Erdoğan, Tufan Kutlu, Sedat Öktem
- 86 A Case of Failure to Thrive- Investigation Beyond a Positive Sweat Test
Büyüme Gelişme Geriliği Olan Vaka- Pozitif Ter Testinin Ötesinde Bir Araştırma
Sara Maria Mosca Ferreira da Silva, Telma Barbosa, Ana Teixeira, Céu R. Mota, Teresa Costa, Liane Correia-Costa

How Does Pre-Procedure Training Affect Adaptation and Anxiety Levels in Adolescents Undergoing Esophagogastroduodenoscopy?

Özofagogastroduodenoskopi Uygulanan Adölesanlarda İşlem Öncesi Eğitim Uyum ve Kaygı Düzeylerini Nasıl Etkiler?

Fatma Dumandağ¹, Selmin Köse², Güzide Doğan³

¹Kumkapı Primary Care Clinic, Istanbul, Turkey

²Biruni University, Faculty of Health Sciences, Nursing Department, Istanbul, Turkey

³Health Science University, Haseki Training and Research Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Istanbul, Turkey

ORCID ID: F.D. 0000-0003-4195-8445; S.K. 0000-0003-4958-6228; G.D. 0000-0003-4291-7282

Citation/Atf: Dumandağ F, Köse S, Doğan G. How Does pre-procedure training affect adaptation and anxiety levels in adolescents undergoing esophagogastroduodenoscopy? Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):1-6. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.792285>

ABSTRACT

Objective: This quasi-experimental randomised control study was conducted with the aim of determining the effect of pre-procedural training on adaptation and anxiety levels of adolescents undergoing esophagogastroduodenoscopy.

Methods: The study was carried out with 60 adolescents aged 14-17 undergoing their first esophagogastroduodenoscopy between September 2018 and February 2019. The adolescents were divided into 2 groups by using a randomisation control list, which had been prepared with the microsoft excel program. Before the procedure, the group that was trained about esophagogastroduodenoscopy constituted the patient group and the untrained group was the control group. A demographic data form and the State-Trait Anxiety Inventory were completed before the procedure and a patient compliance assessment form was filled out after the procedure.

Results: The mean age of the participants was 15,40±1,14 years (min: 14; max: 17), 66,7% (n=40) were female, and 61,7% (n=37) were high school students. It was determined that 46,6% (n=28) of the adolescents had anxiety before endoscopy and this was mostly due to lack of information. The state anxiety levels of the control group were significantly higher. It was determined that the adolescents in the patient group adapted to the procedure better than the adolescents in the control group, and the state anxiety point averages of adolescents who adapted well to the procedure were lower. There was no statistically significant difference between the groups when trait anxiety levels were evaluated.

Conclusion: Training before esophagogastroduodenoscopy is effective in reducing anxiety and facilitating adolescents' compliance with the procedure.

Keywords: Education, endoscopy, anxiety, adolescent, compliance

Öz

Amaç: Bu araştırma üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılacak ergenlere işlem öncesi verilen eğitimin, işleme uyumu ve anksiyete düzeyi üzerine etkisini belirlemek amacıyla yarı deneysel randomize kontrollü olarak gerçekleştirildi.

Yöntem: Araştırma verileri, Eylül 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında ilk kez gastroskopi işlemi yapılacak, 14-17 yaş aralığında 60 ergenle gerçekleştirildi. Ergenler, microsoft excel programı ile hazırlanan bir randomizasyon kontrol listesi kullanılarak 2 gruba ayrıldı. İşlem öncesi özofagogastroduodenoskopi konusunda eğitim alan grup hasta grubunu ve eğitim verilmeyen grup ise kontrol grubunu oluşturdu. İşlemden önce 'Demografik veri formu' 'Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri' formları, işlemten sonra 'Hasta Uygunluk Değerlendirme Formu' dolduruldu.

Bulgular: Araştırmaya katılanların yaş ortalamasının 15,40±1,14 yıl olduğu (min:14; maks:17), %66,7'sinin (n=40) kadın olduğu, %61,7'sinin (n=37) lise öğrencisi olduğu saptandı. Araştırmaya katılan ergenlerin %46,6'sı (n=28) endoskopi işlemi öncesi anksiyete yaşadıkları ve anksiyete sebebinin ise en çok bilgi eksikliği nedeniyle olduğu belirlendi. Kontrol grubunun durumluk kaygı düzeyleri, hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hasta grubundaki ergenlerin kontrol grubundaki ergenlere göre işleme daha iyi uyum sağladıkları ve işleme iyi uyum sağlayan ergenlerin durumluk kaygı puan ortalamalarının daha düşük olduğu belirlendi. Sürekli kaygı düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Hastalara işlem öncesi verilen eğitim, kaygı düzeyini azaltmada ve hastaların işleme uyumunu kolaylaştırmada etkili olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Eğitim, endoskopi, anksiyete, ergen, uyum

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Fatma Dumandağ E-mail: fatma.dumandag.023@gmail.com

Submitted/Başvuru: 08.09.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 04.02.2021 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 04.01.2021 • **Accepted/Kabul:** 22.02.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

INTRODUCTION

Endoscopic examination is a method used in the diagnosis and treatment of gastrointestinal system (GIS) diseases (1, 2). One of the most important factors affecting patient compliance during endoscopic procedures is the level of anxiety experienced by the patient before the procedure. Anxiety is an emotion that makes a person feel danger, fear, and anxiety. Invasive processes such as colonoscopy and gastroscopy cause anxiety in individuals by creating psychological or physiological changes like anger, stress, increase of blood pressure, tachycardia, fear, and excitement (3-5). Decreasing anxiety is important for making the right diagnosis, providing convenience for endoscopists, facilitating easier adaptability, and preventing potential complications (6-8).

Regardless of the reason for which they come to the hospital, individuals experience stress, fear, and anxiety for many reasons such as being foreign to the environment, the medical terms used by healthcare professionals, the obligation to communicate with individuals they do not know, and the diagnosis and treatment procedures applied. This situation is also experienced by hospitalised children, not differently from adults (9-11).

Children experience stress, fear, and anxiety in situations such as illness and hospitalisation. Children's distinctive reactions to illness processes according to the childhood period create differences in treatment processes, as well (12,13). Children are more vulnerable to anxiety than adults because they are unable to meet their own healthcare needs and do not have sufficient physical and cognitive development (14). In addition, there are studies reporting that patients' anxiety levels are increased before interventional procedures (15,16).

Nurses can decrease the anxiety levels of adolescents and help the adaptation of adolescents and their families to forthcoming operations by playing an instructor role and supplying them with information.

In this study, it was aimed to evaluate the effect of pre-procedural training on the adaptation process and the anxiety levels of adolescents undergoing esophagogastroduodenoscopy.

METHODS

Study Design and Subjects

The research was conducted as a randomised controlled trial in the paediatric gastroenterology department of a training and research hospital. One hundred four patients were referred to the gastroenterology polyclinic to undergo endoscopy within the timeframe of the research period. Forty-four patients were excluded who were not in the age range of 14-17 years. Therefore, the research was performed with 60 adolescents, who included 30 patients and 30 control subjects by randomization method. The inclusion criteria for the adolescents who were evaluated were no chronic illnesses, no previous endoscopic procedures, good communication skills, and agreeing to participate in the research.

Ethical Consideration

Ethics committee approval was received from the local ethics committee for the study with decision number 2108/19-10 dated 27.08.2018. Written informed consent was obtained from both the adolescents and their parents who agreed to participate in the study. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki.

Study Tools

The research data were obtained with a Patient Identification Form, a Patient Compliance Assessment Form, and the State-Trait Anxiety Inventory.

Patient Identification Form: This form consists of 22 questions that examine the sociodemographic information and endoscopy qualifications of the adolescents, prepared by the researchers after a literature review.

Patient Compliance Assessment Form: The adaptation levels of the patients were evaluated by the endoscopist within 3 categories as good, medium, and bad by 9 criteria (difficulty of positioning, compliance with instructions, sweating-reddening, crying, pale skin, increase of heart rate, increase of respiratory rate, tachycardia, and changes in blood pressure). For each one of these criteria seen (Yes = 1), 1 point was given, and for criteria not seen (No = 0), 0 points were given. The score interval ranges between 0 and 9, with scores of 0-3 meaning "good", scores of 4-6 meaning "medium", and scores of 7-9 meaning "bad". Higher scores thus demonstrate a poor level of adaptation to the operation.

State-Trait Anxiety Inventory: The State-Trait Anxiety Inventory is a self-evaluation questionnaire developed by Spielberger et al. and validated by Öner and Le Compte (17). There are two separate scale forms consisting of a total of 40 items. Both scales have four answer options and the weight values of the options vary between 1 and 4. The State Anxiety Scale determines the fear that individuals feel about the stressful situations they are in. The Trait Anxiety Scale, on the other hand, determines the individual's tendency towards anxiety. The scales consist of 20 expressions each and the total scores obtained from each scale range from 20 to 80. Higher scores indicate a higher level of anxiety (17).

Education Program Provided to Adolescents

The adolescents forming the patient group were trained by the researcher in the patient room the day before the endoscopy procedure about what an endoscopy procedure is, for what purposes it is performed and how, how long it takes, the preparation before the procedure, and what should be taken into consideration after the procedure. Adolescents were given a guidebook reviewing the necessary literature and explaining the endoscopy procedure, which was prepared by referring to the opinions of experts. The scope validity of the patient information booklet was determined to be 91%.

Data Collection

Data were collected between September 2018 and February 2019. One day before the procedure, the Patient Identification

Form and the State-Trait Anxiety Inventory were administered to the adolescents in both the patient and control groups. Individual education was given to the adolescents in the patient group by the education nurse in this study, using the information booklet about the endoscopy procedure. On

RESULTS

Table 1 shows the distribution of sociodemographic characteristics of the adolescents included in the study (Table 1).

Table 1: Distribution and Comparison of Groups according to Socio-Demographic Characteristics (n=60).

Socio-demographic Characteristics		Patient (n=30)	Control (n=30)	t/Test	p
		n (%)	n (%)		
Age (years)	Min-Max	14-17	14-17	¹ 0.678	0.501
	Mean±SD	15.50±1.22	15.30±1.06		
Sex	Female	20 (66.7%)	20 (66.7%)	² 0.001	1.000
	Male	10 (33.3%)	10 (33.3%)		
Education level	Middle school	11 (36.7%)	12 (40%)	² 0.001	1.000
	Highschool	19 (63.3%)	18 (60%)		

the day of the endoscopy procedure, the State-Trait Anxiety Inventory was administered to the children in the patient and control groups before the procedure. Immediately after the esophagogastroduodenoscopy, the gastroenterologist (endoscopist) was asked to complete the Patient Compliance Assessment Form. The endoscopist evaluating the procedure was not provided with any information about which groups (patient vs. control) the patients were in.

Data Analysis

For the analysis of data obtained in the research, IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) was used. The suitability of the variables to normal distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test, Q-Q graphs, and histograms. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency, percentage) and the Mann-Whitney U test were used for the evaluation of quantitative data that did not show normal distribution. The Kruskal-Wallis test was used to evaluate the quantitative data between two groups. The continuity (Yates) corrected chi-square test, Fisher's full chi-square test, and Fisher's Freeman-Hamilton chi-square test were used to evaluate the qualitative data. Significance was evaluated at $p < 0.05$.

Table 2 shows the distribution of adolescents according to the factors causing anxiety related to endoscopy. Twenty-eight (46.6%) of 60 adolescents who participated in the study stated that they experienced anxiety before the endoscopy procedure (Table 2).

Table 2: Distribution and Comparison of Adolescents According to the Cause of Endoscopy Anxiety.

Causes of Anxiety (n=28)		n	(%)
Fear	Yes	11	39.29
	No	17	60.71
Lack of information	Yes	16	57.14
	No	12	42.86
Pain	Yes	3	10.71
	No	25	89.29

Table 3 shows the distribution of the mean anxiety scores according to the groups of adolescents. The state anxiety levels of the control group were significantly higher than those of the patient group ($p=0.002$). There was no statistically significant difference between the groups when trait anxiety levels were evaluated (Table 3).

Table 3: Distribution and Comparison of Anxiety Point Averages and Procedure Compliance Levels According to the Groups of Adolescents.

Scale Points		Patient	Control	Test	p
State Anxiety	Min-Max	24-51	22-57	-3.078	0.002**
	Mean±SD	35.30±7.92	43.07±10.47		
	Median (Q3-Q1)	34 (27-41.25)	46.5 (34.25-52)		
Trait Anxiety	Min-Max	26-55	24-56	-1.044	0.297
	Mean±SD	41.90±7.03	43.33±8.18		
	Median (Q3-Q1)	41 (37.75-48.25)	44 (38.75-49.25)		
Procedure compliance levels	Good	26 (86.7%)	11(36.7%)	16.637	0.000
	Moderate	4 (13.3%)	14(46.7%)		
	Bad	0 (2.5%)	5 (16.7%)		

Table 4: Distribution and Comparison of the Process Compliance Levels and Anxiety Score Means of Groups (n=60).

	State Anxiety		Test	p	
	Patient (n=30)	Control (n=30)			
	Mean±SD (Median)	Mean±SD (Median)			
Compliance of Groups	Good	34.42±7.56 (34)	43.64±12.12 (48)	2.296	0.022*
	Moderate	41.00±8.91 (40)	42.00±10.38 (45)	0.372	0.710
	Bad	-	44.80±8.35 (47)	-	-
	χ^2	1.654	0.660		
	p	0.198	0.719		

Examining the distribution and comparison of procedure/process compliance levels of adolescents according to their groups, there was a statistically significant difference between the groups in terms of procedure/process compliance levels of the adolescents ($p < 0.0001$; Table 3).

When the process compliance levels of the groups were compared with the mean anxiety scores, it was found that there were no adolescents with bad/very bad adaptation in the patient group. When the process compliance and mean anxiety scores of the groups were compared, the state anxiety levels of the control group were found to be significantly higher than those of the patient group for patients with very good/good compliance ($p = 0.022$; Table 4).

DISCUSSION

Anxiety is a state of concern that occurs in any illness or hospital situation, as is the case in every life-threatening situation (7). As with all medical interventions, children may experience intense anxiety, fear, and uneasiness due to the lack of sufficient information about the procedure and their needs for the procedure not being met before an endoscopy. This complicates the tolerance of the children by making it difficult for them to adapt to the procedure and prevents the endoscopist from working comfortably, efficiently, and effectively. Endoscopy is one of the procedures that increase anxiety, similar to other medical procedures. There are studies showing that patient information reduces anxiety levels before these procedures (14,15,18,19).

In a study by Uğraş and Alan (20) to determine the evaluation of the results of upper gastrointestinal endoscopy in children, 58.3% of the children were reported to be female. In the study by Ceyhan et al. (19) with adult endoscopy patients, it was found that 60% of the patients were female. In our study, it was found that 66.7% of the enrolled adolescents were female (Table 1). These findings can be explained by the fact that gastrointestinal system diseases are more common in women than men and therefore endoscopy is performed more frequently for female patients.

Anxiety is the state of fear or anxiety that a person experiences from time to time in certain periods of life and when faced with any danger. One of the most important practices in reducing

patient anxiety is to inform patients about the procedures to be performed (21). When the anxiety scores of the groups were compared, it was found that the adolescents in the control group had higher anxiety scores than the patient group and the difference between them was statistically significant (Table 3). Lee et al. (21) showed that the training given to patients undergoing colonoscopy by trained nurses reduced anxiety before the procedure, and Kutlutürkan et al. (22) also stated that nurses informing endoscopy patients by using educational materials reduced the state anxiety level before the procedure.

Nasiri et al. (23) and Hagiwara et al. (9) reported that informing the patients before all surgical and invasive procedures for diagnostic and therapeutic purposes relieves the patients' pain; decreases their fear, stress, and anxiety levels; and thus increases their compliance with the procedure. In the literature, there are many adult studies showing that informing the patients before the procedures to be applied reduces the anxiety levels of patients (10,15,24). Our research results are similar to the literature. According to these findings, it can be said that information is effective in reducing anxiety and can be given to adolescents in simple sentences without over-elaboration to improve adolescents' pre-procedure fears and anxiety and increase their compliance with the procedure.

The level of trait anxiety can be influenced by conditions such as personality traits and lifestyle, not only by the situation an individual is in (19). In our study, no significant difference was found between the levels of trait anxiety between the groups (Table 3). As the training given to the patient group was given for the specific procedure to be performed, it was expected that the adolescents would not have a difference in their trait anxiety levels. Other previous studies reported that pre-procedure training decreased state anxiety levels and did not make a difference in trait anxiety levels (19,23,25). Our research results are similar to those studies.

As the age of children increases, their anxiety and fears are expected to decrease. It is important that nurses take the age of the children into account while providing information before medical procedures. When the relationship between anxiety and age is examined in the literature, there are studies showing that the rate of anxiety is higher with decreasing age (26,27). In a study examining the relationship between pre-procedure anxiety levels and conscious sedation practices for patients

undergoing esophagogastroduodenoscopy, it was found that the level of anxiety decreased as age increased (28). Hsueh et al. (29) also found that the anxiety of the patients before a colonoscopy procedure was reduced by using multimedia training materials during the procedure. These results are consistent with our research data.

Pre-procedure information has been shown to increase patients' compliance with the procedure (15). Johnson et al. (30) and Peterson (31) reported that training and telephone reminders given to patients prior to a colonoscopy procedure increased colon cleansing and compliance with the procedure. Volkan et al. (11) also reported that anxiety levels decreased in children and their parents who received explanations about the procedure before endoscopy, and the dose of medication required for operational sedation also decreased. In a study performed to determine the effect of education given to patients undergoing an endoscopy procedure on their perceptions of the procedure, their compliance with the procedure, and anxiety levels, a significant relationship was reported between patient information and compliance (15). In our study, good compliance of the informed patients was observed, similar to the literature.

Limitations

Excluding patients from the research who had chronic illnesses or psychiatric diseases was one of the factors that limited this research. We only evaluated a patient population that included adolescents. With new and larger studies in which different forms are used for children under the age of 14, it would be appropriate to evaluate the anxiety levels of younger children in terms of contributions to the literature.

CONCLUSION

Providing information in an appropriate language and special training booklets for adolescents undergoing endoscopy procedures is associated with reduced pre-procedural anxiety and compliance during the procedure.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır. (28.08.2018/ No: 2108/19-10)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- F.D., S.K., G.D.; Veri Toplama- F.D.,S.K.,G.D.; Veri Analizi/Yorumlama-F.D., G.D.; Yazı Taslağı- F.D.,S.K.,G.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.K.,G.D.; Son Onay ve Sorumluluk- F.D.,S.K.,G.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee. (28.08.2018/ No: 2108/19-10)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- F.D.,S.K.,G.D.; Data Acquisition- F.D.,S.K.,G.D.; Data Analysis/Interpretation- F.D., G.D.; Drafting Manuscript- F.D.,S.K.,G.D.; Critical Revision of Manuscript- S.K.,G.D.; Final Approval and Accountability- F.D., S.K.,G.D.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

- Pontone S, Tonda M, Brighi M, Florio M, Pironi D, Pontone Does P. Anxiety or waiting time influence patients' tolerance of upper endoscopy?. *Saudi J Gastroenterol* 2015;21(2):111–115. doi: 10.4103/1319-3767.153839.
- Lauriola M, Tomai M, Palma R, La Spina G, Foglia A, Panetta C, et al. Procedural anxiety, pain catastrophizing, and procedure-related pain during EGD and Colonoscopy. *South Med J* 2020;113(1):8-15. Doi:10.14423/SMJ.000000000001058.
- Mitsonis C, Dimopoulos N, Zavrou M, Psarra V, Gíofkos C, Fiorakis C, et al. Panic Attack during Elective Gastrointestinal Endoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:162574. doi: 10.1155/2011/162574.
- Trevisani L, Zelante A, Sartori S. Colonoscopy, pain and fears: Is it an indissoluble trinomial? *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(6):227-33. doi: 10.4253/wjge.v6.i6.227.
- Hiremath P, Mohite V, Naregal P, Pawar S, Bhosale T. A study to assess the knowledge, attitude and pre-procedure anxiety level of patient undergoing upper GI endoscopy in Krishna Hospital, Karad, India. *IJIRD* 2016;5(6):243-9.
- Hydes T, Yusuf A, Pearl DS, Trebble TM. A survey of patients' attitudes to upper gastrointestinal endoscopy identifies the value of endoscopist-patient interactive factors. *Frontline Gastroenterol*. 2011;2(4):242-8. doi: 10.1136/fg.2011.004325.
- Grilo Bensusan I, Herrera Martín P, Aguado Álvarez MV. Prospective study of anxiety in patients undergoing an outpatient colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(12):765-9. doi: 10.17235/reed.2016.4104/2015.
- Lee JK, Lee YJ, Cho JH, Im JP, Park CH, Jang JY, et al. Updates on the Sedation for Gastrointestinal Endoscopy. *Clin Endosc*. 2019;52(5):451-7. doi: 10.5946/ce.2019.172.
- Hagiwara S, Nakayama Y, Tagawa M, Arai K, Ishige T, Murakoshi T, et al. Pediatric Patient and Parental Anxiety and Impressions Related to Initial Gastrointestinal Endoscopy: A Japanese Multicenter Questionnaire Study. *Scientifica (Cairo)*. 2015;2015 797564. doi:10.1155/2015/797564.
- Behrouzian F, Sadrizadeh N, Nematpour S, Seyedian SS, Nassiryan M, Zadeh AJF. The Effect of Psychological Preparation on the Level of Anxiety before Upper Gastrointestinal Endoscopy. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):VC01-VC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/24876.10270.
- Volkan B, Bayrak NA, Ucar C, Kara D, Yıldız S. Preparatory information reduces gastroscopy-related stress in children as confirmed by salivary cortisol. *Saudi J Gastroenterol* 2019;25(4):262-7. doi: 10.4103/sjg.SJG49318.

12. Chorney JM, Tan ET, Martin SR, Fortier MA, Kain ZN. Children's behavior in the postanesthesia care unit: The development of the Child Behavior Coding System-PACU (CBCS-P). *J Pediatr Psychol* 2012;37(3):338-47. doi: 10.1093 / jpepsy / jsr101.
13. Li WHC, Chung JOK, Ho KY, Kwok BMC. Play interventions to reduce anxiety and negative emotions in hospitalized children. *BMC Pediatr* 2016;16:36. doi: 10.1186/s12887-016-0570-5.
14. Liang Y, Xin W, Yang Y, Li X. Application of care bundles in bowel preparation for colonoscopy in children. *Ann Palliat Med* 2019;8(4):476-82. doi: 10.21037/apm.2019.09.01.
15. Pehlivan S, Ovayolu N, Koruk M, Pehlivan Y, Ovayolu O, Gülşen MT. Effect of providing information to the patient about upper gastrointestinal endoscopy on the patient's perception, compliance and anxiety level associated with the procedure. *Turk J Gastroenterol* 2011;22(1):10-17. doi: 10.4318/tjg.2011.0150.
16. Lee E, Shafer LA, Walker JR, Waldman C, Michaud V, Yang C, et al. Information experiences, needs, and preferences of colonoscopy patients: A pre-colonoscopy survey. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15738. doi: 10.1097/MD.00000000000015738.
17. Öner N, Le Compte A. *State-Trait Anxiety Inventory Handbook*. Istanbul: Boğaziçi University Publications; 1985.
18. Entire J, Sahota J, Hydes T, Trebble TM. An evaluation of patient attitudes to colonoscopy and the importance of endoscopist interaction and the endoscopy environment to satisfaction and value. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(3):366-73. doi: 10.3109/00365521.2012.758768.
19. Ceyhan Ö, Tekinsoy Kartın P, Taşçı S. The effect of endoscopy training on patients' anxiety level. *Pamukkale Med J* 2018;11(3):293-300.
20. Uğraş M, Alan S. Evaluation of the results of upper gastrointestinal system endoscopies for children. *F.U Med J of Health Sciences* 2012;26(1):31-4.
21. Lee YJ, Kim ES, Park KS, Cho KB, Jang BK, Chung WJ, et al. Education for ward nurses influences the quality of inpatient's bowel preparation for colonoscopy. *Medicine* 2015;94(34):1423. doi: 10.1097/MD. 0000000000001423.
22. Kutlutürkan S, Görgülü Ü, Fesci H, Karavelioğlu A. The effect of providing pre-gastrointestinal endoscopy written educational material on patients' anxiety: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2010;47(9):1066-1073. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2010.01.007.
23. Nasiri J, Khatib N, Kheiri S, Najafi M. The influence of escort during upper endoscopy and colonoscopy on patient satisfaction and anxiety. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(1):134-8. doi: 10.4103/2249-4863.184638.
24. Arbul M, Kandemir A, Çelik M, Alper E, Akpınar Z, Aslan F, et al. Impact of an information video before colonoscopy on patient satisfaction and anxiety. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 523-9. Doi: 10.4318 / tjg. 2012.0416.
25. Ertem A, Yava A, Demirkılıç U. Determination of the opinions and suggestions of the patients undergoing cardiac surgery on preoperative informed consents. *TGKDC* 2013;21(2):378-91. doi: 10.5606/ tgkdc.dergisi.2013.7388.
26. Tanaka K, Oikawa N, Terao R, Negishi Y, Fujii T, Kudo T, et al. Evaluations of psychological preparation for children undergoing endoscopy. *JPGN* 2011;52(2):227-9. doi: 10.1097 / MPG.0b013e3181f25f57.
27. Töredi E. Anxiety levels and affecting factors in children between the ages of 7-14 appealing to an oral and dental health center (Master's Thesis). B.Ü Institute of Health Sciences; 2017.
28. Aydın Sayılan A, Öztekin SD. Esophagogastroduodenoscopy before procedure of the patients to be applied conscious sedation with anxiety levels the relationship between implementation determination. In: Avcı C, Avtan L. editors. 11. National Endoscopic Laparoscopic Surgery Congress Information; 2013 Oct 2-6; Antalya: Turkey; 2013.p.29.
29. Hsueh FC, Chen CM, Güneş CA, Chou YC, Hsiao SM. A study on the effect of a health education intervention on anxiety and pain during colonoscopy procedures. *J Nurs Res* 2016;24(2):181-9. doi:10.1097/ jnr. 0000000000000112.
30. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US Multi-Society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147(4):903-24. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.002.
31. Peterson M. Improving health literacy of colonoscopy patients through reinforced teaching of bowel preparation using pre-procedure phone calls 2017; 1-25.

Hodgkin Lenfoma Nüks ve/veya Kemoterapi Dirençli Olgularda Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Kemoterapi: Tek Merkez Deneyimi

Hematopoietic Stem Cell Transplantation and High Dose Chemotherapy in Recurrent and/or Chemotherapy Resistant Hodgkin Lymphoma Cases: A Single Center Experience

Yöntem Yaman¹ , Murat Elli¹ , Kürşat Özdilli¹ , Leyla Telhan² , Nihan Bayram¹ ,
Volkan Hazar³ , Ebru Tuğrul Sarıbeyoğlu⁴ , Şifa Şahin⁵ , Semak Anak¹ 

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Medstar Antalya Hastanesi, Antalya, Türkiye

⁴Hospital Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Cottbus, Germany

⁵İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Y.Y. 0000-0002-9710-8653; M.E. 0000-0002-0476-5452; K.Ö. 0000-0002-7129-5024; L.T. 0000-0003-0037-7636; N.B. 0000-0002-9688-5223; V.H. 0000-0002-1407-2334; E.T.S. 0000-0003-3294-5394; Ş.Ş. 0000-0001-7402-8944; S.A. 0000-0001-8489-7449

Atf/Citation: Yaman Y, Elli M, Ozdilli K, Telhan L, Bayram N, Hazar V, et al. Hodgkin lenfoma nüks ve/veya kemoterapi dirençli olgularda hematopoetik kök hücre nakli ve yüksek doz kemoterapi: tek merkez deneyimi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):7-12. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.844098>

ÖZ

Giriş: Standart tedavi alan Hodgkin Lymphoma (HL) hastalarının yaklaşık %20'sinde hastalık dirençli seyredebilir veya tekrar edebilir. Tekrar eden/dirençli HL'da standart tedavi yüksek doz kemoterapi ve takip eden olog kök hücre naklidir (OKHN). Olog KHN sonrası tekrar eden hastalarda ise allojeneik kök hücre nakli (AKHN) önemli bir kurtarma tedavisi olarak görülmektedir.

Amaç: Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kemik iliği nakil ünitesinde OKHN ve AKHN yapılan hastalarda sonuçları değerlendirmek.

Yöntem: Tekrar eden/dirençli HL nedeniyle 2014 Kasım ile Temmuz 2019 tarihleri arasında merkezimizde OKHN yapılan 18 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olog KHN sonrası hastalığı tekrar eden ve AKHN yapılan hastalarda ayrıca değerlendirilmiştir.

Bulgular: Onaltı hasta halen hayattadır. Onbir hastada OKHN sonrası hastalık tekrar etmiştir. Relaps eden hastalardan 10'una AKHN yapılmıştır. Bu hastalardan üçünde tekrar görülmüş olup, sekizi nakil sonrası hayattadırlar.

Anahtar Kelimeler: Brentuksimab vedotin, kontrol noktası inhibitörü, kök hücre nakli, relaps, yüksek doz kemoterapi Hodgkin Lenfoma

ABSTRACT

Background: Nearly 20% of patients with Hodgkin Lymphoma (HL) who receive standard treatment will relapse or have a refractory disease. Standard treatment for the Relapsed/Refractory (RR) HL is salvage high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (AuSCT). Management of RR HL after AuSCT with allogeneic stem cell transplantation (ASCT) is also considered as an important salvage therapy. **Objective:** To describe the outcome in pediatric patients with RR HL who underwent AuHSCT and ASCT in Medipol University hematopoietic stem cell transplantation center.

Method: We retrospectively evaluated 18 pediatric patients with RR HL who underwent AuHSCT between November 2014 and July 2019. The evaluation of ASCT after RR HL AuSCT is also done.

Results: Sixteen patients are still alive. Eleven of them relapsed after AuHSCT. AllogeneicHSCT was performed on 10 patients who relapsed. Relapse was seen in three patients after AuHSCT. Eight of them are still alive.

Keywords: Brentuximab vedotin, check point inhibitör, high dose chemotherapy, Hodgkin Lymphoma, stem cell, relapse, transplantation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yöntem Yaman E-mail: yontemyaman@gmail.com

Başvuru/Submitted: 23.12.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 10.03.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 16.03.2021 • **Kabul/Accepted:** 03.04.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Son yıllarda Hodgkin lenfoma (HL) tedavisinde hatırı sayılır bir başarıya ulaşılmıştır. Günümüzde radyoterapi ve/veya antrasiklin, alkilleyiciler gibi ilaçların istenmeyen ikincil yan etkilerini mümkün olduğunca ortadan kaldırmaya yönelik risk gruplamaları ve risk gruplarına yönelik azaltılmış tedavileri içeren çalışmalar yapılmaktadır. Ancak halen hastalığı tekrar etmiş (özellikle ilk yıl içinde) ve tedaviye dirençli hastalar önemli bir sorundur. Bu çalışmada hastalık tekrarı ve/veya dirençli hastalık nedeniyle otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN) ve /veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastaların geriye dönük incelemesi yapıldı. Hastaların yüksek doz tedavi gereksinimleri, nüks/dirençli hastalık tedavileri, tedaviye cevapları ve sağ kalım özellikleri araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Kasım 2014 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji bilimi tarafından HL tanısıyla izlenen ve çocuk kemik iliği nakil ünitesinde relaps ve/veya refrakter hastalık nedeniyle OKHN yapılan 18 hastanın geriye dönük incelemesi yapıldı. Otolog KHN sonrası relaps eden ve AKHN yapılan 10 hastanın da geriye dönük incelemesi aynı şekilde yapıldı. Hastaların yüksek doz tedavi gereksinimleri, nüks/dirençli hastalık tedavileri, tedaviye cevapları ve sağ kalım özellikleri araştırıldı. Hastaların verileri hastanenin merkezi kayıt sisteminden ve bilim dalı arşivinden elde edildi. Araştırma öncesinde İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için Windows ortamında SPSS 17,0 programı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

SONUÇLAR

Relaps ve/veya refrakter hastalık edenyle OKHN ve /veya AKHN yapılan 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 9'u erkek; 9'u kız idi. Hastaların primer tanı yaşı ortanca 12,69 yılı (4,56-17,69 yılı).

Hastaların ilk tanı sırasında 3'ü evre II (%17), 7'si evre III (%39), ve 8'i evre IV (%44) idi. Hastaların 12'sinde (%67) B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) vardı.

Hastaların primer hastalık tedavileri için sıklıkla Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dacarbazin, siklofosamid, vincristin, procarbazine, prednizolon (ABVD-COPP) kombinasyonu kullanılmıştı. 18 hastanın 15'i primer tedavi sırasında radyoterapi almıştı.

Onsekiz hastadan 10'una (%55) dirençli hastalık, 8'ine (%45) relaps hastalık nedeniyle OKHN yapılmıştı. Otolog KHN yapılan 18 hastanın 16'sında kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre ikisinde ise kemik iliği kullanılmıştı. Nakil öncesi hazırlık rejiminde 16 hastada BCNU, etoposid, ARA-C, melfalan; 2 hastada ise bendamustin, etoposid, ARA-C, melfalan kullanıldı. Yüksek doz kemoterapi öncesinde 18 hastanın 5'inde (%28) iyi parsiyel remisyon sağlanmıştı 12 hasta 2. tam remisyon ve bir hastada da 3. tam remisyonunda iken OKHN yapıldı.

Otolog KHN sonrası yapılan değerlendirmede 1 hasta dışında hastaların tamamı tam remisyonunda idi. Otolog KHN sonrası izlemde 11 hastada (%61) ortanca 8,5 ay, ortalama $10,55 \pm 9,7$ ayda (2,2-35,5 ay) hastalık tekrarı gelişti. Otolog KHN ile ilişkili olarak ağır bir komplikasyon gelişmedi ve hiçbir hasta kaybedilmedi. Relaps saptanan hastaların relapsız hastalara göre tanı yaşı, tanı evresi, B semptomu varlığı, nakil öncesi kalıntı hastalık varlığı ve izlem süreleri arasında fark saptanmadı.

Otolog KHN sonrası nüks saptanan 5 hasta sadece brentixumab/vedotin ve bendamustin içeren relaps rejimleri, 2 hasta sadece ICE kemoterapi rejimi almıştı; 4 hasta ICE ve brentixumab/vedotin ile bendamustin içeren relaps rejimini ardışık olarak kullanmışlardı. Otolog KHN sonrası relaps gelişen 11 hastadan 5'ine tam uyumlu kardeşten (MSD), 3'üne tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) ve 2'sine de anneden haploidantik nakil yapıldı. 1 hasta kendisini hastanemize gönderen merkezin isteğiyle AKHN koluna sokulmadı. Haploidantik nakil sonrası remisyona giren fakat engraftman gelişmeyen hastaya aynı donörden ikinci bir nakil daha yapıldı.

Allojenik nakil yapılan 2 hastaya busulfan ve fludarabin ile myeloablatif rejim verildi. 2 hastaya fludarabin, siklofosamid, 2 hastaya busulfan fludarabin ve 4 hastaya fludara melfalan olmak üzere 8 hastaya yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejim (RIC) verildi. Allojenik KHN yapılan hastaların nakledilen CD34+ hücre sayıları, nötrofil ve trombosit engraftman günleri ve izlem süreleri tabloda verilmiştir (Tablo 1).

Otolog KHN sonrası tam remisyon sağlanmayan bir hasta AKHN'den 6 ay sonra progresif hastalık nedeniyle kaybedildi. Allojenik KHN sonrası tam remisyonunda olan bir hasta ise nakil sonrası aplazi girdi ve ikinci nakillede aplaziden çıkamayan hasta 6 ayda kaybedildi. Her iki hastada tanı anında Evre IVB idi. Bir hastada AKHN sonrası 1. yılda nüks gelişti. 12 kür Brentixumab/vedotin ve bendamustin ardından nivolumab ile 6 yıl 4 aydır remisyonundadır. Bir diğer hastada allojenik nakil sonrası 8. ayda gelişen nüks sonrası Brentixumab/vedotin ve

Tablo 1: Allojenik kemik iliği nakli yapılan hastaların nakledilen CD34+ hücre sayıları, nötrofil ve trombosit engraftman günleri ve izlem süreleri.

	En küçük	En büyük	Ortanca	Ortalama
CD34+ cell/kg x10 ⁶	1,7	20,9	5,41	6,77
Nötrofil engraftmanı-gün	9	31	12	13
Trombosit engraftmanı-gün	11	45	17	23
İzlem süresi-ay	6,1	76,1	61,7	53,6

bendamustin ardından nivolumab ile 3 yıl 2 aydır remisyonda izlenmektedir. Allojeneik KHN yapılan diğer 6 hasta ise nakil sonrası 2 yıl ile 5 yıl arasında takip sürelerine sahiptirler ve remisyonadırlar.

Allojenik KHN yapılan hastalar için genel bir değerlendirme yapılırsa relapsız sağ kalım %60 iken uzun dönem sağkalım %80'dir.

TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma yüksek başarıyla tedavi edilebilir çocukluk çağı kanserlerden biridir; kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) ile tedaviden sonra uzun süreli sağkalım oranları %90'ı aşmaktadır. Son otuz yılda, tedavi ilişkili komplikasyonların ve ikincil kanserlerin azaltılması amacıyla RT'nin azaltılması veya tedaviden kaldırılması ve kemoterapinin azaltılması yoluyla yanıt bazlı tedaviye uyumun ve toksisitenin yönetimi amaçlanmıştır. Kombine (RT+KT) yaklaşımlarıyla %90'a yaklaşan olaysız sağkalım (EFS) oranları ile yüksek yanıt oranları sağlanmasına rağmen, çocukluk çağı HL'de hayatta kalanlarda radyasyona bağlı ikincil kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve tiroid fonksiyon bozukları riski yaşam boyu artmış olarak saptanır (1-6).

Klasik HL hastalarının pek çoğunda birinci basamak tedavi ile kür sağlanır. Ancak risk gruplarına göre düzenlenmiş tedavilere ve kemoradyoterapi kombinasyonlarındaki ilerlemelere rağmen hastaların önemli bir kısmı (özellikle ileri klasik HL (cHL) hastaları) nüks edebilir veya birincil tedaviye direnç gösterebilir (7,8). Primer dirençli hastalığı olan hastalar (yani tedavinin sonunda remisyon elde edilmeyenler) ve primer tedaviden 1 yıldan daha kısa sürede tekrarlayan hastalar daha kötü bir prognoza sahiptir (9). Kurtarma tedavisine iyi yanıt veren hastalarda yüksek doz kombinasyon kemoterapisini takiben OKHN uzun dönemde iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir ve nükseden cHL hastalarının yaklaşık %50'sinde kür sağlandığı bildirilmiştir (10). Bizim olgu serimizde OKHN yapılan 18 hastanın 11'inde (%61) nakilden ortanca 10,5 ay (2,2-35,5 ay) relaps hastalık geliştiği görüldü. 18 hastanın 10'u dirençli hastalık ve 4'ü erken relaps olgularıdır. Otolog KHN sonrası relaps saptanan olguların hepsi erken relaps ve/veya dirençli hastalıktır. Bu durum merkezimize başka merkezlerden referans edilen hastaların ileri evre olmasından kaynaklanıyordu.

Kurtarma kemoterapisine cevap vermeyen (kemoterapi dirençli) nükseden HL hastalarının sonuçları çok daha kötüdür. Bu grup hastalar için günümüzde antikör-ilaç konjugatları veya immünoterapi gibi yeni yaklaşımlar umut vericidir (11). Allojenik KHN, 'greft versus lenfoma etkisi' yoluyla uzun dönem hastalık kontrolü sağlayabilir. Son yıllara kadar uygun donörlerin olmaması ve peri-transplant döneminde akut morbidite ve mortalite nedeniyle uygulanma sınırlıydı (12). Allojenik KHN, nüks /refrakter HL'de küratif olabilir, ancak HLA-haploidentik AKHN gibi alternatif donör kaynaklarında bile nüks oranlarının %40'a ulaşan oranlarda yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Bizim olgu serimizde allojenik nakil yapılan 10 hastadan sadece ikisinde nüks hastalık gelişti, bu hastalar da BV/bendamustin ve nivolumab ile remisyonunda izlenmektedir.

Daha düşük dozlarda kemo-radyoterapi içeren miyeloablative olmayan veya RIC rejimleri ile AKHN sonrası mortalite ve morbidite azaltıldığı gibi, lenfomayla savaşta greftin immünolojik özelliklerine güvenilmektedir (14,15). Avrupa grubu tarafından yapılan bir retrospektif bir çalışmada miyeloablative gruba kıyasla, RIC rejim alan hastalarda AKHN ile tedavi edilen hastalarda hem relapsız mortalite hem de genel sağ kalım daha iyi bulunmuştur (16). Nakil sonrası siklofosamid kullanan modern immünosüpresif rejimler, haploidentik AKHN yapılan hastalarda Graft-host hastalığı (GVHH) sıklığını etkili bir şekilde azaltmıştır. Relaps /refrakter HL'li 90 hasta için RIC AKHN'nin çok merkezli bir retrospektif incelemesinde, HLA uyumlu akraba (n=38), akraba dışı (n=24) veya HLA-haploidentik ilişkili (n=28) donörlerin sonuçlarını karşılaştırılan bir çalışmada iki yıllık OS, PFS sırasıyla %53, %23 (HLA uygun akraba), %58, %29 (HLA uygun akraba dışı) ve %58, %51 (haploidentik) idi. Haploidentik nakil yapılan alıcılarda nüks riski diğer iki gruba göre daha düşüktü saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda akut ve kronik GVHH sıklığının artmadığı bildirilmiştir (17).

Platin bazlı ve ifosfamid içeren kemoterapiler, relaps yada primer refrakter hastalar için standart rejimlerdir. İfosfamid, karboplatin, etoposid içeren (ICE) rejimler ile DHAP (deksametazon, sitarabin, sisplatin), IGeV (ifosfamid, gempitabin, vinorelbin) ve GDP (gempitabin, deksametazon, sisplatin) rejimleri en yaygın kullanılan kombinasyonlardır. Tüm bu rejimler, genel yanıt oranları (ORR) %70 ila %90 arasında değişmektedir, ancak tam yanıt (CR) oranları daha düşük ve %20 ila %75 arasında çok daha değişkendir (18-24). Bizim olgu serimizde relaps/refrakter hastalık nedeniyle 18 hastadan 8'sine; otolog KHN sonrası nüks saptanan 11 hastadan 6'sına ICE rejimi verilmiştir.

Brentuksimab vedotinin kurtarma tedavisi için ilk tercih, tekli tedavi seçeneği olarak bildiren çalışmalarda: hastaların bir kısmı kısa bir BV tedavisi ile PET-negatif duruma ulaşabilir ve miyelotoksik kemoterapiden kaçınılabilir olarak bildirilmiştir. CR ulaşılamayan hastalarda konvansiyonel kemoterapi seçenekleri ile başarı sağlanabileceği, uzun dönem sonuçlarında sadece BV ile CR elde eden hastalar ile ileri kemoterapiden sonra CR elde eden hastalar arasında önemli bir fark olmadığı da belirtilmiştir. Otolog KHN mobilizasyonunu bozmadan, ilk kurtarma tedavisi için BV etkili ve güvenli bir ajan olarak bulunmuştur (25-27). Brentuksimab vedotin hem tek ajan olarak hem de standart kemoterapiyle birlikte uygulandığında (BV+ ICE, DHAP ve ESHAP) BV'nin PBSC mobilizasyonunu değiştirmeden veya önemli toksisiteye yol açmadan önemli oranda tam cevap sağladığı, kemoterapi ile kombine edilmesinin olumlu olduğu gösterilmiştir (28-30). Bendamustin-brentuksimab vedotin ile çoklu tedavi R/R HL'si olan hastalarda etkin klinik aktiviteye sahiptir. Ve varsa BV'ye karşı direncin üstesinden gelmeye yardımcı olabilir. Hem BV hem de bendamustin ayakta tedavi olarak uygulanabilir, belirgin hematolojik yan etki ve toksisite göstermezler. İki ajanın bir OKHN öncesi ortamda tek bir ajan ile sağlanan remisyon oran ve hızlarını artırmak amacıyla sinerjistik bir etki oluşturabileceği belirtilmektedir (31-32). Bizim olgu serimizde otolog nakil öncesi 18 hastadan 2 sine BV, 5'ine BV+bendamustin tedavileri verilmiştir. Otolog KHN sonrası nüks saptanan olguların 9'una BV+bendamustin kemoterapi rejimleri ile kombine olarak

verilmiştir; hastaların hiçbirinde ağır bir toksisite gelişmemiştir. Kaybedilen 2 hasta da kemorezistan hastalardı. Son yıllarda yüksek risk grubu hastalarda (12 aydan erken relaps, kemoterapi direnci, ekstralatenfatik organ tutulumu gibi) OKHN sonrası BV ile konsolidasyon tedavisi ile hematolojik toksisiteye yol açmadan daha yüksek hastaliksız sağ kalım sağlanabileceği bildirilmiştir (33-35). Allojenik KHN, OKHN sonrası nüks saptanan veya veya yeterli cevap vermeyen HL hastaları için bir tedavi opsiyonu olarak düşünülmelidir. Ototolog KHN'de olduğu gibi, transplantasyon anındaki hastalık durumu veya diğer bir deyişle kemosenitivitesi, relaps sıklığı ve sağkalım oranları açısından önemlidir. Miyeloablative kemoterapi rejimleri ile nakil ilişkili mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir. Düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri (RIC) ile relaps dışı mortalitede önemli bir azalma sağlamıştır. Kronik GVHD gelişmesi, azalmış nüks insidansı ve sonuç olarak daha iyi hastaliksız sağ kalım ile sonuçlanmıştır. Düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri ile benzer sonuçlar veren çalışmalar giderek artmaktadır (36-39).

Nakil sonrası siklofosamid (PT-Cy) kullanımının ile haploidentik KHN hastalarında GVHD insidansını azalttığı, greft reddini önleyebildiği ve graft versus-lenfoma etkisini azaltmadığı için relaps refrakter HL hastalarında standart bir prosedür olarak kabul edilmektedir. Bu işlem düşük relaps dışı mortalite oranları (%4-20) ve atmış 3 yıllık genel sağkalım oranları (%63), ve düşük nüks oranları (%21 ila %31 arasında) ile gelecekte daha çok başvurulacak bir yöntemdir (40-42). Olgu serimizde OKHN sonrası relaps gelişen hastalarda 5'ine tam uyumlu kardeşten, 3'üne tam uyumlu akraba dışı vericiden ve 2'sine de haploidentik nakil yapıldı.

Sonuç olarak AKHN ve özellikle haploidentik nakiller, kolay donör temini, yönetilebilir GVHD, yüksek graft versus lenfoma, düşük toksisite riski olması nedeni ile nüks ve dirençli HL olguları için önemli bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca brentixumab vedotin ve bendamustin AKHN yapılabilmesi için önemli bir köprü tedavi seçeneğidir.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı bu çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 10840098-604.01.01-E.12622).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Y.Y., M.E., K.Ö., L.T., N.B., V.H., E.T.S.; Veri Toplama- Ş.Ş., S.A.; Veri Analizi/Yorumlama- Y.Y., M.E., L.T., V.H.; Yazı Taslağı- E.T.S., Ş.Ş., S.A.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.Y., M.E., K.Ö., L.T., N.B., V.H., E.T.S., Ş.Ş., S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Medipol University Ethics Committee (No: 10840098-604.01.01-E.12622).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Y.Y., M.E., K.Ö., L.T., N.B., V.H., E.T.S.; Data Acquisition- Ş.Ş., S.A.; Data Analysis/ Interpretation- Y.Y., M.E., L.T., V.H.; Drafting Manuscript- E.T.S., Ş.Ş., S.A.; Final Approval and Accountability- Y.Y., M.E., K.Ö., L.T., N.B., V.H., E.T.S., Ş.Ş., S.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Körholz CM, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos EM, Dieckmann, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2015;33(27):2975-85.
2. Schellong G, Bramswig J, Ludwig R, Gerein V, Jobke A, Jürgens H, et al. Combined treatment strategy in over 200 children with Hodgkin's disease: Graduated chemotherapy, involved field irradiation with low dosage and selective splenectomy—A report of the cooperative therapy study DAL-HD-82 [in German]. Klin Pädiatr 1986;98:137-46.
3. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, Brecher M, Ternberg J, Behm FG, et al. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1991;9:1591-8.
4. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, O'Brien RT, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: Results of the Children's Cancer Group phase III trial. J Clin Oncol 1998;16:897-906.
5. Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FG, Dörfel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90 The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease study group. J Clin Oncol 1999;17:3736-44.
6. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007;25:332-7.
7. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. N Engl J Med 2011;365(3):203-12.
8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2016;374:2419-29.
9. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, O'Reilly SE, Phillips GL, Reece D, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. Blood 1991;77(10):2292-98.
10. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-Term Results of Autologous Stem Cell Transplantation for Primary Refractory or Relapsed Hodgkin's Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12(10):1065-72.

11. Satish Shanbhag and Richard Ambinder. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018;68(2):116–32.
12. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Pettengell, et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 2008;41(9):765–70.
13. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1279–87.
14. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A, et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 2008; 41(9):765–70.
15. Porter DL, Stadtmauer EA, Lazarus HM. 'GVHD': graft-versus-host disease or graft-versus-Hodgkin's disease? An old acronym with new meaning. *Bone marrow transplant* 2003;31(9):739–46.
16. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Booagerts MA, Caballeros D, et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(3):455–62.
17. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1279–87.
18. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz VAD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97:616–23.
19. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Circhner HH, et al. Time intensified dexamethasone-cisplatin-cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:1628–35.
20. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and nontoxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003;14:1762–67.
21. Proctor SJ, Jackson GH, Lennard A, Angus B, Wood K, Lucreft HL, et al. Strategic approach to the management of Hodgkin's disease incorporating salvage therapy with highdose ifosfamide, etoposide and epirubicin: a Northern Region Lymphoma Group study (UK). *Ann Oncol* 2003;14:47–50.
22. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18:1071-9.
23. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematological* 2007;92:35–41.
24. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, Mattheos MV, Vasquez L, Caballero MD, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:1745–53.
25. Moskowitz AJ, Herrera AF, Beawen AW. Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Keeping Pace With Novel Agents and New Options for Salvage Therapy. *ASCO educational book* 2019;39:476-85.
26. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2136–40.
27. Alessandro Broccoli and Pier Luigi Zinzani. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;84:93–104.
28. Cassaday RD, Fromm J, Cowan AJ, Libby EN, Philip M, Behnia S, et al. Safety and activity of brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for relapsed/refractory (Rel/Ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): initial results of a phase I/II study. *Blood* 2016;128:1834.
29. Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez AP, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL, et al. Brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) is a highly effective combination for inducing remission in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma patients prior to autologous stem cell transplant: a trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood* 2016;128:1109.
30. Hagenbeek A, Zijlstra JM, Lugtenburg P, Lugtenburg P, Van Imhof G, Nijland M, et al. Transplant BRaVE: combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a hase 1 dose-escalation study. *Haematologica* 2016;101:44.
31. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalacet M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, singlearm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:257–66.
32. LaCasce AS, Bociek G, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;132:40–8.
33. Brice P, Bastion Y, Divine M, Nedellec G, Ferrant A, Gabarre J, et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer* 1996;78:1293–9.
34. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2015;16:625–33.
35. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1853–62.
36. Gajevski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996;14: 572–8.

37. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the lymphoma working party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:455–62.
38. Robinson, SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009;94:230–8.
39. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GELTAMO) and the Lymphoma Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310–7.
40. Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:190-4.
41. Castagna L, Bramanti S, Devillier R, Sarina B, Crocchiolo R, Furst S, et al. Haploidentical transplantation with post-infusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:683-8.
42. Abdalla A, Hammad M, Hafez H, Zaghoul MS, Taha H, El-Hennawy G, et al. Outcome predictors of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: Single-center experience in a lower- middle-income country. *Pediatr Transplant* 2019;23:e13531

Çocuk Yoğun Bakımda Diyare İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom: Tek Merkez Deneyimi

Single Center Experience of Diarrhea Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Intensive Care Unit

Caner Alparslan¹ , Mehmet Nur Talay² , Aysel Taktak³ , Murat Kanğın² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

ORCID ID: C.A. 0000-0002-7046-8907; M.N.T. 0000-0002-7361-3823; A.T. 0000-0001-7724-9160; M.K. 0000-0003-0042-0569

Atf/Citation: Alparslan C, Talay MN, Taktak A, Kanğın M. Çocuk Yoğun bakımda diyare ilişkili hemolitik üremik sendrom: Tek merkez deneyimi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):13-20. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.860634>

ÖZ

Amaç: Hemolitik üremik sendrom, akut böbrek hasarı, hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterizedir. Çocuklarda en sık diyare ilişkili HÜS (D+HÜS) olarak görülmektedir. Bu çalışmada amaç D+HÜS klinik parametrelerinin ve hastalığın sonlanımı açısından öngördürücülerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmaya Mart 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında çocuk yoğun bakımda D+HÜS tanısı alan 15 hasta dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, başvuru yaşamsal bulguları, laboratuvar parametreleri (hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücresi, trombosit, kreatinin, üre, ürik asit, laktat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, amilaz, albümin, C3 ve C4), plazma tedavisi, plazma değişimi, böbrek yerine koyma tedavisi (BYKT) uygulandıysa tipi ve süresi, kan ürünü ihtiyacı olup olmadığı incelendi. Ayrıca olgularda böbrek dışında organ tutulumu varlığı, eculizumab tedavisi kullanımı ve izlemde son durumları kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışma grubunun 9'u (%60) erkek olup, yaş ortalaması ortalama 18 ay olarak hesaplandı. Tüm çalışma grubunun %60'ında BYKT ihtiyacı olup, periton diyalizinin [5 (%33,3)] en sık tercih edilen yöntem olduğu görüldü. Beş olguda (%33,3) böbrek dışı organ tutulumu izlendi. Taburculuk sonrası izlem süresince (ort:9,59±6,03 ay), 9 (%60)'unun normale döndüğü, 3 (%20)'ünün proteinüri, 1 (%6,6)'inde kronik böbrek hastalığı, 1 (%6,6)'inde son dönem böbrek yetmezliği ve 1 (%6,6)'inde de nörolojik sekel kaldığı görüldü. Hastane yatış ve oligoanüri süresinin sekel gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü [Hastane yatış süre: OR:1,28 (%95 CI:0,77–0,98) (p=0,04), Oligoanüri süre: OR:1,46 (%95 CI:0,94–1) (p=0,04)].

Sonuç: Bu çalışmada hastane yatış ve oligoanüri süresinin sekel gelişimi üzerine anlamlı etkisi gösterildi. Bu hastalığın daha iyi tanınarak yönetiminin geliştirilmesi ile bu kötü sonuçların azaltılabilmesi için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, hemolitik üremik sendrom, diyare, yoğun bakım

ABSTRACT

Objective: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterised by acute kidney injury, hemolytic anemia and thrombocytopenia. In children, it is mostly related with diarrhea (D+). In this paper, we aimed to determine clinical parameters and prognostic factors in D+HUS.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted with D+HUS 15 pediatric patients in a pediatric intensive care unit between March 2019 and August 2020. Patients demographics, initial vital signs, laboratory parameters (hemoglobine, hematocrit, white blood cell, platellets, creatinine, urea, uric acid, lactat dehydrogenase, aspartat aminotransferase, alanine aminotransferase, amilase, albumine, C3 and C4), plasma therapy, plasma exchange, RRT type and duration, and the need for blood products were evaluated. Therefore, extra-renal involvement, eculizumab treatment and last follow-up were recorded.

Results: The study group consisted of 9 males (60%) and the median age was calculated as 18 months. In 60% of the patients, RRT was implemented. Peritoneal dialysis (in 5) was the most preferred dialysis method. Five patients (33%) had extra-renal involvement. Nine patients (60%) had completely recovered, therefore proteinuria, chronic kidney disease, end-stage kidney disease and neurologic sequel developed in 3 (20%), 1 (6.6%), 1 (6.6%) and 1 (6.6%), respectively. Hospitalization and oligoanuria duration had a significant impact on sequel development [Hospitalization duration: OR:1.28 (%95 CI:0.77–0.98) (p=0.04), Oligoanuria duration: OR:1.46 (%95 CI:0.94–1) (p=0.04)].

Conclusion: In this study, we showed that hospitalization and oligoanuria duration had a significant impact on sequel development. We believe that there is a need for more clinical studies to delineate more precise mechanisms of the disease and eliminate worse outcomes of D+HUS.

Keywords: Child, hemolytic uremic syndrome, diarrhea, intensive care unit

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Caner Alparslan E-mail: caneralparslan@gmail.com

Başvuru/Submitted: 08.09.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 04.01.2021 • **Kabul/Accepted:** 22.02.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Çocukluk çağında akut böbrek hasarının önemli nedenlerinden birisi olan hemolitik üremik sendrom (HÜS), akut böbrek hasarı, immünojenik olmayan hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterizedir (1,2). Trombotik mikroanjyopatik hastalıklar içerisinde yer almakta olan bu nadir fakat ciddi sendrom çocuklarda en sık diyare ilişkili HÜS (D+HÜS) olarak görülmektedir (2,3). Hastaların büyük çoğunluğunun 5 yaş altında görüldüğü ve görülme oranlarının ülkeler arasında farklılıklar içerdiği bildirilmektedir (3-6). Beş yaş altı D+HÜS sıklığında en yüksek oran Latin Amerika ülkesi olan Arjantin'den bildirilmiş olup (17/100.000 nüfus), bu sıklık Avrupa'da 0.6–0.8/100.000 nüfus, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 1,9–2,9/100.000 nüfus olarak ifade edilmektedir (3).

Diyare ilişkili hemolitik üremik sendrom, vakaların %90'ını teşkil etmekte olup, bunların büyük kısmından şiga toksin üreten *E.coli* O157:H7 suşu sorumludur (3-9). 2010 yılından sonra diğer suşlar da (O26:H11, O145:H28, O103:H2, O111:H8, O104:H4) artan sıklıklarda bildirilmektedir (3,4,9). Şiga toksin üreten *E.coli* kaynaklı enteritlerin sonrasında %10-15 oranında HÜS gelişmektedir (3,4,7,9-11). Hemolitik üremik sendrom sıklıkla enterit sonrasında 7–14 gün içerisinde gelişmektedir. Olguların %60–70 kadarında kanlı ishal görülmektedir (12). Bu hastalarda HÜS gelişmesi için risk faktörleri, 5 yaşın altında olmak, kusma, 3 günden uzun süren diyare, kanlı dışkılama ve beyaz kan hücre sayısının 13.000/ml'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (1,3,6,9,12). Hastalığa özgü bir tedavisi bulunmayan D+HÜS tablosunda hastalar destek tedavileri ile izlenmektedir (2,3,6). Ancak hastaların 2/3'ünde böbrek yerine koyma tedavisi (BYKT) ihtiyacı gelişmektedir (4,10). Ayrıca %20 oranda böbrek dışı organ tutulumları da görülebilmektedir. Bu tutulumlar nörolojik (ensefalopati, nöbet, koma, hemiparezi, kortikal körlük), gastrointestinal sistem (barsak nekrozu, perforasyon, striktür ve pankreatit), kardiyak (iskemi ve artan kardiyak enzim düzeyi, kardiyak yetmezlik), endokrinolojik (diyabet mellitus) ve kas-iskelet sistemi (rabdomiyoliz) şeklinde meydana gelebilmektedir (4). Hastaların %70'i tam olarak iyileşmekte olup yaklaşık %30 hasta böbrek ve nörolojik sekel başta olmak üzere kalıcı hasar ile iyileşmektedirler. Akut dönemde mortalite %1–5 oranında bildirilmektedir (4-7,13,14).

Bu yazımızda Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Birimimizde izlediğimiz D+HÜS hastaları ile ilgili deneyimimizi ve hastalığın klinik gidişi hakkındaki klinik verileri paylaşmayı ve klinik öngördürücüleri saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Geriyeye dönük olarak yapılan bu çalışmaya Mart 2019–Ağustos 2020 tarihleri arasında çocuk yoğun bakımda D+HÜS tanısı alan 15 çocuk hasta dahil edildi. Hemolitik üremik sendrom tanısı, öyküsünde ishal olan çocuklarda, akut böbrek hasarı ile birlikte periferik kan yaymasında %5'in üzerinde parçalanmış eritrosit görülmesi, hemoglobin düşüklüğü ve başka nedenler ile açıklanamayan trombositopeni ($<150 \times 10^3/\text{mm}^3$) saptanması durumunda konuldu. Başlangıç koagülasyon parametreleri normal

olan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş (ay), cins, vücut ağırlığı (kg), başvuru öncesi geçen süre (gün), başvuru öncesindeki yakınmaları (ishal, kanlı ishal, kusma, antibiyotik kullanımı) kayıt edildi. Olguların başvuru anındaki hidrasyon durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri, laboratuvar parametreleri [hemoglobin (g/dl), hematokrit (%), beyaz kan hücresi (/L), trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$), kreatinin (mg/dl), üre (mg/dl), ürik asit (mg/dl), laktat dehidrogenaz (mg/dl), aspartat aminotransferaz (U/L), alanin aminotransferaz (U/L), amilaz (U/L), albümin (g/dl), C3 (g/L) ve C4 (g/L)], plazma tedavisi, plazma değişimi, BYKT uygulandıysa tipi ve süresi, kan ürünü ihtiyacı olup olmadığı incelendi. Hipertansiyon, sistolik veya diyastolik kan basıncı ölçümünün yaş, cins ve boya göre ≥ 95 .p olması olarak tanımlandı (15). Olguların glomerüler filtrasyon hızları Schwartz yöntemi kullanılarak hesaplandı (16). Ayrıca olgularda böbrek dışında başka organ tutulumu varlığı, eculizumab tedavisi kullanımı ve izlemde son durumları kayıt altına alındı. Hastalardan alınan gaita örnekleri T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü laboratuvarına gönderilerek gaita kültürü, şigatoksine PCR ve şiga toksin ELISA testleri çalışıldı. Otoimmün hastalıkların ve trombotik trombositopenik purpuranın dışlanabilmesi için olguların tümünde direk coombs ve ADAMTS13 testleri çalışıldı. Direk coombs testinin negatif olması ve ADAMTS13 seviyesinin >10 olması durumunda olgular çalışmaya dahil edildi.

Eculizumab tedavisi uygulanan olgularda tedavi öncesinde *S.pneumoniae*, *H.influenza* ve *N.meningitidis* aşılıları tamamlanarak 2 hafta süresince antibiyotik profilaksisi uygulandı.

Klinik gidiş için kötü öngörü faktörleri; 1. 4 haftadan uzun hafta oligüri, 2. On beş günden uzun süren akut diyaliz ihtiyacı, 3. Nörolojik semptom varlığı, 4. Plazma tedavisi uygulanması, 5. Beyaz kan hücresi sayısı yüksekliği ($>20.000/\text{mm}^3$) olarak belirlendi (3,6).

İstatistiksel analizde kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%), sayısal veriler ise aritmetik ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve ortanca şeklinde ifade edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesi Pearson ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma sahip sayısal verilerden oluşan bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Student-t, normal dağılıma sahip olmayan bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Lojistik regresyon analizinde odds oranı (OR) %95 güven sınırları (%95 CI) içinde hesaplandı. Verilerin analizi için IBM SPSS v24 (New York, ABD) programı kullanılarak, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alındı.

BULGULAR

Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 1'de verildi. Çalışma grubu 9 (%60) erkek, 6 (%40) kızdan oluşmakta olup, yaş ortalaması ortanca 18 ay olarak hesaplandı. Ortalama vücut ağırlığı $13,64\pm 5,29$ olarak bulundu. On bir (%73,3) olguda kan basıncı yüksekliği mevcut idi. Olguların başvuru öncesinde belirttikleri ortalama semptom süreleri $4,53\pm 1,5$ gün olarak hesaplandı.

Tablo 1: Çalışma grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri.

Cins n(%)	
Erkek	9 (60)
Kadın	6 (40)
Yaş (ay) (ortanca) (25.-75. çeyrek)	18,00 (13 – 34)
Vücut ağırlığı (kg) (ort±STD)(min. – maks.)	13,64±5,29 (9,5 – 26,0)
Kan basıncı (mmHg)	
Sistol (ort±STD)(min. – maks.)	98,26±15,44 (76 – 128)
Diyastol (ort±STD)(min. – maks.)	56,93±10,38 (45 – 82)
Hipertansiyon (+) n(%)	11 (73,3)
Semptom süre (gün) (ort±STD)(min. – maks.)	4,53±1,50 (3-7)
Antibiyotik kullanımı + n(%)	15 (100)
Kanlı ishal n(%)	
Var	8 (53,33)
Yok	7 (46,66)
Hidrasyon durumu n(%)	
Normal	7 (46,66)
Azalmış	2 (13,33)
Artmış	6 (40)
Laboratuvar	(ort±STD)(min. – maks.)
Hemoglobin (g/dl)	8,18±1,81 (5,60 - 12,40)
Hemoglobin (g/dl) (min.)	5,50±0,89 (4,00 - 7,60)
Hemotokrit (%)	24,78±5,15 (15,80 - 36,50)
Hemotokrit (%) (min.)	16,37±2,87 (11,70 - 23,50)
BKH (/mm ³)	16.380±6.257,16 (6.700 - 32.930)
BKH (maks.) (/mm ³)	22.831±9.155,87 (9.460 - 41.280)
Trombosit (/mm ³)	64.000±36.722,90 (26.000 - 155.000)
Trombosit (/mm ³) (min.)	43.533±25.626,06 (7.000 - 98.000)
Üre (mg/dl)	149,65±94,19 (66,00 - 411,50)
Üre (mg/dl) (maks.)	184,64±94,45 (66,00 - 424,00)
Kreatinin (mg/dl)	3,12±2,53 (1,11 - 10,86)
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	21,0±13,49 (6,18 - 62,43)
Kreatinin (mg/dl) (maks.)	4,29±2,74 (1,11 - 11,20)
GFH (ml/dk/1,73 m ²) (min.)	15,88±13,85 (5,99 - 62,43)
Ürik asit (mg/dl)	11,10±3,14 (7,66 - 18,83)
Ürik asit (mg/dl) (maks.)	12,39±3,22 (7,70 - 19,40)
LDH (mg/dl)	2.049,46±697,42 (975 - 3.885)
LDH (mg/dl) (maks.)	2.491,06±1.196,04 (975 - 5.443)
AST (U/L)	106,64±70,30 (34,30 - 286,30)
ALT (U/L)	60,56±37,43 (20,40 - 72,00)
Amilaz (U/L)	45,53±28,59 (14,00 - 98,00)
Albümin (g/dl)	3,06±0,57 (1,90 - 3,80)
C3 (g/L)	0,80±0,22 (0,42 - 1,18)
C4 (g/L)	0,15±0,06 (0,04 - 0,28)

Std.: Standart; Min: Minimum; Maks: Maksimum; BKH: Beyaz kan hücresi; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı; LDH: Laktat dehidrogenaz; AST; ALT.

Sekiz (%57,14) olguda kanlı ishal öyküsü olduğu görüldü. Başvuru anında yapılan hidrasyon durumu değerlendirmesinde 7 (%46,66) olgunun hidrasyonun normal olduğu saptandı. Tanı öncesinde olguların tümünde antibiyotik tedavisi kullanım öyküsü mevcuttu.

Olguların laboratuvar parametreleri Tablo 1’de sunuldu. Bir olguda başvuru hemoglobin değeri 12,4 g/dl olup, alınan kontrol tetkikinde 5,7 g/dl’ye düştüğü görüldü. Benzer şekilde aynı olgunun başvurusunda trombosit sayısı 155.000/mm³ olan olgunun kontrol tetkikinde bu sayının 58.000/mm³e düştüğü saptandı. Başvuru anında bakılan beyaz kan hücresi ortalama 16.380±6.257,16/mm³ olarak hesaplandı. Tüm olguların direk coombs testi negatif ve serum ADAMTS13 seviyeleri normal sınırlar içerisinde sonuçlandı. Gaita örneklerinden altısında (%40) şiga toksin üreten *E.coli* gösterildi [5 EHEC (O157:H7), 1 EAEC (O104:H4)].

İdrar çıkışı değerlendirildiğinde, 10 (%66,7) olguda anüri saptanırken, sadece bir (%6,7) olguda normal idrar çıkışı normal sınırlarda seyretti. Diğer 4 (%26,8) olgu ise oligürik olarak değerlendirildi. Oligoanuri süresi ortalama 72 saat (25.-75. çeyrek: 0–190) olarak hesaplandı. Tüm çalışma grubunun %60’ında BYKT ihtiyacı olup, periton diyalizi (PD) [5 (%33,3) olgu] en sık tercih edilen BYKT yöntemi olduğu görüldü. İki (%13,3) hastada PD ile yeterli diyaliz yapılamaması sonucu hemodiyaliz tedavisine geçildi. Nörolojik tutulumları da olan 2 (%13,3) hasta invajinasyon nedeni ile abdominal cerrahi işlem gerekliliği sonrasında hemodiyafiltrasyon tedavisine geçilerek diyalize devam edildi. Böbrek yerine koyma tedavisi süresi ortalama 15,11±9,11 (ortalama: 11) gün olarak hesaplandı. Nörolojik tutulumu olan 2 (%13,3) hastaya 3 seans plazma değişimi uygulanması sonrasında eculizumab tedavisi uygun dozda verildi (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen olguların beşinde (%33,3) böbrek dışı organ tutulumu izlendi. İki (%13,3) olguda nörolojik tutulum mevcut olup, her ikisinde de semptom olarak bilinç değişikliği ve nöbet aktivitesi görüldü. İzlemlerinde her iki olguda mekanik ventilatör ihtiyacı gelişti. Olguların kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerinde intrakraniyal yaygın sinyal artışı ve difüzyon kısıtlılığı görüldü. Bu olguların birinde nörolojik tutulumu ek olarak kardiyak tutulum olarak distritmi ve kardiyak enzim yüksekliği, gastrointestinal tutulum olarak invajinasyon, göz tutulumu olarak retinal kanlanmada bozukluk ve görme kaybı ve pulmoner hemoraji görüldü. İkinci olguda ise nörolojik tutulumu ilave olarak invajinasyonun da eşlik ettiği saptandı. Ek olarak bir hastada HÜS’ün gastrointestinal sistem tutulumu ile ilişkilendirilen ve kan transfüzyonu gerektiren GİS kanaması görüldü. İki (%13,3) olguda ise izlemde gerileyen transaminaz enzim düzeyi yükseklikleri gözlemlendi (Tablo 2).

Olgularda hastalık başlangıcında kötü öngörü faktörleri bulunması ile son durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Fakat kötü öngörü faktörü olan 7 olgunun üçünde (%42,85) sekel geliştiği, bu oranın kötü öngörü faktörü olmayan gruba (%37,5) göre daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm parametrelerden hastane yatış ve oligoanüri süresinin sekel gelişimi üzerine istatistiksel

Tablo 2: Hastaların klinik ve tedavi özellikleri.

Oligüri (n) (%)	
Var	14 (93,3)
Yok	1 (6,7)
Anüri (n) (%)	
Var	10 (66,7)
Yok	5 (33,3)
Oligo-anüri süre (saat) (ortalama) (25.-75. çeyrek)	72 (0 – 190)
Ek organ tutulumu n (%)	5 (33,3)
BYKT (n) (%)	
Var	9 (60)
Yok	6 (40)
BYKT tipi (n) (%)	
PD	5 (33,3)
PD/HD	2 (13,3)
PD/HDF	2 (13,3)
BYKT süre (gün) (ort±STD)(min – maks)	15,11±9,11 (6 – 32)
Plazma değişimi (n) (%)	
Var	2 (13,3)
Yok	13 (86,7)
Plazma infüzyonu (n) (%)	
Var	5 (33,3)
Yok	10 (66,7)
Ecilizumab (n) (%)	
Var	2 (13,3)
Yok	13 (86,7)
Kötü öngörü faktörü (n) (%)*	
Var	7 (%46,7)
Yok	8 (%53,3)
Yatış süresi (gün) (ortalama)(25.-75. çeyrek)	12,00 (7 – 32)

PD: Periton diyalizi; HD: Hemodiyaliz; HDF: Hemodiyafiltrasyon; ort: Ortalama; STD: Standart deviasyon; min: Minimum; maks: Maksimum; * $p>0,05$.

olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü [Hastane yatış süresi: OR: 1,28 (%95 CI: 0,77–0,98) ($p=0,04$), Oligoanüri süresi: OR: 1,46 (%95 CI: 0,94–1) ($p=0,04$)].

Olguların BYKT ihtiyacına göre yapılan değerlendirme Tablo 3’te verildi. Böbrek yerine koyma tedavisi yapılan olgularda kanlı ishal varlığı anlamlı olarak daha fazla olarak görüldü ($p=0,02$). Ayrıca laboratuvar parametreleri içerisinde pik üre ve pik kreatinin değerlerinin BYKT ihtiyacı olmayan olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak bir biçimde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,03$, $p=0,03$). Böbrek dışı organ tutulumu olan olguların sadece diyaliz tedavisi uygulanan olgular olduğu gözlemlendi ($p=0,02$). Ayrıca böbrek yerine koyma tedavisi uygulanan olguların hastane yatış sürelerinin belirgin olarak daha uzun olduğu saptandı ($p=0,007$).

Tablo 3: Böbrek yerine koyma tedavisi (BYKT) alan ve almayan grupların özellikleri.

	BYKT (+) n:9 (%60)	BYKT (-) n:6 (%40)	p
Cins n (%)			
Erkek	6 (39,6)	3 (19,8)	
Kadın	3 (19,8)	3 (19,8)	>0,05
Yaş (ay) (ortanca) (25.-75. çeyrek)	16 (13,5 – 56,5)	19,5 (10,75 – 55)	>0,05
Vücut ağırlığı (kg) (ort±STD)(min. – maks.)	13,74±5,8 (9,5 – 26)	13,5±4,9 (9,5 – 23)	>0,05
Semptom süre (gün) (ort±STD)(min. – maks.)	5±1,58 (3 – 7)	3,83±1,16 (3 – 6)	>0,05
Kanlı ishal + n (%)	7 (46,6)	1 (6,6)	0,02
Hidrasyon durumu n(%)			
Normal	3 (19,8)	4 (26,4)	
Anormal	6 (39,6)	2 (13,2)	>0,05
Yatış süre (gün) (ort±STD)(min. – maks.)	24,67±12,39 (9 – 39)	7,33±3,07 (4 – 12)	0,007
Laboratuvar (ort±STD)(min. – maks.)			
Hemoglobin (g/dl)	8,26±2,06 (5,6 – 12,4)	8,05±1,54 (6,6 – 10,9)	>0,05
Hemoglobin (g/dl) (min.)	5,6±0,93 (4 – 7,6)	5,36±0,89 (4,3 – 6,4)	>0,05
Hemotokrit (%)	25,32±5,89 (15,8 – 36,5)	23,98±4,19 (19,5 – 31,1)	>0,05
Hemotokrit (%) (min.)	16,77±3,07 (11,7 – 23,5)	15,76±2,7 (12,5 – 18,5)	>0,05
BKH (x10 ³ U/L)	17,99±6,8 (11,71 – 32,93)	13,95±4,86 (6,7 – 19,78)	>0,05
BKH (maks.) (x10 ³ U/L)	26,48±9,31 (14,36 – 41,28)	17,34±5,97(9,46 – 23,76)	>0,05
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	61,11±40,19 (26 – 155)	68,33±33,96 (34 – 120)	>0,05
Trombosit (x10 ³ /mm ³) (min.)	38,44±13,47 (19-59)	51,11±37,83 (7 – 98)	>0,05
Üre (mg/dl)	170,35±112,23 (76,1 – 411,5)	118,6±52,55 (66 – 195,7)	>0,05
Üre (mg/dl) (maks.)	222,554±100,3 (76,2 – 424)	127,83±49,15 (66- 195,7)	0,03
Kreatinin (mg/dl)	3,71±3,09 (1,41 – 10,86)	2,24±1,04 (1,11 – 4,07)	>0,05
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	18,05±8,93 (6,18 – 29,82)	25,42±18,52 (11,08 – 62,43)	>0,05
Kreatinin (mg/dl) (maks.)	5,45±2,82 (2,44 – 11,2)	2,55±1,53 (1,11 – 5,44)	0,03
GFH (ml/dk/1,73 m ²) (min.)	10,29±4,03 (5,99 – 17,55)	24,26±19,27 (8,29 – 62,43)	0,01
Ürik asit (mg/dl)	11,59±3,81 (7,66 – 18,83)	10,36±1,82 (7,7 – 12,45)	>0,05
Ürik asit (mg/dl) (maks.)	13,4±3,52 (8,55 – 19,4)	10,89±2,14 (7,7 – 13,3)	>0,05
LDH (mg/dl)	2134,44±676,77 (1633 – 3885)	1922±772,38 (975 – 3298)	>0,05
LDH (mg/dl) (maks.)	2829,66±2353,84 (1633 – 5443)	1983,16±746,27 (975 – 3298)	>0,05
AST (U/L)	120,77±86,53 (34,3 – 286,3)	85,43±30,97 (46 – 138)	>0,05
ALT (U/L)	72,67±41,46 (23 – 172)	42,4±22,66 (20,4 – 85)	>0,05
Amilaz (U/L)	46,88±29,54 (14 – 98)	43,5±29,74 (15 – 95)	>0,05
Albümin (g/dl)	3,05±0,61 (1,9 – 3,8)	3,06±0,57 (2,4 – 3,8)	>0,05
C3 (g/L)	0,83±0,26 (0,42 – 1,18)	0,77±0,16 (0,62 – 1,01)	>0,05
C4 (g/L)	0,14±0,06 (0,04 – 0,23)	0,17±0,07 (0,08 – 0,28)	>0,05
ERT n (%)	5 (33)	2 (13,2)	>0,05
Ek organ tutulumu + n (%)	5 (33)	0 (0)	0,02
Sekel + n (%)	5 (33)	1 (6,6)	>0,05

Std.: Standart; Min: Minimum; Maks: Maksimum; BKH: Beyaz kan hücresi; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı; LDH: Laktat dehidrogenaz; AST:Aspartat aminotransferaz; ALT:Alanin aminotransferaz; ERT: Eritrosit transfüzyonu.

Çalışma grubunun son durumu Tablo 4'te verildi. Ortalama izlem süresi 9,59±6,03 ay olarak hesaplandı. Bu süreç içerisinde 9 (%60) olgunun tamamen normale döndüğü, 3 (%20) olguda proteinüri, 1 (%6.6) olguda kronik böbrek hastalığı, 1 (%6.6) olguda son dönem böbrek yetmezliği (kronik PD programında) ve 1 (%6.6) olguda da nörolojik sekel kaldığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 4: Olguların son durumları.

Ortalama izlem süre (ay) (ort±STD) (min – maks)	9,59±6,03 (0,63-18,80)
Son Kontrol (n) (%)	
Normal	9 (60)
Proteinüri	3 (20)
Kronik böbrek hastalığı	1 (6,7)
Son dönem böbrek yetmezliği (PD)	1 (6,7)
Nörolojik sekel	1 (6,7)
Kreatinin (mg/dl) (ortanca) (25. – 75. çeyrek)	0,47 (0,41 – 0,61)
GFH (ml/dk/1,73 m²) (ort±STD) (min – maks)	91,85±41,73 (11,90 – 203,82)

PD: Periton diyalizi; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı,

TARTIŞMA

Çocukluk çağında az görülen fakat sonuçları itibari ile önemli bir hastalık olan D+HÜS konusunda yaptığımız bu geriye dönük çalışmada olguların %40 gibi önemli bir kısmında sekel ile iyileşme olduğunu gözlemledik. Ayrıca olguların hastanede kalış ve oligoanüri süreleri ile, sekel gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık. Ek olarak BYKT ihtiyacı olan hastalarda daha yüksek oranda böbrek dışı organ tutulumu olduğunu saptadık. Bu durumun hastane yatış süresinin uzaması üzerinde de anlamlı etkisi olduğu kanısındayız. Klasik bilgi ile uyumlu olarak D+HÜS tanısı alan olguların böbrek fonksiyonları ve idrar çıkışlarının yakından izlenmesi gerektiğini, hastane yatış sürelerinin ve BYKT ihtiyacının hastalığın gidişatı hakkında önemli bilgiler verdiğini düşünmekteyiz.

Yukarıda da belirtildiği üzere D+HÜS çocukluk çağında sıklıkla 5 yaş altında görülmektedir (2,11,17-20). Ülkemizde 2011 yılında görülen HÜS salgını sonrasında Ekinci ve arkadaşları (21) tarafından gerçekleştirilen çok merkezli çalışmada yaş ortalaması salgın bölgesinde 7,3 yıl ve salgın bölgesi dışında 6,7 yıl olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışma grubumuzun ortanca yaşı literatür ile uyumlu olup 18 ay olarak hesaplandı (Tablo 1). Diyare ilişkili HÜS için cinsler arasında bir fark tanımlanmamıştır (2-8,11,15-19). Çalışmamızda 9 (%60) erkek hasta olup cinsler arasında anlamlı fark görülmedi. Yine benzer şekilde olguların başvurusundan önceki semptom süreleri literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi (2,7,18,20) (Tablo 1). Diyare ilişkili HÜS'de kanlı ishal sıklığı %32,6-75 olarak bildirilmektedir (1,11,18,21). Tablo 1'de görüldüğü üzere 8 (%53,3) hastada kanlı ishal olduğu görüldü.

Antibiyotik kullanımı ve HÜS gelişmesi arasında olduğu düşünülen kolaylaştırıcı etki net olarak ortaya konulamamış olup konu

hakkında çeşitli görüşler mevcuttur (3-5,9,12,22). Güncel olarak 2011 Almanya HÜS salgınında makrolid antibiyotik kullanımının hastalık aktivitesi üzerine etkisi olmadığı, uzun süreli *E.coli* taşıyıcılığını azalttığı ve nöbet sıklığını azalttığı gösterilmiştir (5,23,24). Hastalarımızın tamamında ishal nedeni ile ilk başvurdukları merkezde antibiyotik başlandığı görüldü (Tablo 1).

Çalışma grubunun başvuru anında ki ortalama beyaz kan hücresi sayısı 16.380±6.257,16/mm³ (6.700-32.930) olarak bulundu. Bu ortalamanın daha öncesinde literatürde HÜS oluşumunu açısından risk faktörleri arasında tanımlanan beyaz kan hücresi sayısı yüksekliği ile uyumlu olduğu görüldü (1,3,6,9,12). Ardisino ve arkadaşlarının (2) D+HÜS hastalarının başvuru anındaki hidrasyon durumlarının değerlendirilmesi ve sonrasında erken sıvı tedavisinin etkinliği üzerine yaptıkları çalışmada, erken sıvı tedavisinin kısa dönemde santral sinir sistemi tutulumu, diyaliz ihtiyacı, hastane yatış süresi ve ölüm oranında ve ayrıca uzun dönemde sekel kalımı üzerine azaltıcı yönde önemli katkısının olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda 13 (%86,66) hastada hidrasyon durumunun normal veya artmış olduğu görüldü. Fakat yapılan analizlerde kısa ve uzun dönemde hastalığın seyri üzerine anlamlı bir etkisi bulunamadı.

Diyare ilişkili HÜS'lü olgularda etkenin saptanması için yapılan gaita incelemelerinde başarı oranları çok değişkenlik göstermektedir (1,8,18,20,21,25). Bu durum olgularında tanı öncesinde antibiyotik tedavisi kullanmaları ve lojistik nedenler ile gaita örneğinin hızlıca uygun laboratuvara yönlendirilememesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Hastalarımızın tamamında gaita analizi gönderilmiş olmasına rağmen sadece 6 (%40) örnekte şiga toksin üreten *E.coli* gösterilebildi [5 EHEC (O157:H7), 1 EAEC (O104:H4)]. Bizde de benzer şekilde olan bu durumu tüm hastalarımızın başvuru öncesinde antibiyotik tedavisi kullanmış olmaları ve merkez laboratuvara olan uzaklığımız ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Diyare ilişkili HÜS klinik izleminde %90'lara varan oranlarda oligoanüri bildirilmektedir (7,11,18,20,21,26,27). Oligoanüri süreleri Ekinci ve arkadaşları tarafından 10,43 gün, Micheletti ve arkadaşları tarafından ise %77 olguda beş günden fazla olarak bildirilmiştir (7,21). Bizim çalışmamızda olguların %93,3'ünde oligüri, %66,7'sinde ise anüri izlendi. Ortanca oligoanüri süresi 72 saat (25.-75. çeyrek: 0–190) olarak hesaplandı. Çalışma grubunda başlangıçta oligoanüri sık olarak görülmekle birlikte ortanca 72 saat gibi bir sürede normal idrar çıkışı gözlenmesi, uygun hidrasyon tedavisinin önemini vurgulamaktadır (Tablo 2). Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın %60'ında BYKT ihtiyacı gözlemlendi (7,11,18,20,21,26,27). Diyare ilişkili HÜS hastalarında ortalama BYKT tedavisi süreleri 10–18,5 gün aralığında olduğu bildirilmektedir (1,7,8,17,18,21). Bizim çalışmamızda da ortalama BYKT süresi literatür ile uyumlu olup, 15,11±9,11 gün olarak hesaplandı. Ciddi nörolojik tutulumu ve/veya ciddi hastalık seyri göstermekte olan olgular için özellikle eculizimab tedavisine ulaşana kadar plazma tedavisinin kendisi veya plazma değiştirici tedaviler önerilse de, bu tedavilerin D+HÜS'de hastalık ilişkili sekel gelişiminde önemli bir etkisinin olmadığı düşünülen yaygınlar da mevcuttur (3-6,12,23,28). Plazma değişimi tedavisi uygulanması sonrasında tedavilerine eculizimab

ile devam ettiğimiz ciddi nörolojik tutulumu olan 2 olgudan birisinde nörolojik sekel kalmıştır (Tablo 2,4).

Şişa toksinin endotel hücrelerine direk hasarına ek olarak D+HÜS fizyopatolojisinde kompleman sisteminde de aracılık ettiği bilinmektedir. Bu nedenle kompleman C5 monoklonal antikoru olan eculizumabın tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir (3,5,6,29,30). Lapeyraque ve arkadaşlarının nörolojik tutulumu olan bir hastada eculizumab tedavisini erken dönemde başarı ile uygulamasının ardından D+HÜS olgularında bu ajanın kullanımı artmıştır (31). Fakat yapılan çalışmalarda sonuçlar birbiri ile çelişmektedir (18,23,25,28,32). Fadi ve arkadaşları ve Bagga ve arkadaşları bu tedavinin ciddi nörolojik tutulumu olan ve/veya ciddi hastalık seyri gösteren hastalarda kullanılmasını önermektedirler (12,29). Bizim çalışma grubumuzda 2 nörolojik tutulumu olan olguya ilk 7 gün içerisinde eculizumab tedavisi uygulandı (Tablo 2). Bu olgulardan ilkinde nörolojik tutulumda belirgin gerileme gözlemlenirken diğer organ tutulumlarının ortadan kalktığı görüldü. Diğer olguda ise nörolojik ve diğer organ tutulumlarının tamamen gerilediği gözlemlendi. Biz de eculizumab tedavisinin nörolojik ve/veya ciddi hastalığı olan hastalarda erken dönemde kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Klinik gidiş için kötü öngörü kriterleri olarak; 1. 4 haftadan uzun süren oligüri, 2. Onbeş günden uzun süren akut diyaliz ihtiyacı, 3. Nörolojik semptom varlığı, 4. Plazma tedavisi uygulanması, 5. Beyaz kan hücresi yüksekliği ($>20.000/mm^3$) tanımlanmıştır (3,6). Çalışma grubumuzun %46,7'si bu faktörlerden en az birini bulundurmasına rağmen, bu faktörlerin hastalığın akut ve uzun dönem sonlanımı üzerine etkisi gösterilemedi. Buna rağmen oligoanüri varlığı ve hastane yatış süresi ile sekel gelişimi arasında ilişki olduğu görüldü [Hastane yatış süre: OR: 1,28 (%95 CI: 0,77–0,98) ($p=0,04$), Oligoanüri süre: OR: 1,46 (%95 CI: 0,94–1) ($p=0,04$)]. Böbrek yerine koyma tedavisi alan olguların almayan olgulara göre hastane daha uzun süre kaldıkları gösterilerek ($p=0,007$) (Tablo 3), BYKT'nin hastane yatış süresini uzatarak dolaylı yoldan beklendiği gibi sekel gelişimi açısından risk faktörü olduğu düşünüldü. Ağbaşı ve arkadaşları (18) BYKT alan ve almayan hastalar arasında böbrek dışı organ tutulumu açısından fark gösterememişlerdir. Çalışmamızda ise böbrek dışı organ tutulumu olan hastaların tamamı BYKT alan hastalardan oluşmaktadır ($p=0,02$) (Tablo 3). Bu durum yukarıda tanımlanan kötü öngörü kriterleri içerisinde BYKT'ne ihtiyaç duyan hastalarda önemli bir yer tuttuğunu vurgulamaktadır.

Hastaların %70'i tam olarak iyileşmekte olup yaklaşık %30 hasta ise böbrek ve nörolojik sekel başta olmak üzere kalıcı hasar ile iyileşmektedirler. Çalışma grubumuzda da benzer olarak %60 oranında tam iyileşme olduğu, 3 (%20) olguda proteinüri, 1 (%6,6) olguda kronik böbrek hastalığı, 1 (%6,6) olguda son dönem böbrek yetmezliği (kronik PD programı) ve 1 (%6,6) olguda da nörolojik sekel kaldığı gözlemlendi. Akut dönemde mortalite %1–5 oranında bildirilmekte olup çalışmamızda hasta kaybı görülmedi (4-7,13,14,18,21).

Dişare ilişkili HÜS ve atipik HÜS benzer klinik ile baş vurabilmektedir. McCoy ve arkadaşları (10) 10 yaşında bir olguda şişla ilişkili HÜS ve kompleman bozukluğu göstermişlerdir. Sonrasında literatüre bu şekilde klinik başlangıç olabileceği yönünde yeni bilgiler eklenmiştir

(3,29,33). Bizde çalışma grubumuzda nörolojik tutulumu da olan iki ciddi klinik gidişli olgumuzda kompleman sistemi anormalliği açısından genetik tetkikleri yollanarak sonuçları beklenmekteyiz.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en belirginleri çalışmanın geriye dönük, tek merkezli ve görece küçük çalışma grubu ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Ayrıca hastaların son durumları ortalama 10 aylık izlem süresini kapsamaktadır. Bu sebepler ile çocuklarda D+HÜS hakkında genel çıkarımlar yapmanın doğru olmayacağını, ileriye dönük, çok merkezli ve uzun süreli gözlem içeren çalışmaların yapılmasının büyük önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, D+HÜS çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen önemli oranda morbidite ve mortalite sebebi olması nedeni ile önem arz etmektedir. Bu hastalığın daha iyi tanınarak yönetiminin geliştirilmesi ile bu kötü sonuçların azaltılabileceği için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 23.12.2020, no: 2020/14-61).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- C.A., M.K.; Veri Toplama- M.N.T., A.T.; Veri Analizi/Yorumlama- C.A.; Yazı Taslağı- C.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.K., M.N.T., A.T.; Son Onay ve Sorumluluk- C.A., M.N.T., A.T., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Health Sciences University Tepecik Education And Research Hospital Ethics Committee (Date: 23.12.2020, No: 2020/14-61).

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study-C.A., M.K.; Data Acquisition- M.N.T., A.T.; Data Analysis/Interpretation-C.A.; Drafting Manuscript- C.A.; Critical Revision of Manuscript- M.K., M.N.T., A.T.; Final Approval and Accountability- C.A., M.N.T., A.T., M.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Sparta G, Schmid H, Bianchetti MG, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. Eur J Pediatr 2010;169(5):591-598. doi:10.1007/s00431-009-1079-9.
- Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, Consonni D, Paglialonga F, et al. Early volume expansion and outcomes of hemolytic uremic syndrome. Pediatrics 2016;137(1). doi:10.1542/peds.2015-2153.
- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017;390(10095):681-696. doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4.

4. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 2018;103(3):285-291. doi:10.1136/archdischild-2016-311377.
5. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(1):235-246. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.011.
6. Keir LS. Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(3):525-539. doi:10.1016/j.hoc.2015.01.007.
7. Micheletti MV, Lavoratti G, Materassi M, Pela I. Hemolytic uremic syndrome: epidemiological and clinical features of a pediatric population in Tuscany. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(5):399-404. doi:10.1159/000320385.
8. Balgradean M, Croitoru A, Leibovitz E. An outbreak of hemolytic uremic syndrome in southern Romania during 2015-2016: Epidemiologic, clinical, laboratory, microbiologic, therapeutic and outcome characteristics. *Pediatr Neonatol* 2019;60(1):87-94. doi:10.1016/j.pedneo.2018.04.011.
9. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2008;23(10):1749-1760. doi:10.1007/s00467-008-0935-6.
10. McCoy N, Weaver DJ. Hemolytic uremic syndrome with simultaneous Shiga toxin producing *Escherichia coli* and complement abnormalities. *BMC Pediatr* 2014;14:278. doi:10.1186/1471-2431-14-278.
11. Falup-Pecurariu O, Lixandru RI, Cojocaru E, Csutak K, Monescu V, Muhsen K, et al. Shiga toxin producing *Escherichia coli*-associated diarrhea and hemolytic uremic syndrome in young children in Romania. *Gut Pathog* 2019;11:46. doi:10.1186/s13099-019-0327-4.
12. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, Thergaonkar R, Vasudevan A, Sharma J, et al. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr Nephrol* 2019;34(8):1465-1482. doi:10.1007/s00467-019-04233-7.
13. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003;290(10):1360-1370. doi:10.1001/jama.290.10.1360.
14. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28(11):2097-2105. doi:10.1007/s00467-012-2383-6.
15. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140(3):e20171904. doi:10.1542/peds.2018-1739.
16. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629-637. doi:10.1681/ASN.2008030287.
17. Al-Eisa A, Al-Hajeri M. Hemolytic uremic syndrome in Kuwaiti Arab children. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1093-1098. doi:10.1007/s004670100036.
18. Ağbaş A, Göknaç N, Akıncı N, Yıldırım ZY, Taşdemir M, Benzer M, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome in Istanbul in 2015: outcome and experience with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2371-2381. doi:10.1007/s00467-018-4033-0.
19. Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):161-164. doi:10.1007/s00467-011-2067-7.
20. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde ML, Gutierrez MGPY, Carlopio PM, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(10):1791-1798. doi:10.1007/s00467-018-3991-6.
21. Ekinci Z, Candan C, Alpaly H, Canpolat N, Akyüz SG, Gündüz Z, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr* 2013;55(3):246-252.
22. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62(10):1251-1258. doi:10.1093/cid/ciw099.
23. Menne J, Nitschke M, Stinglele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4565. doi:10.1136/bmj.e4565.
24. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 2012;307(10):1046-1052. doi:10.1001/jama.2012.264.
25. Şahin S, Özdoğan EB, Kaya G, Özgün N, Cansu A, Kalyoncu M, et al. Neurological involvement in pediatric hemolytic uremic syndrome: A symptom-oriented analysis. *Neuropediatrics* 2017;48(5):363-370. doi:10.1055/s-0037-1603643.
26. Zhao S-A, Ning B-T, Mao J-H. Clinical characteristics of children with hemolytic uremic syndrome in Hangzhou, China. *World J Pediatr* 2017;13(2):183-185. doi:10.1007/s12519-017-0021-x.
27. Dotis J, Violaki A, Kotsiou M. Hemolytic uremic syndrome in a pediatric intensive care unit: a 5-year experience. *Turk J Pediatr* 2011;53(2):237-240.
28. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3807-3815. doi:10.1093/ndt/gfs394.
29. Fakhouri F, Loirat C. Anticomplement treatment in atypical and typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2018;55(3):150-158. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.04.009.
30. Brady TM, Pruetter C, Loeffler LF, Weidemann D, Strouse JJ, Gavriilaki E, et al. Typical HUS: Evidence of acute phase complement activation from a daycare outbreak. *J Clin Exp Nephrol* 2016;1(2). doi:10.21767/2472-5056.100011.
31. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011;364(26):2561-2563. doi:10.1056/NEJMc1100859.
32. Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000. doi:10.1097/MD.0000000000001000.
33. Caillaud C, Zaloszczyk A, Licht C, Pichault V, Frémeaux-Bacchi V, Fischbach M. CFH gene mutation in a case of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):157-161. doi:10.1007/s00467-015-3207-2.

Single Center Retrospective Cohort Analysis of Children with Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract

Konjenital Böbrek ve İdrar Yolu Anomalisi Olan Çocukların Tek Merkezli Retrospektif Kohort Analizi

Duygu Övünç Hacıhamdioğlu^{1,2} 

¹Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Head of Department of Child Health and Diseases, Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey

²Süleymaniye Gynecology & Pediatrics Training And Research Hospital, Istanbul, Turkey

ORCID ID: D.Ö.H. 0000-0002-9592-3769

Citation/Atf: Hacıhamdioğlu DO. Single center retrospective cohort analysis of children with congenital anomaly of kidney and urinary tract. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):21-25. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.782119>

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to determine the course of the clinical and biochemical profile of children with congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT).

Material and Method: The files of the patients who were followed up with the diagnosis of CAKUT in the Pediatric Nephrology Clinic between February 2016 and September 2017 in the Süleymaniye Maternity and Pediatrics Hospital were analyzed retrospectively.

Results: Sixty five of 117 patients followed up for CAKUT were included in the study. In this study, we found that of the patients, 29.2% were diagnosed antenatally, 27.7% had comorbid disease, and 32.2% had family kidney disease history. Comparing with postnatal diagnosis, the patients who had prenatal diagnosis had lower eGFR after follow up ($p=0.048$). There is a statistically significant relationship between consanguineous marriage and comorbidity ($p=0.047$, $\chi^2=3.94$).

Conclusion: It would be better to follow up the patients with consanguinity, family kidney disease and comorbidity closely even though they have compensatory hypertrophy.

Keywords: Congenital anomalies, kidney, urinary tract

INTRODUCTION

Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) are embryonic disorders that refer to a diverse group of structural malformations in the kidneys, ureters, bladder, and urethra. The prevalence is estimated at 4–60 per 10,000 births, depending on the study consulted (1). Data from national renal registries in Turkey show that CAKUT are the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) in children, accounting for 45.33% of renal transplantations (RRT) in children (2). A better

ÖZ

Amaç: Çalışmada konjenital böbrek ve idrar yolu anomalisi olan çocukların retrospektif epidemiyolojik, demografik ve klinik özelliklerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde Şubat 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji Kliniği'nde konjenital böbrek ve idrar yolu anomalisi tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Konjenital böbrek ve idrar yolu anomalisi nedeniyle takip edilen 117 hastadan 65'i çalışmaya dahil edildi. Bu kohortta prenatal tanı %29,2 (19), ek hastalık %27,7 (18), ailede böbrek hastalığı %32,2 (21), kompensatuvar hipertrofi %53,8 (35) ve %9,2 (6) hipertansiyon saptanmıştır.

Sonuç: Akrabalık, aile böbrek hastalığı ve komorbiditesi olan hastaların kompensatuvar hipertrofisi olsa bile daha yakın takibi daha iyi olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Konjenital anomali, üriner yol

understanding of how the disease progresses could help the clinical application of in-patient and family counselling and symptom management. The objective of the study was to determine the course of the clinical and biochemical profile of children with CAKUT.

METHODS

The files of patients who were followed-up with after a diagnosis of CAKUT in the Pediatric Nephrology Clinic between February 2016 and September 2017 in the

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Duygu Övünç Hacıhamdioğlu E-mail: duyguovunc@yahoo.com.tr

Submitted/Başvuru: 18.08.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 05.11.2020 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 04.02.2021 •

Accepted/Kabul: 26.02.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Süleymaniye Maternity and Pediatrics Hospital were analyzed retrospectively. The Local Ethics Committee approved the study (number: 04.08.2017/1056). The information from clinical records included prenatal, natal, and postnatal history; malformation subtypes, additional anomalies, treatment, family history, and demographic data; and clinical and biochemical records produced during the follow-up. Renal agenesis, renal hypoplasia, horseshoe kidney, multi-cystic dysplastic kidney (MCDB), renal dysplasia, ectopic kidney, megaureter, uretero-pelvic stenosis (UPD), uretero-vesical stenosis (UVD), vesico-ureteral reflux (VUR), posterior urethral valve (PUV), and double collector system diagnoses were included in the study. Patients with transient hydronephrosis that regressed spontaneously on follow-up were excluded from the study.

A diagnosis of antenatal hydronephrosis was made when the maximum diameter of the renal pelvis was ≥ 4 mm at second trimester and ≥ 7 mm at third trimester on a prenatal ultrasound scan (US). (All newborns with a history of antenatal hydronephrosis are evaluated by ultrasonography scan in the first week and at 4-6 weeks of life.) In cases of febrile urinary tract infection during the follow-up, a vesicoureteral reflux study was performed. Patients with a pelvis anterior-posterior diameter >10 mm and Society of Fetal Urology (SFU) stage 3-4 without VUR, and patients with a dilated ureter regardless of its grade and without VUR were evaluated by ^{99m}Tc -mercaptoacetyl triglycine (MAG3) diuretic renography. Ultrasonography (US) and dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy were used in the diagnosis of renal agenesis, hypodysplasia, horseshoe kidney, MCDK, and ectopic kidney. Renal hypodysplasia was accepted as a kidney size <2 standard deviation (SD) for age in a urinary US and differential renal function $<40\%$ without scarring in DMSA. The diagnosis of acquired renal damage was made by the presence of scarring on DMSA scintigraphy.

The patients were followed-up every three months with physical examination, urine analysis, and US; serum creatinine was checked every six months. Hypertension was confirmed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (3). The glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by using the Schwartz equation (4). Patients with a follow-up time of less than six months were excluded.

Statistical analysis

SPSS 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for data analysis. In the evaluation of numerical data, mean \pm SD was used for parameters with normal distribution, and median with interquartile range was used for parameters not showing normal distribution. Differences between subgroups were calculated using the Mann-Whitney, Kruskal Wallis, and Wilcoxon tests. The values of $P < 0.05$ were considered statistically significant. The Chi-square test was used to determine whether there was a relationship between the two classification variables.

RESULTS

Sixty-five of 117 patients followed-up with for CAKUT were included in the study. CAKUT were detected while 24 (36.9%) of the patients were being scanned for another health problem. None of them had microalbuminuria.

Eighteen (27.7%) of the patients had an additional disease, including asthma (n=4, 6.2%), inguinal hernia (n=3, 4.6%), undescended testicle (n=2, 3.1%), hypospadias (n=2, 3.1%), urolithiasis (n=1, 1.5%), bladder carcinoma (n=1, 1.5%), anal agenesis (n=1, 1.5%), epilepsy (n=1, 1.5%), mental-motor retardation (n=1, 1.5%), mitral insufficiency (n=1, 1.5%), and atrial septal defect (n=1, 1.5%). There is a statistically significant relationship between consanguineous marriage and comorbidity ($p=0.047$, $\chi^2=3.94$). A similar situation was not detected in the presence of kidney disease in the family ($p=0.95$, $\chi^2=0.04$).

Nine (13.9%) of the patients had medical treatments which included anti-hypertensive (angiotensin converting enzyme inhibitors), anti-epileptic, and anti-asthmatic drugs.

Demographic information of the patients is presented in Table 1. The CAKUT type is presented in Table 2. The average age

Table 1: Demographic data of study population.

Parameter	Mean (\pm SD) or n(%)
Age (year)	6.74 (± 5.2)
Gender (M)	29 (44.6%)
Weight z score	-0.18 (± 5.2)
Height z score	-0.19 (± 1.31)
BMI z score	-0.12 (± 1.3)
Follow-up time (month)	9.53 (± 2.2)
Prenatal diagnosis	19 (29.2%)
UTI History	22 (33.8%)
Preterm birth	11 (16.9%)
C/S	24 (36.9%)
Consanguineous marriage	12 (18.5%)
G1P1	46 (70.8%)
G2P1	1 (1.5%)
G2P2	14 (21.5%)
G3P2	1 (1.5%)
G3P3	1 (1.5%)
G4P1	2 (3.1%)
Family kidney disease history	21 (32.2%)
Chronic kidney disease	11 (16.9%)
Hypertension	5 (7.7%)
Urolithiasis	3 (4.6%)
UPJO	1 (1.5%)
Renal cell carcinoma	1 (1.5%)
Additional disease	18 (27.7%)
Medical treatment	9 (13.9%)
Compensatory hypertrophy	35 (53.8%)
Renal agenesis	17 (48.6%)
Renal hypoplasia	8 (22.9%)
VUR	4 (11.4%)
Ectopia	2 (5.7%)
UPJO	2 (5.7%)
MCDK	2 (5.7%)
Hypertension	6 (9.2%)
First eGFR (ml/dk/1.73m ²)	111.4 \pm 29.9
Last eGFR (ml/dk/1.73m ²)	109 (95.52-130.93)

BMI: body mass index, C/S: cesarean section, eGFR: estimated glomerular filtration rate, F: female, G: gravidity, M: male, MCDK: multicystic dysplastic kidney, P: parity, SD: standard deviation, UTI: urinary tract infection, UPJO: Ureteropelvic junction obstruction, VUR: vesicourethral reflux

Table 2: Type of CAKUT.

Type of CAKUT	n (%)
Renal agenesis	23 (35.4%)
Renal hypoplasia	24 (36.9%)
Renal ectopia	4 (6.2%)
VUR	8 (12.3%)
UPJO	2 (3.1%)
Horseshoe kidney	1 (1.5%)
MCDK	3 (4.6%)

CAKUT : congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts, MCDK: multicystic dysplastic kidney, UPJO: ureteropelvic junction obstruction, VUR: vesicourethral reflux

of patients according to diagnosis reasons are presented in Table 3 and the characteristics hypertensive of patients are presented in Table 4.

Between patients with and those without compensatory hypertrophy, there were no differences for age, gender, weight, height, BMI, birth week, consanguinity, additional disease, hypertension, and prenatal diagnosis.

DISCUSSION

In this study, we found that of the patients, 29.2% were diagnosed antenatally, 27.7% had comorbid disease, 32.2% had family kidney disease history, 53.8% had compensatory hypertrophy and 9.2% had hypertension Due to the widespread

Table 4: Hypertensive patients' characteristics.

Parameter	% (n)
Gender (F)	100 (6)
Age (year)	10.4 (5.09-14.36)
Height z score	0.41 [(-1.18)-1.19]
BMI z score	0.55 [(-0.84)-1.69]
Consanguinity	33.3%(2)
Family kidney history	33.3%(2)
Diagnosed after UTI	50%(3)
Diagnosed coincidence	50%(3)
Comorbidity	66.7%(4)
Compensatory hypertrophy	33.3% (2)
Type of CAKUT	
Renal hypoplasia	50%(3)
VUR	33.2%(2)
MCDK	16.7% (1)

BMI: body mass index, CAKUT: congenital anomalies of kidney and urinary tract, F: female, MCDK: multicystic dysplastic kidney, UTI: urinary tract infection, VUR: vesicourethral reflux

use and sensitivity of fetal ultrasonography, most kidney anomalies are detected in the antenatal period. In this study, postnatal diagnosis due to the UTI or other disease screening was more prevalent than prenatal diagnosis. Transient hydronephrosis being the most common cause of antenatal hydronephrosis may have contributed to this result.

Table 3: Patients according to diagnosis reasons.

Parameter	Prenatal diagnosis (n=19)	Postnatal Diagnosis (n=46)		p
		Diagnosis After UTI (n=19)	Coincidence (n=27)	
Age (year)	1.06 (±3.35)	6.52 (±6.98)	8.1 (±4.98)	0.000
M/F (M%)	12/7 (63.27%)	6/13 (31.6%)	11/16 (40.7%)	0.132
Type of CAKUT				
Renal agenesis	10 (52.6%)	5 (26.3%)	8 (29.6%)	
Renal Hypoplasia	4 (21%)	5 (26.3%)	15 (55.6%)	
VUR	2 (10.5%)	5 (26.3%)	1 (3.7%)	
UPJO	1 (5.3%)	1 (5.3%)		
Horseshoe kidney	1 (5.3%)			
MCDK	1 (5.3%)			
Renal ectopia		2 (10.5%) 1 (5.3%)	3 (11.1%)	
Preterm	6 (31.6%)		5 (10.8%)	0.069 (x ² :4.102)
Term	13 (68.4%)		41 (89.2%)	
NVD	8 (42.1%)		33 (71.7%)	0.046 x ² :5.07
C/S	11 (57.9%)		13 (28.3%)	
First creatinine (mg/dl)	0.4 (0.28-0.48)		0.46 (0.33-0.54)	0.035
First eGFR	96.8 (84.2-128)		112 (95.5-133.7)	0.024
Last creatinine(mg/dl)	0.31 (0.27-0.51)		0.47 (0.42-0.55)	0.027
Last eGFR	95.52 (78-110)		115 (103.6-134.8)	0.048

C/S: cesarean section, CAKUT: congenital abnormality of kidney and urinary tract eGFR: estimated glomerular filtration rate, F: female, M: male, MCDK: multicystic dysplastic kidney, NVD: normal vaginal delivery, UPJO: ureteropelvic junction obstruction, UTI: urinary tract infection, VUR: vesicourethral reflux

As the impact of UTI on kidney health is well-known, US are often performed after UTI. However, the importance of the coincidence diagnosis of CAKUT is not clear. Comparing with prenatal diagnosis, we found that the patients who had postnatal diagnosis were older, in accordance with the literature. While renal agenesis was more frequent in those who obtained a prenatal diagnosis, renal hypoplasia was more frequent at postnatal diagnosis. However, there were no significant differences in compensatory hypertrophy, eGFRs, and hypertension between these groups. One reason for this could be the low number; the other possible explanation is that coincidence diagnosis is not as inconsequential as first thought. It would be beneficial for these types of patients to have regular follow-ups.

It was reported that 30% of CAKUT could be attributed to an additional disease other than that of the kidney (5,6). Similarly, in this study it was found that 27.7% (18) of the patients had an additional disease, some of which were associated with the urogenital system such as inguinal hernia, undescended testicle, hypospadias, urolithiasis, bladder carcinoma, and anal agenesis. However, some of the additional diseases were not of the urogenital system, such as asthma, epilepsy, mental-motor retardation, mitral insufficiency, and atrial septal defect. Moreover, a statistically significant relationship between consanguineous marriage and comorbidity was found. Multifactorial pathogenesis including genetic, environmental and epigenetic factors of congenital anomalies of the kidney and urinary system are mentioned in the literature (7). It is possible that genetic factors may contribute more to the occurrence of comorbidity. Family history for kidney disease was found to be positive in 32.2% (21 cases) of the cases with CAKUT. In three other cross-sectional analysis from Turkey, this percentage was reported at 7.5, 7.7, and 15.2% (8,9,10), respectively. These differences may stem from the study design. Most of the other studies were cross-sectional, and included patients who had follow-ups for at least six months. In cases with polycystic kidney disease and VUR, the examination of first-degree relatives is recommended. Similarly, the screening of other relatives of CAKUT patients would be useful for asymptomatic patients. In this study, 41.5% (n=27) of patients were diagnosed incidentally. Also, incidental-diagnosed patients had 7.4% consanguinity marriage and 25.9% family kidney disease history. These findings point out that screening programs would be better for CAKUT patients.

Adaptive mechanism compensatory hypertrophy was found in 73.9% (17) of patients with renal agenesis. In addition, there was no significant difference in eGFRs between patients with and those without compensatory hypertrophy. None of the hypertensive patients had renal agenesis. Interestingly, 33.3% (2) of the hypertensive patients had compensatory hypertrophy. Also, eGFRs between patients with and without hypertension were not different. The possible explanation is that we need additional clinical clues for early kidney damage before the development or diagnosis of hypertension, eGFR, or microalbuminuria. Genetic and epigenetic studies look

promising for this purpose. Until the clinical use of the results found in these studies, we have to evaluate the personal and family medical history of each patient along with conducting a physical examination. It would be even better to follow up the patients with consanguinity, family kidney disease, and comorbidity more closely, even though they have compensatory hypertrophy.

In conclusion, we think that all CAKUT patients need regular follow-ups whether they are diagnosed with antenatal, urinary tract infection or by coincidence. Other systems of those with consanguineous marriage or family history of kidney disease may need to be evaluated more carefully. It does not seem like an unnecessary practice to recommend screening ultrasonography to first degree relatives of those diagnosed with CAKUT. Regardless of the type or accompanying compensatory hypertrophy, we would like to emphasize the importance of blood pressure monitoring, which is a modifiable condition, especially in patients with postnatal CAKUT.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 04.08.2017 No: 1056).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- D.Ö.H.; Veri Toplama- D.Ö.H.; Veri Analizi/Yorumlama- D.Ö.H.; Yazı Taslağı- D.Ö.H.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- D.Ö.H.; Son Onay ve Sorumluluk- D.Ö.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Istanbul Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 04.08.2017 No: 1056).

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- D.Ö.H.; Data Acquisition- D.Ö.H.; Data Analysis/Interpretation- D.Ö.H.; Drafting Manuscript- D.Ö.H.; Critical Revision of Manuscript- D.Ö.H.; Final Approval and Accountability- D.Ö.H.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Murugapopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). Clin J Am Soc Nephrol 2020May7;15(5):723-31. Doi:10.2215/CJN.12581019.
2. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporu Ankara 2019 ISBN 978-605-62465-0-0 http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf (last entrance April 2021).

3. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al., American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association. Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008;52(3):433-51. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.190329>.
4. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37. Doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>.
5. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Lin-Hui Su, Yong-Kwei Tsau, Chi-Jen Lin et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008;122:1212. Doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2926>.
6. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003;170:1548. [/doi.org/10.1097/01.ju.0000084299.55552.6c](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000084299.55552.6c).
7. Yürük Yıldırım ZN. Konjenital Böbrek Anomalileri. *Çocuk Dergisi* 2013;13(4):141-6. Doi: 10.5222/j.child.2013.141.
8. Güngör H, Bek K, Çelaklı ME, Ekinci Z. Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Single Center Experience for 14 Years. *JCP* 2019;17(1):45-57. Doi: 10.32941/pediatri.544470.
9. Gemici A, Atmış B, Ergün R. Congenital Kidney and Urinary Tract Anomalies In Children (CAKUT); Single Center Experience. *Med J West Black Sea* 2019;3(3):93-100. Doi: 10.29058/mjwbs.2019.3.3.
10. A. M. Elmacı ve F. Akın. Clinical and demographic characteristics of children with congenital anomaly of kidney and urinary tract. *Dicle Medical Journal* 2014;41(2):309-12. Doi: 10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0422.

Yenidoğanda Pulmoner Hipertansiyon ve Galen Ven Anevrizması Birlikteliği

Coexistence of Pulmonary Hypertension and Galen Vein Aneurysm in Newborns

Muhammet Bulut¹ , Dilek Küçük Alemdar² , Kıvanç Çelikkalkan¹ , Emine Tekin¹ , Özge Eren³ , Handan Ayhan Akoğlu¹ , Azime Bulut⁴ , İlknur Okur Akşan⁵ , Seyyit Bahaettin Öncü¹ 

¹Giresun University, Medical Faculty, Giresun Gynecology and Child Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Giresun, Turkey

²Ordu University, Faculty of Health Sciences, Department of Pediatric Nursing, Ordu, Turkey

³Giresun University, Medical Faculty, Giresun Gynecology and Child Training and Research Hospital, Department of Neonatology, Giresun, Turkey

⁴Giresun University, Medical Faculty, Giresun Training and Research Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Giresun, Turkey

⁵Giresun University, Medical Faculty, Gynecology and Child Training and Research Hospital, Department of Radiology, Giresun, Turkey

ORCID ID: M.B: 0000-0002-5963-1267; D.K.A: 0000-0002-7275-0666; K.Ç: 0000-0002-2619-7177; E.T: 0000-0002-5115-8890; Ö.E: 0000-0002-7809-0654; H.A.A: 0000-0001-9074-8446; A.B: 0000-0001-8164-5617; İ.O.A: 0000-0002-4582-9555; S.B.Ö: 0000-0002-6101-8031

Atf/Citation: Bulut M, Kucuk Alemdar D, Celikkalkan K, Tekin E, Eren O, Ayhan Akoğlu H, et al. Yenidoğanda pulmoner hipertansiyon ve Galen ven Anevrizması birlikteliği. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):26-33. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.868115>

ÖZ

Amaç: Doğum sonrası süreçte sıklıkla yenidoğan geçici taşipnesi ve konjenital kalp hastalığı ön tanıları nedeniyle geç tanı alabilen ve orta-ağır pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği vakalarda Galen ven anevrizması (GVA) riskine dikkat çekmeyi amaçladık.

Yöntem: GVA tanısıyla merkezimizde takip ve tedavisi yapılan vakalar çalışmaya alındı. Vakaların doğum şekli, doğum haftası, doğum boy-kilo-baş çevresi, yapılan medikal tedaviler ve görüntülemeler hasta dosyasından kaydedildi. Bicetre skoruna göre yapılan risk değerlendirmesi kaydedildi.

Bulgular: Vakalarımızın %80'i kız (n=4) olup, %80'i (n=4) spontan vajinal yol ile doğurtuldu. Doğum haftaları 39,20±0,83 (min:38, max:40) hafta, ağırlıkları 3488±415 (min:2820, max:3800) gr, baş çevreleri 36,20±1,30 (min:34, max:37) cm, doğum boyları 51,20±1,30 (min:50, max:52) cm idi. Vakalarımızın tümünün ilk fizik muayenesinde taşipne, inlemeli solunum, siyanoz ve taşikardi mevcut idi. Vakalarımızdan 3'ü entübe edilerek mekanik ventilatör desteği başlanan hastalar olup, 2 tanesi (bebek 4,5) sadece non-invaziv destek aldı. Bicetre skoru düşük olan hasta (bebek 3) erken dönemde tüm tedavilere rağmen stabilizeleşmedi ve eksitus oldu. Bicetre skoru 12'nin üzerinde olan vakalarımızdan birine (bebek 4) elektif şartlarda cerrahi uygulandı. Tüm vakalarımızda Galen ven anevrizmasına persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT) eşlik etti. Vakalarımızdan ikisinde (bebek4-5) hafif-orta, diğer vakalarımızda ağır PHT gelişti. Ağır PPHT'ü olan ve inotrop tedaviye rağmen düzelmeyen ve klinik olarak stabilizeleşmeyen vakalarımız (bebek 1-2) eksitus oldu.

Sonuç: Medikal tedaviye rağmen düzelmeyen PPHT vakalarında çoklu tedavi seçeneklerine başvurmadan, erken aşamada GVA mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Galen ven anevrizması, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, yenidoğan

ABSTRACT

Objective: We aimed to consider Galen vein aneurysm(GVA) in cases that may often get a diagnosis later due to the pre-diagnoses of transient tachypnea of newborn and congenital heart disease accompanied by moderate-severe pulmonary hypertension in the postpartum period.

Method: The study included cases that were followed and treated with the diagnosis of GVA in our clinic between 2016-2020. Types of delivery, week of delivery, birthweight/height/head circumference, medical treatments, and imagings were recorded from patient files. The risk evaluation was performed according to Bicetre and the scoring was recorded.

Results: Of our cases; 80% (n=4) were female, and 80% (n=4) had been delivered via spontaneous vaginally. Their week of delivery was 39.20±.83 (min:38, max:40), birth weight was 3488±415 gr, head circumference was 36.20±1.30 and height was 51.20±1.30 cm. Firstly, all cases had tachypnea, dyspnea, cyanosis, and tachycardia. Of our cases, three were intubated, others (4.5) received non-invasive support only. The patient (infant 3) with a lower Bicetre score did not stabilize and died. One of our cases (infant 4) whose Bicetre score was above 12, was operated electively. In all cases the GVA was accompanied by persistent pulmonary hypertension (PPHT). The cases that had severe PPHT and did not improve despite inotrop treatment died.

Conclusion: Galen vein aneurysms should certainly be considered in PPHT cases in the early stage of those that don't respond to multiple treatment options.

Keywords: Galen vein aneurysm, heart failure, newborn, pulmonary hypertension

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Muhammet Bulut E-mail: muhammetbulut023@gmail.com

Başvuru/Submitted: 26.01.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 10.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 12.02.2021 • **Kabul/Accepted:** 20.02.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 02.04.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde görülen malformasyonları hekim iyi tanıyabilmeli ve en kısa sürede tanı koyabilmelidir. Orta hatta oluşan arteriovenöz malformasyonlar grubunda bulunan Galen ven anevrizması (GVA) intrakraniyal vasküler malformasyonların %1'inden azını oluştururlar. Görülme sıklığı 1:25000'dir ve erkek cinsiyette daha sık görülür (1). GVA'da en sık olarak sorumlu olan mekanizma internal karotis arterden bu vene bağlanan fistüloz şantlardır (2). Yenidoğan döneminde en sık bulgu veren serebrovasküler patoloji olan GVA, hidrosefali ve kalp yetmezliği ile bulgu verir ve sıklıkla yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanır (3). Santral sinir sisteminin en büyük toplar damarlarından biri olan Galen Veni (Vena Serebri Magna)'ne ait GVA'nın genişliği, direkt olarak kalp yetmezliğinin şiddeti ile orantılıdır (2,3). Prenatal olarak tanı, genelde üçüncü trimesterde yapılan renkli doppler ultrasonografi ile orta hatta 3.ventrikül arkasındaki kalan alanda anevrizmatik oluşumun görülüp, hipoekojenik yapılar içinde, venöz ve arteriyel türbülant akımın gösterilmesi ile konulur. Ancak GVA kesin tanısı için fetal MR yapılmalıdır (4). Tedavide özellikle yenidoğan döneminde tanı alan vakalarda, günümüzde yaygın kullanılan erken embolizasyon yöntemi ile serebral kan akımının azaltılması sağlanarak oluşabilecek komplikasyonlar ve mortalite önemli ölçüde azaltılabilmektedir (5).

Yenidoğan döneminde görülen persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT), özellikle term ya da geç pretermelerde, doğum sonrası beklenen pulmoner vasküler basıncın düşmeyip aksine yüksek kalması ile siyanoza neden olan hipoksik solunum yetmezliği durumudur (6,7). PPHT sıklığı 10000 canlı doğumda 2 ile 7 arasında değişmektedir (8,9). PPHT patofizyolojisinde intrauterin ya da postnatal dönemde vasküler yeniden yapılanmada değişiklik, pulmoner vasküler reaktivitede değişim ve vasküler gelişimde meydana gelen bozulmalar rol oynar. Ortalama pulmoner arter basıncı temelde pulmoner vasküler direnç, pulmoner kan akımı ve pulmoner kapiller wedge basıncı faktörlerinden oluşsa da, bu üç faktöre etki eden her şeyden

etkilenir (10). PPHT, bir akciğer hastalığına bağlı gelişmediği sürece solunum sıkıntısı genelde hafif görülür (11). Tedavide amaç, pulmoner vasküler yapıların gevşetilmesi ve miyokardiyal disfonksiyon ile periferik vasküler anormalliklerin düzeltilmesidir. PPHT'da miyokardiyal sağ ventrikül hipertrofisi çok arttığında ya da sol ventrikül ön yükü ileri derecede azaldığında sistemik kan akımının sağlanabilmesi için patent duktus arteriyozusa (PDA) ihtiyaç duyulur (9).

GVA özellikle yenidoğan döneminde pulmoner kan akımını artırarak pulmoner arter basıncı artışı, yüksek debili kalp yetmezliği, hidrosefali ve konvülsiyonlarla bulgu verir (12). Daha hafif formlarına da süt çocukluğu döneminde en sık 6-11. aylarda baş çevresi artışı ile tanı konulur (1,2).

Yüksek debili kalp yetmezliği, PPHT ve GVA olan vakalarla nadiren karşılaşsak da, bu vakalar komplike malformasyonları nedeni ile hızlı tanı konulmalı ve hızla destek tedavisi vermemiz gereken vakalardır (13,14).

Antenatal tanısı olmayan, erken aşamada yenidoğan geçici taşipnesi ve konjenital kalp hastalığı ön tanıları alan, primer kalp anomalisi nedeni olmayan kalp yetersizliği ve orta-ağır pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği vakalarda galen ven anevrizmasını hatırlatmak amacıyla hastalarımızı sunuyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Giresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2016-2020 yılları arasında GVA tanısıyla takip ve tedavisi yapılan vakalar çalışmaya alındı. Vakaların doğum haftası, şekli, doğum boy-kilo-baş çevresi ölçümleri, klinik bulguları, yapılan medikal tedaviler, ekokardiyografi (EKO) ve görüntüleme (kraniyal ultrasonografi, MRG) raporları/sonuçları hasta dosyasından kaydedildi. PPHT şiddeti; tekrarlayan EKO incelemelerine göre sağ ventrikül basıncının sistemik basınca oranı, ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesi ve klinik tablosuna göre yapıldı (15,16) (Tablo 1).

Tablo 1: PPHN Sınıflamasında Klinik ve EKO bulguları (16).

PPHN Şiddeti	Hafif	Orta	Ağır
• Klinik	-Artmış solunum iş yükü -Yüksek FiO2 -Normal uç-organ fonksiyonları	Hafif pre/post duktal SpO2 farkı (%5-10) Azalmış Sistolik Kan Basıncı Normal / ↓ uç-organ fonksiyonları	Pre/post duktal SpO2 farkı > %10 Azalmış Sistolik ve diastolik KB Şok Tablosu (↑laktat, asidoz...)
• Ekokardiyografi Bulguları			
Sağ Ventrikül Basıncı	Sistemik basıncın ½ ile ¾ ü	> Sistemik basıncın ¾ ü	Suprasistemik
İnterventriküler septum	Düzleşmiş	Düzleşmiş	Paradoksal (Sola doğru)
Patent Ductus Arteriosus	Çift yönlü	Sıklıkla sağdan sola	Sağdan sola
Patent Foramen Ovale	Çift yönlü (Sol sağ)	Çift yönlü	Sağdan sola
Sol ventrikül	Normal	-Azalmış önyük -Azalmış/Normal Sol ventrikül output ± Azalmış fonksiyon	-Azalmış önyük -Azalmış sol ventrikül output -Azalmış fonksiyon
Sağ ventrikül	Normal	-Azalmış pulmoner kan akımı (Azalmış Sağ ventr. output) -Azalmış Sağ ventr. fonksiyonu -Minimal dilatasyon	-Pulmoner kan akımı ileri düzeyde azalmış (Azalmış Sağ ventr. output) -Azalmış Sağ ventr. fonksiyonu -Orta-ağır dilatasyon

Tablo 2: Bicetre Skorlaması (20).

Puan	Kalp fonksiyonu	Serebral Fonksiyon	Solunum fonksiyonu	Karaciğer fonksiyonu	Böbrek fonksiyonu
5	Normal	Normal	Normal	-	-
4	Kardiyak yüklenme var ancak, medikal tedavi ihtiyacı yok	Subklinik izole EEG anormalliği	Takipne, beslenebilir	-	-
3	Kalp yetersizlik-medikal tedavi ile stabil	Non-konvülsif aralıklı nörolojik bulgular	Takipne, beslenemez	Hepatomegali yok, normal fonksiyon	Normal
2	Kalp yetersizlik -medikal tedavi ile stabil değil	İzole konvülsiyon	Yardımlı ventilasyon, normal satürasyon FiO ₂ %<25	Hepatomegali; normal fonksiyon	Geçici anüri
1	Ventilatör gereksinimi	Nöbet	Yardımlı ventilasyon, normal satürasyon FiO ₂ %>25	Orta veya geçici karaciğer yetersizliği	Tedavi ile stabil olmayan diürez
0	Medikal tedaviye direnç kalp yetmezliği	Kalıcı nörolojik bulgular	Yardımlı ventilasyon, desatürasyon	Koagülopati, enzim yüksekliği	Anüri

Maksimum skor: 5 (kardiyak)+5 (serebral)+5 (solunum)+3 (Karaciğer) + 3 (Böbrek)=21.
Skor >12=Embolizasyon geciktirilebilir; Skor 8-12=Acil embolizasyon; Skor<8 =Tedavi yapılmaz

Kranial MR, MR anjiyografileri tanı ve tiplendirme nedeniyle tekrar anestezi eşliğinde çekildi. Deneyimli bir nöroradyolog tarafından GVA sınıflaması yapıldı.

Tüm hastalarımıza tanı konulduktan sonra Bicetre skorlaması yapıldı (Tablo 2). Endovasküler embolizasyon kararı Nöroradyoloji ekibine konsülte edilerek Bicetre skorlamasına göre belirlendi (20).

Skorlamaya göre embolizasyon endikasyonu olan ve klinik açıdan stabil olan vakalara uygun merkezde anjiyografi ünitesinde sedasyon altında endovasküler embolizasyon yapıldı.

Çalışmamız için Giresun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 06.02.2020/19 onay numarası ile onam alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 21 paket programı kullanıldı. Hasta verileri sayı, ortalama, standart sapma, min-max (range) olarak hesaplandı.

BULGULAR

GVA tanısı konulan toplam 5 hastamızın verileri değerlendirildi. Hastalarımızın %80'i kız (n=4), %20'si erkek (n=1) idi. %80'i (n=4) normal spontan vajinal yol ile doğurtuldu. Gestasyonel haftaları 39,20±0,83 hafta (38-40) idi. Doğum ağırlıkları, baş çevreleri ve boyları sırasıyla, 3488±415 gr (2820-3800), 36,20±1,30 cm (34-37), 51,20±1,30 (50-52) cm idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Antenatal tanısı olan bir hastamız elektif sezaryen ile doğurularak yakın gözlem, tetkik ve tedavi amaçlı yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Diğer hastaların antenatal tanıları yoktu. Bu hastalar postnatal takiplerindeki patolojik fizik muayene bulguları nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastaların diğer ikisi (%40) ise yenidoğan geçici takipnesi, siyanoz, beslenememe ve sepsis ön tanılarıyla ileri tetkik ve tedavi amaçlı hastanemize sevk edilmişti.

Tüm hastaların ilk fizik muayenesinde ortak bulgu olarak takipne, inlemeli solunum, siyanoz ve taşikardi mevcuttu. Beslenme intoleransı, hipoglisemi ve dolaşım bozukluğu da diğer sık görülen bulgular arasındaydı.

Antenatal tanısı olan ve elektif sezaryen ile doğurtulan bir hastamıza (bebek 3) doğum sonrası ağır solunum sıkıntısı nedeniyle endotrakeal entübasyon uygulanarak invaziv mekanik ventilatör desteği verildi. Diğer hastalara (bebek 1 ve 2) başlangıçta hafif solunum sıkıntıları olması nedeniyle non-invaziv solunum desteği verilmişti. Ancak takiplerinde solunum sıkıntılarının artması ve kan gazlarında hiperkarbi ve solunumsal asidozlarının belirginleşmesi üzerine entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon desteğine alındı. Toplamda hastaların 3'ü (%60) invaziv mekanik ventilatör desteği, 2'si (%40) ise sadece non-invaziv solunum desteği aldı.

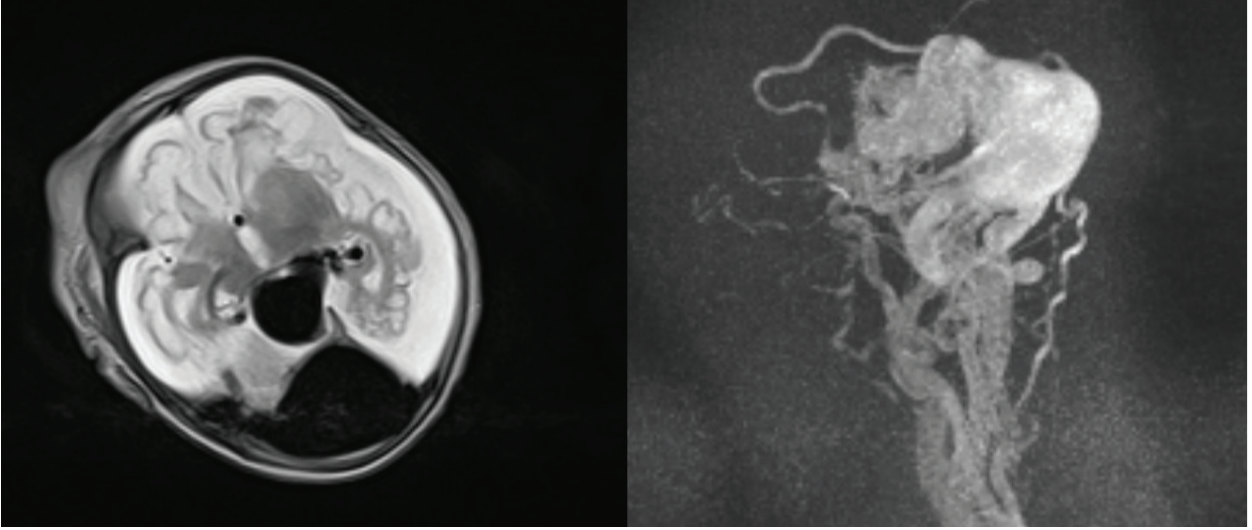
Antenatal tanısı olan hastamızın yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldığı ilk günden itibaren ağır kalp yetmezliği vardı. Bu nedenle postnatal ilk saatlerden itibaren inotrop desteği, diüretik tedavisi ve sıvı kısıtlaması uygulandı. Diğer hastalara ise mekanik ventilatör desteği altında hemodinamilerinin bozulması ve takiplerinde dolaşım yetersizliği olması üzerine inotrop(dopamin,dobutamin) destek başlanmıştır.

Tüm hastalar ampirik antibiyoterapi, diüretik ve sildenafil tedavisi aldı, ayrıca hastalara aldığı-cıkardığı dengesine göre sıvı kısıtlaması da yapıldı. Üç hastada (%60) kardiyak destek tedavisinin yanında ağır PHT nedeniyle prostoglandin I₂ (Ilioprost) tedavileri de verildi.

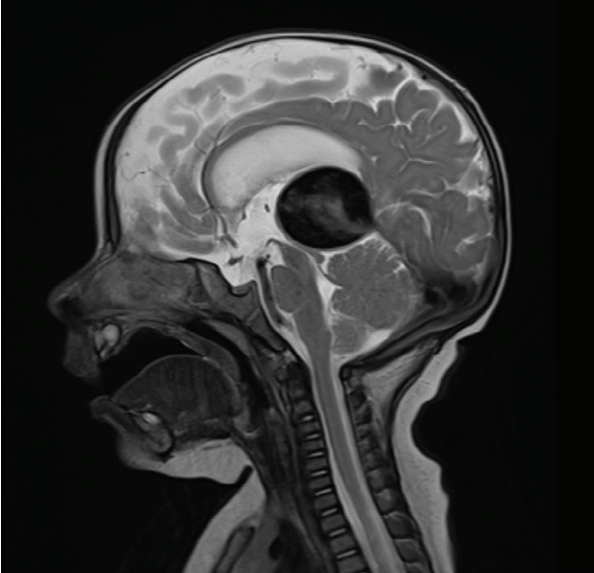
Galen ven anevrizması tanısı konulan tüm hastalarımıza PHT eşlik etti. İki hastada (% 40) hafif-orta, diğer hastalarda ise ağır PHT mevcuttu. Hastaların birine (bebek 5) ek olarak galaktomezmi tanısı da konularak erken dönemde laktosuz formüle ve destek tedavileri başlandı. Hafif PHT olan hastamızın (bebek 5) tablosu sildenafil (1 0.5-2 mg/kg/doz günde 6 saatte arayla) ve prostoglandin I₂ (Ilioprost, 1-2.5 µg/kg 2-4 saat arayla, inhale) tedavisi ile geriledi. Hafif-orta derecede pulmoner hipertansiyonu olan diğer hastamızda (bebek 4) ise cerrahi işleme gerek duyulmadı. Her iki hastamız da (bebek 4 ve 5) iyileşerek sırasıyla 47. ve 33. günlerinde taburcu edildi. Bebek 4'e elektif şartlarda (6. ayında) embolizasyon uygulandı. Ağır PHT'si olan ve inotrop desteğe rağmen düzelmeyen ve klinik olarak stabilize olmayan bebekler (bebek 1,2,3) (%60) eksitus oldu. Bebeklerimizden eksitus olan (bebek 3) vakamız ve cerrahi işlem

Tablo 3: Galen Ven Anevrizma tanılı hastalarımızın demografik özellikleri.

	Bebek 1	Bebek 2	Bebek 3	Bebek 4	Bebek 5	Mean± Standart Sapma
Cinsiyet						
1. Kız	X	X		X	X	
2. Erkek			X			
Doğum şekli						
1. NSVY	X	X		X	X	
2. Sezaryen (C/S)			X			
Doğum haftası	38	40	40	39	39	39,20±0,83
Doğum kilosu (g)	2820	3350	3680	3800	3790	3488±415
Doğum boyu (cm)	52	51	51	52	50	51,20±1,30
Doğum baş çevresi (cm)	37	37	37	34	36	36,20±1,30
Yatış tanısı						
Prematürite						
RDS	X		X			
Yenidoğan geçici takipnesi		X		X	X	
Kalp yetersizliği	X	X	X	X	X	
Pulmoner hipertansiyon	X	X	X	X	X	
Beslenme intoleransı	X		X		X	
Hiperbilirubinemi	X		X		X	
Metabolik asidoz	X		X	X	X	
Galen ven anevrizması	X	X	X	X	X	
Sepsis	X	X	X	X	X	
Semptomlar						
Taşıpne, inleme	X	X	X	X	X	
Siyanoz	X	X	X	X	X	
Taşikardi	X	X	X		X	
Beslenememe		X	X	X	X	
Kalpte üfürüm		X	X	X		
Fontanelde üfürüm			X			
Hepatomegali			X			
Hipoglisemi	X			X	X	
Dolaşım bozukluğu		X	X		X	
Pulmoner hipertansiyon (derecesi)						
Hafif						
Orta				X	X	
Ağır	X	X	X			
Galen ven anevrizması (tipi)						
Tip-1 Kolloidal	X	X	X	X	X	
Tip-2 Mural						
Tip-3 Mikst						
Tanı konulma günü (gün)	7	17	0	4	23	10,20±9,52
Tedavi: PHT & Galen ven anevrizması						
Sıvı kısıtlaması	X	X	X	X	X	
Diüretik	X	X	X	X	X	
İnotrop	X	X	X		X	
Sildenafil	X	X	X	X	X	
Prostoglandin I ₂	X	X	X	X	X	
Antibiyoterapi	X	X	X	X	X	
Entübasyon	X	X	X			
Ek tanılar						
Primer pulmoner stenoz	X	X	X			
Sekundum atrial septal defekt	X	X	X	X	X	
Patent duktus arteriosus	X	X	X			
Metabolik asidoz	X	X	X	X	X	
Hidrocefali	X	X		X		
Epilepsi	X	X	X		x	
Sonuç						
Taburcu				X (47.Gün)	X (33.gün)	
Endovasküler embolizasyon				X		
Eksitus	X	X	X			
Bicetre skoru	9	11	5	14	16	



Şekil 1 (Bebek 3): A-T2A aksiyal MR görüntüde Galen ven anevrizması, straight sinüs ve konfluens sinuomda anevrizmatik dilatasyon, beyin parankiminde yaygın kistik değişiklikler. B-MR venografide Galen ven anevrizmasına ait görünüm.



Şekil 2 (Bebek 5): T2A sagittal MR görüntüde anevrizmatik Galen veni ve bası etkisine sekonder lateral ventriküllerde genişleme.

yapılan vakamızın (bebek 4) kranial görüntülemeleri Şekil 1 ve Şekil 2 olarak verildi.

Erken dönemde kalp yetersizliği medikal olarak düzelen hastamız (bebek 5) 34 aylık olup, konuşabilmekle beraber bilişsel ve kognitif fonksiyonlarında hafif geriliği mevcut idi. Hastamız yürüyebilmekte ancak motor gelişimi yaştlarının gerisinde devam etmekteydi. Yenidoğan döneminde geçirdiği nöbet sonrası başlanan antikonvülfif tedavisi devam etmekte olup aktif nöbeti yoktur, elektroensefalografisi (EEG) normal olarak takibi devam etmektedir. Kalp yetmezliği tedavisi medikal olarak kontrol altına alınan ancak 6. ayında endovasküler cerrahi tedavi uygulanan hastamızın (bebek 4) mevcut yaşı 20 ay olup son muayenesinde ciddi düzeyde nöromotor geriliği mevcuttu,

konusmaya ve yürümeye başlamamıştı, ancak destekli oturabiliyordu (Denver gelişim testi: Kaba motor, ince motor 10 aylık, dil, kişisel sosyal alan: 7 aylık düzeyinde).

TARTIŞMA

GVA sıklıkla kötü prognoz ile seyreden vasküler malformasyonlardan olup konjenital intrakraniyal arteriyovenöz şantlardandır. Görülme sıklığı 1/25.000'den daha nadir olup, kraniyal malformasyonların %1'inden daha azdır (8,9). Derin serebral galen veni üzerinde gelişen arteriyovenöz şantlar anevrizmaya neden olmaktadır.

İnternal karotid arter ya da diğer anjiomatöz köprüler vasıtasıyla da galen venine ulaşan fistülož şantlar bu malformasyona sıklıkla neden olmaktadır (17,18).

GVA klinik olarak ortaya çıktığı yaş gruplarına göre farklı bulgular ile seyredebilir. Yenidoğan döneminde prezente olan vakalarda sıklıkla kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliği bulguları ön planda olsa da daha ileri yaşlarda hidrosefali, nörogelişimsel bozukluk ve hafif kardiyomegali vb. bulguları ile de ortaya çıkabilmektedir (19,25,26). Yenidoğan döneminde saptanan vakalar sıklıkla ağır semptomlar ile seyreder ve mortalitesi yüksektir (26-30). Yenidoğan döneminde primer kardiyak kaynaklı olmayan kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon nedenleri nadirdir. Daha çok yapısal kalp hastalıklarına ve kardiyopulmoner vasküler yapılarıdaki anormalliklere sekonder gelişen PHT ön plandadır. Dolayısıyla altta yatan bir kalp veya pulmoner kaynaklı olmayan kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda mutlaka akla arteriovenöz malformasyonlar gelmelidir. Arteriovenöz malformasyonlar içerisinde erken dönemde yaşamsal fonksiyonları bozan ve kötü prognozu olan anomalilerin başında da GVA gelmektedir. Tanısal açıdan şüphe duyulan vakalarda kraniyal ultrasonografi (USG), MRG ve anjiyografi ile tanı doğrulanmalıdır (20,21).

Lasjaunias ve ark. yaptıkları günümüzde de geçerliliğini koruyan sınıflama daha çok fistüllerin yerleşim yerlerine dayanmakta olup, koroidal ve mural tip olarak ikiye ayrılmaktadır (22). Her ikisinin beraber görülebildiği tipe ise mikst tip adı verilir. Koroidal tip en sık görülen tip olmakla birlikte daha çok erken neonatal dönemde bulgu veren, ağır kalp yetmezliği, ağır PHT ve çoklu organ yetmezliği ile giden tip olup, kuadrigeminal veya koroidal arterler ile median venöz cep arasında direkt arteriyovenöz fistüllerin gelişmesi sonucu oluşur. Mural tip ise daha ileri yaşlarda ortaya çıkan parankimal arteriyovenöz malformasyonlardır. Nidüs daha çok mezensefalon ve talamusdan galen venine boşalarak burada anevrizmal genişlemeye neden olur. Vasküler duvarda fistüller sıklıkla inferior ve lateralde olup, zayıf akımlıdır. Genellikle de semptom vermezler (23,24).

GVA'ların Galen venindeki malformasyonun genişliğine göre oluşturdıkları hemodinamik instabilite ve kalp yetmezlik bulguları farklılık göstermiştir. Literatürde, mortalite belirlenirken hastaların seçimi ve dahil edilme kriterleri değişiklik gösterdiğinden mortalite oranları %20-91 gibi geniş bir aralıktadır (19,25-29,32). Ülkemizde Bozkaya ve ark. çalışmasında hastaların %91'i koroidal tipte olup mortalite oranı %73 olarak bildirilmiştir (29).

Çalışmamızdaki hastalarımızın hepsi koroidal tipte olup mortalite oranı %60 ile literatüre benzerlik göstermekteydi. Mortalite oranının yüksek çıkmasında vakalarımızın hemen hepsinin koroidal tipte olması ve yenidoğan döneminde tanı konulması nedeni olduğunu düşündük.

Yenidoğan döneminde tanı konulan GVA sıklıkla kalp yetmezliği ile beraber seyretmekte ve ek olarak gelişen pulmoner hipertansiyon da tedaviyi daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle yenidoğan döneminde nedenini açıklayamadığımız PHT olan vakalarda, PHT tanısını koymadan önce mutlaka olası vasküler malformasyonlar açısından beyin ve karaciğer görüntülemesi yapılmalıdır. PHT'nun derecesi direkt olarak hemodinamik dengeyi etkilediğinden, tedavi zamanı ve prognoz üzerine önemli etkiye sahiptir (22). Literatürde GVA ile prezente olan vakaların hepsinde PHT saptanırken, PHT ağırlığı da prognozla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle vasküler direnci azaltmada duktal açıklığı sürdürülebildiği tedaviler kullanılması hastalığın tedavisinde fayda sağlayabilmektedir (19,30). Çalışmamıza dahil edilen 5 hastadan 3'ünde (%60) ağır pulmoner hipertansiyon saptandı. Ayrıca orta derecede pulmoner hipertansiyon kliniğine sahip iki hastamızın (%40) kardiyak ve pulmoner açıdan ilaçsız takipleri devam etmekte olup literatür bilgileriyle uyumlu idi.

Tanı ve tedavi sürecinin erken yapıldığı, özellikle de kalp yetersizliğine yönelik desteğin erken dönemde başlanması ile sağkalımın arttığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır (14,17). GVA'da kalp yetmezliği tedavisinin medikal olarak kontrol altına alındığı ve ilk 1 yılda endovasküler cerrahi uygulanan hastalarda yaşam şansının arttığı belirtilmiştir (27). Ancak endovasküler tedaviye karşın çocuklarda ve yenidoğanlarda ortalama mortalite sırasıyla %9 ve %50'dir. Ayrıca sağkalan vakalarda da morbiditeler görülmektedir. Özellikle nörolojik defisitler %37-50 oranında görülmektedir. Ancak embolizasyon yapılan ve sağ kalan hastaların %66'sında nörolojik bir sorun bulunmazken, %14'ünde

geçici nörolojik semptomlar, %11.5'inde orta derecede nörolojik sorunlar, %8.5'inde ise geri dönüşümsüz nörolojik hasar oluşarak nörolojik defisit gelişmektedir (33). Yine Rodesh ve ark. çalışmasında erken dönemde kalp yetmezliği tedavisi uygulanan ve 12 ay öncesinde cerrahi uygulanan hastalarda nörolojik sekel oranını %33 olarak belirtmişlerdir (25). Vakalarımızdan erken dönemde kalp yetersizliği medikal olarak düzelen hastamızın (bebek 5) mevcut yaşı 34 ay olup nöromotor geriliği hafif düzeyde, cerrahi gereksinimi olan vakamız ise 20 aylık olup ağır nöromotor ve bilişsel gerilik mevcut idi ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi.

Tedavi ile düzelmeyen PHT'nun altında yatan nedenleri arasında GVA tanılar arasında mutlaka düşünülmelidir. Tedavi manevraları denenirken kraniyal USG ve sonrasında mutlaka kraniyal MRI ve MR anjiyografi erken aşamada hemodinamik açıdan stabil olmayan bir hastada bile düşünülmelidir (34,35). Özellikle postnatal dönemde primer kardiyak yapısal bozukluğu olmayan ve tedaviye dirençli PHT vakalarında arteriyovenöz fistüllerin, sıklıkla da GVA olasılığının değerlendirilmesi gerekmektedir. GVA'na bağlı gelişen ciddi PHT ve kalp yetmezliklerinde süreç antenatal dönemde başladığından, antenatal dönemden itibaren bu hastaların tanısı ve takip işlemleri multidisipliner bir şekilde yürütülmelidir. Postnatal dönemde geri dönüşümsüz yetmezlik tablosu gelişmeden gerek kardiyak yetersizlik, gerekse de PHT tedavisi başlanması hastalık sürecinin daha iyi yönetilmesinde anahtar rol oynayacaktır. Erken başlanan tedavilere rağmen majör anomalisi olan ve organ disfonksiyonları engellenemeyen hastaların ise kaybedilmesi kaçınılmaz olacaktır.

SONUÇ

Erken dönemde mekanik ventilatör desteği ihtiyacı olan, medikal tedaviye rağmen düzelmeyen PHT olan yenidoğanlarda kardiyak yapısal patolojilerin dışlanmasıyla birlikte kraniyal görüntülemenin erken değerlendirilmesi ve şüpheli vakalarda GVA tanısının mutlaka akılda tutulması hayati öneme sahiptir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Giresun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (06.02.2020/19).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.B., D.K.A., K.Ç., E.T., A.B., Ö.E., A.B., S.B.Ö.; Veri Toplama- M.B., D.K.A., H.A.A., A.B., Ö.E.; Veri Analizi/Yorumlama- D.K.A., Ö.E., A.B., H.A.A., İ.O.A.; Yazı Taslağı- M.B., D.K.A., K.Ç., E.T., S.B.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.B., D.K.A., E.T., S.B.Ö., İ.O.A.; Son Onay ve Sorumluluk- M.B., D.K.A., K.Ç., E.T., Ö.E., H.A.A., A.B., İ.O.A., S.B.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Giresun University Clinical Research Ethics Committee (06.02.2020/19).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study-- M.B., D.K.A., K.Ç., E.T., A.B., Ö.E., A.B., S.B.Ö.; Data Acquisition- M.B., D.K.A., H.A.A., A.B., Ö.E.; Data Analysis/Interpretation- D.K.A., Ö.E., A.B., H.A.A., İ.O.A.; Drafting Manuscript- M.B., D.K.A., K.Ç., E.T., S.B.Ö.; Critical Revision of Manuscript- M.B., D.K.A., E.T., S.B.Ö., İ.O.A.; Final Approval and Accountability- M.B., D.K.A., K.Ç., E.T., Ö.E., H.A.A., A.B., İ.O.A., S.B.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Casasco A, Lylyk P, Hodes JE, Kohan G, Aymard A, Merland JJ. Percutaneous transvenous catheterization and embolization of vein of Galen aneurysms. *Neurosurgery* 1991;28:260-6.
2. Marques RM, Lobão CA, Sassaki VS, Aguiar LR. Vein of Galen aneurysm in an adult: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2006Sep;64(3B):862-4.
3. Lasjaunias P, Hui F, Zerah M, Garcia-Monaco R, Malherbe V, Rodesch G, et al. Cerebral arteriovenous malformations in children: management of 179 consecutive cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 1995;11: 66-79.
4. Deloison B, Chalouhi GE, Sonigo P, Zerah M, Millischer AE, Dumez Y, et al. Hidden mortality of prenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformation: retrospective study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:652-8.
5. Frawley GP, Dargaville PA, Mitchell PJ, Tress BM, Loughnan P. Clinical course and medical management of neonates with severe cardiac failure related to vein of Galen malformation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F144-F149.
6. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr* 2013;1:23.
7. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, end or sed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl2):ii49-56.
8. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitricoxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):14-20.
9. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews* 2015;16(12):680-92.
10. Weisz DE MP. Cardiovascular Assessment. In: Goldsmith J KE, Suresh G, Keszler M. editors. *Assisted Ventilation of the Neonate*. Sixth ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
11. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(3):157-61.
12. Garcia-Monaco R, De Victor D, Mann C, Hannedouche A, Terbrugge K, Lasjaunias P. Congestive cardiac manifestations from cerebrocranial arteriovenous shunts: endovascular management in 30 children. *Childs Nerv Syst* 1991;7:48-52.
13. Su W, Hsieh W, Chou H, Peng S, Yao Y, Won S, et al. Persistent pulmonary hypertension in a neonate with vein of Galen arteriovenous malformation. *J Formos Medical Association* 2005;104(9):670-3.
14. Dahdah N, Alesseh H, Dahms B, Saker F. Severe pulmonary hypertensive vascular disease in two newborns with aneurysmal vein of Galen. *Pediatr Cardiol* 2001;22:538-41. doi: 10.1007/s002460010294.
15. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Di Salvo G, Badagliacca R, Cirillo AP, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography*. 2015;32 Suppl 1:S23-37.
16. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(3):157-61.
17. Raybaud CA, Strother CM, Hald JK. Aneurysms of the vein of Galen: embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation. *Neuroradiology* 1989;31:109-28.
18. Jones BV, Bal WS, Tomsick TA, Millard J, Crone KR. Vein of Galen aneurysmal malformation: diagnosis and treatment of 13 children with extended clinical follow-up. *AJNR* 2002;23:1717-24.
19. Chevret L, Durand P, Alvarez H, Lambert V, Caeymax L, Rodesch G, et al. Severe cardiac failure in newborns with VGAM. Prognosis significance of hemodynamic parameters in neonates presenting with severe heart failure owing to vein of Galen arteriovenous malformation. *Intensive Care Med* 2002;28:1126-30.
20. Golombek SG, Ally S, Woolf P K. A newborn with cardiac failure secondary to a large vein of Galen malformation. *South Med J* 2004;97:516-8.
21. Mitchell PJ, Rosenfeld JV, Dargaville P, Loughnan P, Ditchfield MR, Frawley G, et al. Endovascular management of vein of Galen aneurysmal malformation spresenting in the neonatal period. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1403-9.
22. Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, Alvarez H, Rodesch G, Garcia-Monaco R. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery* 2006;59:184-94.
23. Jones BV, Ball WS, Tomsick TA, Millard J, Crone KR. Vein of Galen aneurysmal malformation: diagnosis and treatment of 13 children with extended clinical follow-up. *AJNR* 2002.23.1717-24.
24. Osborn AG. Intracranial vascular malformations. In: *Diagnostic Neuroradiology* Mosby, 1994.p284-329.
25. Rodesch G, Hui F, Alvarez H, Tanaka A, Lasjaunias P: Prognosis of antenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformations. *Childs Nerv Syst* 1994;10:79-83.
26. Saliou G, Vraka I, Teglas JP, Senat MV, Durand P, Colmant C, et al. Pseudofeeders on fetal magnetic resonance imaging predict outcome in vein of Galen malformations. *Ann Neurol* 2017;81(2):278-86.
27. Tiwary S, Geethanath RM, Abu-Harb M. Vein of Galen malformation presenting as persistent pulmonary hypertension of newborn. *BMJ Case Reports* 2013;2013.
28. Mathews AZ, Ibhanesebhor S, Richens T, Manjunatha CM. Heart failure in the newborn; vein of Galen aneurysmal malformation. *BMJ Case Reports* 2013;2013.
29. Bozkaya D, Çelik HT, Arat A, Yiğit Ş, Yurdakök M. Yenidoğan Döneminde Kalp Yetmezliği Bulguları ile Seyreden Arterio-Venöz Malformasyon; Galen Ven Anevrizması. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Derg* 2018;15(3):120-4.

30. Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Foreman P, Reza BS, Mohammadali MS, Curtis JR, et al. Vein of Galen aneurysmal malformations: critical analysis of the literature with proposal of a new classification system. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(3):293–306.
31. Fullerton HJ, Aminoff AR, Ferriero DM, Gupta N, Dowd CF. Neurodevelopmental outcome after endovascular treatment of vein of Galen malformations. *Neurology* 2003;61:1386-90.
32. Geibprasert S, Krings T, Armstrong D, Terbrugge KG, Raybaud CA. Predicting factors for the follow-up outcome and management decisions in vein of Galen aneurysmal malformations. *Childs Nerv Syst* 2010;26:35-46.
33. Ashida Y, Miyahara H, Sawada H, Mitani Y, Maruyama K. Anesthetic management of a neonate with vein of Galen aneurysmal malformations and severe pulmonary hypertension. *Pediatr Anaesth* 2005;15:525-8.
34. Erdoğan İA, Uluğ MH, Çizmeli MO. Galen veni anevrizmalarının tedavisinde yeni bir seçenek: transtorküler embolizasyon. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1989;1:25-30.
35. Tekşam Ö, Çekirge S, Yiğit Ş, Karagöz T, Yurdakök M. Bir yenidoğanda ağır kalp yetmezliğine neden olan Galen ven anevrizmasının transumbilikal yolla embolizasyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:168-74.

Çocukluk Çağı Astımında Obezite ve İnsülin Direncinin Astım Kontrolüne Etkisi

The Effect of Obesity and Insulin Resistance on Asthma Control in Asthmatic Children

Esra Yücel¹ , Haluk Çokuğraş² , Yıldız Camcıoğlu² , Necla Akçakaya² 

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmünoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.Y. 0000-0003-3712-2522; H.Ç. 0000-0002-0086-3936; Y.C. 0000-0002-4796-6828; N.A. 0000-0001-9904-2179

Atf/Citation: Ozek E, Cokugras H, Camcioglu Y, Akcakaya N. Çocukluk çağı astımında obezite ve insülin direncinin astım kontrolüne etkisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):34-41. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.835394>

Öz

Amaç: Son yıllarda dünyada ve Türkiye’de hem obezite hem de çocukluk çağı astım ve alerjik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır. Obezite ve insülin direnci enflamasyonun arttığı bir durumdur, astım için bir risk oluşturabilir ve astım kontrolüne etki edebilir. Bu çalışmada astım nedeniyle takip edilen ve vücut kitle indeksine göre gruplandırılan hastalarda obezite ve insülin direncinin astım kontrolü, ilaç gereksinimi ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: En az bir yıldır astım tanısıyla takip edilen 7-18 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Hastalar vücut kitle indeksi persantiline göre obez, kilolu, normal kilolu olarak ayrıca HOMA-IR değerine göre insülin direnci açısından gruplandırıldı. Demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, astım kontrol anketi, yaşam kalitesi anketi, kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı, astım atak sayısı, acile başvuru grupları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 90’ı erkek 149 hasta alındı. Hastaların 25’ i obez 69’u kilolu olarak değerlendirildi. Astımlı obez hastaların astım kontrol anketi puanları, yaşam kalite anketi puanları astımlı normal kilolu olgulara göre daha düşük bulundu ($p=0,038$, $p=0,050$). Hastaların 59’unda insülin direnci saptandı. İnsülin direnci varlığına göre gruplandırılarak incelendiklerinde demografik özellikler, solunum fonksiyon testleri, deri delme test sonucu, astım kontrolü, yaşam kalitesi, astım şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Astımlı obez çocuklar daha fazla semptomatik, yaşam kalitesi ni daha fazla bozan, astım kontrolünün daha zor olduğu bir astım fenotipine sahip olabilirler bu nedenle ayrıcalıklı bir takibe ihtiyaç duyabilirler ve ilaç gereksinimleri farklılık gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Astım, astım kontrolü, HOMA-IR, insülin direnci, obezite, PAQLQ

ABSTRACT

Objective: In recent years, the prevalence of both obesity and asthma has increased in the pediatric population in Turkey and the whole world. Obesity and insulin resistance are conditions where inflammation increases and this may pose a risk for asthma and affect asthma control. The aim of this study was to investigate the effects of obesity and insulin resistance on asthma control, medication requirements, and the quality of life in patients who were followed up for asthma and classified according to body mass index.

Material and Method: Patients aged 7-18 years who had been followed up for at least one year after a diagnosis of asthma were included in the study. Patients were categorised as being obese, overweight, or normal weight according to body mass index percentile, and insulin resistance according to HOMA-IR value. Demographic characteristics and laboratory test results were obtained from patient medical records. Fasting glucose, insulin, HOMA-IR, asthma control questionnaire, pediatric asthma quality of life questionnaire, short-acting β2 mimetic drug usage, asthma attack number, and admission to emergency service were compared between the groups.

Results: One hundred and forty-nine patients (90 male, 59 female) participated in the study. 25 of the patients were classed as obese and 69 as overweight. The asthma control questionnaire scores and the quality of life questionnaire scores of the obese patients with asthma were found to be lower than the normal weight asthmatic patients ($p = 0.038$, $p = 0.050$). Insulin resistance was detected in 59 patients. When asthmatic children were grouped according to the presence of insulin resistance, no significant differences were found in terms of demographic characteristics, respiratory function tests, skin puncture test results, asthma control, quality of life, and asthma severity ($p>0.05$).

Conclusion: Obese asthmatic children may have an asthma phenotype that is more symptomatic and more difficult to control. These patients have a more impaired quality of life, so they may need a privileged follow-up and medication requirements may differ.

Keywords: Asthma, asthma control, HOMA-IR, insulin resistance, obesity, PAQLQ

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Esra Yücel E-mail: esraozek@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 03.12.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 03.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 24.02.2021 • **Kabul/Accepted:** 05.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada çocukluk çağı astım ve alerjik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır (1). Sedanter yaşam tarzı ve gıda endüstrisindeki değişimler ile rafine ve hızlı tüketim gıdaların kullanımındaki artışla beraber obezite ve bununla birlikte bulunan diğer hastalıkların da sıklığı giderek artmaktadır. Artık obezite sadece erişkinlerde değil çocukluk çağında da çözümlenmesi gereken en önemli sağlık sorunlarından biri haline almıştır (2). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin özellikle erişkin astımında risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Astım ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmaların azalmış akciğer fonksiyonları ve/veya değişen enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokin dengesi olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusu bir endokrin ve immünolojik organ gibi davranarak adipokinler olarak adlandırılan hormon ve pro-enflamatuvar sitokin salgısına sebep olmaktadır (3,4).

Enflamasyonun arttığı bir durum olarak değerlendirildiğinde obezitenin astım ve alerjik hastalıklar için bir risk oluşturabileceği, astım kontrolüne etki edebileceği ve astımın daha ağır seyredebileceği öngörülebilir.

Bu çalışmada astımı olan vücut kitle indeksine (VKİ) ve insülin direnci varlığına göre gruplandırılan çocuklarda obezitenin ve insülin direncinin astım belirtileri, yaşam kalitesi, astım kontrolü, ilaç gereksinimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların Tanımı

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Çocuk Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde hafif ve orta persistan astım tanısıyla en az bir yıldır izlenen 7-18 yaş arası hastalar alındı.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri

Astım dışında bilinen başka sistemik kronik hastalığı olanlar (hipertansiyon, diabetes mellitus, kistik fibrozis, bronşiektazi, immün yetersizlik tanısı olanlar), düzenli takibe gelmeyen, çalışmaya katılmaya rıza göstermeyen, solunum fonksiyon testini uygun şekilde yapamayan ve 1 yıldan daha kısa süre ile izlenen hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta verilerinin toplanması

Hastaların astım atak sayısı, atakta aldığı tedavi, gece semptomu, efor ile ilişkili yakınmaları, kısa etkili β_2 mimetik ilaç kullanımını, solunum fonksiyon testleri değerleri ve kullandığı ilaçlar tıbbi kayıtlardan elde edildi. Solunum fonksiyon testi araştırıcı tarafından her hastaya ZAN 100 Flowhandy II marka spirometri cihazı ile yapıldı.

Hastaların dosyalarından C reaktif protein (CRP), serum total immünooglobulin E (IgE), nazal eozinofil oranı, kan eozinofil sayısı ve oranı, eozinofilik katyonik protein (ECP), solunum fonksiyon testi, solunum alerjenleri ile yapılan deri delme testi sonuçları kayıt edildi. Deri delme testinde 3 mm üzerindeki kabarıklık varlığı pozitif sonuç olarak kabul edildi.

Nazal eozinofil yüzdesi için hastaların her iki nazal pasajından lam üzerine sümkürtülerek alınan nazal sekresyon lam üzerine yayılıp kurutulduktan sonra Giemza ile boyanarak ışık mikroskopunda 40'lık büyütmede 100 hücre sayılıp eozinofil yüzdesi belirlendi.

Vücut kitle indeksi hesaplanması ve hastaların gruplanması
Tüm hastaların boy ve kilo ölçümleri araştırıcı tarafından 'Omcomed Electronic Body Scale SC 105' cihazı ile sabah 09.00'da aç karnına yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ); kilo/boy² formülüne göre hesaplandı. Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş olan persantil eğrileri kullanılarak VKİ persantili < 5 olanlar zayıf, 5-85 p olanlar normal kilolu, 85-97 p arası olanlar kilolu, VKİ > 97 p olanlar da obez olarak gruplandırıldı (5).

İnsülin direncinin belirlenmesi

Hastaların 12 saatlik açlık sonrası sabah verdikleri kan örneklerinden serum ayrıldıktan sonra açlık kan şekeri, kan insülin seviyesi Roche P800 modüler sistem otoanalizör cihazında ölçüldü. HOMA-IR: glukoz (mg/dl) x insülin (mIU/ml) / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA IR $\geq 3,16$ insülin direnci varlığı olarak kabul edildi (6).

Kısa etkili β_2 mimetik ilaç ihtiyacı

Hastaların reçetelendirilen kısa etkili β_2 mimetik ilaçları son üç aylık ve son bir yıllık 'medecazane.sgg.gov.tr' adlı siteden her hastanın TC kimlik numarası girilerek temin edildi ve kutu sayısı olarak verildi.

Astım kontrolünün değerlendirilmesi

Astım kontrolünü değerlendirmek için aynı doktor tarafından her hastaya yüz yüze astım kontrol anketi uygulandı. Elde edile puan 25 ise astım tam kontrollü, 24-20 ise kısmi kontrollü ve ≤ 19 ise kontrolsüz olarak değerlendirildi.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için 'Çocuklar için Astım Yaşam Kalite Ölçeği (PAQLQ - Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire)' uygulandı. Çocukların kendi iradeleri ile çevreden etkilenmeden cevap verebilmeleri için anket sırasında ebeveynlerin poliklinik odasının dışında olmaları sağlandı.

Çocuklar için Astım Yaşam Kalite Ölçeği (PAQLQ - Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) 7-18 yaş astımlı çocuklar için Juniper ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, Yüksel ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye eşdeğer olarak çevirilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (7-9). Astım yaşam kalite ölçeği anketi ile hastaların toplam skor puanına ek olarak semptom skoru, fiziksel aktivite skoru ve duygusal skorları da hesaplandı.

Etik

Hasta ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri gözetilerek yapıldı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için etik onay alındı (13447/2012).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 7-18 yaş arasında hafif ve orta persistan astımlı 90'ı erkek erkek 149 hasta alındı, hastalara ait demografik özellikler ve laboratuvar bulguları Tablo 1 ve 2 de verilmektedir.

Tablo 1: Hastaların tanımlayıcı özellikleri.

Cinsiyet (n, %)	
Erkek	90 (60,5)
Kız	59 (39,5)
Doğum şekli (n, %)	
Normal	64 (43)
C/S	85 (57)
Sigara maruziyeti (n, %)	
Yok	73 (48,9)
Var	76 (51,1)
Yaş (yıl) (Ort±SD)	13,03±2,45
Semptom başlangıç yaşı (yıl) (Ort±SD)	4,05±3,03
İzlem süresi (yıl) (min-max, medyan)	1-15,4 (4)
Astım atak sayısı (min-max, medyan)	1-5 (2)
β2 ihtiyacı/yıllık kutu (min-max, medyan)	0-39 (2)
Hayat Kalite İndeksi (Ort±SD)	
Toplam skor	123,75±19,37
Semptom skoru	5,55±0,92
Aktivite skoru	5,03±1,01
Duygusal skor	5,51±0,98

Hastalar VKİ persantiline göre değerlendirildiğinde 55 (%37) hasta normal, 69 (%46,3) kilolu, 25 (%16,7) hasta obez olarak değerlendirildi. Kilolu olguların daha fazla sezaryen ile doğduğu ($p = 0,037$), obez hastalarda açlık insülin ve HOMA-IR'nin daha yüksek olduğu ($p = 0,022$, $p = 0,001$) bulundu. Gruplara göre olguların Total IgE ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; obez olguların Total IgE ölçümleri, normal olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p = 0,004$; $p < 0,01$), diğer gruplar arasında istatistiksel

Tablo 2: Hastaların laboratuvar özellikleri.

Glukoz (mg/dl) (Ort±SD)	94,42±8,83
İnsülin (mIU/ml) (Ort±SD)	13±6,62
FEV1 (Ort±SD)	99,72±14,14
FEV1/FVC (Ort±SD)	96,87±9,83
PEF (Ort±SD)	81.62±19.34
MEF25-75 (Ort±SD)	87,66±21,87
Eozinofil % (min-max, medyan)	0-19 (3)
Nazal eozinofil % (min-max, medyan)	0-80 (0)
IgE IU/L (min-max, medyan)	17-3960 (205)
ECP (ng/ml) (min-max, medyan)	17-200 (50,25)
CRP (mg/L) (min-max, medyan)	0-2,3 (0,33)
Deri delme test sonucu (n, %)	
Negatif	38 (25,5)
Pozitif	111 (74,5)
Deri delme testi pozitifliği (n, %)	
Ev tozu	110 (99,1)
Ağaç polenleri	39 (35,1)
Ot polenleri	13 (11,7)
Köpek	15 (13,5)
Kedi	22 (19,8)
Küf	4 (3,6)
Besin (inek sütü)	2 (1,8)

FEV1; Zorlu ekspiratuvar hacim 1.saniye, FVC; zorlu vital kapasite; FEF25-75; zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı

olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Nazal eozinofil yüzdesi gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; obez olguların nazal eozinofil yüzdeleri, kilolu ve normal olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptandı. ($p = 0,038$; $p = 0,014$; $p < 0,05$). Gruplara göre olguların CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Obez ve kilolu olguların CRP ölçümleri, normal olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p < 0,01$); Obez olguların CRP ölçümleri de kilolu olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Obez hastaların astım kontrol anketi puanları ve yaşam kalite ölçeği puanları daha düşüktü ($p = 0,038$, $p = 0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; obez olguların astım kontrol anketi puanı normal olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p = 0,028$; $p < 0,05$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Semptom skoru puanı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük saptandı ($p = 0,062$). VKİ persantiline göre obez, kilolu ve normal olarak gruplandırılan hastaların sonuçları Tablo 3'de verildi.

Hastaların hesaplanan HOMA-IR değeri $\geq 3,16$ ise insülin direnci var, $< 3,16$ ise insülin direnci yok olarak gruplandırıldı. Bu iki grup karşılaştırıldığında astım kontrolü, yaşam kalitesi, ilaç gereksinimi ve atak sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 3: Vücut kitle indeksine göre hastaların gruplandırılması ve karşılaştırılması.

	Obez	Kilolu	Normal	p değeri
Cinsiyet (n,%)				
Erkek	20 (80)	27 (40)	26 (47)	0,086*
Kız	5 (20)	42 (60)	29 (53)	
Doğum şekli (n,%)				
Normal	12 (48)	22 (31,8)	30 (54,5)	0,037*
C/S	13 (52)	47 (68,2)	25 (45,5)	
Sigara maruziyeti (n,%)				
Yok	8 (32)	32 (45,6)	33 (60)	
Var	17 (68,0)	37 (54,4)	22 (40)	0,054*
Deri delme test sonucu (n,%)				
Negatif	7 (28)	19 (27,5)	12 (21,8)	
Pozitif	18 (72)	50 (72,5)	43 (78,2)	1,000
Yaş (yıl) Ort±SD	11,16±2,63	13,17±2,06	13,69±2,45	0,064**
İzlem süresi (yıl) Ort±SD	3,74±1,83	4,98 ±2,97	5,42±3,9	0,167**
Glukoz (mg/dl) Ort±SD	95,8±9,26	94,25±9,27	94,0±8,14	0,687**
İnsülin (mIU/ml) Ort±SD	15,82±7,79	14,4±6,20	9,68±5,2	0,022**
HOMA-IR (min-max, medyan)	0,91-7,86 (2,96)	0,43-8,34 (3,18)	0,49-7,8 (2,06)	0,001***
ECP (ng/ml) (min-max, medyan)	17-200 (52,1)	31,7-200 (37,8)	17-200 (95,5)	0,054***
CRP (mg/L) (min-max, medyan)	0-0,97 (0,47)	0,01-1,84 (0,33)	0-2,3 (0,16)	0,001***
Serum Total IgE (IU/L) (min-max, medyan)	17-1446 (174)	24-3050 (135)	17-3960 (280)	0,011***
Eozinofil % (min-max, medyan)	0-13 (4)	0,1-14,4 (3)	0-19 (4)	0,523***
Nazal eozinofil % (min-max, medyan)	0-5 (0)	0-40 (0)	0-50 (5)	0,043***
FEV1 Ort±SD	101,13±17,16	100,9 ±13,02	98,65±14,2	0,745**
FEV1/FVC Ort±SD	97,42±11,32	96,24±9,68	95,78±15,26	0,856**
PEF Ort±SD	78,63±20,03	82,63±19,72	81,69±18,8	0,688**
MEF 25-75 Ort±SD	85,83±20,26	86,79±22,25	89,71±22,28	0,657**
Astım kontrol anketi Ort±SD	19,0±2,83	20,3±2,8	20,8±3,0	0,038**
Yaşam kalite ölçeği Ort±SD				
Toplam skor	115,6±19,7	124,5±20,5	126,4±16,8	0,050*
Semptom skoru	5,16±1,02	5,63±0,93	5,64±0,83	0,062**
Aktivite skoru	4,71±0,97	5,03±1,01	5,14±1,02	0,196**
Duygusal skor	5,21±1,01	5,49±1,05	5,68±0,84	0,138**
Atak sayısı Ort±SD	1,77±0,93	1,85±0,99	1,60±0,72	0,767*
Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 3 ay/kutu) Ort±SD	1,93±0,82	1,80±0,98	1,77±0,95	0,877**
Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 1 yıl/kutu) Ort±SD	2,04±2,09	2,88±5,14	2,22±2,66	0,890**

*Pearson Ki-kare Test, **Oneway Anova Test ***Kruskal Wallis Test $p < 0.01$

TARTIŞMA

Son yirmi yılda gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek çevre koşulları gerekse yaşam koşullarındaki değişiklikler hem obezite hem de astım prevalansında artışa sebep olmuştur (10-12). Her iki hastalığın prevalans artışında gözlenen paralellik nedeni ile aralarında bir neden-sonuç ilişkisi olabileceği, obezitenin astım için risk faktörü olabileceği öngörülmüştür. Erişkin kadınlarda yapılan bir çalışmada VKİ'nin 30 ve üstünde olmasının astım riskini 2,7 kat arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir meta analizde de kilolu olmanın normal VKİ'ne sahip olanlara göre astım insidansını 1,38 kat, obezitenin ise 1,92 kat arttırdığı,

cinsiyet açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (13,14). Çocuklarda ise bu konu ile ilgili çalışma sonuçları değişkendir. Altı-on dört yaş arası çocukların beş yıllık izlendiği bir çalışmada VKİ persentili %25 ve %75'in üstü olan iki grubu karşılaştırdığında kızlarda 2,2 kat, erkeklerde 1,4 kat astım riskinin arttığı gösterilmiştir (15). Yapılan meta analizlerde de çocukluk çağında kilolu ve yüksek VKİ'ne sahip olmanın astım için rölatif riski arttırdığı saptanmıştır (16,17). Bunların aksine Chinn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada okul çocuklarında yıllık astım gelişme riskini 1,09 olarak belirlenmiştir ve VKİ'ne göre bu riski tekrar değerlendirdiklerinde anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır (18).

Tablo 4: HOMA-IR'ye göre hastaların gruplandırılması ve karşılaştırılması.

	HOMA IR < 3,16	HOMA IR ≥ 3,16	p değeri
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	60 (66,7)	30 (54,4)	0,107*
Kız	30 (33,3)	29 (45,6)	
Doğum şekli (n, %)			
Normal	40 (44,4)	24 (40,6)	0,739*
C/S	50 (55,6)	35 (59,4)	
Deri delme test sonucu (n, %)			
Negatif	21 (23,4)	17 (28,8)	
Pozitif	69 (76,6)	42 (71,2)	0,922
Yaş (yıl) Ort±SD	12,7±2,56	13,5±2,24	0,257**
İzlem süresi (yıl) Ort±SD	4,81±3,34	4,22±3,13	0,266***
Glukoz (mg/g) Ort±SD	92,24±8,18	97,9±8,78	0,001**
İnsülin (mIU/ml) Ort±SD	8,96±2,91	19,4±5,72	0,001**
ECP (ng/ml) (min-max, medyan)	17-200 (50,3)	17-200 (50,85)	0,951***
CRP (mg/L) (min-max, medyan)	0-2,3 (0,32)	0,01-1,82 (0,33)	0,024***
Serum Total IgE (IU/L) (min-max, medyan)	17-3960 (205)	21-3050 (182)	0,670***
Eozinofil % (min-max, medyan)	0-14,4 (3)	0-18,4 (3)	0,357***
Nazal eozinofil % (min-max, medyan)	0-80 (0)	0-60 (0)	0,384***
FEV1 Ort±SD	102,41±14,25	98,18±13,5	0,115**
FEV1/FVC Ort±SD	97,40±13,3	95,67±10,2	0,276**
PEF Ort±SD	84,35±18,97	80,23±19,36	0,235**
MEF25-75 Ort±SD	89,95±22,18	86,23±21,38	0,542***
Astım kontrol anketi Ort±SD	20,63±2,75	19,79±3,13	0,090**
Yaşam kalite ölçeği Ort±SD			
Toplam skor	125,46±18,73	121,84±19,5	0,262**
Semptom skoru	5,59±0,92	5,53±0,98	0,710**
Aktivite skoru	5,05±1,03	5,03±1,31	0,091**
Duygusal skor	5,63±0,94	5,37±0,98	0,102**
Astım atak sayısı (1 yıl) (min-max, medyan)	0-3 (2)	0-6 (1)	0,064***
Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 3 ay/kutu) (min-max, medyan)	0-4 (1)	0-5 (1)	0,480***
Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 1 yıl/kutu) (min-max, medyan)	0-39 (2)	1-5 (2)	0,287***

*Pearson Ki-kare Test, **Student t Test ***Mann Whitney U test

Obezlerde göğüs kafesi ve karın bölgesinde artan yağ dokusunun göğüs duvarında bası yapması ile solunum hareketleri azalmaktadır. Göğüs duvarı elastik kapasitesindeki değişiklikler sonucu kompiyans ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) azalmakta buna bağlı olarak da akciğer volümü azalmaktadır. Obezlerde tidal volümde (TV), zorlu vital kapasitede (FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon volümünde (FEV1) azalma olmakta, bu nedenle de astımdakinin tersine FEV1/FVC oranı değişmemektedir (19). Çalışmamızda obez ve kilolu astımlı olgular ile normal kilolu grupta olan hastaların çalışma esnasında yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1, FEV1/FVC, PEF ve MEF 25-75 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır. Çetemen ve arkadaşları 6-18 yaş çocuklarda yaptıkları çalışmada istatistiksel anlamı fark olmasa da normal grupta FEV1 ve FEV1/FVC değerlerinin, obez grupta da PEF ve MEF 25-75 değerlerinin daha düşük olduğunu saptamıştır (20). Yüksel ve arkadaşları da istatistiksel anlamı fark olmasa da obez astımlı grupta PEF

değerini daha düşük saptamıştır (21). Her iki çalışmada da obez olguların PEF ve MEF 25-75 değerlerinin daha düşük olması; bu çocukların ilerleyen yıllarda daha belirgin SFT bozukluklarına sahip ve daha ağır astımlı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda astımlı obez ve kilolu olguların serum total IgE ölçümleri astımlı normal kilolu olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptanırken gruplara göre olguların eozinofil sayıları ve eozinofil yüzdeleri, nazal eozinofil oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ancak astımlı normal kilolu olguların eozinofil sayısının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Astımlı obez olguların nazal eozinofil yüzdeleri kilolu ve normal astımlı olgulardan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. VKİ'ye göre gruplandırılan astımlı olguların deri delme testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde 7-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada obez çocuklarda atopik duyarlanma daha fazla bulunmuştur (22).

Youssef ve arkadaşları obez astımlı çocuklarda normal kilolu astımlı çocuklara göre serum total IgE düzeyini anlamlı olarak düşük saptamıştır (23). Van Veen ve arkadaşları erişkin astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada VKİ ile sekresyondaki eozinofil oranı arasında negatif korelasyon saptamıştır yine Lessard ve arkadaşları bel çevresi arttıkça hava yolunda eozinofil oranının azaldığını göstermişlerdir (24,25). Çetemen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise obez ve normal grupların serum total IgE düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (20). Leung ve arkadaşları Çin’li okul çocuklarında yaptığı bir çalışmada ve Van Gysel ve arkadaşları da Belçika’lı okul çocuklarında yaptığı çalışmada IgE değeri, deri delme testi, atopi ve alerjik duyarlanma ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bu konudaki çelişkili sonuçlar, VKİ ile astım arasındaki ilişkinin atopi dışındaki faktörlere de bağlı olabileceğini düşündürmüştür (26,27).

Visness ve arkadaşları çalışmalarında çocuk ve adolesanlarda obezitenin özellikle non-atopik astım riskini arttırdığını, yüksek CRP değerinin de bunu desteklediğini bildirmiştir. Artan VKİ’nin astım patogenezinde hava yolunda IgE ve eozinofilik enflamasyon yerine başka enflamatuvar mekanizmalar ile etki edebileceğini düşünülmüştür (28,29). Obezitede artan yağ dokunun endokrin ve immünolojik organ gibi davranarak adipokinler olarak adlandırılan hormon ve pro-enflamatuvar sitokin salgısına sebep olduğu gösterilmiştir. Güler ve arkadaşları astımlı çocuklarda leptin düzeyini daha yüksek bulmuştur (30). Artmış leptin düzeyi ve yağ dokudan salınan anti enflamatuvar özelliği olan adiponektin düzeyini azalmasının Th1/Th2 dengesini bozarak astımda rolü olacağı düşünülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde obezlerde IL17 ‘nin hava yolunda nötrofilik enflamasyonu uyarak steroidlere daha az yanıtı non-atopik astım gelişmesinde etkisinin olabileceği gösterilmiştir (23,29,32,33). Yağ dokusu dolaşımdaki IL6, CRP ‘nin yaklaşık %30’unu sentezler, bu nedenle obezitede akut faz reaktanlarında artış görülmektedir. Çalışmamızda da pro-enflamatuvar belirteç olan CRP düzeyi incelendiğinde obez ve kilolu hastaların CRP ölçümleri, normal kilolu olan astımlı çocuklardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Obezitenin astıma eşlik edebildiği ve bu durumda astım gidişinin olumsuz etkilendiği, astım kontrolünün daha zor olduğu belirtilmekte ancak daha da önemlisi obezlerde daha ağır semptomlarla seyir eden, inhale kortikosteroidlere daha az yanıt veren, non-eozinofilik bir astım fenotipi olduğu düşünülmektedir (29,33-37). Yapılan erişkin çalışmalarında hastaların kilo kaybı sağlandıklarında atak sayısının, acil başvurusunun ve rahatlatıcı ilaç kullanımının azaldığı gösterilmiştir (38,39).

Black ve arkadaşları 6-19 yaş çocuklarda yaptığı çalışmada astımlı olgularda VKİ arttıkça acil servise başvuru ve steroid tüketiminin fazla olduğunu bulmuştur (40). Bibi ve arkadaşları da obezlerde astım atak sıklığının fazla olduğunu ancak SFT değerlerinin farklı olmadığını saptamıştır (41).

Pionosi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada astımlı obez çocukların fiziksel aktivitede daha fazla kısıtlanma hissettiklerini, SFT değerlerinin diğer gruplara göre farklı olmamasına karşın

astım şiddet skoru ve ilaç kullanımının obez çocuklarda daha fazla olduğunu göstermiştir (42). Çalışmamızda obez astımlı olguların astım kontrol anketi puanı normal olgulardan daha düşük saptanmıştır. Gruplara göre olguların kullandıkları son bir yıllık kısa etkili $\beta 2$ mimetik ilaç reçeteleme ihtiyacı ve son üç ayda kullandığı kısa etkili $\beta 2$ mimetik ilaç sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. VKİ’ye göre gruplandırılan astımlı hastalar arasında atak görüme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte kilolu olguların atak sayısı diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Quinto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çocukluk çağındaki obezitenin kötü astım kontrolü ve daha fazla atak geçirme ile ilişkili olduğunu ve VKİ arttıkça kısa etkili $\beta 2$ mimetik ilaç ve oral steroid kullanımının arttığını göstermiştir (43).

Astımın kişi üzerindeki etkisini göstermek için yapılan yaşam kalitesi anketine göre astımlı obez olguların hayat kalitesi puanlarının, astımlı normal kilolu olgulardan daha düşük olması dikkat çekicidir. Gruplar arasında fiziksel aktivite, duygusal skor ve semptom skoru puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak astımlı obez olguların semptom skoru puanlarının astımlı normal kilolu olgulara göre daha düşük olduğu yani daha fazla semptomatik oldukları gözlenmiştir. Yapılan iki çalışmada obez astımlı çocukların normal kilolu astımlı çocuklara göre daha fazla semptomatik oldukları gösterilmiştir (21,23).

Yapılan bir çalışmada obez astımlı erkek adolesanlarda daha yüksek oranda eşlik eden metabolik sendrom saptanmıştır (44). Çalışmamızda obez ve kilolu astımlı grubunda açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu hastaların ileride gelişebilecek metabolik sendrom açısından risk altında oldukları bu açıdan da izlenmelerinin gerekli olduğu düşünülmüştür.

Çeşitli çalışmalarda erişkinler için HOMA-IR sınırı 2,5, 3,2 ve 4 gibi farklı değerlerde kabul edilmekle beraber ülkemizde ergen obez çocuklarda yapılan bir çalışmada HOMA-IR sınır değeri 3,16 olarak bildirilmiştir (6). Bu nedenle çalışmamızda HOMA-IR değeri 3,16’nın üstünde olan astımlı olgular insülin direnci olanlar olarak gruplandırılmıştır. İnsülin direncinin de obezite gibi vücutta pro-enflamatuvar bir sürece eşlik ettiği bilinmektedir. İnsülin direncinin duyarlanma, astım semptomları ve astım kontrolüne etkisinin araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (45). Çalışmamızda da insülin direnci olan olguların CRP ölçümleri, insülin direnci olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çocuklarda yapılan bir çalışmada astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda insülin direnci saptanmıştır. Aynı çalışmada pro-enflamatuvar sitokinler olan IL4, IL5 ve IL6’nın bu olgularda daha yüksek olmasının artan insülin direnci oranı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (46). Yapılan başka bir çalışmada da astımlı çocuklarda insülin direnci ve akantosis nigrikans daha fazla oranda bulunmuştur (45).

Ma ve arkadaşları erişkinlerde yaptığı çalışmada insülin direncinin atopi ile ilişkili olmadığını göstermiştir (47). Benzer şekilde çalışmamızda HOMA-IR düzeylerine göre gruplandırılan astımlı hastaların total IgE ölçümleri, eozinofil sayıları, kan eozinofil,

nazal eozinofil yüzdeleri ve prick testi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

HOMA-IR düzeylerine göre gruplandırılan astımlı olguların arasında astım kontrol anketi, hayat kalite anketi, duygu skoru, semptom skoru, aktivite skor puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. HOMA-IR düzeylerine göre gruplandırılan astımlı hastaların son bir yıllık kısa etkili β_2 mimetik ilaç reçetelendirme ihtiyacı, son üç ayda kullandığı kısa etkili β_2 mimetik ilaç sayısı ve atak sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar ışığında tek başına insülin direncinin, obezite de olduğu gibi astım üzerine olumsuz etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı kesitsel yapılan bir çalışma olması nedeniyle hastaların sadece çalışma sırasındaki durumu ele alınmış ve hastaların takipteki kilo değişimlerinin astım kontrolü üzerine etkilerinin değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmanın küçük bir hasta grubu ile yapılması, çalışmaya alınan astımlı obez hasta sayısının az olması da beklenen istatistik anlamlılıkların bulunmamasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak epidemiyolojik, fizyolojik ve immünolojik bilgiler astım ile obezite arasında neden sonuç ilişkisi olabileceğini işaret etmektedir. Hekimler klinik pratiklerinde astımlı obez hastalarla giderek artan sıklıkla karşılaşılacaktır. Daha semptomatik olmaları, tedavi yanıtlarındaki değişkenlik ve artan morbidite riski nedeniyle astımlı hastaların izleminde eşlik eden obezitenin dikkate alınması önem taşımaktadır. Son yıllarda tanımlanan non-eozinofilik enflamasyon ile ilişkili obez astım fenotipindeki hasta grubuna yönelik izlem ve etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: : Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (13447/2012).

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için etik onay alındı (13447/2012).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.Y., N.A., Y.C.; Veri Toplama- E.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.; Yazı Taslağı-E.Y., N.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.A., Y.C., H.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Istanbul University Cerrahpasa, Faculty of Medicine Ethics Committee (13447/2012).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.Y., N.A., Y.C.; Data Acquisition-E.Y.; Data Analysis/Interpretation- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.; Drafting Manuscript- E.Y., N.A.; Critical Revision of Manuscript- N.A., Y.C., H.Ç.; Final Approval and Accountability- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, et al. Being overweight or obese and the development of asthma. *Pediatrics* 2018;142(6):e20182119.
2. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet* 2015;385(9986):2510-20.
3. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-20.
4. Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 2007;262(4):408-14.
5. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95(2):194-8.
6. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500-3.
7. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996;5(1):35-46.
8. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Griffith LE, Ferrie PJ. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: comparison of measurement properties. *Eur Respir J* 1997;10(10):2285-94.
9. Yüksel H, Yılmaz O, Kirmaz C, Eser E. Validity and reliability of the Turkish translation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. *Turk J Pediatr* 2009;51(2):154-60.
10. Sutherland ER. Obesity and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(3):589-602.
11. Lang JE. Obesity and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2019, 25:34-43.
12. Hatun Ş. Çocukluk çağı obezitesinin dünya ve Türkiye'de sıklığı/ durumu. *Turkish J Pediatr. Dis*. 2012;1:7-14.
13. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2582-8.
14. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661-6.
15. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(6):514-21.
16. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-9.
17. Azizpour Y, Delpisheh A, Montazeri Z, Sayehmiri K, Darabi B. Effect of childhood BMI on asthma: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Pediatr* 2018;18(1):143.

18. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children?. *Thorax* 2001;56(11):845-50.
19. Çekiç Ş, Canitez Y, Sapan N. Çocuklarda astım ve obezite ilişkisi. *Çocuk Dergisi* 2015;15(2):43-50.
20. Çetemen A, Yenigün A, Ünüvar T, Gültekin B. The relationship between obesity, asthma and atopy in children aged 6-18 years. *Asthma Allergy Immunol* 2012;10:134-42.
21. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):98-103.
22. Bakırtaş A, Demirsoy M, Bideci A, Cinaz P. 7 - 16 Yaş Çocuklarda Obezite Ve Allerjik Solunum Yolu Hastalığı İlişkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2007;1(1): 5-10.
23. Youssef DM, Elbehidy RM, Shokry DM, Elbehidy EM. The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma. *J Bras Pneumol* 2013;39(5):562-8.
24. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008;63(5):570-4.
25. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype?. *Chest* 2008;134(2):317-23.
26. Leung TF, Kong AP, Chan IH, Choi KC, Ho CS, Chan MH, et al. Association between obesity and atopy in Chinese school children. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149(2):133-40.
27. Van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, Doli E, De Baets F. Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(3):246-53.
28. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Asthma* 2010;47(7):822-9.
29. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(3):809-17.
30. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmanyeli N, Darendeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
31. Bekkers MB, Brunekreef B, de Jongste JC, Kerkhof M, Smit HA, Postma DS, et al. Childhood overweight and asthma symptoms, the role of proinflammatory proteins. *Clin Exp Allergy* 2012;42:95-103.
32. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol.* 2010;108(3):729-34.
33. Celedon JC, Kolls JK. An innate link between obesity and asthma. *Nature Medicine* 2014;20(1):19-20.
34. Anderson WJ, Lipworth BJ. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:237-242.
35. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013;382(9901):1360-72.
36. Beydon N, Delclaux C. BMI as a comorbidity factor in childhood asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012;6:569-71.
37. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology.* 2012;17(3):412-21.
38. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study *BMJ.* 2000;320(7238):827-32.
39. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
40. Black MH, Smith N, Porter AH, Jacobsen SJ, Koenig C. Higher prevalence of obesity among children with asthma. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(5):1041-7.
41. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, et al. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of ever diagnosis? *J Asthma* 2004;41:403-10.
42. Pionosi PT, Davis HS. Determinates of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics* 2004;113:225-9.
43. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KT, Chen W, Schatz M, Christiansen SC. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:964-9.
44. Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodriguez JA, Garibay Nieto N, Herber A, Toussaint G, Sierra-Monge JJ, et al. Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese non asthmatic adolescent males. *J Asthma* 2010;47(5):501-6.
45. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Med* 2011;183:441-8.
46. Singh S, Prakash YS, Linneberg A, Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013:627384.
47. Ma J, Xiao S, Knowles B. Obesity, insulin resistance and the prevalence of atopy and asthma in US adults. *Allergy* 2010; 65:1455-63.

Korkulu Rüya Anafilaksi: Tek Merkez Deneyimi

Fearful Dream Anaphylaxis: One Center Experience

Pınar Yılmazbaş¹ , Deniz Özçeker² , Onur Adıgüzel¹ , Özlem Terzi³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ORCID ID: P.Y. 0000-0002-1283-1712; D.Ö. 0000-0002-0032-6727; O.A. 0000-0002-5778-6580; Ö.T. 0000-0002-9524-5582

Atf/Citation: Yılmazbas P, Ozceker D, Adiguzel O, Terzi, O. Korkulu rüya anafilaksi: Tek merkez deneyimi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):42-47. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.810639>

ÖZ

Amaç: Anafilaksi hızlı ve doğru müdahale edilmediğinde ölümcül olabilen sistemik bir reaksiyondur. Çalışmamızın amacı çocuk alerji polikliniğine anafilaksi nedeni ile başvurmuş olan hastaların demografik özellikleri, klinik seyri ve tetikleyici etkenlerini paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2017-2020 yılları arasında anafilaksi tanısı ile çocuk alerji polikliniğinde tetkik edilmiş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 57 anafilaksi hastasının yaş ortalaması 7,8±4,5 yıl idi, %56,1'i erkekti. Hastaların %68,4'ü atopik idi, %49,1'inde serum IgE yüksekliği, %36,8'inde eozinofili eşlik etmekteydi. Tetikleyici olduğu belirlenen alerjenler sırasıyla besinler (%40,4), ilaçlar (%35,1) ve venom (%5,3) idi. Hastaların %64,9'unda hafif şiddette anafilaksi gözlemlendi. Eşlik eden ek alerjik hastalık, astım ve atopi varlığının anafilaksi şiddetini arttırdığı görüldü. Dokuz hastada 2 veya daha fazla anafilaksi atağı gözlemlenmiş idi. Adrenalin oto-enjektörü reçete edilmiş olan hiçbir hastada atak esnasında oto-enjektör kullanılmamıştı.

Sonuç: Anafilaksi erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. En sık tetikleyici etken besinlerdir. Astım, eşlik eden alerjik hastalık ve atopi varlığı atak şiddetini arttıran etmenlerdir. Adrenalin oto-enjektörü reçete edilmiş olan hastalarda da kullanılmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anafilaksi, çocuk, besin alerjisi, adrenalin oto-enjektörü

GİRİŞ

Anafilaksi, ani başlayan ve ölüme yol açabilen, ciddi, sistemik bir alerjik reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (1). Gerçek insidansı yetersiz bildirim ve teşhise bağlı olarak bilinmemekle birlikte, 0-4 yaş grubunda insidansının 3 kat fazla olduğu ve tüm yaş gruplarında insidansının artmakta olduğu belirtilmektedir (2-4). Anafilaksiye bağlı fatalite %0,001 oranında bildirilmiştir ve anafilaksi görülme oranında artmaya rağmen fatalite oranında

ABSTRACT

Objective: Anaphylaxis is a systemic reaction that can be fatal if not treated quickly and correctly. The aim of our study is to share the demographic characteristics, clinical course and triggering factors of the cases diagnosed with anaphylaxis in the pediatric allergy outpatient clinic.

Material and Method: The files of the cases with a diagnosis of anaphylaxis who were examined in the pediatric allergy outpatient clinic between the years 2017-2020, were evaluated retrospectively.

Results: The average age of the 57 anaphylaxis cases included in our study was 7.8±4.5 years, 56.1% were male. Of the cases, 68.4% were atopic, 49.1% had elevated serum IgE levels and 36.8% were accompanied by eosinophilia. Triggering allergens were foods (40.4%), drugs (35.1%) and venom (5.3%) respectively. Mild anaphylaxis was observed in 64.9% of cases. It was observed that accompanying allergic diseases, asthma and presence of atopy increased the severity of anaphylaxis. Two or more anaphylaxis attacks were observed in nine cases. None of the cases, who were prescribed adrenaline auto-injector, used the adrenaline auto-injector during the attack.

Conclusion: Anaphylaxis cases are more common in boys. The most common triggering factor is food. Asthma, concomitant allergic diseases and the presence of atopy are factors that increase the severity of attacks. Adrenaline auto-injector is not used in cases where it has been prescribed.

Keywords: Anaphylaxis, child, food allergy, adrenaline auto-injector

bir artış olmamıştır (5). Anafilaksi vakalarında tetikleyicilere bakıldığında çocukluk yaş grubunda besinler ilk sırada yer almakta, bu besinlerin çeşitleri coğrafyaya ve yerel beslenme alışkanlıklarına göre değişkenlik göstermektedir (6,7).

Çalışmamızın amacı üniversiteye afiliye bir eğitim ve araştırma hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği'ne anafilaksi nedeni ile başvurmuş olan vakaların demografik özellikleri, klinik seyri ve tetikleyici etkenlerini paylaşmaktır.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Pınar Yılmazbaş E-mail: drpinary@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 14.10.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 26.01.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 26.02.2021 • **Kabul/Accepted:** 04.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GEREÇ VE YÖNTEM

Vakalara anafilaksi tanısı 2005 yılında yapılan İkinci Anafilaksi Tanım ve Tedavi Sempozyumu'nda belirlenen klinik tanı ölçütlerine göre konuldu (8).

Üç kriterden herhangi birisinin olması durumunda anafilaksi kabul edildi.

Kriterler:

1. Akut olarak ortaya çıkan deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri ve aşağıdakilerden en az biri:
 - a. Solunum sıkıntısı
 - b. Kan basıncında düşme veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilgili semptomlar
2. Hastanın olası bir alerjene maruziyetinden hemen sonra aşağıdakilerden en az iki veya daha fazlasının oluşması:
 - a. Deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri
 - b. Solunum sıkıntısı
 - c. Kan basıncında düşme veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilgili semptomlar
 - d. Gastrointestinal sistem belirtileri
3. Hasta için bilinen bir alerjenle maruziyetten sonra kan basıncında düşme

Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların dosyalarından var olan eozinofil yüzdesi, serum total immünglobulin E (Ig E), şüpheli tetikleyicilere yönelik bakılmış olan serum spesifik IgE değerleri kayıt edildi.

Şüpheli besin için bakılan spesifik IgE değeri eşik değerin üzerinde ise anlamlı kabul edildi.

Atopi: Hastaların geçmiş öyküleri, mevcut deri test duyarlılıkları ve spesifik IgE'leri değerlendirilerek tanımlandı.

Hastaların başvuru anındaki öykülerine göre anafilaksi şiddeti belirlendi (Tablo 1) (9).

Verilerin Toplanması

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk İmmüno- loji ve Alerji Kliniği'ne 30 Ocak 2017- 20 Temmuz 2020 tarihleri arasında başvuran, 1 ay-18 yaş arası anafilaksi ta-

nısı konulan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak dosyalarından kayıt edildi. Hastaların yaşı (yıl), cinsiyeti, ailede atopi öyküsü, anafilaksiden sorumlu ajan, ek alerjik hastalık varlığı, anafilaksinin ağırlık derecesi, anafilaksi sırasında uygulanan tedavi, daha önceden veya anafilaksi atağı sonrasında adrenalin oto-enjektörü reçete edilip edilmediği ve atak sırasında adrenalin oto-enjektörü kullanıp kullanmadığı, yapılmış olan laboratuvar testlerinden hemogram, total IgE ve serum spesifik IgE değerleri incelemeye alındı.

Çalışmamız için Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 48670771-514.10 no'lu izin alındı.

İstatistiksel Analizler

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile frekans veriler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "ShapiroWilk Testi" ile değerlendirildi ve veriler normal dağılıma uymadığı için gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmasında ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri tüm testler için p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Anafilaksi nedeni ile başvuran 57 çocuğun yaş ortalaması 7,8±4,5 (min=1- max=17) yıl idi ve 32 (%56,1)'si erkekti. Hastaların %59,6'sı 4-12 yaş grubundaydı (Tablo 2). Erkek çocukların yaş ortalaması 7,4±4,8 yıl iken kız çocuklarda 8,0±4,2 yıl idi ve yaş açısından cinsiyetler arası fark yoktu (p=0,19). Hastaların 37'sinde (%64,9) hafif şiddette anafilaksi gözlenirken, 7'si (%12,3) ağır anafilaksi olarak değerlendirildi. Hastaların 15'inde (%26,3) solunum yolu alerjisi, 7 (%12,3) hastanın ailesinde atopi öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama IgE değerleri 278,7±321,2 kIU/L iken, ortalama eozinofil düzeyleri ise 4,4 ±4,3 bin hücre/mcL idi (Tablo 2).

Tablo 1: Anafilaktik reaksiyonun klinik şiddetine göre derecelendirilmesi.

	Deri/mukoza	Gastrointestinal sistem	Solunum sistemi	Kardiyovasküler sistem	Nörolojik sistem
Hafif	Yaygın kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem	Ağızda kaşıntı, karıncalanma, dudakta hafif şişme, bulantı, kusma, hafif karın ağrısı	Burun tıkanıklığı, hapşırma, burun akıntısı, boğazda kaşınma, hafif hışıltı	Taşikardi (>15 atım/dakika artış)	Aktivite seviyesinde azalma ve anksiyete
Orta	Yukarıdakilerden herhangi biri	Yukarıdakilerden herhangi biri, kramp tarzında karın ağrısı, ishal, kusma	Yukarıdakilerden herhangi biri, boğuk ses, havlar şeklinde öksürük, stridor, dipne, hışıltı	Taşikardi (>15 atım/dakika artış)	Baş dönmesi, ölüm korkusu hissi
Ağır	Yukarıdakilerden herhangi biri	Yukarıdakilerden herhangi biri, bağırsak kontrolünün kaybı	Yukarıdakilerden herhangi biri, siyanoz veya oksijen saturasyonunun <%92 olması, solunum durması	Hipotansiyon, kollaps, şiddetli bradikardi, kalp durması	Konfüzyon, bilinç kaybı

Tablo 2: Hastalara ilişkin değişkenler.

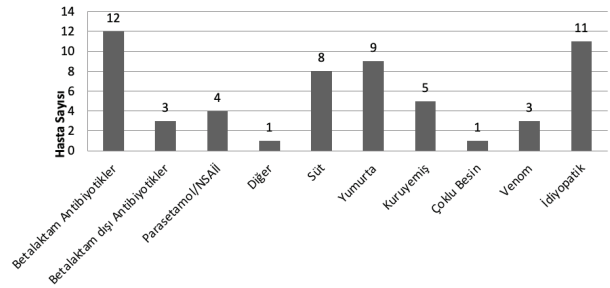
Değişkenler		n (%)
Yaş grubu (yıl)	0-3	8 (14,0)
	4-12	34 (59,7)
	13-17	15 (26,3)
Cinsiyet	Erkek	32 (56,1)
	Kız	25 (43,9)
Anafilaksi şiddeti	Hafif	37 (64,9)
	Orta	13 (22,8)
	Ağır	7 (12,3)
Ek alerjik hastalık	Astım ve/veya astıma eşlik eden alerjik rinit birlikteliği	15 (26,3)
	Atopik dermatit	8 (%14,0)
Ailede atopi öyküsü		7 (12,3)
Atopi varlığı		39 (%68,4)
IgE (kIU/L)	278,7±321,2	195,0 (4 -1451)
Eozinofil (%)	4,4 ±4,3	3,3 (0-18)

Serum total Ig E değeri ≥ 100 kIU/L olan hasta sayısı 28 (%49,1) iken, 21 (%36,8) hastanın eozinofil yüzdesi $\geq 4,0$ idi. Yapılan değerlendirilmede 39 (%68,4) hastanın atopik olduğu belirlendi.

Hastaların 48'inin (%84,2) ilk atakla geldiği tespit edildi. İki veya daha fazla atak geçirdiği belirlenen 9 (%15,8) hastanın 7'si erkek idi ve 5'i 4-12 yaş grubundaydı, 4'ü astım tanılıydı. Hastaların 4'üne adrenalin oto-enjektörü daha önce reçete edilmiş idi ancak hiçbir aile atak sırasında oto-enjektörünü kullanmamıştı. Tekrarlayan atakları olan 9 hastanın 4'ünde atopi hikayesi mevcuttu ancak atopi ile tekrarlayan atak geçirme arasında ilişki

Tablo 3: Anafilaksiyi tetikleyen faktörlerin değerlendirilmesi.

		İlaç (n=20) n (%)	Besin (n=23) n (%)	Venom (n=3) n (%)	İdiyopatik (n=11) n(%)	P
Cinsiyet	Erkek	9 (28,1)	15 (46,9)	3 (9,4)	5 (15,6)	0,20
	Kız	11 (44,0)	8 (32,0)	0 (0,0)	6 (24,0)	
Yaş grubu (yıl)	0-3	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,16
	4-12	13 (38,2)	12 (35,3)	2 (5,9)	7 (20,6)	
	13-17	6 (40,0)	4 (26,7)	1 (6,7)	4 (26,7)	
Anafilaksi Şiddeti	Hafif	18 (48,6)	12 (32,4)	3 (8,1)	4 (10,8)	0,001
	Orta	2 (15,4)	9 (69,2)	0 (0,0)	2 (15,4)	
	Ağır	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	5 (71,4)	
İlk atak	Evet	18 (37,5)	16 (33,3)	3 (6,3)	11 (22,9)	0,07
	Hayır	2 (22,2)	7 (77,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ek alerjik hastalık	Yok	9 (26,5)	17 (50,0)	2 (5,9)	6 (17,6)	0,27
	Var	11 (47,8)	6 (26,1)	1 (4,3)	5 (21,7)	
Astım	Yok	12 (28,6)	20(47,6)	2 (4,8)	8 (19,0)	0,23
	Var	8 (53,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	3 (20,0)	
Ailede atopi öyküsü	Yok	16 (3,3)	20 (41,7)	3 (6,3)	9 (18,8)	0,57
	Var	4 (57,1)	2 (28,6)	0 (0,0)	1 (14,3)	
Atopi varlığı/tanısı	Yok	6 (33,3)	8 (44,4)	1 (5,6)	3 (16,7)	0,97
	Var	14 (35,9)	15 (38,5)	2 (5,1)	8 (20,5)	

Tetikleyiciler**Şekil 1: Hastalardaki tetikleyici faktörlerin dağılımı.**

tespit edilmedi. İlk atak ve tekrarlayan (iki veya daha fazla) atak geçirme durumuna göre hastalar arasında yaş, serum total IgE ve eozinofil yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,33$, $p=0,07$ ve $p=0,08$). Bifazik reaksiyon gösteren hastamız bulunmamaktaydı.

Tetikleyici olduğu belirlenen alerjenler sırasıyla besinler (%40,4), ilaçlar (%35,1) ve venom (%5,3) iken, %19,3'ünde idiyopatikti. Tetikleyicinin besinler olduğu 23 çocukta alerjenlerden sırasıyla 9'unda (%39,1) yumurta ve 8'inde (%34,8) süt tespit edildi. Tetikleyicisi ilaç olan vakaların 12'sinde (%60,0) betalaktam antibiyotik ve 4'ünde (%20) ise parasetamol/nonsteroidantiinflamatuvar (NSAİ) ilaç duyarlılığı tespit edildi (Şekil 1).

Tekrarlayan atak geçirenlerin %77,2'inde tetikleyici besinler iken, %22,8'inde ilaçlardı. Astımı olan 15 hastanın 8'inde (%53,3) ilaçlar en sık tetikleyici iken, 3'ünde (%20,0) besinler ve sadece 1'inde (%6,7) venomun tetikleyici olduğu belirlendi. Üç (%20,0) astımlı hastada ise tetikleyici neden idiyopatik idi. Astımı olmayanlarda ise en sık tetikleyicinin besinler (%47,6) olduğu

Tablo 4: Anafilaksi şiddetini etkileyen faktörler.

		Hafif (n=37)	Orta (n=13)	Ağır (n=7)	p
Cinsiyet	Erkek	20 (62,5)	7 (21,9)	5 (156)	0,68
	Kız	17 (68,0)	6 (24,0)	2 (8,0)	
Yaş grubu (yıl)	0-3	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0,35
	4-12	23 (67,6)	8 (23,5)	3 (8,8)	
	13-17	8 (53,3)	3 (20,0)	4 (26,7)	
İlk atak	Evet	31 (64,6)	11 (22,9)	6 (12,5)	0,99
	Hayır	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	
Ek Alerjik hastalık	Yok	19 (55,9)	12 (35,3)	3 (8,8)	0,02
	Var	18 (78,3)	1 (4,3)	4 (17,4)	
Astım	Yok	25 (59,5)	13 (31,0)	4 (9,5)	0,04
	Var	12 (800)	0 (0,0)	3 (20,0)	
Ailede atopi öyküsü	Yok	30 (62,5)	12 (25,0)	6 (12,5)	0,14
	Var	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Atopi varlığı/tanısı	Yok	10 (27,0)	8 (61,5)	0 (0,0)	0,01
	Var	27 (69,2)	5 (12,8)	7 (17,9)	
Eozinofildüzeyi(bin hücre/mcl)	< 4	21 (75,0)	5 (17,9)	2 (7,1)	0,42
	≥ 4	13 (62,0)	4 (19,0)	4 (19,0)	
IgE düzeyi (kIU/L)	<100	9 (64,3)	4 (28,6)	1 (7,1)	0,48
	≥ 100	20 (714)	4 (14,3)	4 (14,3)	

belirlendi. Ancak astım varlığı ile tetikleyiciler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,25$). En sık tetikleyici olarak ilaçlar; kız çocuklarında (%44), >12 yaş olanlarda (%40), hafif şiddette anafilaksi olanlarda (%48,6), ek alerjik hastalığı olanlarda (%47,8) ve ailede atopi öyküsü olanlarda (%57,1) gözlenirken, besinlerin; erkek çocuklarda (%46,9), 0-3 yaş arasında olanlarda (%87,5), orta şiddette anafilaksi olanlarda (%69,2) ve ek alerjik hastalığı olmayanlarda (%50,0) daha sık tetikleyici olduğu belirlendi. Hastaların bazı özelliklerine göre tetikleyici grupların dağılımı Tablo 3'te görülmektedir.

Anafilaksi şiddetini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde eşlik eden ek alerjik hastalık, astım olması ve atopi varlığının anafilaksi şiddetini artırdığı görüldü (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,04$, $p=0,01$) ancak diğer faktörler ile ilişki tespit edilemedi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmamız anafilaksi nedeni ile çocuk alerji kliniğinde takip edilmiş olan hastaların etiyolojilerini ve özelliklerini göstermektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre anafilaksiye neden olan etkenlerin başında besinler gelmektedir. Besinleri sırası ile ilaçlar ve venom alerjisi takip etmiş, hastaların %19,3'ünde etken saptanamamıştır. Daha önce çocuklar üzerinde yapılmış olan çalışmalarda da besinler en sık etken olarak gösterilmiş, atakların ortalama 1/5'inde etken tespit edilememiştir (5-7).

Önceki çocukluk yaş grubundaki çalışmalar ile uyumlu olarak anafilaksi vakalarımızın çoğunluğunu (%56,1) erkek çocuklar oluşturmaktadır (7,10,11). Çalışmamızda en sık (%64,9) oranda

hafif şiddette anafilaksi tespit edildi. Diğer çalışmalarda hafif anafilaksi oranı yüksek olanlar olduğu gibi, orta şiddette atak oranı daha sık saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (11,12). Çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olarak atak şiddeti ile cinsiyet, yaş, serum total IgE düzeyi, eozinofili, tekrarlayan atak olması ve ailede atopi öyküsü bulunması arasında ilişki bulunmadı (11,12). Bunun yanı sıra, ek alerjik hastalık, eşlik eden astım ve atopi varlığı atak şiddetini arttıran faktörler olarak tespit edildi. Daha önceki çalışmalarda da astımın eşlik etmesi ciddi anafilaksi için risk faktörü olarak bildirilmektedir (13,14). Bu nedenle özellikle astımın eşlik ettiği besin alerjisi olan vakalarda astımın kontrol altında olması önem kazanmaktadır.

Tetikleyicinin besinler olduğu 23 çocukta alerjenlerden sırasıyla en sık olarak 9'unda yumurta, 8'inde süt, 5'inde kuruyemiş, 1 hastada ise çoklu besin alerjisi tespit edilmiştir. Anafilaksi hastalarında çocuklarda tetikleyici olarak besinler ilk sırada yer almaktadır (15). Anafilaksiye neden olan besin çeşitleri coğrafi konum ve beslenme alışkanlıklarına göre değişmektedir. Uzak doğuda en sık tetikleyici ajan kabuklu deniz ürünleri olarak kaydedilmiş iken, Amerika'da yer fıstığı, Avrupa'da yumurta, inek sütü, yer fıstığı en sık tetikleyici ajan olarak saptanmıştır (6, 10, 16). Ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda süt ürünleri, yumurta, çerezler en sık tespit edilen besinler olmuştur (7,11).

Çalışmamızda ikinci sıklıkta tetikleyici ajan olarak ilaçlar tespit edildi. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak yaş arttıkça anafilaksi etkeni olarak ilaçların tespit edilme oranının da arttığı görüldü (9,17,18). Çalışmamıza benzer olarak daha önceki çalışmalarda

da en sık antibiyotikler (betalaktamlar ilk sırada) tespit edilmiş bunu NSAİ ilaçlar izlemiştir (4,7,11).

Çalışmamızda %15,8 oranında tekrarlayan anafilaksi tespit edilmiştir. Tekrarlayan atak geçiren 9 hastada en sık tetikleyici olarak besinler (%77,2) ilk sırada yer alırken, ikinci sırayı ilaçlar (%22,8) izlemiştir. Diğer çalışmalarda da en sık besinler tekrarlayan ataklardan sorumlu tutulmuşlardır (7,9-11). İlaç alerjilerinde, ailenin bildirmesi halinde doktor o ilacı reçete etmemektedir, ancak besin içerikleri her zaman çok ayrıntılı incelenmediği, besin etiketi okuma alışkanlığı tam olarak yerleşmediği için tekrarlayan atakların besinler ile meydana gelmesi kaçınılmazdır.

Vakalarımızdan 4'üne adrenalin oto-enjektörü reçete edilmiş, hiçbirisi atak esnasında oto-enjektörü kullanmamıştır. Diğer çalışmalarda da reçete edilmiş olan adrenalin oto-enjektörü kullanımının yeterli olmadığı belirtilmiştir (9,10). Ailelerin oto-enjektör kullanımı ile ilgili eğitiminin daha etkin olarak yapılması gerektiği görülmektedir.

Yaşlara göre tetikleyici ajanlara baktığımızda 0-3 yaşta en sık besinler, 4-12 yaşta ilaçlar, 12 yaş üstünde ilaçlar olduğunu görmekteyiz. Hayatın ilk yıllarında besinlerin etken olması beklenen bir durumdur. Yaşla birlikte tetikleyici etkenin ilaç olma sıklığında artış önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (9,17,18). Burada yaş ile birlikte artan ilaç kullanımının da etkili bir faktör olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda diğer çalışmalara oranla daha az oranda etken olarak venom alerjisi %5,3 tespit edildi. Çalışmamızın yapıldığı şehrin bir metropol olması, kırsal alandan gelen hastamızın olmaması bu düşük oranı açıklayabilmektedir. Venom nedeniyle anafilaksi hastalarının hepsinin erkek olması daha önceki çalışmalar ile de uyumlu idi (9,17).

Anafilaksi hastalarının çoğunlukla IgE bağımlı olduğu bilinmektedir (15,19). Hastalarımızın %49,1'inde serum total IgE değeri yüksek saptandı. Ülkemizden yapılmış olan diğer 2 çalışmada da hastaların yarısından çoğunun IgE bağımlı olduğu gösterilmiştir (9,11). Çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olarak serum total IgE düzeyleri ile anafilaksi şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır (13,20).

Çalışmamızda 39 hastada (%68,4) atopi saptanmıştır, Orhan ve ark.'ın çalışmasında bu oran %59,1 iken, Vezir ve ark.'ın çalışmasında %48,4'tür (9,11). Orhan ve ark.'ın çalışmasında atopik hastalarda tekrarlama oranı yüksek saptanmamış iken Vezir ve ark.'ın çalışmasında atopik bireylerde tekrarlayan atak oranı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda atopik hastalarda tekrarlama oranı yüksek saptanmadı ancak atopi varlığı ile atak şiddeti arasında pozitif ilişki saptandı.

Kısıtlılık: Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın acil kayıtları yetersiz olması nedeni ile uygulanan tedavileri ve anafilaksinin ilk saatlerinde alınması gereken serum triptaz düzeyini değerlendiremedik.

Sonuç olarak; anafilaksi hızlı ve doğru müdahale edilmezse ölümcül olabilen sistemik bir reaksiyondur. Tetikleyici nedenin

her zaman tespit edilmesi mümkün olmasa da mutlaka ayrıntılı bir araştırma yapılmalı, aile ve hasta bilgilendirilmeli ve yazılı eylem planı verilmelidir. Çalışmamızda tetikleyici olarak en sık besinler tespit edilmiş olup, elinde adrenalin oto-enjektörü olan hiçbir hastanın anafilaksi sırasında uygulamadığı tespit edildi. Bu nedenle atak anında adrenalin oto-enjektörü kullanımı konusunda ailelere süregelen eğitim verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ülkemizde anafilaksi tanılı çocukların değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma olması nedeni ile çalışmamız ülke verilerine katkıda bulunacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (48670771-514.10).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- D.Y., P.Ö., O.A.; Veri Toplama- D.Y., P.Ö., O.A.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.T.,P.Y., D.Ö.; Yazı Taslağı- P.Y., D.Ö., O.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.T.,P.Y., D.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- P.Y., D.Ö., O.A., Ö.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital Ethics Committee (48670771-514.10).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- D.Y., P.Ö., O.A.; Data Acquisition- D.Y., P.Ö., O.A.; Data Analysis/Interpretation- Ö.T.,P.Y., D.Ö.; Drafting Manuscript- P.Y., D.Ö., O.A.; Critical Revision of Manuscript- Ö.T.,P.Y., D.Ö.; Final Approval and Accountability- P.Y., D.Ö., O.A., Ö.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Anagnostu K. Anaphylaxis in children: epidemiology, risk factors and management. *Curr Pediatr Rev* 2018;14(3):180-186. doi: 10.2174/1573396314666180507115115
2. Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1):182-8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.029
3. Rudders SA, Arias SA, Camargo CA Jr. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):960-2. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.018
4. Tejedor-Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. *Clin Exp Allergy* 2015;45(6):1027-39. doi: 10.1111/cea.12418

5. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Rivas FM, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026-45. doi: 10.1111/all.12437
6. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautin A, Köhli A, Lange L, Sprinder T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1128-37. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
7. Dogru M, Bostancı I, Özmen S, Ginis T, Şenol H.D. The features of anaphylaxis cases followed in the pediatric allergy clinic. *J Curr Pediatr* 2017;15:12-8. doi:10.4274/jcp.58070
8. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;47(4):373-80. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
9. Orhan F, Civelek E, Şahiner ÜM, Arga M, Can D, Çalıklar AZ, et al. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. *Asthma Allergy Immunology* 2018;16. doi:10.21911/aa.2018.1
10. De Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur J Pediatr* 2008;167:1251-61. doi: 10.1007/s00431-007-0661-2
11. Vezir E, Erkoçoğlu M, Kaya A, Toyran M, Özcan C, Akan A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:239-46. doi: 10.2500/aap.2013.34.3654
12. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, et al. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):162-8, e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.018
13. Astier C, Morisset M, Roitel. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):250-6. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.053
14. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):191-3. doi: 10.1067/mai.2001.112031
15. Commins SP. Outpatient Emergencies: Anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2017;101(3):521-36. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.003
16. Thong BY, Cheng YK, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Anaphylaxis in adults referred to a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:529-34.
17. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, Levy Y, Segal N, Lagovsky I, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;22:172-7. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.00990
18. Alves B, Sheikh A. Age-specific aetiology of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2001;85:349. doi: 10.1136/ad.85.4.348b
19. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S161-81. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.981
20. Shreffler WG, Beyer K, Chu T-HT, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):776-82. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.588

Yedi-24 Aylık Bebeği Olan Annelerin Tamamlayıcı Beslenmeye İlişkin Bilgi ve Uygulamaları: Hastane Tabanlı Bir Araştırma*

The Knowledge and Practices of Mothers with 7-24 Month-Old Babies on Complementary Feeding: A Hospital-Based Research

Beyza Uçar¹ , Özlem Öztürk Şahin² 

¹Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Karabük, Türkiye
²Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

ORCID ID: B.U. 0000-0001-8596-6936; Ö.Ö.Ş. 0000-0001-8781-3706

Atf/Citation: Ucar B, Ozturk Sahin O. Yedi-24 aylık bebeği olan annelerin tamamlayıcı beslenmeye ilişkin bilgi ve uygulamaları: Hastane tabanlı bir araştırma. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):48-55. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.788576>

Öz

Amaç: Yedi-24 aylık bebeği olan annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi durumları ve uygulamalarını belirlemek amacı ile yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışma, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk polikliniklerine, 7-24 aylık bebeği olup 15 Şubat-15 Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuru yapan 380 anne ile gerçekleştirildi. Araştırmada veri toplama aracı olarak, dört bölümden oluşan ve 35 soru içeren anket formu kullanıldı.

Bulgular: Annelerin %75,8'i emzirme ve tamamlayıcı beslenme ile ilgili bilgi aldığını ifade ederken, bilgi edinilen kaynaklarda %38 ile "hemşire/ebe"nin ilk sırada yer aldığı görüldü. Annelerin %99,5'i tamamlayıcı besin vermeye geçtiklerini belirtirken, bu annelerin verdikleri tamamlayıcı besinde %47,9 ile yoğurdun ilk tercih edilen besin olduğu görüldü. Annelerin bebeklerinde tamamlayıcı beslenmede bazı uygulamaların süre ortalaması incelendiğinde; tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı (5,48±2,09), su verme zamanı (3,95±2,52), çatal-kaşık kullanıma zamanı (6,27±1,88) ve katı ve pürüklü gıdaya başlanma zamanı (7,02±1,84) ay olarak belirlendi. Annenin eğitim durumu (p=0,000), biberon kullanımı (p=0,000), emzik kullanımı (p=0,001), formül mama (p=0,000) ve kaşık mama kullanımı (p=0,005) ile tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen bulgular, annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi durumlarının yeterli olmadığını, tamamlayıcı beslenme sürecini olumsuz etkileyebilecek bazı yanlış uygulamaları olduğunu göstermektedir. Annelerin biberon, emzik, formül ve kaşık mama kullanımının tamamlayıcı beslenmeye geçiş sürecini ise olumsuz etkilediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Anne, bebek, emzirme, tamamlayıcı beslenme

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the knowledge status and practices of mothers with babies aged 7-24 months about complementary feeding.

Method: This is a descriptive and cross-sectional study. The study was conducted with 380 mothers who had 7-24 months old babies and were referred to the pediatric outpatient clinics of Karabük University Training and Research Hospital between 15 February and 15 May 2019. A questionnaire form consisting of four parts and containing 35 questions was used as a data collection tool in the study.

Results: It was found that 75.8% of the mothers received information about breastfeeding and complementary feeding, where "nurse/midwife" (38%) ranked first among their information sources. 99.5% of the mothers started complementary feeding, where yoghurt (47.9%) ranked first among the foods they preferred for complementary feeding. When the average duration of some complementary feeding practices of mothers was examined; the mean times to start complementary feeding, to give water, to use a fork-spoon and to start solid and rough food were found as 5.48±2.09, 3.95±2.52, 6.27±1.88, and 7.02±1.84 months, respectively. A statistically significant difference was determined between the mothers' times to start complementary feeding with respect to their education level (p=0.000), use of feeding bottles (p=0.000), use of pacifiers (p=0.001), use of baby food (p=0.000) and use of spoon food (p = 0.005).

Conclusion: This study demonstrated that mothers did not have sufficient knowledge about complementary feeding, and adopted some wrong practices that might negatively affect the complementary feeding process. The study concluded that the use of feeding bottles, pacifiers, baby food and spoon formula by mothers for their babies negatively affected the transition to complementary feeding.

Keywords: Baby, breastfeeding, complementary feeding, mother

*Bu çalışma, "7-24 ay arası bebeği olan annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi durumları ve uygulamaları" başlıklı yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özlem Öztürk Şahin E-mail: zlemzturk@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 01.09.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 30.12.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 10.01.2021 • **Kabul/Accepted:** 01.02.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Anne sütü, D ve K vitaminleri haricinde bebeğin tüm enerji ve besin ihtiyaçlarını ilk altı ay tek başına karşılayan mükemmel bir besindir (1). Ancak, altıncı aydan sonra içerik olarak bebeğin beslenmesinde tek başına yetersiz kalmakta ve bu nedenle tamamlayıcı besin ile beslenmenin desteklenmesi önerilmektedir (2). Anne sütüne ek olarak besinlerin verilmesine tamamlayıcı besin, bu sürece de tamamlayıcı beslenme denir (3).

Tamamlayıcı beslenme süreci, bebeğin aile besinlerine geçişinde önemli bir basamaktır ve doğru yürütülmediğinde bebeğin ileriki yaşamında gıda kabulünü etkilemekte veya beslenme problemlerine yol açabilmektedir (4). Tamamlayıcı beslenme uygulamaları bebeklerde optimal büyümeyi sağlamak için önemliyken, uygunsuz tamamlayıcı beslenme uygulamaları ise bebeklerde ve çocuklarda hastalık ve ölüm riskini artırır (5,6). Altıncı aydan sonra başlanması önerilen tamamlayıcı beslenmeye erken ya da geç başlanması, bebek ve çocuk sağlığını olumsuz etkilemektedir (7). Ayrıca, bebeğin büyümesinin gecikmesinde en önemli nedenler arasında yer almaktadır (8).

Tamamlayıcı besinler ile erken karşılaşma, alerji ve enfeksiyon riskini artırabilir. Ayrıca, tamamlayıcı beslenmeye erken geçilmesinin emzirme süresini azalttığı bilinmektedir (9). Oysaki, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu [United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF)] bebeklerin doğumdan itibaren ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmesini ve altıncı aydan sonra ek gıdalar verilmesinin yanında, emzirmeye iki yaşına kadar devam edilmesini önermektedir (10). Ancak, dünyada ilk altı ay sadece anne sütü alma ve emzirmeye devam etme süresi henüz istenilen düzeyde değildir. Gelişmekte olan ülkelerde altı aydan küçük bebeklerin sadece %39'u anne sütü almaktadır (11). Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) (2018) raporuna göre de, anne sütü alımının bebeğin yaşı arttıkça azalmakta olduğu 4. ve 5. aylarda anne sütü alan bebek oranının %14'e kadar düştüğü bildirilmektedir (12).

Tamamlayıcı beslenmeye geç başlanması ise, bebeğin yeterli enerji ve besin öğelerini alamamasına, dolayısıyla büyüme ve gelişmeyi yavaşlatmakta hatta malnütrisyona neden olabilmektedir (11). Bazı besinlerin geç tanıtılması, çiğneme becerisi kazanamamasına, yeni tat ve duyu kaybı yaşama gibi beslenme problemlerine neden olabilir. Çünkü tamamlayıcı beslenme, bebeğe hem lezzet hem de değişik besinler için benzersiz bir duysal deneyim de sunar (13,14).

Tamamlayıcı beslenme uygulamalarında, tamamlayıcı besinlere geç veya erken başlama ve anne sütünden erken kesme eğilimi nedeniyle, annelerin doğum öncesi ve sonrası eğitim programları ile bilinçlendirilmesi konusunda sağlık profesyonellerine özellikle hemşirelere önemli görevler düşmektedir. Hemşirelerin anne sütü ve tamamlayıcı beslenme konusunda danışmanlık sağlamaları, çocuk sağlığının korunması ve geliştirilmesi açısından önemli yere sahiptir (15,16). Bu nedenle annelere yönelik eğitimlerin planlanması açısından; doğru ve uygun tamamlayıcı beslenme uygulamalarının anneler tarafından bilinip bilinmediğinin ve anneler tarafından yapılan tamamlayıcı

beslenme uygulamalarındaki yanlışlıkların tespit edilmesi, literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda çalışma, 7-24 aylık bebeği olan annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi durumları ve uygulamalarını belirlemek amacı ile yapıldı.

Araştırma soruları;

- Annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi durumları nasıldır?
- Annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki uygulamaları nasıldır?
- Annelere ve bebeklere ait bazı tanımlayıcı özelliklerin, annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi durumlarına ve uygulamalarına etkisi nasıldır?

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın tipi

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır.

Araştırmanın yeri

Araştırma, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 15 Şubat-15 Mayıs 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmanın yürütüldüğü hastane, ayakta ve yataklı olarak tedavi hizmeti sunan, Karabük'teki tek eğitim ve araştırma hastanesidir. Hastanede altı (6) çocuk polikliniği hizmet vermekte olup, bu polikliniklerin hepsi çalışmaya dahil edildi.

Araştırmanın evreni ve örnekleme

Araştırmanın evrenini, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk polikliniklerine, 7-24 aylık bebeği olup çalışmanın yürütüldüğü tarihler arasında başvuru yapan anneler oluşturdu. Kurumun istatistik birimi ile görüşülmüş olup, altı çocuk polikliniğine bir yıl içinde 7-24 aylık 7503 bebeğin başvurusunun yapıldığı belirlendi. Evreni bilinen örneklem formülü ile %95 güven aralığında ve %5 hata payı ile ulaşılması gereken en az sayı 366 olarak hesaplandı. Çalışmada, veri kayıpları olabileceği varsayılarak 380 bebeğin annesi örnekleme dahil edildi. Bebeklerin annelerinin çalışmaya dahil edilme kriterleri ise, bebeğin yanında refakat eden ebeveynin anne olması, annenin yaşı 18 yaş ve üstü olması, Türkçe konuşabilmesi ve Türkçe okuryazarlığının olması ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmasıydı.

Veri toplama aracı

Anket Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form dört bölümden oluşmak üzere toplam 35 soru içermekteydi. Bu bölümler; 1. annelere ait tanımlayıcı özellikler, 2. bebeklere ait tanımlayıcı özellikler, 3. annelerin anne sütü ve emzirme ile ilgili özellikleri, 4. annelerin tamamlayıcı beslenme konusunda bilgi durumları ve uygulamaları.

Veri toplama aracının uygulanması

Araştırma verileri, örnekleme oluşturan 380 anneden toplandı. Veri toplama formu, araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşme yoluyla toplandı. Formda yer alan sorular annelere araştırmacılar tarafından yöneltilerek annelerin yanıtlamaları sağlandı. Formun uygulanması her bir anne için ortalama 10-15 dakika sürdü.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 23 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verildi. İki gruba sahip kategorik değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde bağımsız örneklem t testinden, ikiden fazla gruba sahip kategorik değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde ise "tek yönlü varyans analizi" (ANOVA) ile test edildi. Analiz sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı "çoklu karşılaştırma testi" (Bonferonni ya da Tamhane's T2) ile kontrol edildi. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferonni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark

Tablo 1: Annelere ve bebeklere ait tanımlayıcı özellikler.

Özellikler	Ort±SS	
Annelerin yaş ortalaması (yıl)	30,42±5,51	
Bebeklerin yaş ortalaması (ay)	14,92±5,16	
	n	%
Annelerin eğitim durumu (n=380)		
Sadece okuryazar	10	2,6
İlkokul	80	2,0
Ortaokul	69	18,2
Lise	120	31,6
Üniversite ve üzeri	101	26,6
Annelerin çalışma durumu (n=380)		
Çalışıyor	56	14,7
Çalışmıyor	324	85,3
Annelerin meslek dağılımı (n=56)		
Serbest meslek	10	17,9
İşçi	10	17,9
Memur	17	30,3
Sağlık çalışanı	19	33,9
Annelerin bebeklerini bir süre emzirme durumu (n=380)		
Evet	377	99,2
Hayır	3	0,8
Annelerin bebeklerini ay olarak emzirme durumları (n=377)**		
4 aydan az emziren	33	8,8
4-6 ay arası emziren	24	6,4
Emzirmekte olan (ort:13,64 ay) en az:7 ay, en çok:24 ay)	239	63,4
Şu anda emzirmeyen (ort:11,28 ay) (en az:0 ay, en çok:23 ay)	81	21,4
	Ort±SS	
Bebeklerin sadece anne sütü alma süresi (ay) (n=377)	4,56±1,95	

Ort: ortalama, SS: standart sapma

*: % değerleri çalışan anne sayısı 56'ya göre hesaplandı.

**: Bebeğini emzirmeyen 3 kişi analiz dışı bırakıldı.

***: % değerleri 377'e göre hesaplandı.

incelemesi için Tamhane's T2 testine bakıldı. Ayrıca iki sayısal değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde korelasyon analizinden, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise ki kare testinden yararlanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın etik yönü

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Karabük Üniversitesi Girişim- sel Olmayan Etik Kurulundan etik kurul onayı (Tarih: 05.02.2019, Protokol Numarası: 77192459-050.99-E.5689) ve Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden (Tarih: 07.02.2019, Protokol Numarası: 34771223-774.99) kurum izni alındı. Çalışma kapsamındaki annelere araştırma hakkında bilgi verilerek, gönüllük ilkesi ön planda tutuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden annelerin sözlü ve yazılı onamları alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalaması 30,42 yıl, bebeklerin yaş ortalaması ise 14,92 aydı. Annelerin %31,6'sı lise mezunuyken, %85,3'ü herhangi bir işte çalışmıyordu. Annelerin %99,2 gibi büyük bir çoğunluğu bebeğini bir süre emzirdiğini ve bu annelerin de %63,4'ü bebeğini emzirmekte olduğunu belirtti. Bebeklerin sadece anne sütü alma süresi ise ortalama 4,56 ay olarak belirlendi (Tablo 1).

Annelerin %75,8'i emzirme ve tamamlayıcı beslenme ile ilgili bilgi aldığını ifade ederken, bilgi edinilen kaynaklarda %38 ile "hemşire/ebe"nin ilk sırada yer aldığı görüldü. Tamamlayıcı besin seçiminde etkili olan faktörlerde de ilk sırada %55 ile "sağlık personeli" yer almaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2: Annelerin emzirme ve tamamlayıcı beslenme ile ilgili bilgi alma durumları.

Özellikler	n	%
Emzirme ve tamamlayıcı beslenme hakkında bilgi alma (n=380)		
Evet	288	75,8
Hayır	92	24,2
Bilginin elde edildiği kaynaklar (n=673)*		
Hemşire/ebe	256	38,0
Kendi deneyimi	200	29,7
Broşür	83	12,4
Doktor	79	11,7
Yakın çevre	26	3,9
Dergi	17	2,5
Televizyon/radyo	12	1,8
Tamamlayıcı besin seçiminde etkili olan faktörler (n=466)*		
Sağlık personeli	256	55,0
İnternet ve televizyon	132	28,3
Yakın çevre ve aile büyükleri	63	13,5
Kitap ve dergi	15	3,2

*: Birden fazla seçenek işaretlendiği için n sayısı katlandı.

** : % değerleri 673'e göre hesaplandı.

***: % değerleri 466'ya göre hesaplandı.

Tablo 3: Annelerin emzirme ve tamamlayıcı beslenme ile ilgili bilgi alma durumlarının annelerin bazı tanımlayıcı özelliklerine göre karşılaştırılması.

Özellikler	Bilgi Alma Durumu				x ²	p	
	Evet		Hayır				
	n	%	n	%			
Çalışma Durumu	Çalışıyor	48	85,7	8	14,3	3,526	0,060*
	Çalışmıyor	240	74,1	84	25,9		
Meslek	Diğer	30	81,1	7	18,9	1,912	0,243*
	Sağlık çalışanı	18	94,7	1	5,3		
Eğitim Durumu	İlköğretim ve altı	110	69,2	49	30,8	6,504	0,011*
	Lise ve üzeri	178	80,5	43	19,5		

*: Ki kare Testi

Annelerin emzirme ve tamamlayıcı beslenme ile ilgili bilgi alma durumlarının annelerin bazı tanımlayıcı özelliklere göre karşılaştırılmasında; annelerin çalışma durumu (p=0,60) ve meslekleri (p=0,243) ile bilgi alma durumları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Ancak, lise ve üzeri eğitim durumuna sahip olan annelerin bilgi alma durumlarının (%80,5), ilköğretim ve altı eğitim durumundaki annelere (%69,2) göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 3).

Bebeklerin beslenmesinden %86,3 gibi büyük çoğunlukla annelerin sorumlu olduğu tespit edildi. Annelerin %99,5'i tamamlayıcı besin vermeye geçtiklerini belirtirken, bu annelerin verdikleri tamamlayıcı besinde %47,9 ile yoğurdun ilk tercih edilen besin olduğu görüldü. Annelerin %55,3'ü tamamlayıcı besine geçiş sürecinde 3 gün bekleme kuralına uymadıklarını belirtti. Annelerin %62,4'ü hazır mama ya da kaşık mama, %56,6'sı biberon, %66,6'sı ise emzik kullanmadıklarını ifade etti. Tamamlayıcı besinin hazırlanma şeklinde %50,4 ile aile için hazırlanan aynı yemekler olduğu ve bebeğin beslenme şeklinde %56 ile aile ile birlikte olduğu belirlendi (Tablo 4).

Annelerin bebeklerinde tamamlayıcı beslenmede bazı uygulamaların süre ortalaması incelendiğinde; tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı (5,48±2,09), su verme zamanı (3,95±2,52), çatal-kaşık kullanılma zamanı (6,27±1,88) ve katı ve pürütlü gıdaya başlanma zamanı (7,02±1,84) ay olarak belirlendi.

Tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanının anne ve bebeğe ait bazı tanımlayıcı özellikler ve annelerin uygulamalarına göre karşılaştırılmasında; gelir durumu, çocuk sayısı, bebeğin cinsiyeti, annenin bilgi alma durumu, annenin çalışma durumu, hemşire/ebeden ve doktordan bilgi alma durumu ile tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (p>0,05). Ayrıca, annenin yaşı ve tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,514). Eğitim durumu (p=0,000), biberon kullanımı (p=0,000), emzik kullanımı (p=0,001), formül mama (p=0,000) ve kaşık mama kullanımı (p=0,005) ile tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı (Tablo 5).

Tablo 4: Annelerin tamamlayıcı beslenme ile ilgili uygulamaları.

Özellikler	n	%
Bebeğin beslenmesinden sorumlu kişi (n=380)		
Anne	328	86,3
Bakıcı	29	7,6
Baba/anane/babaaanne	23	6,1
Tamamlayıcı besine başlama durumu (n=380)		
Evet	378	99,5
Hayır	2	0,5
Bebeğe ilk olarak verilen tamamlayıcı besin (n=378)*		**
Yoğurt	181	47,9
Sebze ve meyve püresi	62	16,4
Mama	62	16,4
Çorba	52	13,8
Ekmek, bisküvi, kahvaltılık	13	3,4
Muhallebi	8	2,1
Tamamlayıcı besine geçiş sürecinde 3 gün bekleme kuralını uygulama (n=378) **		
Evet	169	44,7
Hayır	209	55,3
Bebeğin hazır mama ya da kaşık mama kullanma durumu (n=380)		
Evet	143	37,6
Hayır	237	62,4
Bebeğin biberon kullanma durumu (n=380)		
Evet	165	43,4
Hayır	215	56,6
Bebeğin emzik kullanma durumu (n=380)		
Evet	127	33,4
Hayır	253	66,6
Tamamlayıcı besinin hazırlanma şekli (n=423)***		****
Aile için hazırlanan aynı yemekler	213	50,4
Bebek için hazırlanan ayrı yemekler	210	49,6
Bebeğin beslenme şekli (n=439)***		*****
Aile ile birlikte	246	56,0
Ayrı zamanlarda	193	44,0

*: Tamamlayıcı beslenmeye geçmeyen biri 7 aylık, diğeri 8 aylık olan 2 bebek analiz dışı bırakıldı.

**: % değerleri 378'e göre hesaplandı.

***: Birden fazla seçenek işaretlendiği için n sayısı katlandı.

****: % değerleri 423'e göre hesaplandı.

*****: % değerleri 439'a göre hesaplandı.

Tablo 5: Tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanının anne ve bebeğe ait bazı tanımlayıcı özellikler ve annelerin uygulamalarına göre karşılaştırılması.

Özellikler		Tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı			
		Ort.	SS	F/t	p
Eğitim durumu	Sadece okuryazar	8,60	4,088	6,505	0,000*
	İlkokul	5,29	2,179		
	Ortaokul	5,26	2,273		
	Lise	5,35	1,951		
	Üniversite ve üzeri	5,62	1,482		
Gelir durumu	Gelir giderden az	5,26	2,104	0,233	0,792*
	Gelir gidere denk	5,46	2,076		
	Gelir giderden fazla	5,59	2,149		
Çocuk Sayısı	Tek çocuk	5,53	2,016	0,391	0,696**
	Birden fazla çocuk	5,45	2,143		
Bebeğin cinsiyeti	Kız	5,38	2,265	-0,913	0,362**
	Erkek	5,58	1,924		
Biberon kullanımı	Evet	4,96	2,450	-4,136	0,000**
	Hayır	5,88	1,660		
Emzik kullanımı	Evet	4,91	2,526	-3,416	0,001**
	Hayır	5,76	1,769		
Formül mama kullanımı	Evet	4,67	2,701	-5,347	0,000**
	Hayır	5,97	1,405		
Kaşık mama kullanımı	Evet	5,08	2,453	-2,846	0,005**
	Hayır	5,74	1,782		
Annenin bilgi alma durumu	Evet	5,40	1,920	-1,303	0,194**
	Hayır	5,73	2,547		
Annenin çalışma durumu	Çalışıyor	5,68	1,642	0,764	0,445**
	Çalışmıyor	5,45	2,160		
Hemşire/ebeden bilgi alma	Evet	5,44	2,108	-0,618	0,537**
	Hayır	5,58	2,061		
Doktordan bilgi alma	Evet	5,19	2,769	-1,118	0,266**
	Hayır	5,56	1,870		
		r		p	
Annenin yaşı		0,034		0,514***	

Ort: ortalama, SS: standart sapma

*: Tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA)

**: Bağımsız Örneklem T Testi

***: Pearson Korelasyon Analizi

TARTIŞMA

Tamamlayıcı beslenme uygulamalarını doğrudan etkileyen annelerin emzirme durumları sorgulandığında; çalışmamızda annelerin büyük bir çoğunluğunun (%99,2) bebeğini bir süre emzirdiği saptandı. TNSA (2018) verilerine göre Türkiye’de bu oranın %98 (en az bir kere emziren) olduğu bildirilmiştir (12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %95,6 olarak belirlenmiştir (17). Avrupa’da emzirme oranlarının incelendiği bir çalışmada; 11 Avrupa ülkesinin oranlarının farklılık gösterdiği

ve bir süre emzirme oranlarının %56 ile %98 arasında değiştiği belirlenmiştir (18). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]’nin 2020 yılı yılında yayınladığı raporda; bu oran %84,1 olarak belirlenmiştir (19). Çalışmamızda bir süre emzirme oranının ülkemizdeki emzirme oranları ile benzer olduğu, diğer ülkelerde ise bu oranın daha düşük olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda ülkemizde emzirmenin daha yaygın olduğu söylenebilir. Ancak çalışmada bebeklerin sadece anne sütü alma süresine bakıldığında bunun ortalama 4,5 ay olduğu görüldü. TNSA (2018) verilerine göre

ise 3,6 ay olarak saptanmıştır (12). Çalışmamızda bebeklerin sadece anne sütü alma süresi Türkiye ortalamasının üzerinde olmasına rağmen, anne sütü alımının ve emzirmeye devam etme süresinin istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu sonuç, çalışmadaki annelerin tamamlayıcı beslenme konusunda yeterli bilgiye sahip olmayarak emzirmeyi sonlandırma eğiliminde olduklarını düşündürmektedir.

Çalışmada annelerin çoğunluğunun (%75,8) emzirme ve tamamlayıcı beslenme ile ilgili bilgi aldığı belirlendi. Yılmaz'ın (2019) 0-24 aylık bebeği olan annelerde yaptığı çalışmada; çalışmamızdaki orana benzer şekilde annelerin anne sütü ve ek gıda ile ilgili bilgi aldığı belirlenmiştir (20). Ancak bu çalışmada bilgi elde edilen kaynaklarda akraba ve yakın çevre ilk sırada yer alırken, bizim çalışmamızda tamamlayıcı besin seçiminde en çok etkili olan faktör sağlık personeli olurken, hemşire ve ebelerin bilgi elde edilen kaynaklarda ilk sırada yer aldığı görülmüştür. Ulusal ve uluslararası literatürde emzirme ve tamamlayıcı beslenme konusunda çalışmalar olmasına rağmen, çoğunlukla annelerin anne sütü ve emzirme ile ilgili bilgi alma durumlarına ait veriler bulunmaktadır (21-24). Oysaki tamamlayıcı beslenme uygulamaları anne sütü ve emzirmeden ayrı bir beslenme şekli olarak düşünülemez. Çünkü zamanında başlamayan ve uygun bir şekilde yürütülmeyen tamamlayıcı beslenme uygulamaları bebeklerin anne sütü alımını azaltırken, emzirmenin erken dönemde sonlanmasına neden olabilir (15). Bu nedenle, tamamlayıcı beslenme konusunda annelerin alacakları herhangi bir eğitim, anne sütü alma süresini ve emzirmeyi de olumlu etkileyebilecektir. Şahin ve ark.'nın (2020) yaptıkları çalışmada tamamlayıcı beslenme konusunda eğitim verilen annelerin tamamlayıcı beslenmeye 6. ayda başlama oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7). Ayrıca çalışmada, eğitim durumu lise ve üzeri olan annelerin, emzirme ve tamamlayıcı beslenme konusunda eğitim alma durumunun diğer annelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç, annelerin eğitim durumu yükseldikçe, bilgi edinecekleri kaynakları daha iyi sorgulamaları ve bilgiye daha kolay ulaşabilir olmaları ile açıklanabilir.

Çalışmadaki annelerden ikisi hariç hepsinin tamamlayıcı beslenmeye geçtiği görülmüştür. Tamamlayıcı beslenmeye geçen annelerin yarıya yakınının bebeklerine tamamlayıcı besin olarak ilk verdikleri gıda yoğurt olmuş, bunu meyve püresi ve mama takip etmiştir. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda da çalışmamızdaki oranlara benzer şekilde tercih edilen ilk gıda yoğurt olmuştur (25-27). Etiyopya'da yapılan bir çalışmada, bebeklere ilk tamamlayıcı besin olarak tahıl ve bakliyat verildiği bildirilmiştir (28). Doğu Afrika ülkesi olan Malavi'de de 6-24. ayındaki bebeklerin büyük oranda tahıl ile beslendiği, çok az sayıda çocuğun süt ürünleri ile beslendiği ortaya konmuştur (6). Değişik ülkelerde anne sütünden sonra bebeklere verilen tamamlayıcı besinlerin incelendiği başka bir çalışmada da; Maldivler, Sri Lanka, Nepal, Hindistan'da bebeklerin büyük oranda tahıldan yapılan yerel besinler ile beslendiği bildirilmiştir (29). Brezilya'da yapılan bir çalışmada; annelerin yaşamın ilk ayından itibaren bebeklerini diğer hayvansal sütler ve tahıl grubu ile tanıştırdıkları ortaya konmuştur (30). Çalışmanın bulguları ülkemizdeki çalışmalar ile benzerlik gösterirken diğer ülkelerde yapılan çalışmalar ile farklılık göstermektedir. Bunun nedeni olarak; ülkelerde yetiştirilen

yerel ürün, yemek kültürü, din, etnik köken, gelenek ve görenek farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tamamlayıcı beslenme süresinde bebeklerde herhangi bir alerjik reaksiyon ya da besin intoleransını en aza indirmek için yeni besinler yavaşça tanıtılmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tamamlayıcı beslenmeye geçişte, bir seferde tek bileşenli gıdanın verilmesini ve alerjik reaksiyonların izlenmesi için her yeni besinin sunulması arasında ortalama 3-5 gün beklebilmesini önermektedir (31).

Ülkemizde de tamamlayıcı beslenme uygulamalarında her yeni gıdanın teker teker en az 2-3 gün aralıklarla eklenmesi gerektiği önerilmektedir (7,32). Çalışmamızda ise annelerin sadece yarıya yakınının üç gün bekleme kuralını uyguladığı görülmüştür.

Çalışmada tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı ortalama 5 ay olarak bulunmuş, hatta bebeklere su verme zamanı daha da erken olduğu ortalama 4 ay olduğu görülmüştür. TNSA (2018) verilerine göre ülkemiz geneli için bebeklere su verme oranı da çalışmamıza benzer şekilde 3,6 ay olarak belirlenmiştir (12). Tamamlayıcı beslenmeye başlama zaman ortalamalarına bakıldığında ise ülkemizde yapılan bir çalışmada 4,6 ay olarak belirlenmiştir (33). İran'da yapılan bir çalışmada tamamlayıcı beslenmeye başlama ortalama yaşı 5,5 ay olarak bulunmuştur (8). Çalışmamızda tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı ortalaması istenilen seviyede değildir ve bebeklere su verme zamanının çok daha erken aylarda olması da olumsuz bir sonuç olarak yorumlanabilir. Bu sonuç bize çalışmaya katılan annelerin emzirme ve tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi seviyelerinin yeterli olmadığını düşündürülebilir. Ayrıca çalışmada, eğitim durumu en az ilkokul olan anneler olmak üzere tüm annelerin tamamlayıcı beslenmeye çok erken başladığı görülürken, herhangi bir eğitimi olmayıp sadece okur-yazar olan annelerin ise tamamlayıcı beslenmeye çok geç başladığı (ortalama 8,6 ay) görülmüştür. Tamamlayıcı beslenmeye erken dönemde başlamak kadar geç dönemde başlamanın da bebeğin sağlığını olumsuz etkilediği düşünüldüğünde bu sonuç da annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki yetersiz bilgileri olduğunu destekler niteliktedir.

Tamamlayıcı beslenmede önemli uygulamalardan birisi de katı ve pürüklü besinlerin bebeğin beslenmesine eklenmesi sürecidir. Katı besinleri bebeğin beslenmesine dahil etme, bebeğin gelişimi ve uygun beslenme alışkanlığı kazanması açısından önemlidir (13). Katı ve pürüklü gıdaların en geç 8-10 aylıkken bebek beslenmesine eklenmesi, bu sürenin uzamasının ise bebeklerde beslenme güçlüğü riskini arttırdığı bildirilmiştir (32). Çalışmamızda ise annelerin ortalama 7. ayda katı ve pürüklü besine geçtikleri belirlenmiş olup, bu literatür bilgisinde olumlu bir sonuç olarak yorumlanabilir.

Çalışmada annelerin bazı tamamlayıcı özelliklerinin ve uygulamalarının tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanını etkilediği görülmüştür. Özellikle biberon, emzik, formül ve kaşık mama kullanan annelerde tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanının bunları kullanmayan annelere göre anlamlı şekilde daha erken aylarda olduğu belirlenmiştir. Oysaki DSÖ, herhangi bir yaş grubu bebek ve çocuklar için biberon ve emzik kullanılmasından

kaçınmak gerektiğini belirtmekte, tamamlayıcı beslenmeye geçiş döneminde de fincan ve kaşık kullanımını önermektedir (10). Ulusal ve uluslararası yapılan çalışmalarda da biberon ve emzik kullanımının emzirme süresini kısalttığı ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş sürecini hızlandırdığı ortaya konulmuştur (34-36). Çalışmada dikkat çeken başka bir bulgu ise; annenin emzirme ve tamamlayıcı beslenme hakkında bilgi almasının, bilgi aldığı kişinin sağlık profesyoneli olmasının, tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanını etkilemediği görülmüştür. Bu sonuç bize; annelere verilen eğitimin yanında eğitimin içeriğinin de çok önemli olduğu, annelerin gereksinimleri doğrultusunda eğitim içeriğinin de yapılandırılması gerektiğini akla getirmektedir.

SONUÇ

Çalışmadan elde edilen bulgular, annelerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi durumlarının yeterli olmadığını, tamamlayıcı beslenme sürecini olumsuz etkileyebilecek bazı yanlış uygulamaları olduğunu göstermektedir. Ayrıca annenin eğitim durumunun tamamlayıcı beslenme konusunda bilgi alma durumunu ve tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanını etkilediği belirlendi. Annelerin biberon, emzik formül ve kaşık mama kullanımının tamamlayıcı beslenmeye geçiş sürecini ise olumsuz etkilediği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, emzirmenin tamamlayıcı beslenme uygulamalarını doğrudan etkilediği görülmektedir. Bu nedenle anneler doğumdan itibaren ilk altı ay bebeklerine sadece anne sütü vermesi konusunda teşvik edilmelidir. Bunun için hamile ve doğum yapan annelere anne sütü ve emzirme konusundaki eğitimlerin verilmesi önerilir. Ayrıca bu eğitimler ile birlikte tamamlayıcı beslenme konusunda verilecek eğitimlerin de yaygınlaştırılması özellikle bu eğitimleri verecek kişilerin sağlık profesyonelleri olması önerilir. Verilecek eğitimlerin içeriklerinin ise annelerin gereksinimleri doğrultusunda düzenlenmesi ve sürekliliğinin sağlanması için tekrarlanması önerilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 05.02.2019, No: 77192459-050.99-E.5689)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ö.Ö.Ş., B.U.; Veri Toplama-B.U.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.Ö.Ş., B.U.; Yazı Taslağı- Ö.Ö.Ş., B.U.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.Ö.Ş.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.Ö.Ş., B.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Karabük University Non-Interventional Ethics Committee. (Date: 05.02.2019, No: 77192459-050.99-E.5689)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ö.Ö.Ş., B.U.; Data Acquisition- B.U.; Data Analysis/Interpretation- Ö.Ö.Ş., B.U.; Drafting Manuscript- Ö.Ö.Ş., B.U.; Critical Revision of Manuscript- Ö.Ö.Ş.; Final Approval and Accountability- Ö.Ö.Ş., B.U.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yasmeen T, Kumar S, Sinha S, Hague MA, Singh V, Sinha S. Benefits of breastfeeding for early growth and long term obesity: a summarized review. *IJMSDR* 2019;3(1):190-4.
2. Gümüştakım RŞ, Aksoy HD, Cebeci SE, Kanuncu S, Çakır L, Yavuz E. 0-2 yaş çocuklarda beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi: Çok merkezli çalışma. *Fam Pract Palliat Care* 2017;2(1):1-8. doi: 10.22391/920.308548
3. Alvisi P, Brusa S, Alboresi S, Amarri S, Bottau P, Cavagni C, et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Ital J Pediatr* 2015;41(1):1-9. doi: 10.1186/s13052-015-0143-5
4. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Mis NF, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):119-32. doi: 10.1097/MPG.0000000000001454
5. Briaux J, Fortin S, Kameli Y, Agboka Y, Romedenne M, Boko J, et al. Dissimilarities across age groups in the associations between complementary feeding practices and child growth: Evidence from rural Togo. *Matern Child Nutr* 2019;15(4):e12843. doi: 10.1111/mcn.12843
6. Nkoka O, Mhone TG, Ntenda PA. Factors associated with complementary feeding practices among children aged 6–23 mo in Malawi: an analysis of the demographic and health survey 2015–2016. *Int Health* 2018;10(6): 466-79. doi: 10.1093/inthealth/ihy047
7. Şahin GA, Kaya N, Kondolot M. Annelere verilen eğitimin tamamlayıcı beslenme üzerine etkisi. *Bes Diy Derg* 2020;48(1):10-19. doi: 10.33076/2020.BDD.1257
8. Anbari K, Tajabadi Z, Baharvand P, Bazvand M, Khodadadi B. Evaluating infant complementary feeding pattern and some related factors in health care centers of khorramabad, West of Iran, in 2017. *Epidemiol Biostat Public Health* 2018;15(2):e12831-8. doi: 10.2427/12831
9. Campoy C, Campos D, Cerdo T, Diequez E, Garcia-Santos JA. Complementary feeding in developed countries: the 3 Ws (When, What, and Why? *Ann Nutr Metab* 2018;73 (suppl 1):27-36. doi: 10.1159/000490086
10. World Health Organization (WHO). 10 Facts on breastfeeding. 2015. Erişim: <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/facts/en/index9.html>. Son Erişim Tarihi: 17.12.2020
11. World Health Organization (WHO). Global breastfeeding scorecard, 2018 enabling women breastfeed through better policies and programmes. Erişim: <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/global-bf-scorecard-2018.pdf?ua=1>. Son Erişim Tarihi: 17.12.2020

12. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA). Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 2018. Erişim: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf Son Erişim Tarihi: 08.01.2021
13. Kominou S, Halford JCG, Harrold JA. Differences in parental feeding styles and practices and toddler eating behaviour across complementary feeding methods: Managing expectations through consideration of effect size. *Appetite* 2019;137(1):198-206. doi: 10.1016/j.appet.2019.03.001
14. Liotta N, Cresi F, Beghetti I, Roggero P, Menis C, Corvaglia L, et al. Complementary feeding in preterm infants: A systematic review. *Nutrients* 2020;12(6):1843. doi: 10.3390/nu12061843
15. Palombo CNT, Fujimori E, Toriyama ÁTM, Duarte LS. (2018) Training in nutritional counseling: knowledge assessment and applicability in child's healthcare. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2018;18(1):67-74. doi: 10.1590/1806-93042018000100003
16. Cangöl E, Sahin NH. Emzirmenin desteklenmesinde bir model: Pender'in Sağlığı Geliştirme Modeline dayalı motivasyonel görüşmeler. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD)* 2017;14(1):98-103. doi: 10.5222/HEAD.2017.098
17. Öztürk Ö, Sarıkaya P, Özdemir Ş, Çikendin Z, Zünbül N. Anne sütü ve emzirme ile ilgili anneler tarafından bilinen doğrular ve yanlışlar. *JCP* 2018;16(2):40-54.
18. Theurich MA, Dvanzo R, Busck-Rasmussen M, Diaz-Gomez NM, Brennan C, Kylberg E, et al. Breastfeeding rates and programs in Europe: a survey of 11 National Breastfeeding Committees and representatives. *JPGN* 2019;68(3):400-407.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Breastfeeding report card United States, 2020. Erişim: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/pdf/2020-Breastfeeding-Report-Card-H.pdf>. Son Erişim Tarihi: 08.01.2021
20. Yılmaz G. 0-24 aylık bebeklerin beslenme şekillerinin incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;8(4):343-52.
21. Şahin BB, Özyurt BC. Manisa'da yarı-kentsel bir bölgede 0-24 ay çocuklarda anne sütü alma durumu ve beslenme alışkanlıkları. *Turk J Public Health* 2017;15(3):164-75.
22. Kaya Z, Yiğit Ö, Erol M, Gayret ÖB. Altı-yirmi dört ay arası yaş grubunda beslenmeyle ilgili anne ve babaların bilgi ve deneyimlerinin değerlendirilmesi. *Med Bull Haseki* 2016;54:70-5. doi: 10.4274/haseki.2756
23. Parry KC, Tully KP, Hopper LN, Schildkamp PE, Labbok MH. Evaluation of ready, set, baby: a prenatal breastfeeding education and counseling approach. *Birth* 2019;46(1):113-120. doi: 10.1111/birt.12393
24. Iliadou M, Lykeridou K, Prezerakos P, Swift EM, Tziaferi SG. Measuring the effectiveness of a midwife-led education programme in terms of breastfeeding knowledge and self-efficacy, attitudes towards breastfeeding, and perceived barriers of breastfeeding among pregnant women. *Mater Sociomed* 2018;30(4):250-245. doi: 10.5455/msm.2018.30.240-245
25. Kumru B, Karakoyun M. Assessment of malnutrition and nutritional status of hospitalized and treated children aged between 12 and 60 months. *Eur J Ther* 2018;24:30-5. doi: 10.5152/EurJTher.2017.143
26. Kolsuz S, Saka G, Gördük MN. Diyarbakır Benusen'de 0-5 yaş çocuklarda malnütrisyon prevalansı ve ilişkili faktörler. *Turk J Public Health* 2019;17(1):65-78. doi: 10.20518/tjph.386079
27. Altınbaş Z, Güldemir HH, Garipoğlu M. Altı-12 aylık bebeklerin beslenme ve büyüme-gelişme durumlarının değerlendirilmesi. *J Child* 2020;20(1):13-19. doi: 10.26650/jchild.2020.1.003
28. Dagne AH, Anteneh KT, Badi MB, Adhanu HH, Ahunie MA, Tebeje HD, et al. Appropriate complementary feeding practice and associated factors among mothers having children aged 6-24 months in Debre Tabor Hospital, North West Ethiopia, 2016. *BMC Res Notes* 2019;12:215. doi: 10.1186/s13104-019-4259-3
29. Aguayo VM. Complementary feeding practices for infants and young children in South Asia. A review of evidence for action post-2015. *Matern Child Nutr* 2017;13(S2):e12439. doi: 10.1111/mcn.12439
30. Maciel BLL, Moraes ML, Soares AM, Cruz IFS, de Andrade MIR, Junior FS, et al. Infant feeding practices and determinant variables for early complementary feeding in the first 8 months of life: results from the Brazilian MAL-ED cohort site. 2018;21(13):2462-70. doi: 10.1017/S136898001800099X
31. Samady W, Campbell E, Aktas ON, Jiang J, Bozen A, Fierstein JL, et al. Recommendations on complementary food introduction among paediatric practitioners. *JAMA Netw Open* 2020;3(8):e2013070. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13070
32. Yazıcı B. Tamamlayıcı beslenme. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2018;10(1):7-16.
33. Şatır G, Çelik M, Kehmacıoğlu M. Emzirme döneminde olan annelerin bebek besleme alışkanlıkları ve bunları etkileyen faktörler. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2017;24(3):60-6. doi: 10.17343/sdu.tfd.277492
34. Bezerra VM, Magalhães EIS, Pereira IN, Gomes AT, Netto MP, Rocha DS. Prevalence and determinants of the use of pacifiers and feedingbottle: a study in Southwest Bahia. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2019;19(2):311-21. doi: 10.1590/1806-93042019000200004
35. Hoff CE, Movva N, Rosen Vollmar AK, Pérez-Escamilla R. Impact of maternal anxiety on breastfeeding outcomes: a systematic review. *Adv Nutr* 2019;10(5):816-26. doi: 10.1093/advances/nmy132
36. Uğurlu ES, Çakal MM, Avşar A. Annelerin 0-1 yaş arası bebeklerinde emzik kullanma durumları. *ACU Sağlık Bil Derg* 2017;1:10-5.

Validity and Reliability Testing of a Quality of Life Measurement Instrument “Child Health and Illness Profile-CHIP-AE” For Adolescents Aged Between 12 and 17

“Çocuk Sağlığı ve Hastalık Profili-CHIP-AE” Yaşam Kalitesi Ölçüm Aracının 12-17 Yaş Arası Ergenler için Geçerlik ve Güvenilirliği

Nilufer Demirsoy¹ , Ömür Sayılığil¹ 

¹Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of History of Medicine and Medical Ethics, Eskisehir, Turkey

ORCID ID: N.D. 0000-0002-2647-0807; Ö.S. 0000-0001-7517-7503

Citation/Atf: Demirsoy N, Sayılığil O. Validity and reliability testing of a quality of life measurement instrument “child health and illness profile-CHIP-AE” for adolescents aged between 12 and 17. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):56-67. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.834842>

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to make a cultural adaptation of the Child Health and Illness Profile- Adolescents (CHIP-AE) measurement tool for adolescents, which was developed by Starfield in 1993, to analyze whether the Turkish version is reliable, valid and applicable.

Material and Methods: The sample of the study consisted of adolescents aged between 12 and 17, receiving inpatient treatment in the Children’s Health and Diseases Clinic in the Faculty of Medicine at Eskisehir Osmangazi University, and adolescents aged between 12 and 17, studying in a private school. The original version of CHIP-AE in English was first translated into Turkish, and then back translated. All stages of the cultural adaptation were performed by a specialized committee. Confirmatory Factor Analysis was conducted on LISREL to test the validity of the instrument.

Results: For the purpose of this study, the Turkish version of the CHIP-AE (12-17 years) was administered to 252 adolescents receiving inpatient treatment [148 (58.7%) female; 104 (41.3%) male] and 223 healthy adolescents [109 (48.9%) female; 114 (51.1%) male]. The average age was 14.32±1.70 in the group of ill adolescents, and 14.57±1.51 in the group of healthy adolescents. With regard to reliability, Cronbach’s was 0.852 in the group of ill adolescents, and 0.807 in the group of healthy adolescents. These values refer to perfect reliability. Confirmatory Factor Analysis (CFA) was conducted to test construct validity. Model fit results obtained in CFA were as follows: $\chi^2=1622.07$, $df=1061$, $p\text{-value}=0.000$ RMSEA=0.046 in the group of ill adolescents; and $\chi^2=2082.33$, $df=1208$, $p\text{-value}=0.000$ RMSEA=0.057 in the group of healthy adolescents. Thus, validity results comply with the standards.

Conclusion: This study suggests that the version developed for Turkish adolescents has high validity for the groups of both healthy and ill Turkish adolescents.

Keywords: Adolescent, Child Health Illness Profile-CHIP-AE, Quality of Life for Children

ÖZ

Amaç: Bu araştırmada 1993 yılında Starfield tarafından geliştirilmiş olan Child Health an Illness Profile-CHIP-AE ölçüm aracının ergenler için kültürel adaptasyonu ile beraber, Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğinin yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma örneklemini ESOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatan ergenler ile, özel bir okulda eğitime devam eden 12–17 yaş ergen oluşturmuştur. CHIP-AE İngilizce orijinal versiyonunun ileri ve geri çevirileri yapılmıştır. Kültürel uyarlama süreci için tüm adımlar bir uzman komite tarafından gerçekleştirilmiştir. Geçerliliğin belirlenmesinde LISREL istatistiksel program ile doğrulayıcı faktör analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmada CHIP-AE (12-17) yaş Türkçe versiyonu; 252 hasta ergene [148 (%58,7) kız; 104 (%41,3) erkek], 223 [109 (%48,9) kız; 114 (%51,1) erkek] sağlıklı ergene uygulanmıştır. Yaş ortalamaları hasta ergenlerde 14,32±1,70; sağlıklı ergenlerde 14,57±1,51 olarak gerçekleşmiştir. Kullanılan CHIP-AE formunun güvenilirlik değerlendirilmesi hasta ergenlerde Cronbach’s α değerli 0,852; Sağlıklı ergenlerde 0,807 olarak gerçekleşmiştir. Bu değerler mükemmel güvenilirlik gösteren nitelikte olduğunu söyleyebiliriz. Yapı geçerliliği bağlamında Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) uygulanmıştır. DFA ölçüm modeli uyum sonuçları: hasta ergenlerde $\chi^2=1622,07$, $df=1061$, $p\text{-value}=0,000$, RMSEA=0,046; sağlıklı ergenlerde $\chi^2=2082,33$, $df=1208$, $p\text{-value}=0,000$ RMSEA=0,057 olarak geçerlilik ölçümleri standartlara uygun olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, Türk ergen grubu için geliştirilen versiyonun hem sağlıklı hem de hasta ergenler için yüksek geçerliliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk Sağlığı Hastalık Profili-CHIP (AE), Çocuklarda Yaşam Kalitesi, Ergenler

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Nilüfer Demirsoy E-mail: nilufer_p2@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 02.12.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 04.01.2021 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 11.03.2021 • **Accepted/Kabul:** 16.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

INTRODUCTION

Quality of life; The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Group defines it as "the individual's perception of their position in life in the context of their culture and value systems and in the context of their goals, expectations, standards and concerns." (1).

Quality of life focuses on how one perceives and feels the perception of life in terms of values and culture systems. This definition shows that the quality of life is closely related to the subjective perception of health (2).

It is of particular importance for the well-being and health of adolescents to define their perception and comprehension of health, their possible responses to an illness or disorder, their potential to cope with a disorder, approaches that families and healthcare professionals should adopt, adolescents' expectations from the family and healthcare personnel, and to integrate these definitions with quality of life.

Adolescence, including the ages from 12 to 17, is the period of transition from childhood to adulthood. It is a special developmental stage marked by biological, psychological and social changes. Individuals in adolescence take more active and independent roles in several domains of life in order to seek their identity, construct their value system, and gain independence in social and professional terms. It is particularly challenging for adolescents to stay in hospital for, they are likely to believe that a health condition can harm their physical appearance, slow down their physical functions, and threaten their relationship with the opposite sex. They tend to resist any limitations on physical activities, and are disturbed by any disorder that may endanger their athletic skills. Primary needs of adolescents staying in the hospital are family support, hobbies and interests, sports, music, television, computer, privacy, books, mobile phone and internet, and friends.

Assessment of quality of life varies by each developmental stage (e.g. early childhood, preschool, school age, adolescence, adulthood). For a child with a chronic disease, it may be harder to complete each developmental stage successfully if the chronic disease has negative effects on mental and motor development. Before administering an instrument for assessing quality of life, there is a need to consider whether children's cognitive and language development is at the required level (3).

A disorder that an adolescent suffers from may affect autonomy and independence abilities that they gain at this developmental stage. Disorder may extend the length of attachment to parents, and have negative effects on parent-child relationships. Younger children may content themselves with shorter explanations about their health condition; however, adolescents generally need more comprehensive explanations about the causes, mechanisms and treatment of a disorder. Furthermore, they become aware much better than younger children of any condition that their condition may cause death (4).

Adolescence is marked by the desire to gain autonomy and independence, develop closer relationships with the opposite sex, and identify life goals. It is of particular importance that an individual completes these stages of adolescence successfully to develop into a healthy adult. Disorders and treatment may jeopardize the process of adolescence, and cause an adolescent to maintain their attachment to parents, failure to develop good relationships with the opposite sex, and inability define future goals clearly. One of the most significant aspects of assessing quality of life in adolescence is assessing autonomy (3).

It is also important from the perspective of public health to reduce adolescents' complaints about healthcare. Research has shown that there is especially a need for evidence-based studies on adolescent health. A report prepared by an Irish researcher focuses on inequalities among children and adolescents and notes that it is difficult to collect data particularly about mental health, that there is a need to concentrate on plans to overcome this problem and that it is required to cooperate with service providers to develop legitimate projects on a voluntary basis with the involvement of parents (5).

Aim of the Study

It is of particular importance for the well-being of adolescents to determine the sources of social life support, the relationship among family members and its reflections on their lives, and the negative and positive effects of illness and social life on success, and to offer healthcare services that respond to their needs. It is a part of healthcare services to encourage and assist adolescents, as individuals that have not completed their mental and physical development yet, to participate in activities that have the potential to change their body and life style. Instruments designed to assess the quality of life among adolescents have proved to be useful for healthcare professionals. Today, instruments have been developed and used to assess the quality of life of healthy adolescents as well as those under treatment across the world. These instruments have been used in different countries for children of the same age group after being culturally adapted (6-12).

In this study, it was aimed to make a cultural adaptation of the Child Health an Illness Profile-CHIP-AE measurement tool for adolescents, which was developed by Starfield in 1993, to analyze whether the Turkish version is reliable, valid and applicable.

METHODS

The Child Health an Illness Profile- Adolescents (CHIP-AE)

The CHIP-AE measurement tool includes 6 basic dimensions (satisfaction, discomfort, resilience, risks, achievement and impairments) and 20 sub-dimensions of this basic domain. The field of satisfaction defines perceptions of well-being and self-esteem. The area of discomfort describes the different symptoms that hinder the overall feeling of comfort or well-being. The stamina area explains the positive aspects of health. The area of risks describes possible behaviors that threaten health. The field of success tries to reveal to what extent the adolescent meets the performance expectations of society at

school and work. The field of Disorders describes biomedically defined physical and mental disease states. Items are answered on a four-point or five-point Likert-type scale (25). The high score from the measurement tool; determines better satisfaction, success and endurance. Fewer scores reflect less discomfort and risk. In the Turkish version study, the questions about the individual sub-domains of the risk domains (drug use, sexual preference, etc. includes questions) were removed with the recommendation of the ethics committee and the health institution applied by the study.

Type of the Study

This is a cross-sectional and descriptive study, where the aim is to determine the degree of change in the quality of life of adolescents receiving inpatient treatment and to determine any possible health problems by defining general quality of life criteria in adolescents defined as the healthy group.

Research Setting

The study was carried out on adolescents aged 12-17 who received inpatient treatment in a University Hospital, Child Health and Diseases Clinic, Pediatric Surgery Clinic, and Adult Orthopedics Clinic, and students studying at a private school during the spring school term.

Population and Sample

The study was conducted with adolescents aged 12-17 years, hospitalized in a university hospital's pediatric clinic. The participation rate was 79.74%. The number of adolescents aged 7-12 who agreed to participate in the study is 252. The healthy adolescent group consists of students aged 12-17 at a private school.

Inclusion criteria

- 1- Adolescents should be aged between 12 and 17 years.
- 2- The adolescent and his / her legal guardian must have given permission and consent to fill out the questionnaire.
- 3- Lack of situations that prevent answering questions such as visual and hearing impairment.
- 4- Adolescents do not lack cognitive skills.
- 5- In the case group, the adolescent should be receiving inpatient treatment.

Exclusion criteria

For both groups:

- 1- Adolescents that did not have the capacity to answer the questions
- 2- Adolescents who do not agree to participate in the study
- 3- Adolescents who do not accept the participation of their legal guardians

Data Collection Measurement Tools and Methods

The "Child Health and Illness Profile- Adolescents (CHIP-AE)", a general quality of life assessment instrument for adolescents developed by Starfield et al. (14), was used for the purpose

of this study. Reliability validity was made in 1998 by Riley et al. (15). The instrument consists of 88 questions focusing on five domains and twelve subdomains that affect all aspects of health in children receiving healthcare or who are affected by these systems in school education, i.e. satisfaction, discomfort, resilience (resistance and flexibility), risk avoidance, and achievement. Furthermore, there was a module of disorders based on a classification of disorders.

This instrument was selected for the purpose of this study as its parameters refer to a wide range of domains. It is important that several factors that surround an adolescent are assessed via this instrument. The instrument assesses not only how adolescents are affected by a disorder and health status but also how they are affected by environmental factors. The presence of a disorder module was another factor that motivated us to use this instrument. For the use of the form, necessary permissions have been obtained from the author and the institution. In addition, necessary information was obtained from the same institution in order to evaluate and analyze the data obtained.

Data-Collecting Method

After the cultural adaptation, a preliminary study was carried out with final changes on the form. The data were filled in one-on-one interviews with adolescents. Adolescents who wanted to complete the form on their own were told about how to reply to the questions to make sure that they filled out the form completely and properly.

Cultural compliance, validity and reliability analysis in measurement tools that evaluate the quality of life

The cultural adaptation of an assessment instrument for the quality of life, it is important to produce the closest possible equivalent of the original meaning. Cultural adaptation is not limited to translation. Finding the cultural equivalents of the concepts that define the mother tongue underlies cultural harmony.

The four-stage model created by Hui and Triandis was used for cultural adaptation (16).

- 1- Conceptual / functional equivalence: This is an indispensable prerequisite.
- 2- Functional equivalence
- 3- Substance equivalence
- 4- Numerical equivalence

It consists of two stages: 1. Translation of measurement tool 2. Evaluation by psychometric tests (17).

Techniques Used in Data Analysis and Evaluation

Pediatric Health and Disease Profile-Internationally accepted steps were followed for the cultural adaptation of CHIP-AE followed by reliability and validity testing (18-21). The Turkish adaptation process:

- 1- Permission was obtained from the author and institution, the Ethics Committee, the Hospital and the Head of the

Department of Pediatric Health and Diseases respectively. For healthy adolescents, necessary permissions were obtained from the school administration.

- 2- The English form was translated into Turkish independently by two people.
- 3- The two translations were combined by a committee of one doctor and experts with a good command of English to form a single form.
- 4- The combined form was translated back into English by a bilingual translator whose mother tongues are Turkish and English.
- 5- A Turkish working group compared the translated form with the original English form. Then, a preliminary study was conducted to evaluate the Turkish version from a cognitive-conceptual perspective.
- 6- The final Turkish version was applied to a selected adolescent group between the ages of 12-17 to evaluate cognitively and conceptually. The preliminary Turkish version of CHIP-AE was obtained after making changes to the Turkish expressions according to each related suggestion.
- 7- The measuring tool was applied to the group representing adolescents aged 12-17 years.
- 8- The collected data were analyzed.
- 9- The measuring tool has been tested for compliance. It was then evaluated using appropriate statistical methods.

Since the data did not show normal distribution, Kruskal-Wallis variance analysis was used in comparisons of more than two groups. Confirmatory Factor Analysis (CFA) was performed for structural equation modeling, which indirectly verifies the validity of items and tools, and LISREL 8.72 software program was used for this (22,23). CFA is often expressed in diagrams using path models in which hypothetical structures are defined as hidden variables.

RESULTS

Participants' sociodemographic characteristics

Table 1 provides the distribution of demographic data of ill and healthy adolescents.

In the present study, the average age of adolescents receiving inpatient treatment (aged 12-17) was 14.32 (1.70), and of healthy adolescents (aged 12-17) was 14.57 (1.51). In the group of adolescents receiving inpatient treatment, 58.7% of participants were female and 41.3% of participants were male. In the healthy group, 48.9% of participants were female and 51.1% of participants were male (Table 1).

The participants were asked to evaluate their satisfaction with their housing conditions. Their replies are provided below. (24 adolescents receiving inpatient treatment did not answer this question.) Healthy adolescents reported higher satisfaction with living conditions than adolescents receiving inpatient treatment (Table 2).

Table 1: The Distribution of Sociodemographic Characteristics of Adolescents (Aged 12-17).

Variables	Adolescents receiving inpatient treatment (N: 252)		Healthy adolescents (N: 223)		
	Number (n)	Percentage (%)	Number (n)	Percentage (%)	
Sex	Female	148	58.7	109	48.9
	Male	104	41.3	114	51.1
Educational stage	Doesn't go to school	23	9.1	-	-
	Primary sc. 5th grade	10	4.0	-	-
	Primary sc. 6th grade	34	13.5	21	9.4
	Primary sc. 7th grade	35	13.9	38	17.0
	Primary sc. 8th grade	45	17.9	36	16.1
	High school 9th grade	44	17.5	69	30.9
	High sc. 10th grade	25	9.9	26	11.7
	High sc. 11th grade	22	8.7	33	14.8
	High sc. 12th grade	14	5.6	-	-
Average age	14 .32(1.70)		14.57(1.51)		

Table 2: Participants' satisfaction with housing conditions.

	1	2	3	4	5
	Poor		Mediocre		Good
Inpatients	4 (%1.6)	3 (%1.2)	55 (%21.8)	30 (%11.9)	136 (%54.0)
Healthy adolescents	12 (%5.4)	2 (%0.9)	12 (%5.4)	60 (%26.9)	137 (%61.4)

The disorders module in CHIP-AE form was used to classify the disorders with which inpatients were diagnosed. In the pediatrics department 26 adolescents (10.3%) were suffering from diabetes mellitus; and in the surgical departments, 11 adolescents (4.4%) had a leg or foot fracture, 11 adolescents (4.4%) had juvenile rheumatoid arthritis, and 10 adolescents (4.0%) had a cardiac disease (Table 3).

Table 3: The Distribution of Disorders in the Group of Adolescents Receiving Inpatient Treatment.

Disorder	Number (n)	Percentage (%)
No answer	35	13.8
Acute minor illnesses	25	9.9
Acute major illnesses	40	15.9
Recurrent illnesses	63	25
Long-term medical illnesses	68	26.9
Long-term surgical illnesses	17	6.8
Psychosocial disorders	4	1.6
Total	252	100

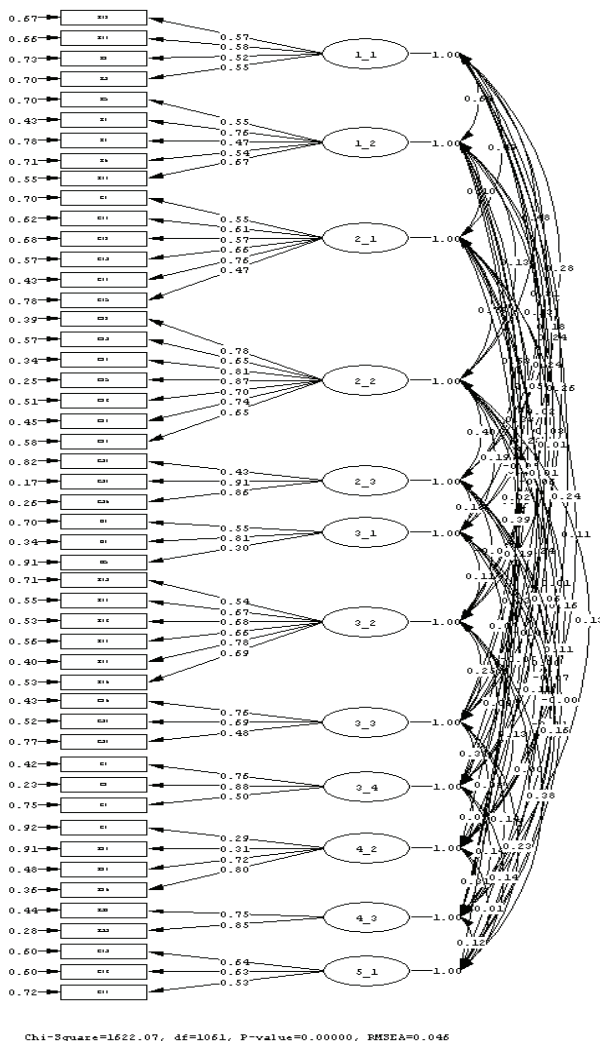


Figure 1: Path Diagram for the Group of Adolescents Receiving Inpatient Treatment.

Some diseases identified for each category are defined as follows. Acute minor illnesses: upper respiratory tract infection, fever, toothache; Acute major diseases: extremity fractures, intoxication, lung infection; Recurrent diseases: DM, RA, thalassemia, asthma, anemia; Long-term medical illnesses: CKD, chronic heart disease, ALL, thyroid disorders; Long-term surgical diseases: severe fractures, multiple injuries; Psychosocial disorders: Suicide, depression, personality disorders, serious anxiety disorders (Table 3).

The participants were also asked whether they wanted to be informed about their health condition. They mentioned that they needed information about any change in health condition, whether they would recover, and the course of disease. The majority of participants did not answer this question, which indicated a sort of reaction and the presence of an undesirable situation about which they did not want to talk.

Reliability and Validity test with Confirmatory Factor Analysis

DFA was done to verify some factors related to construct validity in the original form in the Turkish version. As a result, some items in the original form were removed from the Turkish version of the tool. Data analysis was evaluated after these items were removed from the form (Figures 1-2).

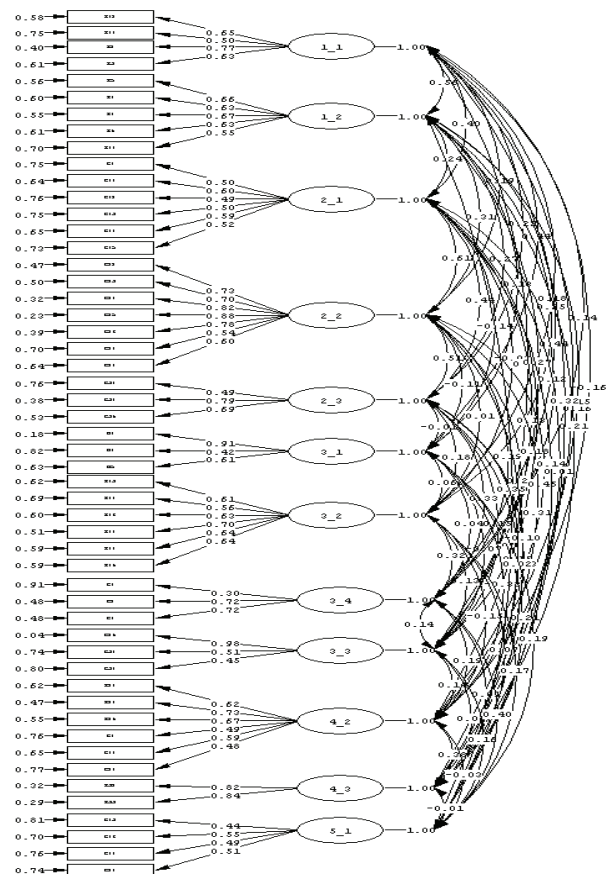


Figure 2: Path Diagram for the Group of Healthy Adolescents.

The fit index of the model obtained from the CFA conducted for **the group of adolescents receiving inpatient treatment** was examined. Chi-square values and fit index values are as follows: $\chi^2=1622.07$ $N=252$, $sd=1061$, $p=.000$; Standardized Root Mean Square Residual (SRMR)=0.063, Comparative Fit Index (CFI)=0.93, Non-normed Fit Index (NFI)=0.82, The Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)=0.046, Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI)=0.79, Non-normed Fit Index (NNFI)=0.92, Goodness-of-fit Index (GFI)=0.79. Fit index values show that the model has a good fit (Figure 1).

The fit index of the model obtained from the CFA conducted for **the group of healthy adolescents** was examined. Chi-square values and fit index values are as follows: $\chi^2=2082.33$, $N=223$, $sd=1208$, $p=.000$; NNFI=0.85, RMSEA=0.057, GFI=0.73, NFI=0.75, CFI=0.86, SRMR=0.079, (AGFI)=0.70 (Figure 2).

Item analysis and evaluation of the reliability of the CHIP-AE measurement tool

Item total correlations and Cronbach's Alpha coefficient were calculated to test the reliability of the areas examined in the

Confirmatory Factor Analysis. The average scores of the items, total and average scores of the factors, and standard errors were taken into account.

The total and average scores and standard errors of the data collected from the group of adolescents receiving inpatient treatment and the group of healthy adolescents are provided in Table 4.

In the group of adolescents receiving inpatient treatment, the average score for the domain of discomfort was higher in men (4.23); for the domain of achievement, higher in women (2.38); for the domain of risks, higher in women (4.36); for the domain of flexibility, higher in women (2.38); and for the domain of satisfaction, higher in men (2.92). In the group of healthy adolescents, the average score for the domain of discomfort was higher in men (4.28); for the domain of achievement, higher in men (2.46); for the domain of risks, higher in women (4.29); for the domain of flexibility, higher in women (3.34); and for the domain of satisfaction, higher in men (3.24) (Table 4).

Table 4: Average Scores and Standard Deviations for Domains and Subdomains in the Child Health and Illness-CHIP-AE Form.

Domain	Healthy Adolescents			Adolescents Receiving Inpatient Treatment		
	Total n=223	Male n=114	Female n=109	Total n=252	Male n=104	Female n=148
Satisfaction	3.11 (.515)	3.24 (.512)	2.98 (.489)	2.88 (.610)	2.92 (.575)	2.85 (.634)
Health-related	3.03 (.609)	3.26 (.577)	2.80 (.552)	2.72 (.729)	2.87 (.674)	2.61 (.749)
Self-esteem	3.18 (.592)	3.22 (.603)	3.13 (.580)	3.01 (.689)	2.96 (.653)	3.04 (.713)
Discomfort	4.21 (.559)	4.28 (.453)	4.14 (.646)	4.06 (.766)	4.23 (.701)	3.94 (.790)
Physical Discomfort	4.27 (.544)	4.32 (.501)	4.23 (.585)	3.98 (.973)	4.28 (.665)	4.01 (.857)
Emotional Discomfort	4.03 (.805)	4.14 (.709)	3.91 (.882)	4.12 (.793)	4.23 (.816)	3.81 (1.03)
Limited Activity	4.52 (.677)	4.53 (.605)	4.51 (.748)	4.12 (1.04)	4.10 (1.05)	4.13 (1.03)
Flexibility	3.32 (.582)	3.31 (.584)	3.34 (.583)	2.79 (.567)	2.72 (.593)	2.83 (.545)
Physical Activity	2.50 (1.16)	2.82 (1.23)	2.16 (.984)	1.73 (.842)	1.90 (.896)	1.62 (.784)
Coping with Social Problems	3.02 (.633)	2.92 (.719)	3.12 (.512)	2.94 (.786)	2.79 (.827)	3.05 (.739)
Home Security and Health	4.21 (1.20)	4.12 (1.26)	4.31 (1.14)	3.78 (1.41)	3.79 (1.45)	3.78 (1.38)
Family Attitudes	3.80 (1.10)	3.77 (1.09)	3.98 (2.01)	3.46 (1.20)	3.22 (1.25)	3.62 (1.13)
Risks	4.16 (.642)	4.03 (.715)	4.29 (.524)	4.35 (.485)	4.32 (.519)	4.36 (.461)
Individual	This group of questions was excluded.					
Success-threatening	4.38 (.742)	4.23 (.815)	4.52 (.626)	4.66 (.591)	4.65 (.629)	4.67 (.567)
Peer Effects	3.50 (.751)	3.41 (.827)	3.60 (.652)	3.72 (.610)	3.67 (.607)	3.76 (.597)
Achievement	2.42 (.859)	2.46 (.884)	2.38 (.833)	2.33 (.939)	2.26 (.931)	2.38 (.944)
Disorders						
Acute minor illnesses	4.34 (.395)	4.32 (.398)	4.36 (.394)	4.38 (.480)	4.46 (.432)	4.32 (.504)
Acute major illnesses	4.83 (.288)	4.80 (.318)	4.87 (.249)	4.75 (.338)	4.77 (.330)	4.74 (.345)
Recurrent illnesses	3.97 (.337)	3.82 (.435)	3.98 (.327)	4.55 (.449)	4.66 (.374)	4.47 (.480)
Long-term medical illnesses	4.88 (.254)	4.90 (.258)	4.87 (.251)	4.73 (.393)	4.80 (.295)	4.68 (.444)
Long-term surgical illnesses	4.67 (.526)	4.65 (.570)	4.69 (.477)	4.61 (.618)	4.68 (.526)	4.56 (.672)
Psychosocial disorders	4.76 (.523)	4.67 (.634)	4.86 (.352)	4.71 (.578)	4.78 (.492)	4.66 (.629)

The results suggest that health condition and gender are two factors that affect the quality of life. Results of the CHIP-AE form showed that the mean scores for the sub-domains were higher in the healthy adolescent group than in the sick adolescent group. Considering the current and past illness experiences of the patient adolescent group, the difference in scores is considered important.

In the CHIP-AE form, the content, the total scores and the highest score of domains are as follows: The discomfort subscale refers to interference with certain emotional and physical emotions. The highest score is 80 and the higher score indicates less discomfort. Flexibility involves behavior aimed at personal protection after an illness. The highest score is 75 and the higher the score the greater the flexibility. The highest score for the achievement field is 16, the higher the score the higher the achievement. Risks indicate behavior that is expected to increase the likelihood of illness and injury. The highest score is 40 and this and higher scores indicate low risk. Satisfaction refers to perceived health and quality of life. The highest score is 40, the higher the score, the higher the satisfaction.

The results indicate that total scores of both groups for each subdomain of the CHIP-AE form were lower than total scores for all domains of the instrument. Scores of healthy adolescents were higher than those receiving inpatient treatment.

With regard to the domain of risks, the total score of adolescents under treatment were lower than the score of healthy adolescents. This suggests that adolescents receiving inpatient treatment have a higher risk of disease and injury. On the other hand, healthy adolescents' level of risk prevention is higher than the level of the other group.

In the CHIP-AE form, the highest total scores for respective domains are as follows: Acute minor illnesses-50, acute major illnesses-50, recurrent illnesses-55, long-term medical illnesses-30, long-term surgical illnesses-25, and psychosocial illnesses -25.

In the disorders module of the form, the scores of healthy adolescents were lower than the scores of adolescents receiving inpatient treatment for all domains except recurrent

Table 5: Total Scores and Standard Deviations for Domains and Subdomains in the Child Health and Illness-CHIP-AE Form .

Domain	Adolescents Receiving Inpatient Treatment			Healthy Adolescents		
	Total n=252	Male n=104	Female n=148	Total n=223	Male n=114	Female n=109
Satisfaction	25.94 (5.49)	26.32 (5.18)	25.68 (5.71)	28.05 (4.64)	29.16 (4.61)	26.89 (4.40)
Health-related	10.88 (2.91)	11.49 (2.69)	10.45 (2.99)	12.15 (2.43)	13.05 (2.31)	11.21 (2.21)
Self-esteem	15.06 (3.44)	14.83 (3.26)	15.22 (3.56)	15.90 (2.96)	16.11 (3.01)	15.68 (2.90)
Discomfort	65.03 (12.26)	67.68 (11.21)	63.18 (12.6)	67.47 (8.95)	68.57 (7.25)	66.33 (10.35)
Physical Discomfort	24.73 (4.76)	25.68 (3.99)	24.06 (5.14)	25.67 (3.26)	25.94 (3.00)	25.38 (3.51)
Emotional Discomfort	27.92 (6.81)	29.67 (5.71)	26.70 (7.25)	28.22 (5.63)	29.03 (4.96)	27.38 (6.17)
Limited Activity	12.38 (3.13)	12.32 (3.17)	12.41 (3.11)	13.57 (2.03)	13.59 (1.81)	13.55 (2.24)
Flexibility	44.65 (9.07)	43.52 (9.49)	45.45 (8.71)	49.92 (8.74)	49.72 (8.76)	50.13 (8.75)
Physical Activity	5.21 (2.52)	5.71 (2.69)	4.87 (2.35)	7.51 (3.49)	8.47 (3.71)	6.50 (2.95)
Coping with Social Problems	17.69 (4.71)	16.75 (4.96)	18.35 (4.43)	18.13 (3.79)	17.55 (4.31)	18.73 (3.07)
Home Security and Health	11.36 (4.24)	11.38 (4.37)	11.34 (4.16)	12.65 (3.62)	12.37 (3.78)	12.95 (3.42)
Family Attitudes	10.38 (3.60)	9.67 (3.76)	10.88 (3.41)	11.62 (4.83)	11.32 (3.29)	11.94 (6.04)
Risks	26.10 (2.91)	25.97 (3.11)	26.19 (2.76)	33.30 (5.13)	32.26 (5.72)	34.38 (4.19)
Individual	This group of questions was excluded.					
Success-threatening	18.66 (2.36)	18.61 (2.51)	18.69 (2.26)	26.28 (4.45)	25.42 (4.89)	27.17 (3.76)
Peer Effects	7.44 (1.22)	7.35 (1.21)	7.50 (1.22)	7.01 (1.50)	6.83 (1.65)	7.21 (1.30)
Achievement	7.01 (2.81)	6.79 (2.79)	7.16 (2.83)	9.69 (3.43)	9.85 (3.53)	9.52 (3.33)
Disorders						
Acute minor illnesses	43.46 (3.95)	43.29 (3.98)	43.63 (3.94)	43.80 (4.80)	44.66 (4.32)	43.20 (5.04)
Acute major illnesses	38.70 (2.30)	38.42 (2.54)	39.00 (1.99)	38.06 (2.71)	38.19 (2.64)	37.97 (2.76)
Recurrent illnesses	43.72 (3.70)	42.12 (4.79)	43.85 (3.60)	50.12 (4.88)	51.59 (4.75)	49.82 (4.86)
Long-term medical illnesses	29.32 (1.52)	29.40 (1.54)	29.24 (1.51)	28.39 (2.36)	28.80 (1.77)	28.10 (2.66)
Long-term surgical illnesses	23.37 (2.63)	23.28 (2.85)	23.47 (2.38)	23.06 (3.09)	23.40 (2.63)	22.82 (3.36)
Psychosocial disorders	19.07 (2.09)	18.71 (2.53)	19.44 (1.41)	18.86 (2.31)	19.15 (1.96)	18.66 (2.51)

Table 6: Cronbach's Alpha Results for the Reliability Analysis of Domains in the Child Health and Illness-CHIP-AE.

	Healthy Adolescents	Adolescents Receiving Inpatient Treatment
Domain	N: 223	N: 252
Satisfaction	.80	.77
Health-related	.71	.64
Self-esteem	.75	.72
Discomfort	.87	.89
Physical Discomfort	.69	.77
Emotional Discomfort	.88	.89
Limited Activity	.63	.76
Flexibility	.56	.71
Physical Activity	.67	.53
Coping with Social Problems	.79	.82
Home Security and Health	.65	.66
Family Attitudes	.40	.74
Risks	.76	.61
Individual	This group of questions was excluded.	
Success-threatening	.75	.58
Peer Effects	.81	.67
Achievement	.54	.60
Total	.80	.85
Disorders		
Acute minor illnesses	.72	.71
Acute major illnesses	.80	.72
Recurrent illnesses	.72	.71
Long-term medical illnesses	.77	.73
Long-term surgical illnesses	.80	.72
Psychosocial disorders	.76	.71
Total	.75	.79

diseases. The total scores for all domains, except recurrent illnesses, were close to each other in the two groups of adolescents.

With regard to recurrent illnesses, the higher score in healthy adolescents suggests that this group has already suffered or was more likely to suffer from this category of diseases. The results of the CHIP-AE form show that the mean scores are higher for sub-domains higher in the healthy adolescents group than the inpatient group. Considering the current and past illness experience of the adolescent group under treatment, the difference in scores is considered to be significant (Table 5).

When all items are evaluated in the validity and reliability analysis of the CHIP-AE form; Cronbach's Alpha was 0.85 in the inpatient group and 0.80 in the healthy adolescent group. In the disorders module of the form, the Cronbach's Alpha was 0.75 in the group of adolescents receiving inpatient treatment and 0.79 in the group of healthy adolescents (Table 6).

DISCUSSION

When the studies using the CHIP-AE form were evaluated, it was found that the studies were generally carried out with children aged 11-20 years. The original form was prepared for the 12-17 age group. It has been observed that wider age groups such as 11-20 were included in various translations into other languages and many other studies conducted.

When the effect and sub-domains are evaluated by comparing the mean scores in the Patient and Control Groups, it was found that some questions were removed or excluded from the evaluation in direct proportion to the purpose of the study. Differences and compatibilities are observed in total scores and averages accordingly.

The Spanish and the US versions (2007) of studies were evaluated similarly to our research findings in the domains of Satisfaction, Discomfort and Risks. It was determined that

higher scores were obtained from other studies conducted in the Flexibility sub-domains, Physical activity and household health and Environment (13,14).

In the study conducted by Altshuler et al. with 63 adolescents who stayed in institutions in 2002, a high level of satisfaction was found in the physical health, well-being, and social problem-solving skills, and academic success of the youth. Self-esteem, sentimental and psychosocial disturbance, family participation and occupational performance were found to be at low levels. It was also determined that the adolescents tend to take more risks for academic success, and they were also vulnerable to threats arising from their peer's influences (7).

In the study conducted by Serra-Sutton et al. in 2003, the Spanish version of CHIP-AE was used on adolescents between 12-19 years. In the study reaching 902 individuals, the distribution of the CHIP-AE scores was generally observed to be positive. The score distribution of Barcelona reference samples is similar to the original results of Baltimore (USA) with only some differences on the basis of individual risks (26).

In a study conducted by Arlene C. Gerson et al in 2005, 113 patients with Chronic Renal Failure (CRF) between the ages of 10 and 18 and 226 healthy children in the same provinces as a control group in a total of 7 pediatric nephrology centers in tertiary hospitals in several provinces in the Northeast USA were evaluated. They found that the health and activity restraints of children in the patient group were high and their general satisfaction perception was low (8). In the study where psychometric properties of CHIP-AE were evaluated comprehensively, it has been found that the CHIP-AE is a valid and highly reliable tool for adolescents in both healthy and patient populations. Significant differences between CHIP-AE scores of CRF patients and the school-based paired control group were observed in the domains included in the disease module. Compared with the control group, it was found that the health satisfaction of patients with renal failure was low. It was determined that the domain of Flexibility requiring more attention from the household and its surroundings and decreasing the likelihood of harm in CRF patients, received higher scores than the Home-based Safety and Health Practices sub-domain control group. In addition, in all of the CHIP-AE Risks effect and Risks sub-domains, a significant difference was found between the CRF patient and control group. These findings reveal the fact that kidney patients are faced with less risky behaviors, while adolescents in the control group indicate practicing more risky behaviors (smoking, alcohol, etc.). It was determined that adolescents with CRF faced less destructive behaviors for social and academic success than the control group adolescents (27).

In the study conducted by Hack M. et al. in 2007, where low birth weight (<1.5 kg) babies were evaluated in terms of their health and perception levels when they reached adolescence, a sampling of 241 people was reached. 232 adolescents with normal birth weight were evaluated as a control group. It was observed that the satisfaction and comfort impacts of low

birth weight differ from those of normal birth weights. Even though the flexibility domain was found to be in a lower level, no effective results were found in the sub-domains of physical activity and family participation (28).

In a study conducted by Alonso J. et al. aiming to update the Spanish version of CHIP-AE in 2008, 1453 Spanish adolescents formed the sampling group. It was found in the results that 3.4% of adolescents had a good health profile whereas 11.2% of them had a bad health profile (6).

In the study conducted by Małkowska-Szcutnik A. et al. with 1177 students from different types of secondary and high schools in a province in Poland in the 2010-2011 academic year, aiming to determine self-esteem between healthy adolescents and adolescents with diabetes mellitus (DM), 117 patients with DM and 1060 healthy adolescents were included. Self-esteem of healthy adolescents was found to be higher than that of their DM patient peers, and it was determined that the most important factors that constitute self-esteem of adolescents with DM were physical activity, academic achievement, social support and self-esteem (29).

The CHIP-AE form was used in the study with the aim of defining the health profiles of the Adolescents in the orphanage. Health satisfaction, risks, flexibility, and discomfort effects were found to be at a worse level in children staying in orphanages. 39% of the children participating in the study rated their health level as good, while 30.6% of them rated their health level as poor or bad. In particular, girls were found to have profiles that may result in high-risk behavior, aggression, sexual abuse or suicide (30).

Our study resulted in the Adolescent Patient group data being similar to the Spanish version (2003) in the satisfaction domain, resulting in a lower value than the research conducted by Maureen (2007) using the USA version, and lower than the results of both versions in the Discomfort, Resilience and Achievement domains. When the Adolescent Patient group participating in our study was evaluated based on the above-mentioned research findings as per the Risks domain scores, it had a low probability of disease or injury.

CHIP-AE is one of the general health quality of life measurement tools adapted and approved in the Turkish adolescent population. This study shows that the new Turkish version of CHIP-AE has acceptable conceptual equivalence with the original US vehicle. It shows that it achieves similar reliability and pre-validity by using the known group approach with the original instrument, thus providing preliminary proof of the general equivalence of the Turkish version. The adapted version has been found to have good psychometric properties. In this case, adolescent health and health care in Turkey shows can be used to assess the needs. However, some aspects of the structural validity of the measuring instrument must be studied in a larger sample group in Turkey and structured to confirm the ability to distinguish certain disease groups. The results of this study also show that the six domains and most of the subdomains of the CHIP-AE measurement tool reached acceptable levels of internal consistency reliability.

Table 7: Comparison of Reliability and Validity Testing of CHIP-AE Forms in the Literature with the Turkish Version.

	USA Version Starfield et al. Healthy Adolescents 1993 (14)			USA Version Starfield et al. Inpatients 1993 (14)			USA Version Starfield et al. Healthy Adolescents 1995 (13)			Spanish Version N: 417 Rajmil L. 2003 (24-25)		Turkish Version Healthy Adolescents N: 223		Turkish Version Adolescents Receiving Inpatient Treatment N: 252	
	North Baltimore	Western Maryland	Arkansas	North Baltimore	East Baltimore	North Baltimore	West Maryland	Arkansas	Arkansas						
Satisfaction															
Health-related	0.79	0.85	0.74	0.79	0.80	0.79	0.87	0.80	0.88	0.80	0.71	0.80	0.65	0.78	0.78
Self-esteem	0.81	0.87	0.72	0.81	0.80	0.81	0.81	0.68	0.78	0.78	0.76	0.76	0.72	0.90	0.90
Discomfort															
Physical Discomfort	0.80	0.85	0.83	0.80	0.86	0.82	0.88	0.87	0.82	0.82	0.69	0.69	0.77	0.77	0.77
Emotional Discomfort	0.79	0.84	0.72	0.79	0.92	0.86	0.93	0.89	0.83	0.83	0.89	0.89	0.90	0.90	0.90
Limited Activity	0.71	0.73	0.77	0.71	0.62	0.74	0.66	0.70	0.65	0.65	0.63	0.63	0.76	0.76	0.76
Flexibility															
Physical Activity	0.62	0.66	0.47	-	0.74	0.62	0.77	0.76	-	-	0.56	0.56	0.53	0.71	0.71
Coping with Social Problems	0.78	0.81	0.83	0.78	0.76	0.78	0.80	0.82	0.75	0.75	0.80	0.80	0.83	0.83	0.83
Home Security and Health	0.33	0.45	0.05	-	0.40	0.42	0.56	0.42	-	-	0.66	0.66	0.67	0.67	0.67
Family Involvement	0.77	0.84	0.76	0.77	0.83	0.85	0.81	0.78	0.78	0.78	0.40	0.40	0.74	0.74	0.74
Risks															
Individual	0.77	0.87	0.77	0.77	0.79	0.70	0.84	0.77	0.92	0.92	0.77	0.77	0.59	0.62	0.62
Success-threatening	0.83	0.83	0.83	0.83	0.86	0.84	0.89	0.86	0.76	0.76	0.82	0.82	0.67	0.67	0.67
Peer Effects	0.73	0.83	0.72	0.73	-	0.73	-	-	0.82	0.82	-	-	-	-	-
Achievement															
Professional	0.42	0.76	0.31	0.79	-	-	0.72	0.78	-	-	-	-	-	-	-
Academic	0.63	0.65	0.58	0.89	-	-	0.67	0.53	-	-	-	-	-	-	-
Disorders															
Acute minor illnesses	0.55	0.57	0.52	0.64	-	-	-	-	-	-	0.73	0.73	0.71	0.71	0.71
Acute major illnesses	0.36	0.37	0.57	.083	-	-	-	-	-	-	0.81	0.81	0.72	0.72	0.72
Recurrent illnesses	0.49	0.58	0.63	0.73	-	-	-	-	-	-	0.73	0.73	0.72	0.72	0.72
Long-term medical illnesses	0.33	0.39	0.38	0.95	-	-	-	-	-	-	0.77	0.77	0.73	0.73	0.73
Long-term surgical illnesses	0.51	0.54	0.54	0.87	-	-	-	-	-	-	0.80	0.80	0.72	0.72	0.72
Psychosocial disorders	0.16	0.38	0.46	0.93	-	-	-	-	-	-	0.76	0.76	0.71	0.71	0.71

The adaptation process ensured that most translation related problems were resolved satisfactorily (31). More importantly, the results of internal consistency are similar to those obtained with the US version of CHIP-AE.

Table 8 below provides a comparison of validity results of the original CHIP-AE form (13), various translated versions of the form, and the Turkish version. In general terms, CHIP-AE is an original form designed specifically to measure the general health condition of adolescents. It is an instrument with high validity, solid theoretical framework and experimental basis. CHIP-AE may be a useful instrument for the assessment of social and healthcare service programs. The results may be used in health resources planning.

Findings of the present study were compared with results reported in the literature. The most significant difference is that questions related to the subdomain of individual risks did not produce any significant results in this study. After this was confirmed by CFA, these items were removed from the Turkish version of the instrument. Subdomains in the Turkish version are analogous to the US and Spanish versions (13,15,24,25). The scores related to the risks domain were lower compared to the scores in the US and Spanish versions. No scores were given for the subdomain of peer effects.

The disorders module in the original US version of CHIP-AE form was used only by Starfield et al. in 1993 (14). Reliability and validity testing was not conducted for this module in subsequent studies. In the present study, the reliability of the disorders module was higher than that of the US version (Table 7).

CONCLUSION

According to all fields and all item analyzes, Cronbach's Alpha levels are high. These results show that the CHIP-AE version, adapted to Turkish children, can be used for both sick adolescents and healthy adolescents. Confirmatory factor analysis shows that the items and (sub) domains obtained as a result of analyses have a statistically acceptable distribution.

The Turkish version of the CHIP-AE form can be used in counseling centers for healthy adolescents and by a professional healthcare team for adolescents receiving treatment to support treatment processes in different disease groups. It will be useful to repeat the results in a larger sample group.

The main limitation of the study is that it was conducted in a single health center. In the sample group of the study, inpatients were selected for the patient group adolescents during the three-month study period and only one school was selected for the control group. The Sample group is not representative of the child population in Turkey. It is recommended that this validated instrument is not tested in a larger sample group.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Eskisehir Osmangazi University Ethics Committee.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study-- N.D., Ö.S.; Data Acquisition- N.D.; Data Analysis/Interpretation- N.D., Ö.S.; Drafting Manuscript- N.D.; Critical Revision of Manuscript- N.D., Ö.S.; Final Approval and Accountability- N.D., Ö.S.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- N.D., Ö.S.; Veri Toplama- N.D.; Veri Analizi/Yorumlama- N.D., Ö.S.; Yazı Taslağı- N.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.D., Ö.S.; Son Onay ve Sorumluluk- N.D., Ö.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. WHOQOL G. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Special Issue on Health-Related Quality of Life: what is it and how should we measure it?. *Social Science and Medicine* 1995;41:1403–9.
2. Demirsoy N, Sayligil O. Validity and reliability of a quality-of-life assessment instrument in children aged between 6 and 11 years. *Ann Saudi Med* 2016;36(4):269-281. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.269>.
3. Eser E, Yüksel H, Baydur H, Erhart M, Saatli G. The psychometric properties of the new turkish generic health-related quality of life questionnaire for children (Kid-KINDL). *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19(4):409-17.
4. Casas F. Children's rights and children's quality of life: conceptual and practical issues. *Social Indicators Research* 1997;42:283–98.
5. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Duer W, et al. The European KIDSCREEN Group, 2005, KIDSCREEN–52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005;5(3):353–64. <https://doi.org/10.1586/14737167.5.3.353>.
6. Alonso J, Urzola D, Serra-Sutton V, Tebé C, Starfield B, Riley AW, Rajmil L. Validity of the health profile-types of the Spanish child health and illness profile-adolescent edition (CHIP-AE). *Value in Health* 2008; 11(3):440-49. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00290.x>.
7. Altshuler SJ, Poertner J. The child health and illness profile-adolescent edition: assessing well-being in group homes or institutions. *Child Welfare* 2002;81(3):495–513. <https://doi.org/0009-4021/2002/030495-20>.
8. Bradford JY, O'Sullivan PS. The relationship between the use of health clinics in rural Mississippi schools and the CHIP-AE adolescent health profile. *J Sch Nurs* 2007;23(5):293–8. <https://doi.org/10.1177/10598405070230050801>.

9. Chen SP, Chen EH. Application of modified CHIP-AE in a vocational high school. *ABNF J* 1999;10(5):104-10.
10. Clarke S, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004;2(66):1-5. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-66>.
11. Forrest CB, Starfield B, Riley AW, Kang M. The Impact of asthma on the health status of adolescents christopher. *Pediatrics* 1997;99(2):1-7. <https://doi.org/10.1542/peds.99.2.e1>.
12. Keenaghan C, Kilroe J. A Study on the Quality of Life Tool KIDSCREEN for children and adolescents in Ireland Results of the KIDSCREEN National Survey 2005. Dublin: Published by The Stationery Office; 2008.p6-10.
13. Starfield B, Riley AW, Green BF, Ensminger ME, Ryan SA, Kelleher K, et al. The adolescent child health and illness profile. A population-based measure of health. *Med Care* 1995;33(5):553-66. <https://doi.org/10.1097/00005650-199505000-00008>.
14. Rajmil L, Serra-Sutton V, Alonso J, Herdman M, Riley AW, Starfield B. Validity of the Spanish version of the Child Health and Illness Profile (CHIP-AE). *Med Care* 2003;41:1153-63. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000088460.42155.65>.
15. Starfield B, Ensminger M, Riley A, McGahey P, Skinner A, Kim S. et al. Adolescent health status measurement: development of the child health and illness profile. *Pediatrics* 1993;91:430-35.
16. Riley A, Forrest C, Starfield B, Green B, Kang M, Ensminger M. Reliability and validity of the adolescent health profile-types. *Med Care* 1998;36:1237-48. <https://doi.org/10.1097/00005650-199808000-00011>.
17. Beaton D, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Recommendations for the cross-cultural adaptation of the dash & quickdash outcome measures. *Institute for Work & Health* 2007;3-10.
18. Bullinger M, Ravens-Sieberer U. General principles, methods and areas of application of quality of life research in children. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 1995;44(10):391-99. <https://doi.org/10.1023/a:1008853819715>.
19. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health related quality of life measures:Literature review and proposed guidelines. *C Clin Epidemiol* 1993;46(12):1417-32. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-n](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-n).
20. Landgraf JM, Maunsell E, Speechley KN, Bullinger M, Campbell S, Abetz L. et al. Canadian-French, German and UK versions of the child health questionnaire: Methodology and preliminary item scaling results. *Qual Life Res* 1998;7(5):433-45.
21. Raat H, Botterweck AM, Landgraf JM, Hoogeveen WC, Essink-Bot ML. Reliability and validity of the short form of the child health questionnaire for parents (CHQ-PF28) in large random school based and general population samples. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(1):75-82. <https://doi.org/10.1136/jech.2003.012914>.
22. Ware JE, Harris WJ, Gandek B. MAP-R for Windows: Multitrait/ Multi-item Analysis Program-Revised User's Guide. *Children's Rights and Children's Health Journal of Social Philosophy* 1997;39(4):583-605.
23. Sümer N. Structural equation model: basic concepts and cases. *Türk Psikoloji Yazıları* 2000;3(6):49-74.
24. Sencan, H. Reliability and validity in social and behavioral measurements. Ankara; Seckin Publications; 2005.p.686-88.
25. Rajmil L, Serra-Sutton V, Alonso J, Starfield B, Riley AW, Vazquez JR. The research group of the Spanish CHIP-AE the Spanish version of the Child Health and Illness Profile (CHIP-AE). *Qual Life Res* 2003;12:303-313. <https://doi.org/10.1023/A:1023220912211>.
26. Serra-Sutton V, Rajmil L, Alonso J, Riley A, Starfield B. Reference population values for the Spanish Child Health and Illness Profile- Adolescent Edition (CHIP-AE) using a representative school-based sample. *Gac Sanit* 2003;17(3):181-9. [https://doi.org/10.1016/s0213-9111\(03\)71726-9](https://doi.org/10.1016/s0213-9111(03)71726-9).
27. Gerson AC, Riley A, Fivush BA, Pham N, Fiorenza J, Robertson J, et al. Assessing health status and health care utilization in adolescents with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1427-32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004040258>.
28. Hack M, Cartar L, Schluchter M, Klein N, Forrest CB. Self-Perceived health, functioning and well-being of very low birth weight infants at age 20 years. *J Pediatr* 2007;151(6):635-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.063>.
29. Małkowska-Szkućnik A, Gajewski J, Mazur J, Gajewska K. Self-esteem predictors in adolescents with diabetes. *Med Wieku Rozwoj* 2012;16(1):35-46.
30. Klosky JL, Howell CR, Li Z, Foster RH, Mertens AC, Robison LL, et al. Risky health behavior among adolescents in the childhood cancer survivor study cohort. *J Pediatr Psychol* 2012;37(6):634-46. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jss046>.
31. Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Leplège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: The IQOLA project approach. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998;51:913-23. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00082-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00082-1).

COVID-19 Salgınında Ergenlerin Sağlığının Korunması ve Sürdürülmesi: Annelerin Perspektifinden

Health of Adolescents in the COVID-19 Outbreak: Perspectives from Mothers

Eyşan Hanzade Umacı¹ , Ayfer Aydın² 

¹Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.H.U. 0000-0002-0083-7754; A.A. 0000-0002-2995-361X

Atf/Citation: Umac EH, Aydın A. COVID-19 salgınında ergenlerin sağlığının korunması ve sürdürülmesi: annelerin perspektifinden. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):68-73. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.824786>

Öz

Amaç: COVID-19 salgını sürecinde ülkelerde salgına yönelik alınan önlemlerin ergenlerin sağlık davranışlarını nasıl etkilediği ve annelerinin gereksinimleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışma ergenlerin sağlık davranışlarının salgın sürecinden nasıl etkilendiğini ve salgın sürecinin annelerde ne tür gereksinimlere neden olduğunu belirlemeye yönelik gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Veriler 8-31 Mayıs 2020 tarihleri arasında Qualtrics online veri toplama aracı kullanılarak toplanmıştır. Araştırma verilerinin toplanmasında anne ve ergenlerin özelliklerine yönelik soruların yer aldığı “Anne-Çocuk Bilgi Formu” ve “Ergenlerin Sağlığı Koruma ve Sürdürmeye Yönelik Davranışlarının ve Annelerin Gereksinimlerinin Belirlenmesi Anketi” kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 161 annenin yaş ortalaması 42,6±6,7 aralığında olup ergenlerin %65,8'i 14-18 yaş grubunda yer almaktadır. Anneler COVID-19 salgını sürecinde ergenlerin %36,6'sının abur cubur ve %35,6'sının besin tüketiminin arttığını, %70,2'sinin fiziksel olarak daha az aktif olduğunu ve %76,4'ünün geç saatlerde yattığını ifade etmiştir. Ayrıca annelerin %69,6'sının salgın sürecinde çocuğunun sağlığını koruma ve sürdürmeye yönelik bilgi gereksinimi bulunmaktadır.

Sonuç: Annelerin ifadelerine göre ergenlerin sağlık davranışları salgın sürecinden olumsuz etkilenmiştir ve COVID-19 salgını annelerde çocuklarının sağlığını koruma ve sürdürmeye yönelik bilgi gereksinimine neden olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anneler, COVID-19, SARS-CoV-2, ergen, sağlık davranışı

ABSTRACT

Objective: During the COVID-19 outbreak, some nationwide measures were taken to slow down and stop the spread of the virus. This study was conducted to determine how health behaviors of adolescents were affected by the outbreak process and what kind of needs the outbreak process caused in mothers.

Material and Method: The data were collected using the Qualtrics online data collection tool between 8-31 May 2020. The “Mother-Child Information Form,” including questions on the characteristics of mothers and adolescents, and the “Questionnaire for Determining Adolescents’ Behaviors for Protecting and Sustaining the Health and the Needs of Mothers” were used to collect the research data.

Results: The average age of the mothers participating in the study is between 42.6±6.7. 65.8% of adolescents’ ages are between 14 and 18. The mothers indicated that while 36.6% of adolescents increased their consumption of junk food, 35.6% of them increased their food consumption, 70.2% of them were less physically active, and 76.4% of them slept late during the COVID-19 outbreak. 69.6% of the mothers have information needs regarding how to protect and maintain their child’s health during the outbreak.

Conclusions: As a result of the study, based on the statements of mothers, it was determined that adolescents’ health behaviors were negatively affected by the outbreak and that the outbreak caused mothers to have a need for information on protecting and sustaining the health of their adolescent children.

Keywords: Adolescent, COVID-19, SARS-CoV-2, health behavior, mothers

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Eyşan Hanzade Umacı E-mail: eumac14@ku.edu.tr

Başvuru/Submitted: 15.11.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 19.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 22.02.2021 • **Kabul/Accepted:** 17.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Salgın hastalıklar pek çok çocuk ve ailenin yaşamını fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak etkileyebilen nadir fakat yıkıcı krizlerdir. Yıkıcılığını toplum üzerindeki etkisi, ön görülemez olması, ölümler ve beraberinde getirdiği birçok olumsuzluktan alır (1). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde insanlarda hastalık yapan yeni tip koronavirüsler görülmüş ve hastalığın adı 'COVID-19' olarak adlandırılmıştır. COVID-19 yenidoğan bebekler de dahil olmak üzere her yaşta çocuğa bulaşabilmektedir (2).

COVID-19 gibi pandemi durumlarında okulların kapanması, toplum izolasyonu ve karantina gibi koruyucu önlemler uygulanmaktadır (1). Salgını bastırma amaçlı uygulanan izolasyon ve karantina önlemleri bireylerin sağlığı koruma ve sürdürmeye yönelik davranışlarını etkileyebilmektedir (3). Pandemi sürecinin günlük yaşamında değişikliğe sebep olduğu gruplardan biri özellikle okul çağında olan çocuklar ve ergenlerdir. Salgın sürecinde uygulanan koruyucu önlemler ile salgın sırasındaki ölümlerin, bulaş hızının ve vaka sayısının azalması amaçlanır. Fakat uzmanlar bu önlemlerin çocuk ve ergenlerin fiziksel ve psikososyal sağlıkları üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği görüşündedir (1,3-5).

COVID-19 salgının ergenlere yönelik kanıtları henüz erken aşamada olmakla birlikte geçmiş deneyimler kriz ve sosyal kargaşa zamanlarının tüm çocukları savunmasız bırakabileceğini düşündürmektedir (6). Pandemi döneminde çocukların sağlığını olumsuz etkileyen durumlar ebeveynler için de endişeye neden olmaktadır (7,8). Ebeveynler doğru yaklaşım ile çocuğun yaşadığı duygusal ve fiziksel sorunlara yardımcı olabilecek en yakın ve etkili kişilerdir (1,9,10).

Kaytez ve arkadaşlarının çalışmasında ailenin içinde bulunduğu olumsuz durumun etkilerinin azaltılmasında aile gereksinimlerinin belirlenmesinin önemli olduğu belirtilmiştir (11). Ergenler salgın sürecinde sağlık çalışanları, aileleri ve eğitimciler tarafından uygun şekilde desteklenerek sıkıntılı sürecin üstesinden gelebilir, duygusal ve fizyolojik anlamda korunabilirler (6,12). Bu doğrultuda çalışmaların planlanması için ebeveynlerin bu süreçte ne tür gereksinimlerinin olduğunun belirlenmesi gerekmektedir. Pandemi sebebiyle beklenmedik bir durum ile karşı karşıya olan ergen sağlığının korunması ve sürdürülmesi için anneler ile etkileşimde olunması bu konuda atılacak öncelikli adımlardandır. Bu çalışma salgın sürecinde ergenlerin sağlık davranışlarında görülen değişiklikleri ve salgın sürecinin annelerde ne tür gereksinimlere neden olduğunu belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇ

Veriler 8-31 Mayıs 2020 tarihleri arasında WhatsApp ve e-mail yolu ile annelere ulaşılarak toplanmıştır. Araştırmaya okuma yazması olan, 18 yaşından büyük ve ergenlik döneminde en az bir çocuğa sahip anneler dahil edilmiştir.

Verilerin toplanması

Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından literatürden faydalanılarak hazırlanan annelerin ve ergenlerin demografik özelliklerine yönelik soruların yer aldığı "Anne-Çocuk Tanıtıcı Bilgi Formu" ve salgın sürecinde ergenlerin sağlık davranışlarındaki

değişimi ve annelerin gereksinimlerini belirlemeye yönelik "Ergenlerin Sağlığı Koruma ve Sürdürmeye Yönelik Davranışlarının ve Annelerin Gereksinimlerinin Belirlenmesi Anketi" kullanılmıştır (6,13,14). Çalışma öncesinde 10 farklı uzmandan görüş alınarak soruların uygunluğu ve anlaşılabilirliği değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 25.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı verilerin dağılımını göstermek için sayı ve yüzdelikler kullanılmıştır. Ergenlerin cinsiyet ve yaş özelliklerinin sağlık davranışlarına göre farklılıkları incelemek için ki-kare testi uygulanmıştır. P değeri <0,05 ise analiz istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 161 anne katılmıştır ve yaş ortalamaları $42,6 \pm 6,7$ aralığındadır. Annelerin ve ergenlerin demografik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1: Anne ve Ergenlerin Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı.

Annelerin Tanıtıcı Özellikleri	N=161 n (%)
Medeni Durum	
Evli	140 (87)
Bekar	21 (13)
Algılanan Gelir Durumu	
Düşük	29 (18)
Orta	100 (62,1)
Yüksek	32 (19,9)
COVID-19 Sürecinde Çalışma Durumu	
Çalışıyor	79 (49,2)
Çalışmıyor	82 (50,9)
Ergenlerin Tanıtıcı Özellikleri	
Yaş	
11-13	55 (34,2)
14-18	106 (65)
Cinsiyet	
Kız	85 (52,7)
Erkek	76 (47,3)
Kronik Hastalık Durumu	
Yok	145 (90,1)
Astım	8 (5)
Kalp Hastalığı	2 (1,2)
Diyabet	5 (3,1)
Kas Hastalıkları	1 (0,6)
Beden Kitle İndeksi	
Zayıf	17 (10,6)
Normal	114 (70,8)
Fazla Kilolu	21 (13)
Şişman/Obez	9 (5,6)

Ergenlerin COVID-19 Salgını Sürecinde Sağlık Davranışları

Annelerin ifadelerine göre salgın sürecinde ergenlerde günlük ortalama ekran süresinin 4,90±2,81 olduğu bulunmuştur. Ergenlerin COVID-19 salgını sürecinde beslenme, fiziksel aktivite, uyku, stresle baş etme, kişiler arası ilişkiler ve aktivite davranışlarına yönelik bulgular Tablo 2'de yer almaktadır. Çalışmamızda ergenlerin beslenme, fiziksel aktivite, uyku düzeni, kişiler arası ilişkiler davranışlarındaki değişimler ile ergenlerin yaş ve

Tablo 2: Ergenlerin COVID-19 Salgını Sürecinde Sağlık Koruma ve Sürdürmeye Yönelik Uygulamalarının İncelenmesi.

Sağlığı Koruma ve Sürdürmeye Yönelik Davranışlar	N=161 n (%)
Beslenme*	
Daha çok yiyecek tüketimi	57 (35,6)
İştahta azalma	14 (8,7)
Geç saatte yemek yeme	32 (19,9)
Ara öğün sayısında artma	28 (17,4)
Abur cubur tüketiminde artma	59 (36,6)
Fiziksel aktivite*	
Aktivitesi arttı	6 (4,1)
Aktivitesi azaldı	119 (74,8)
Düzenli egzersiz yapıyor	10 (6,2)
Değişmedi	26 (14,2)
Uyku*	
Geç yatıyor	123 (76,4)
Az uyuyor	7 (4,3)
Çok uyuyor	29 (18)
Uykuya dalmada güçlük	19 (11,8)
Sık kabus görüyor	2 (1,2)
Değişmedi	27 (16,8)
Stresle baş etme*	
Davranış değişiklikleri	
Davranış değişikliği olmadı	81 (50,3)
İçe kapanık	13 (8,1)
Anne babaya aşırı bağımlılık	18 (11,2)
Endişeli	38 (23,6)
Agresif/sinirli	47 (29,2)
Uykulu	17 (11,8)
Mide/baş ağrısı	8 (5)
Sürekli hastalık korkusu	12 (7,5)
Kişiler arası ilişki	
Daha çok iletişim kuruyor	19 (12,5)
Daha az iletişim kuruyor	74 (45,3)
Değişmedi	68 (42,2)
Eğlence/aktivite	
Günlük ekran süresi	
0-2 saat/gün	35 (21,7)
2 saatten fazla	126 (78,3)

*Kişi davranış seçeneklerinden çoklu seçim yapabilmektedir.

cinsiyet özellikleri incelenmiş olup sağlık davranışları ile ergen yaş ve cinsiyet özellikleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnızca 14-18 yaş grubundaki ergenlerin davranış değişikliği görülme sıklığının 11-13 yaş grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Tablo 3).

COVID-19 Salgını Sürecinde Annelerin Gereksinimleri

Çalışmaya katılan annelerin %69,6'sı ergenlik döneminde olan çocuklarının sağlığını koruma ve sürdürmeye yönelik bilgi gereksinimleri olduğunu ifade etmiştir. Annelerin bilgi gereksinimi duyduğu konular başlıca zamanı etkili kullanma, fiziksel aktivite ve stresle baş etmedir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Ergenlik döneminde büyüme ve gelişmenin sağlıklı olarak gerçekleşmesinde, bilişsel kapasitenin artmasında ve hastalıklardan korunmada sağlık davranışları önemli bir role sahiptir. Salgın süreci ergenlerin beslenme, fiziksel aktivite, uyku, stres yönetimi ve kişiler arası ilişki davranışlarını olumsuz etkilemiştir. Salgın sürecinde çocuk ve ergenlerin sağlık davranışlarını incelemeye yönelik yapılan çalışmalarda abur cubur tüketiminde ve öğün sayısında artış oldu, fiziksel aktivite davranışlarında ise azalma olduğu bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızın salgın sürecinde ergenlerin beslenme ve fiziksel aktivite davranışlarına yönelik bulguları literatür ile uyumludur. Okulun ergenlerin yaşamında düzen sağlaması, fiziksel aktivite ve beslenme düzenine olumlu etki etmesi, ergenlerin evde geçirdiği zamanın uzamasıyla dengesiz beslenme alışkanlıklarına yönelimini arttırmış olabilir. Salgın sırasında virüs yayılımını yavaşlatmak için alınan önlemlerin (okulların kapatılması ve ev izolasyonu) ergenlerin fiziksel aktivite/egzersiz davranışlarını sınırlandırması, ergenlerin evde spor alışkanlıklarının olmaması ya da fiziksel enerji harcamayı gerektirmeyen aktiviteleri tercih etmeleri ve ev ortamının spor için uygun olamayacağı gibi durumların salgın sürecinde fiziksel aktivitelerindeki azalmanın sebebi olabileceği düşünülmektedir.

Ergenler evde oldukları sürenin önemli bir kısmını ekrana maruz kalarak geçirmektedir. Pietrobelli ve arkadaşlarının çalışmasında ekran süresinin salgın sürecinde ortalama 7.61±2.13 saat/günde olduğu bildirilmiştir (15). Benzer şekilde, Xiang ve arkadaşlarının çalışmasında da ekran süresinin salgın sürecinde arttığı vurgulanmaktadır (16). Günümüzde teknolojinin hemen herkes için erişilebilir hale gelmesi, ergenlerde yaygın cep telefonu ve bilgisayar kullanımının artması ve okulların kapalı olmasıyla evde kalınan sürenin artmasının sonuçlarda etkili olduğu söylenebilir. Okulların kapatılması çocukların arkadaşları ve öğretmenleri ile geçirdiği zamanı önemli oranda etkilemiştir. Çin'de salgın sürecinde yapılan çalışmada salgına yönelik alınan önlemlerin çocuk ve ergenlerde arkadaşlar ile iletişimi azaltacağı vurgulanmaktadır (5).

Kriz ve kargaşa dönemlerinin bireylerin stresle baş etme becerilerinde ve kişiler arası ilişkilerinde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Çin'de salgından etkilenen çocuk ve ergenlerin yaklaşık %27'sinde endişeli, %32'sinde sinirli davranış değişikliği olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada anne ve babaya aşırı bağımlılık çocuklarda en çok görülen davranış

Tablo 3: Adölesanların Sosyodemografik Özellikleri ile Sağlık Davranışlarının İncelenmesi.

Sağlık Davranışı	Cinsiyet		x ²	p	Yaş		x ²	p
	Kız	Erkek			11-13	14-18		
Beslenmede değişiklik								
Var	64	48	2,79	0,09	41	71	0,97	0,32
Yok	21	28			14	35		
Fiziksel aktivitede değişiklik								
Var	75	61	3,34	0,12	48	88	0,79	0,76
Yok	10	15			7	18		
Uyku düzeni değişikliği								
Var	71	63	0,01	0,91	46	88	0,92	0,10
Yok	14	13			9	18		
Arkadaşlar ile iletişimde değişiklik								
Var	45	48	1,71	0,19	29	64	0,86	0,35
Yok	40	28			26	42		
Davranış değişikliği								
Var	41	38	0,50	0,82	21	58	3,96	0,04*
Yok	44	38			34	48		

*Kruskal Wallis Test; p<0.05

Tablo 4: Annelerin COVID-19 Salgın Sürecinin Yönetimine İlişkin Uygulamaları ve Gereksinimlerinin Dağılımı.

Annelerin Gereksinimleri	N=161 n (%)
Çocuğunun sağlığını koruma ve sürdürmeye yönelik bilgi gereksinimi olan anneler	112 (69,9)
Bilgi gereksinimi olan konular*	
Yeterli ve dengeli beslenme	29 (18)
Düzenli ve yeterli uyku	37 (23)
Fiziksel aktivite/spor/egzersiz	46 (28,6)
Stresle baş etme	43 (26,7)
Zamanı etkili kullanma	58 (36)
Hastalık ve hastalıktan korunma	22 (13,7)
Hijyen uygulamaları	16 (9,9)
Annelerin bilgi kaynağı tercihleri*	
İnternet	138 (85,7)
Televizyon	135 (83,9)
Komşu ve akrabalar	14 (8,8)
Gazete	23 (14,3)
Bilimsel kaynaklar	52 (32,3)

*Kişi davranış seçeneklerinden çoklu seçim yapabilmektedir.

değişiklidir (5). Çalışmamızda çocukların anne ve babaya aşırı bağımlı olma hali nispeten düşük oranda gözlenmiştir. Farklılığın örneklem grupları arasındaki yaş aralığından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Yine farklı bir çalışmada, salgın sürecinde ergenlerin %18,9'unda anksiyete varlığı bildirilmiştir

(17). Çalışmamız literatürde henüz sınırlı sayıda olan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Ergenlerde görülen davranış değişiklikleri beklenmedik bir olayla karşı karşıya kalan genç bireylerin çeşitli stres reaksiyonları olarak değerlendirilebilir. Ergenlerde görülen davranış değişikliklerini daha iyi anlamak için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sağlık davranışları bireylerin cinsiyetlerine ve yaşına göre değişiklik gösterebilmektedir (18,19) fakat çalışmamızın cinsiyet özelliğine bağlı sonuçları literatür ile farklılık göstermektedir. Salgın sürecinin tüm ergenlerin fiziksel aktivite davranışlarını sınırlandırması, tüm yaş gruplarındaki çocukların okula gidemelerinden dolayı arkadaşları ile temas eksikliği yaşamalarının sonuçlarda etkili olduğu düşünülmüştür. Chen ve arkadaşlarının salgın sürecinde ergenlerin yaş aralığına bağlı olarak depresyon ve anksiyete davranışlarını inceledikleri çalışmada 13-15 yaş grubunda görülen depresyon ve anksiyete davranışlarının 9-12 yaş grubundan fazla olduğu bulunmuştur (17). Zhou ve arkadaşlarının 12-18 yaş aralığındaki ergenlerle yaptıkları çalışmalarında da yaş arttıkça depresif davranışta ve anksiyete görülme oranında artış olduğu bulunmuştur (19). Ergenlik döneminde yaşla beraber artış gösterebilen duygusal değişikliklerin yaş grupları arasında görülen farklılığın sebebi olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 ilk kez deneyimlene, etkileri ve tedavisi netlik kazanmamış durumda olan bir salgın hastalıktır. Taşıdığı belirsizlik toplumda çeşitli gereksinimlere neden olabilmektedir. Salgın süreci annelerde çocuğunun sağlığını koruma ve sürdürmeye yönelik bilgi gereksinimine sebep olmuştur. Mücadele etmekte olduğumuz COVID-19 salgınına yeni tip bir koronavirüsün sebep olması ve salgına yönelik bilgilerin henüz tam olarak

netlik kazanmamış olması annelerin bilgi gereksinimini açıklar niteliktedir. Toplumsal bir konu olan COVID-19 salgınına yönelik televizyonda düzenli olarak güncel veri ve bilgilerin paylaşılıyor olmasının ise annelerin bilgiye ulaşmada medya araçlarına yönelimini etkilediği söylenebilir.

Annelerin bilgi gereksinimi duyduğu konuların dağılımında ise çocuklarında görülen sağlık davranışlarında günlük ekran süresinin artması, fiziksel aktivite azlığı, salgın sürecinde görülen davranış değişikliklerinin sebep olduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Salgın sürecinin getirdiği sınırlamalar nedeniyle verilerin anne ifadelerine dayanıyor olması çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

SONUÇ

Sonuçlar salgın sürecinde ergen sağlığını koruma ve sürdürmeye yönelik programların geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ailelerin çocukları ile birlikte evde yapabilecekleri aktivite ve egzersiz konularında bilgilendirilmesi, okulların kapalı olması ve ekran süresinin artmasından etkilenen uyku düzeni için düzenlemelerin yapılması, ergenlerde meydana gelen davranış değişikliklerinin yakından takip edilmesi, online danışmanlık hizmetlerinin sağlanması ve eğitim materyallerinin oluşturulması önerilmektedir. Uzmanlara ise daha fazla sayıda örneklem içeren çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Koç Üniversitesi Sosyal Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2020.205.IRB3.085).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.H.U., A.A.; Veri Toplama- E.H.U., A.A.; Veri Analizi/Yorumlama- E.H.U., A.A.; Yazı Taslağı- E.H.U., A.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.H.U., A.A.; Son Onay ve Sorumluluk- E.H.U., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Koç University Social Sciences Research Ethics Committee. (2020.205.IRB3.085).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.H.U., A.A.; Data Acquisition- E.H.U., A.A.; Data Analysis/Interpretation- E.H.U., A.A.; Drafting Manuscript- E.H.U., A.A.; Critical Revision of Manuscript- E.H.U., A.A.; Final Approval and Accountability- E.H.U., A.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep* 2013;7(1):105-10. DOI: 10.1017/dmp.2013.22.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145(6). DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
3. Viner RM, Russell SJ, Croker H, Packer J, Ward J, Stansfield C, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(5):397-404. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30095-X.
4. Golberstein E, Wen H, Miller BF. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):819-20. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1456.
5. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr* 2020;221:264-6 e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013.
6. UNICEF. Coronavirus (COVID-19) guide for parents 2020 Available from: Available from: <https://www.unicef.org/parenting/coronavirus-covid-19-guide-parents>.
7. Ercan ES, Arman AR, Emiroğlu NI, Öztöp DB, Yalçın Ö. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği COVID-19 Virüs Salgını Sırasında Aile, Çocuk ve Ergenlere Yönelik Psikososyal ve Ruhsal Destek Rehberi. 2020 (12/12/2020). Available from: <https://www.ankara.edu.tr/covid-19-virus-salgini-sirasinda-aile-cocuk-ve-ergenlere-yonelik-psikososyal-ve-ruhsal-destek-rehberi/>.
8. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):446-7. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1.
9. Shahhosseini Z, Simbar M, Ramezankhani A, Majd HA. Supportive family relationships and adolescent health in the socio-cultural context of Iran: a qualitative study. *Ment Health Fam Med* 2012;9(4):251-6.
10. Perrin EC, Leslie LK, Boat T. Parenting as Primary Prevention. *JAMA Pediatr* 2016;170(7):637-8. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0225.
11. Kaytez N, Durualp E, Kadan G. Engelli çocuğu olan ailelerin gereksinimlerinin ve stres düzeylerinin incelenmesi. Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi 2015;4(1):197-214. Available from: <http://jret.org/FileUpload/ks281142/File/19.kaytez.pdf>.
12. Pettoello-Mantovani M, Pop TL, Mestrovic J, Ferrara P, Giardino I, Carrasco-Sanz A, et al. Fostering Resilience in Children: The Essential Role of Healthcare Professionals and Families. *J Pediatr* 2019;205:e1298-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.069.
13. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet* 2020;395(10227):912-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
14. Chen P, Mao L, Nassis GP, Harmer P, Ainsworth BE, Li F. Returning Chinese school-aged children and adolescents to physical activity in the wake of COVID-19: Actions and precautions. *J Sport Health Sci* 2020;9(4):322-4. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.04.003.
15. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(8):1382-5. DOI: 10.1002/oby.22861.

16. Xiang M, Zhang Z, Kuwahara K. Impact of COVID-19 pandemic on children and adolescents' lifestyle behavior larger than expected. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(4):531-2. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.013.
17. Chen F, Zheng D, Liu J, Gong Y, Guan Z, Lou D. Depression and anxiety among adolescents during COVID-19: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun* 2020;88:36-8. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.061.
18. He K, Kramer E, Houser RF, Chomitz VR, Hacker KA. Defining and understanding healthy lifestyles choices for adolescents. *J Adolesc Health* 2004;35(1):26-33. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2003.09.004.
19. Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, Guo ZC, Wang JQ, Chen JC, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020;29(6):749-58. DOI: 10.1007/s00787-020-01541-4.

Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Yıldız Ekemen Keleş¹ , Dilek Yılmaz Çiftdoğan² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID ID: Y.E.K. 0000-0002-6122-1726; D.Y.Ç. 0000-0002-1065-9066

Atf/Citation: Ekemen Keles Y, Yılmaz Ciftdogan D. Çocuklarda çoklu sistemik inflamatuvar sendrom. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):74-82. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.881325>

Öz

2019 yılı Aralık ayında Çin'de nedeni bilinmeyen pnömoni salgını meydana geldi ve *ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirus 2'nin* (SARS-CoV-2) neden olduğu hastalığa Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi. Koronavirus hastalığı 2019 çocuklarda erişkinlere kıyasla daha az sıklıkla görülmekte ve daha hafif bulgularla seyrettiği bilinmektedir. Fakat Avrupa'da Nisan 2020'nin sonlarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren bazı çocuklarda ateş, karın ağrısı, şok, miyokardiyal yetmezlik ve yoğun bakımı ihtiyacı geliştiği görülmüştür. Bu yeni hastalığa Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) adı verilmiştir. MIS-C'in patogenezi net olmamakla birlikte immün sistemin kontrolsüz inflamasyonu sonucunda çoklu organ tutulumuna ait bulgularla seyretmekte ve hatta ölüme neden olmaktadır. Bu nedenle MIS-C'li hastaların tanı ve tedavilerinin hızlıca yönetilmesi gerekmektedir. Bu derlemede MIS-C hastalığının patofizyolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri ve tedavi rejimleri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, çocuk, SARS-CoV-2, çoklu sistemik inflamatuvar sendrom, tanı, tedavi

GİRİŞ

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan'da nedeni bilinmeyen pnömoni salgını meydana geldi ve yeni bir koronavirus türünün hastalığa neden olduğu anlaşıldı. Yeni virüs '*ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2)*' olarak, neden olduğu hastalık ise Koronavirus hastalığı 2019 (Corona virus disease-2019, COVID-19) olarak adlandırıldı. Hastalık kısa sürede tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden oldu (1).

Koronavirus hastalığı 2019'un çocuklardaki sıklığı erişkinlere kıyasla daha azdır ve daha hafif bulgularla seyrettiği bilinmektedir (2). Bununla birlikte, Avrupa'da Nisan 2020 tarihinde,

ABSTRACT

An outbreak of pneumonia of unknown origin occurred in China in December 2019. The disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was named Coronavirus disease 2019 (COVID-19). COVID-19, which is seen less frequently in children than adults, is known to have milder symptoms. However, at the end of April 2020 in Europe, it was observed that some children with SARS-CoV-2 infections developed fever, abdominal pain, shock, myocardial insufficiency, and the need for intensive care. This new disease has been called Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Although the pathogenesis of MIS-C is unclear, it progresses with signs of multi-organ involvement as a result of uncontrolled inflammation of the immune system and even causes death. Therefore, the diagnosis and treatment of patients with MIS-C should be managed quickly. In this review, the pathophysiology, clinical and laboratory findings, diagnostic methods, and treatment regimens of MIS-C were discussed.

Keywords: COVID-19, child, SARS-CoV-2, multisystem inflammatory syndrome, diagnose, treatment

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda ateş, karın ağrısı, hipotansiyon ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna yol açan şiddetli bir hastalık tanımlanmıştır. Bazı olgularda çoklu organ yetmezliği ve yoğun bakım ihtiyacı geliştiği görülmüşken bazı olgularda ise Kawasaki hastalığı (KH) ya da Kawasaki hastalığı şok sendromuna (KHSS) benzer bulguların geliştiği görülmüştür (3,4). Bu sendrom Avrupa'da geçici SARS-CoV-2 ile ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendrom (PIMS-TS) olarak tanımlanırken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (CDC) tarafından COVID-19 ile ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılmıştır (5,6). Epidemiyolojik veriler ışığında, toplum içindeki COVID-19 vakalarının en fazla görüldüğü zaman dilimi ile, MIS-C

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yıldız Ekemen Keleş E-mail: kutupylz@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 16.02.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 25.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 02.03.2021 • **Kabul/Accepted:** 07.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

vaka sayısının en çok olduğu zaman arasında birkaç haftalık bir gecikme olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum, özellikle asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren olgularda MIS-C'nin post-viral immünolojik yanıtlara bağlı gelişebileceğini düşündürmüştür (7).

MIS-C Patofizyolojisi

İnsanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ikinci haftasında antikorlar ortaya çıkar. Serumda antikorların saptanması tek başına viral enfeksiyonu önlemede yeterli olmayabilir. Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom'unun patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. MIS-C'li olguların genelde SARS-CoV-2 enfeksiyonundan bir süre sonra ortaya çıkması, hastalığın nedeninin virüsün direk etkisi olamayabileceğini düşündürmekle birlikte nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (8). Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonun erişkinlere kıyasla daha hafif bulgularla seyretmesinin nedenleri araştırılmış fakat nedenler net olarak belirlenememiştir. Timik fonksiyon farklılığı, diğer koronavirüs-lere karşı çapraz reaktif bağışıklığın yanı sıra virüsün hücre içine girmek için kullandığı anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün ekspresyonundaki farklılıklar gibi bağışıklık sistemi farklılıklarını içeren birkaç teori tartışılmıştır (9). Yeni bir çalışmada, MIS-C tanılı olguların şiddetli COVID-19 geçiren ve iyileşen yetişkinler ile kıyaslandığında SARS-CoV-2'ye karşı etkisiz ve azalmış nötralize edici antikor aktivitesi gösterdikleri bildirilmiştir (8).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom hastalarının hava yollarında genellikle virüs tespit edilmez ancak gastrointestinal sistem gibi vücudun diğer bölümleri de yeterince araştırılmamıştır (10). Bu sendromda SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 1-2 ay sonra gelişen bir hiperinflamatuvar durum oluşur. Yapılan bir çalışmada KH ve MIS-C'li çocuklarda görülen inflamatuvar farklılıklar değerlendirilmiş ve KH'da interlökin-17A aracılı hiperinflamasyon yanıtı gibi önemli farklılıklar bulunmuştur. Ek olarak, T hücre alt kümeleri ve sitokin araçlarında da farklılıklar bulunmuştur. Bunun yanında MIS-C'de yaygın endotel tutulumu KH'dan daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmada bu immün yanıtın nedeni olarak otoantikör oluşumu hipotezi öne sürülmüş ve bu otoantikörlerin MIS-C'de olan hasara katkıda bulunduğu düşünülmüştür (11).

Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü akciğerler dışında kalp, böbrekler ve testislerde eksprese edilir. İnsan alveoler epitel hücrelerinde, ince bağırsak epitel hücrelerinde, arteriyel düz kas ve damar endotel hücrelerinde yaygın olarak bulunur (12). Artan kanıtlar ACE2 enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalıkta koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 kaybı zararlı olabilir çünkü kalp fonksiyonlarının kötüleşmesine ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesine yol açabilir (13). Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ACE2 reseptör kaybı miyokardiyal hasarlanmaya yol açabilir (14,15).

Klinik Bulgular

Multisistemik inflamatuvar sendromda klinik bulgular birçok sistemi içeren geniş bir yelpazede kendini gösterir. Bulgular SARS-CoV-2 virüs bulaşmasından haftalar sonra ortaya çıkabilir. Etki-

lenen çocukların çoğu önceden sağlıklıdır ve komorbid hastalık öyküsü yoktur. Fakat bazı çalışmalarda obez hasta oranlarının artışı dikkati çekmektedir (16,17). Ateş MIS-C'te saptanan en önemli bulgudur. Dirençli ve uzun seyreden ateş varlığı birçok hastalıktan farklıdır (18). Ateş varlığının yanında kusma, karın ağrısı ve/veya ishal dahil gastrointestinal semptomlar, konjonktivit ve döküntü dahil KH'nı anımsatan mukokutanöz semptomlar ile nörolojik semptomları da içerebilen baş ağrısı, sinirlilik ve ensefalopati gibi bulgular olabilir (17,19,20). Bu bulgular spesifik değildir ve diğer enfeksiyon hastalıklarının yanı sıra onkolojik veya inflamatuvar durumlar gibi bulaşıcı olmayan etiyolojilerle de ortaya çıkabilir. Daha nadiren mezenterik lenfadenit ve peritonit gibi nedenlerle laparotomi yapılan olgular da bildirilmiştir (21). Bazı hastalarda inotrop desteği gerektiren hipotansiyon ve bazılarında kardiyak fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olabilir (17). Ayrıca ekstrakorporal membran oksijenizasyonu gerektiren ağır hastalığı olanlar da bildirilmiştir (17). Çoklu sistemik inflamatuvar hastalıktan şüphe edilen bir olguda dirençli ateş yüksekliği ve SARS-CoV2 virüsü ile karşılaşma öyküsü var ise sıralanan bulgulardan en az iki tanesinin bulunması MIS-C tanısını göstermek amacıyla ileri tetkiklerin yapılması önerilir. Bu bulgular; döküntü (makülopapüler ve/veya polimorfik ve/veya peteşiyal döküntü olabilir fakat veziküler döküntü beklenmez) gastrointestinal yakınmalar (diyare, karın ağrısı, kusma) el-ayakta ödem, oral mukoza değişiklikleri (kırmızı ve/veya çatlak dudaklar, çilek dil veya orofaringeal mukozada eritem), konjonktivit (bilateral eksüdatif olmayan), lenfadenopati ve nörolojik semptomu (değişen zihinsel algı, ensefalopati, fokal nörolojik bulgular, menenjismus veya papilödem) içerir (22).

Whittaker ve ark.'nın 58 olgudan oluşan çalışmasında, hastaların tümünün 3-19 gün arasında süren ateş ile başvurdukları, boğaz ağrısının değişken kombinasyonları (n=6, %10), baş ağrısı (n=15, %26), karın ağrısı (n=31, %53) ve eritematöz döküntüleri (n=30, %52) olduğu saptanmıştır. Daha nadir olarak konjonktival eritem (n=26, %45), lenfadenopati, muköz membran değişiklikleri, kırmızı çatlamış dudaklar, el ve ayaklarda şişlik olan olgular da bildirilmiştir (23). Başka bir çalışmada ise tüm hastalarda ateş yüksekliği (>38,5°C) ve halsizlik saptanırken olguların %80'inde gastrointestinal semptomlar bulunmuştur. Kawasaki hastalığını düşündüren belirtilerden deri döküntüsü, ileitis, servikal lenfadenopati, meningismus bulgularının sık olduğu ve tamamının inkomplet KH kriterlerini karşıladığı görülmüştür (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise 186 MIS-C'li olguların tümünde ateş yüksekliği ve çoğunda gastrointestinal sistem (%92) yakınmaları bulunmuş ve kardiyovasküler tutulumun (%80) sık olduğu saptanmıştır (17). İtalya'da MIS-C tanısı konulan 10 olgunun ortalama 6 gün süren ateş yüksekliği ile hastaneye başvurdukları görülmüş ve olguların yarısında klasik KH bulguları diğer yarısında ise inkomplet KH bulguları saptanmıştır. Ayrıca 5 olguda KHSS kriterlerini karşılayan klinik hipoperfüzyon bulguları ve hipotansiyon saptanmıştır. Olguların 6'sında ishal görülürken 4'ünde meningeal irritasyon bulguları saptanmıştır (3).

Çalışmalarda yoğun bakım ihtiyacı oranlarının %30-80 arasında değiştiği görülmektedir (17,19,20,23). Benzer şekilde inotrop

ihtiyacı gelişen şok oranları da %30-50 oranında bulunmuştur (17,23). Ölüm oranları değişkendir; Feldstein ve ark.'larının çalışmasında 4 (%2) olguda ölüm bildirilirken, Mamishi ve ark.'larının çalışmasında 5 olguda (%11) ölüm bildirilmiştir (17,24). Bunun yanında ölüm bildirilmeyen çalışmalar da vardır (20,23).

Laboratuvar Bulguları

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom'da inflamatuvar belirteçlerde abartılı bir yanıt görülebilir. Serum C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, D-dimer, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), interlökin 6 (IL-6), nötrofil sayısında artış görülürken lenfopeni, trombositopeni, albümin ve kan sodyum düşüklüğü saptanabilir (25).

Yapılan bir çalışmada ortalama CRP değeri (229 mg/L) çok yüksek saptanırken serum nötrofil sayısında ve ferritin değerlerinde yükselme olduğu görülmüştür (23). Tobiana'nın çalışmasında ise tüm olgularda nötrofil yüksekliğinin eşlik ettiği lökositoz, prokalsitonin, CRP ve IL-6 düzeylerinde yükselme saptanırken hemoglobin değeri ve lenfosit sayısında düşüklüğün sık olduğu görülmüştür. Ayrıca olguların %95'inde hiponatremi ve albümin düşüklüğü saptanmıştır (20). Başka bir çalışmada olguların ortalama ESH 72 mm/saat, ortalama CRP değeri 25 mg/dl ve ortalama ferritin değeri 1176 ng/ml saptanmıştır. Olguların 8'inde (%84,5) nötrofil yüksekliği, lenfosit düşüklüğü ve hiponatremi geliştiği görülürken 7'sinde (87%) hafif transaminaz yüksekliği (aspartat aminotransferaz 87 U/L [\pm 70], alanine aminotransferaz 119 U/L [\pm 217]) ve trigliserid yüksekliği (239 mg/dL [\pm 108]) saptanmıştır. Ayrıca 9 olguda (%90) fibrinojen yüksekliği (621 mg/dL [\pm 182]), 8 olguda da D-dimer yüksekliği (3798 ng/mL [\pm 1318]) görülmüştür (26).

Kardiyak değerlendirme için hastalara elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzimler (troponin, B-tipi natriüretik peptid [BNP]/ N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid [NT-proBNP]) ve ekokardiyografi (EKO) yapılması önerilir. Kardiyak enzim yüksekliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %68'inde (34/50) troponin yüksekliği görülürken %83'ünde ise NT-proBNP' nin arthığı görülmüştür (23).

Tanı

Sağlık Bakanlığı MIS-C vaka tanımını yapmıştır (25). MIS-C tanısı:

1. 0- 21 yaş arası ve
2. 24 saatten uzun süreli vücut ısısının $>38,0^{\circ}\text{C}$ olması veya ailenin ateş varlığını bildirim ve
3. Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (en az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)
 - » Yüksek CRP
 - » Yüksek ESH
 - » Yüksek fibrinojen
 - » Yüksek prokalsitonin
 - » Yüksek D-dimer
 - » Yüksek ferritin
 - » Yüksek LDH

- » Yüksek IL-6 seviyesi
 - » Artmış nötrofil sayısı
 - » Lenfositopeni
 - » Hipoalbüminemi ve
4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve
 5. Çoklu organ sistem tutulumu (en az 2 veya daha fazlasının varlığı)
 - » Kardiyovasküler (şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal EKO bulguları, aritmi)
 - » Solunum (pnömoni, akut solunum zorluğu sendromu [ARDS], pulmoner emboli)
 - » Böbrek (böbrek yetmezliği)
 - » Nörolojik (konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)
 - » Hematolojik (koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
 - » Gastrointestinal (yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)
 - » Dermatolojik (eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve
 6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları [TSS] gibi) ve
 7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)
 - » SARS-CoV-2 ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitifliği
 - » SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği
 - » SARS-CoV-2 antijen pozitifliği
 - » Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından duyurulan MIS-C tanı kriterlerinde Tablo 1'de özetlenmiştir. Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom tanısının değerlendirilmesi tedavi eden ekip tarafından uygun görüldüğü şekilde diğer olası nedenler için araştırmayı içermesi zorunludur. Bu hastalık geçici olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonları ile ilişkilidir ve COVID-19 hastalık yükü olan coğrafi bölgelerde tipik olarak akut, bulaşıcı COVID-19 vakalarının en yüksek insidansından 2-6 hafta sonra vaka kümeleri olarak bildirilmiştir (16,20,23). Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom şüphesi olan tüm hastaların SARS-CoV-2 virüsü ile karşılaştırılmasının gösterilmesi gerekir. Başvuru sırasında SARS-CoV-2 virüsü saptamak amacıyla RT-PCR testi yapılmalıdır. Başlangıçta RT-PCR negatif saptanırsa en az 24 saat sonrasında ikinci bir test alınması önerilir (22). Çalışmalarda, olguların çoğunun (%80-90) SARS-CoV-2 antikorlarının pozitif olduğu görülürken çok az kısmında (%20-40) RT-PCR pozitifliği ve antijen pozitifliği saptanmıştır (Tablo 2) (3,27,28). Ancak SARS-CoV-2 virüsü ile karşılaştırıldığı kanıtlanamayan olgularda COVID-19 hastası ile temas etme öyküsünün olması da yeterlidir. Haziran 2020'de İngiltere'de yapılan bir çalışmada MIS-C'li olguların %26'sında (15/58) RT-PCR pozitifliği saptanırken olguların %87'sinde (40/46) SARS-

Tablo 1: COVID-19 ile ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom Tanı Kriterleri.

ABD Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (CDC)	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
-0-21 yaş arasında ateş ≥ 24 saat boyunca 38° C veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş bildirimi olan bir birey	- 0-19 yaş arasında ≥ 3 gün ateş yüksekliği ve aşağıdakilerden ikisi:
- İnflamasyonun laboratuvar bulguları (Aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan) CRP yüksekliği, ESH yüksekliği, fibrinojen yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği, D-dimer yüksekliği, ferritin yüksekliği, LDH yüksekliği veya IL-6 yüksekliği, nötrofilde yükselme, lenfositlerde azalma ve albümin düşüklüğü ve	1) Döküntü veya bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz enflamasyon belirtileri (ağız, el veya ayaklar)
- Klinik olarak hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ciddi hastalık belirtileri	2) Hipotansiyon veya şok
- En az iki çoklu sistemik organ tutulumu (kardiyak, böbrek, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) ve	3) Miyokardiyal disfonksiyon, perikardit, valvulit veya koroner anormalliklerin bulunması (EKO bulguları veya yüksek troponin / NT-proBNP dahil),
- Başka alternatif tanının olmaması ve	4) Koagülopati kanıtı (PT, PTT, yüksek D-dimer)
- Geçirilmiş veya geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı	5) Akut gastrointestinal sorunlar (ishal, kusma veya karın ağrısı) ve
RT-PCR pozitifliği ve/veya	- Enflamasyon belirteçlerinin yüksekliği (CRP, ESH, prokalsitonin) ve
Seroloji pozitifliği ve/veya	- Enflamasyonun bakteriyel kanıtının olmaması (sepsis, stafilokokal ve streptokokal toksik şok sendromu) ve
Antijen test pozitifliği ve/veya	- COVID-19 hastalığının kanıtlanması (serolojik, RT-PCR ya da antijen test pozitifliği) veya COVID-19 hastasıyla olası temasta bulunma
Semptomların başlamasından 4 hafta öncesine kadar	
Olası/kesin COVID-19 olgusuyla temas etmiş olmak	

Dünya Sağlık Örgütü ve Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından açıklanan MIS-C tanı kriterleri özetlenmiştir.

Kısaltmalar: COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019, CRP: C reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, LDH: laktat dehidrogenaz, IL-6: interlekin 6, SARS-CoV-2: ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2, RT-PCR: ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, EKO: ekokardiyografi, NT-proBNP: N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid.

CoV-2 immünglobulin G (IgG) pozitifliği görülmüştür (23). Fransa ve İsviçre'de yapılan bir çalışmada MIS-C gelişen 35 olgunun 31'inin (%88,5) SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirildiği doğrulanmıştır. Nazofaringeal sürüntü RT-PCR 12 hastada (%34) pozitif iken 2 hastada (%6) fekal PCR pozitifliği görülmüştür. Ayrıca hastaların 32'sinde (%86) antikor testi (23'ünde immünglobulin A [IgA] ve IgG, 3'ünde IgG, 2'sinde IgG ve immünglobulin M [IgM] ve 2'sinde sadece IgA) pozitifliği saptanmıştır (16). İspanya'da yapılan bir çalışmada, olguların %55'inde (17/31) RT-PCR pozitifliği, %59'unda (10/17) SARS-CoV-2 IgM pozitifliği, 91%'inde (19/21) SARS-CoV-2 IgG pozitifliği ve %33'ünde (7/21) hem RT-PCR hem de SARS-CoV-2 IgG pozitifliği saptanmıştır (29).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendromu olan olgularda akut faz yanıtları çok abartılı yüksek bulunabilir. C reaktif protein değeri genellikle 100 mg/L'yi geçer ve hatta 200 mg/L gibi yüksek değerlerde görülebilir. Bu nedenle, yüksek ESH ve/veya CRP saptanan olgularda lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, hiponatremi veya hipoalbuminemi saptanması MIS-C hastalığını düşündürür (22).

Amerika Romatoloji Derneği MIS-C düşünülen bir olguda ilk basamak olarak hemogram, biyokimya, CRP, ESH, SARS-CoV-2 RT-PCR ve/veya SARS-CoV-2 serolojisi bakılmasını önerir. Eğer bir olguda CRP ≥ 5 mg/dL ya da ESH ≥ 40 mm/s üzerinde ve aşağıda sıralanan laboratuvar bulgularından bir tanesi var ise ikinci basamak testlere geçilmesini önerir. Bu testler; mutlak lenfosit sayısı < 1000 u/L, trombosit sayısı $150\ 000$ u/L, kan sodyum < 135 mmol/L, nötrofil yüksekliği ve albümin düşüklüğüdür (22). İkinci basamak testler ise BNP, troponin T, prokalsitonin, ferritin,

protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), D-dimer, fibrinojen, LDH, tam idrar analizi, sitokin paneli, trigliserid düzeyi, SARS-CoV-2 serolojisi, kan kültürü, EKG ve ekokardiyogramdır (22).

Ayırıcı Tanı

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom çocukluk çağı hastalıklarından özellikle sepsis, KH, KHSS, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve TSS gibi hastalıklarla benzer özellikler gösterebilir (30). Bakteriyel sepsis; ateş, şok ve yüksek inflamatuvar belirteçler ile başvuran çocuklarda önemli bir durumdur. Orta ila şiddetli MIS-C şüphesi olan tüm çocuklardan kan kültürleri gönderilmeli ve kültür sonuçları beklenirken ampirik antibiyotikler uygulanmalıdır. Bazı klinik özellikler, MIS-C'yi bakteriyel sepsisten ayırmaya yardımcı olabilir. Örneğin, kardiyak tutulum özellikle koroner arter tutulumu bakteriyel sepsiste nadirdir. Ayrıca, mikrobiyolojik testler (SARS-CoV-2 antijen/antikor/ RT-PCR testleri, bakteri kültürleri) hastalık ayırımı yapmak için gereklidir.

Kawasaki hastalığı genellikle küçük çocuklarda görülen ve koroner arterler gibi orta büyüklükteki damarları tutan bir vaskülitir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında edinilmiş kalp hastalığının en yaygın nedenidir. Kawasaki hastalığının özellikleri en az beş gün süren ateş varlığının yanında döküntü, servikal lenfadenopati, oküler ve oral mukozada değişiklikler ile el ve ayak değişikliklerini kapsamaktadır. Bunun dışında karaciğer, akciğerler, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve eklemleri tutulabilir. Bazı klinik ve laboratuvar bulguları MIS-C ve KH'yi ayırt etmede yararlı olabilir. Kawasaki hastalığında MIS-C ile benzer şekilde artmış akut faz yanıtları görülürken trombosi-

Tablo 2: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme merkezinin açıkladığı MIS-C hastalarının demografik ve klinik özellikleri.

Karakteristik Özellikler	Toplam hasta sayısı (%)	Karakteristik Özellikler	Toplam hasta sayısı (%)
Toplam hasta sayısı	570 (100)	Kardiyovasküler	
Cinsiyet		Şok	493 (86,5)
Kız	316 (55,4)	Troponin yüksekliği	202 (35,4)
Erkek	254 (44,6)	BNP/NT-Pro BNP yüksekliği	176 (30,9)
Yaş (yıl), ortanca (IQR)	8 (4-12)	Kalp yetmezliği	246 (43,2)
Ölüm	10 (1,8)	Kardiyak disfonksiyon°	40 (7,0)
Hastane yatış süresi, ortanca IQR	6 (4-9)	Miyokardit	207 (40,6)
1 gün	16 (3,2)	Koroner arter dilatasyon	130 (22,8)
2-7 gün	304 (60,2)	/anevrizma°	95 (18,6)
8-14 gün	149 (29,5)	Hipotansiyon	282 (49,5)
≥ 15 gün	36 (7,1)	Perikardiyal efüzyon°	122 (23,9)
Kayıp veri	65 (-)	Mitral regürjitasyon°	130 (25,5)
Yoğun bakım ihtiyacı	364 (63,9)	Dermatolojik ve mukokütanöz	404 (70,9)
Yoğun bakım yatış süresi, gün, ortanca (IQR)	5 (3-7)	Döküntü	315 (55,3)
Kronik hastalık öyküsü		Mukokütanöz lezyon	201 (35,3)
Obezite	146 (25,6)	Konjonktival enjeksiyon	276 (48,4)
Kronik hastalık öyküsü	48 (8,4)	Hematolojik	421 (73,9)
Tutulmuş organ sayısı		D-dimer yüksekliği	344 (60,4)
2-3	80 (14)	Trombositopeni **	176 (30,9)
4-5	351 (61,6)	Lenfopeni**	202 (35,4)
≥ 6	139 (24,4)	Respiratuvar***	359 (63)
SARS-COV-2 testi		Öksürük	163 (28,6)
-Laboratuvar testi yapılan	565 (99,1)	Nefes kesilmesi	149 (26,1)
-Laboratuvar test pozitif* (% , test yapılanlara göre)	565 (100)	Göğüs ağrısı /göğüste sıkışma hissi	66 (11,6)
-PCR pozitif/serolojik negatif, yapılmayan ya da sonucu olmayan*	147 (25,8)	Pnömoni†	110 (19,3)
-Seroloji pozitif /PCR negatif†	263 (46,1)	ARDS	34 (6,0)
-PCR pozitif/seroloji pozitif	55 (27,2)	Plevral efüzyon§	86 (15,8)
-Sadece epidemiyolojik bağlantısı olan/test yok	5 (0,9)	Nörolojik	218 (38,2)
Ateş varlığının süresi ortanca, gün (IQR)	5 (3-6)	Baş ağrısı	186 (32,6)
Kawasaki hastalığı **	28 (4,9)	Renal	105 (18,4)
Organ tutulumu		Akut böbrek yetmezliği	105 (18,4)
Gastrointestinal	518 (90,9)	Diğer Bulgular	
Karın ağrısı	353 (61,9)	Periorbital ödem	27 (4,7)
Kusma	352 (61,8)	Servikal lenfadenopati >1,5 cm	76 (13,3)
Diyare	303 (53,2)	Tedavi**	
		IVIG***	424 (80,5)
		Steroid	331 (62,8)
		Antiplatelet	309 (58,6)
		Antikoagülan	233 (44,2)
		Vazoaktif ilaçlar	221 (41,9)
		Respiratuvar Destek	201 (38,1)
		Entübasyon ve mekanik ventilasyon	69 (13,1)
		İmmün modülatör ilaç	119 (22,6)
		Diyaliz	2 (0,4)

-CDC haftalık morbidite ve mortalite raporundan alınmıştır (27).

*PCR sonucu pozitif olan ve serolojik test sonucu pozitif olmayan 147 vakadan 10'unda negatif serolojik test vardı ve geri kalanında serolojik test sonucu bilinmiyordu.

†Sekiz vakada pozitif SARS-CoV-2 antijen testi sonucu saptanmışken bunların üçü hem PCR hem de seroloji açısından pozitif, biri sadece RT-PCR ile pozitif ve biri yalnızca seroloji pozitifliği saptanmıştır.

‡Pozitif PCR sonucu olmayan pozitif serolojik test sonucu olan 263 vakadan 254'ü negatif PCR sonucuna sahipti ve geri kalanında PCR testi sonucu bilinmiyordu.

**Kawasaki hastalığı bulunan kişide ateş, döküntü, konjonktival enjeksiyon, servikal lenfadenopati >1,5 cm çapında ve mukokütanöz lezyonlar vardır.

††Soluçlar ekokardiyografi yapılan 510 hastanın verilerinden oluşmuştur.

†††Trombositopeni, trombosit sayısının µl başına 150 x 103'ten az olması veya trombositopeni olgu bildirim formunda kontrol edilmesi olarak tanımlandı. Lenfopeni, 8 aylıktan küçük bebekler için µl başına <4,500 hücre veya 8 aylık kişiler için ml başına 1500 hücreden daha az lenfosit sayısı olarak tanımlanır.

††††Solumun organ sistemi tutulumu olan 359 kişiden 324'ünde (%90) kardiyovasküler sistem tutulumu da saptanmıştır.

†Pnömoni ile ilgili bilgiler, CDC vaka formundaki belirti ve semptomlar, komplikasyonlar veya radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre toplanmıştır.

§ Ekokardiyogram veya radyolojik görüntülemesi yapılan 545 kişi arasından hesaplanmıştır.

**Yüzdeler tedavi gören 527 kişi arasında hesaplanmıştır.

***Olgulardan 73 tanesine ikinci defa IVIG tedavisi verilmiştir.

Kısaltmalar: IQR: iki çeyreklik aralığı, SARS-CoV-2: ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2, PCR: polimeraz zincir reaksiyonu, BNP B-tipi natriüretik peptid: NT-proBNP N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid, ARDS: Akut solunum zorluğu sendromu, IVIG: intravenöz immünglobulin G.

toz daha yaygın olarak görülmektedir. Klinik olarak çok belirgin abdominal ağrı ve laboratuvar bulgularından lenfopeni MIS-C hastalığında daha olasıdır (31). Ayrıca MIS-C hastalarının koroner arter anormalliklerinin aksine kardiyak fonksiyon bozukluğu ve özellikle hipotansiyon sergileme olasılığı KH'ye kıyasla çok daha yüksektir. Kardiyak belirteçlerden NT-ProBNP KH'nin potansiyel bir belirteçidir ve 7000 pg/mL'ye kadar yüksek seviyelerde görülebilmektedir, MIS-C'te 10000 pg/mL'yi aşan değerler sıklıkla rapor edilir (32). Kawasaki hastalığının daha çok kış ve ilkbahar aylarında olması olası bir viral enfeksiyonun tetiklediği ve genetik olarak yatkın çocuklarda inflamatuvar yanıtı açtığı düşünülmektedir (33). Kawasaki hastalığı şok sendromu; KH olan çocukların %5'inden daha az görülen bakteriyel hastalık benzeri şok ve hipotansiyon ile karşımıza çıkar ve KH'ye kıyasla daha yüksek nötrofil ve bant sayılarına, daha düşük trombosit sayılarına, daha düşük hemoglobin seviyelerine ve daha yüksek CRP düzeyine sahiptir (34). Ayrıca koroner arter genişlemesi ve anormalliklere yol açma olasılıkları daha yüksektir (34).

Toksik şok sendromu, T hücrelerini seçici olmayan bir şekilde uyarıcı süperantijenler nedeniyle immün sisteminin kontrolsüz aktivasyonu ile oluşur. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi bakteri türlerinden kaynaklanır (35, 36). Toksik şok sendromunun klinik görünümünde; hipotansiyon, yaygın eritrodermik döküntü, yaygın mukozal tutulum ve çoklu sistemik fonksiyon bozukluğu (renal, hepatik, hematolojik, solunum, kas ve nörolojik) bulunur (36). Toksik şok sendromu KHSS ile benzer özellik gösterebilir ancak TSS'deki hastalar daha yaşlı olma eğilimindedir (sırasıyla $9\pm 4,6$ yaş ve $3\pm 3,4$ yaş) (29). Ayrıca TSS'de normal hemoglobin seviyeleri ve düşük trombosit sayıları olma olasılığı daha yüksektir (37).

Hemofagositik lenfositosis (HLH), doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik CD8+ lenfositlerinin degranülasyonunu düzenleyen genlerdeki anormalliklere ikincil gelişir (38). Bunun sonucunda hücresel aktivasyona yol açan antijenik uyarı olmadan "sitokin fırtınasına" yol açar (38). İnterferon gamma, interlökin-18 ve interlökin-1 gibi yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri daha sonra bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini (makrofajlar) aktive ederek organ hasarına ve etkilenen organların karakteristik hemofagositozuna yol açar (38). İkincil HLH (MAS), otoimmün veya otoinflamatuvar bir durumla tetiklenir. İlaçlar, malignite veya enfeksiyonlar özellikle viral enfeksiyonlar iyi bilinen tetikleyicilerdir (39). Bir hastada ateş varlığının yanında patognomonik olmasa da, hiperferritineminin varlığı (>500 ng/mL) uyarıcı olmalıdır (40). Makrofaj aktivasyon sendromunda tipik olarak yüksek seviyelerde sistemik inflamasyon vardır. C reaktif protein, trigliserid ve D-dimer seviyelerinde artma gözükürken, koagülopatye eğilim, karaciğer yetmezliği, santral sinir sistemi ve kardiyak fonksiyon bozukluğu gibi organ disfonksiyonu görülebilir. Özellikle laboratuvar bulgularından lökosit sayısı, trombosit sayısı ve ESH MAS'ta baskılanma eğilimindedir (38,40).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer viral patojenler arasında Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, adenovirüs ve enterovirüsler vardır. Bu enfeksiyonlar da çoklu sistemik tutulum ve/veya miyokardit ile

ortaya çıkabilirler. Bu virüsler özellikle bağışıklığı yeterli olmayan çocuklarda nadiren ciddi çoklu sistemik tutulumu neden olur. Bu amaçla serolojik testler ve RT-PCR kullanılabilir.

Tedavi

Çoklu sistemik inflamatuvar sendromun tedavisinin amacı sistemik inflamasyonu azaltmak ve mortaliteyi azaltarak organ fonksiyonunu eski haline getirmektir. Tanım olarak MIS-C çok sistemli tutan bir hastalıktır ve etkilenen çocukların bakımı birçok farklı uzmanlığın koordinasyonunu gerektirir. Bunlar:

- Pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanları
- Pediatrik romatologlar
- Pediatrik kardiyologlar
- Pediatrik yoğun bakım uzmanları
- Pediatrik hematologlardır.

Tedavi hastanın klinik durumuna bağlıdır. Ampirik antibiyotikler, intravenöz immün globulin (IVIG) ve profilaktik antitrombotik tedavi gibi bazı müdahaleler orta ile şiddetli belirtileri olan hastaların çoğu için uygundur (22). Amerikan Romatoloji Derneği orta ve ağır MIS-C tanılı olgularda rutin IVIG tedavisini önerir ve ayrıca KH bulguları olan tüm hastalara da IVIG önerir (41). Ayrıca aşağıdakilerden herhangi birini içeren durumlarda da IVIG önerilir:

- Şok
- Aşağıdakilerden herhangi biri dahil olmak üzere kardiyak tutulum:
 - o Ekokardiyografide sol ventrikül işlevinde baskılanma
 - o Ekokardiyografide koroner arter anormallikleri (dilatasyon veya anevrizma)
 - o Aritmi
 - o Yüksek BNP/NT-Pro BNP ve/veya troponin seviyeleri
- Pediatrik yoğun bakım ünitesi bakımı gerektiren diğer ciddi belirtiler

Kawasaki hastalığı benzeri özellikler gösteren şok ve kardiyak tutulumu olmayan hastalar başlangıçta konservatif olarak izlenebilir. Bununla birlikte, hastanın klinik durumu kötüleşirse veya ferritin seviyelerinde yükseklik dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde yükseklik veya sürekli ateşli kalırsa tipik olarak IVIG önerilir (41). İntravenöz immünglobulin dozu KH benzeri özelliklere sahip hastalar için KH ile aynıdır (8 -12 saat boyunca tek bir infüzyonda uygulanan 2 g/kg) (22). Kawasaki hastalığı benzeri özellikleri olmayan hastalar için tipik olarak daha düşük bir doz önerilir (8 -12 saatte 1 g/kg) (22). Refrakter MIS-C hastalarında ve tek doz IVIG'e rağmen yanıt alınamayan hastalarda hacim yüklenmesi ve hemolitik anemi riski nedeniyle ikinci doz IVIG önerilmemektedir. Bunun yerine immünoterapinin yoğunlaştırılması yoluna gidilebilir (22). Düşük-orta doz glukokortikoid tedavisi başlangıçta intravenöz olarak seçilebilir. Önerilen steroid dozu genellikle metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün'dür ve iki doza bölünerek verilir (22). Hasta klinik olarak iyileştikten sonra, taburculuk sırasında eşdeğer bir oral prednizolon veya prednizon dozuna geçirilebilir ve ardından üç ila

dört hafta boyunca azaltılabilir. Hayatı tehdit eden durumlarda, bazen pulse glukokortikoid dozları kullanılır (IV metilprednizolon 10-30 mg/kg/doz, en fazla 1 g) (41).

İnkomplet ya da komplet KH bulguları olan olgulara IVIG yanında antiplatelet tedavi ya da antikoagülan tedavi başlanabilir. Koroner arter tutulumunu düşündüren bulgular var ise steroid tedavisi başlanabilir (22). Çoklu sistemik inflamatuvar sendromu olan olgularda belgelenmiş trombozu veya ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan hastalara hastaneden taburcu olduktan sonra en az 2 haftaya kadar enoksaparin ile terapötik antikoagülasyon verilmesi önerilir. Bununla birlikte koroner arter anevrizması olan ve en yüksek z-skoru 2,5-10 arasında olan hastalar düşük doz aspirin ile tedavi edilir. Ayrıca z-skoru 10≥ olan hastalar, düşük doz aspirinin yanında terapötik antikoagülasyon ile enoksaparin (faktör Xa seviyesi 0,5-1 arasında olacak) veya varfarin ile tedavi edilmez. Uzun süreli ayaktan tedavi amaçlı enoksaparin dozaj endikasyonları şunları içerir: z skoru > 10 olması, koroner arter anevrizması olması, belgelenmiş tromboz olması (trombüsün çözülmesi bekleniyorsa ≥ 3 ay tedavi verilir) veya orta ila şiddetli devam eden sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olması (22). Anakinra (rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti), canakinumab ve tocilizumab, glukokortikoid alamayan ve glukokortikoidlere dirençli hastalarda, mekanik ventilasyon tedavisinden önce ve MAS tedavisi için alternatif seçeneklerdir. Mevcut vaka serilerinde IL-1 ve IL-6 inhibitörleri, hastaların yaklaşık %10-20'sinde kullanılmıştır (17,42). Tocilizumab, uzun yarı ömrü ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda çok yararı görülmediği için pediatrik hastaların çoğunda önerilmemektedir (22,43).

Şok gelişen çocuklara şok protokollerine göre tedavi verilir. Sıvı tedavisine refrakter şok kliniğinde olan hastalara adrenalın ve noradrenalin gibi vazokonstriktör tedavi verilebilir. Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda epinefrin tercih edilebilir. Hastalar, MIS-C hastalığının aktivitesinin yoğun olduğu dönemlerde özellikle aritmi, emboli gibi komplikasyonlar açısından yakın takibine alınmalı, gereklilik durumunda monitörize edilerek izlenmeli, EKG tekrarı, ekokardiyografi tekrarı ve kardiyak enzim düzeylerinin izlemi yapılmalıdır.

Önemli sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar, intravenöz diüretikler ve milrinon, dopamin ve dobutamin gibi ajanlarla tedavi edilir. Fulminan hastalık vakalarında, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya ventriküler destek cihazı şeklinde mekanik hemodinamik destek gerekli olabilir (41).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom, septik şok ve TSS'yi taklit eden belirti ve semptomlarla kendini gösterebilir. Bu nedenle, şiddetli çoklu sistem tutulumu olan hastalar, özellikle de şoku olanlar, kültür sonuçları beklenirken ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alınmalıdır. Uygun bir ampirik rejimi seftriakson ve vankomisin oluşturur. Toksin ile ilişkili hastalıklar açısından şüphe var ise tedaviye klindamisin eklenebilir (35). Hastaların çoğunda SARS-CoV-2 antikor pozitifliği görülürken RT-PCR pozitifliği hastaların çok azında görülür. Bu yüzden antiviral tedavi seçilmiş RT-PCR pozitif olgularda hastalığın şiddetini azaltabilir (35).

Prognoz

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom hastalığı yeni tanımlandığı ve uzun süreli hastaların izlemi yapılmadığından prognozu halen belirsizdir. Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom hastalığı, KH ve TSS ile birçok benzerliğe sahip olsa da MIS-C'deki hastalık seyri daha şiddetli olabilir. Birçok çocuk yoğun bakım müdahalesi gerektirir. Çocukların çoğu hayatta kalır ancak bildirilen birkaç ölüm vardır (17,42). Toplam 655 MIS-C hastasını içeren 16 vaka serisinin sistematik bir incelemesinde 11 ölüm (%1,7) saptanmıştır (42). Kardiyak tutulumu olan hastaların çoğunda ventriküler fonksiyonda ve aritmilerde düzelme görülmüş ancak bazı raporlarda etkilenen hastaların yaklaşık %20'sinde hastaneden taburcu edilirken kalp fonksiyonlarında devam eden hafif baskılanma saptanmıştır (28,42). Taburculuk sonrası MIS-C'li çocukların kardiyooloji ile yakın klinik takibe ihtiyacı olacaktır. Kesin MIS-C tanılı tüm çocukların tanıdan itibaren en az 7-14 gün sonra ve 4.-6. haftalarda tekrar ekokardiyografik incelemeye tabi tutulması önerilir (22). Hastalara MIS-C tanısından bir yıl sonra da ekokardiyografik inceleme düşünülebilir. Hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve koroner arter anevrizması saptanır ise daha sık ekokardiyografi gerekir. Hastalarının çoğunda sol ventrikül işlevi hızlıca düzelmesine rağmen miyokardiyal fibrozis ve pediatrik miyokarditin diğer formları açısından miyokardiyal inflamasyonun uzun vadeli komplikasyonları dikkatle izlenmelidir. Orta ve ağır sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan olgularda miyokardiyal fibrozis ve skarı gösterebilmek için 2-6 ay sonra kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılması önerilir (22). Kardiyak elektriksel iletim anormallikleri MIS-C'de giderek artan oranda bildirilmeye başlanmıştır (20,44). Bu nedenle, hastanede yatan hastalarda EKG'ler her hasta vizitinde veya en geç 48 saatte bir yapılmalıdır.

SONUÇ

Koronavirüs Hastalığı 2019 hayatımıza girdiği ilk günden bu yana erişkinlerde önemli mortalite ve morbiditeye yol açmıştır. Çocuklarda ise COVID-19 hastalığının asemptomatik ya da hafif klinik bulgular ile seyrettiği anlaşılmıştır. Fakat son aylarda ortaya çıkan SARS-CoV-2 ile ilişkili MIS-C'inde çocuklarda ölüme yol açabilecek kadar ağır bulgularla seyredebileceği görülmüştür. Bu yeni hastalığın patofizyolojisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca hastalığın uzun dönem izlem sonuçları net değildir. Bu yüzden ailelerin ve sağlık çalışanlarının bu yeni hastalık hakkındaki farkındalıkların artırılması gereklidir. Bu hastalarda otoimmün ve kardiyovasküler sorunların gelişebilme ihtimali nedeniyle hastaların uzun dönem izlemi önemli olabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Veri Analizi/Yorumlama- Y.E.K., D.Y.Ç.; Yazı Taslağı- Y.E.K., D.Y.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Y.E.K., D.Y.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.E.K., D.Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Data Analysis/Interpretation- Y.E.K., D.Y.Ç.; Drafting Manuscript- Y.E.K., D.Y.Ç.; Critical Revision of Manuscript- Y.E.K., D.Y.Ç.; Final Approval and Accountability- Y.E.K., D.Y.Ç.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 -- 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19--11-march-2020> (Erişim tarihi 1 Mayıs 2021).
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
- Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10239):1741-3. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31129-6
- Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Outreach and Communication (COCA). https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623 (Erişim tarihi 19 Mayıs 2021).
- Pediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi-system inflammatory disease. <https://picsociety.uk/wpcontent/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf> (Erişim tarihi 27 Nisan 2020).
- Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Kanthimathinathan HK, Allen JD, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.05.20123117
- Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W-H, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.12.20151068
- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1082-1083. doi: 10.1111/apa.15271
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81. e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: Rev Med Microbiol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Jiang C, Penninger JM. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med*. 2006;84(10):814-20. doi: 10.1007/s00109-006-0094-9
- Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, Lee P-I, Lin M-T, Fan T-Y, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(3):148-54. doi: 10.1016/j.jfma.2013.12.008
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/circulationaha.120.048360
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
- Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating MIS-C Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr*. 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.013
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369. doi: 10.1136/bmj.m2094
- Lishman J, Kohler C, De Vos C, Van Der Zalm MM, Itana J, Redfern A, et al. Acute Appendicitis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e472-e3. doi: 10.1097/INF.0000000000002900
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020. doi: 10.1002/art.41616
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10369
- Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect*. 2020;148. doi: 10.1017/S095026882000196X
- Türkiye Cumhuriyeti COVID-19 Çocuk Hasta yönetimi ve Tedavi Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_COÇUK_HASTA_YONETIMI_VE_TEDAVI.pdf.

26. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
27. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(32):1074. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2
28. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr*. 2020;224:141-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044
29. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infec Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1042a
30. Shulman S. Pediatric COVID-associated Multi-system Inflammatory Syndrome (PMIS)[Editorial]. *J Pediatr Inf Disc Soc*. 2020. doi: 10.1093/jpids/piaa062
31. Lin K-H, Chang S-S, Yu C-W, Lin S-C, Liu S-C, Chao H-y, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2015;5(4):e006703. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006703
32. Rowley AH. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: two different illnesses with overlapping clinical features. *The Journal of Pediatrics*. 2020;224:129-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.057
33. Rowley AH, Shulman ST. The epidemiology and pathogenesis of Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2018;6:374. doi: 10.3389/fped.2018.00374
34. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2012;38(5):872-8. doi: 10.1007/s00134-012-2473-8
35. Li Y, Luo C, Li W, Xu Z, Zeng C, Bi S, et al. Structure-based preliminary analysis of immunity and virulence of SARS coronavirus. *Viral Immunol*. 2004;17(4):528-34. doi: 10.1089/vim.2004.17.528
36. Gaensbauer JT, Birkholz M, Smit MA, Garcia R, Todd JK. Epidemiology and clinical relevance of toxic shock syndrome in US children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(12):1223-6. doi: 10.1097/INF.0000000000002002
37. Lin Y-J, Cheng M-C, Lo M-H, Chien S-J. Early differentiation of Kawasaki disease shock syndrome and toxic shock syndrome in a pediatric intensive care unit. *Pediatr infect Dis J*. 2015;34(11):1163-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000852
38. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):259-68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
39. Chesshyre E, Ramanan AV, Roderick MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infections: An update. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):e54-e6. doi: 10.1097/INF.0000000000002248
40. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 2015;125(10):1548-52. doi: 10.1182/blood-2014-10-602607
41. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454
42. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e6. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
43. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31-5. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
44. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *Jama*. 2020;324(3):294-6. doi: 10.1001/jama.2020.10374

Case Report: Celiac Disease Mimicking Cystic Fibrosis

Olgu Sunumu: Kistik Fibrosisi Taklit Eden Çölyak Hastalığı

Tuba Koçkar¹ , Mustafa Çiftçi² , Fırat Erdoğan² , Tufan Kutlu³ , Sedat Öktem¹ 

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: T.K. 0000-0002-6819-3887; M.Ç. 0000-0001-9351-7102; F.E. 0000-0003-1123-4729; T.K. 0000-0001-8396-4048; S.Ö. 0000-0002-7950-2067

Citation/Atf: Kocakar T, Ciftci M, Erdogan F, Kutlu T, Oktem S. Case report: celiac disease mimicking cystic fibrosis. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):83-85. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.776073>

ABSTRACT

In this report, a ten-year-old boy was presented with a history of chronic diarrhea, recurrent wheezing, recurrent respiratory infections, finger clubbing, and growth retardation. Due to bronchiectasis in the chest tomography, low gaita elastase levels, and symptoms and signs of the case, the patient was diagnosed with cystic fibrosis at first. Nevertheless, since the patient's response to enzyme replacement therapy was poor, sweat test results detected at intermediate levels, and gene analysis of cystic fibrosis-associated mutations were not found. A further evaluation was performed for a differential diagnosis, and Celiac disease was the final diagnosis of the patient.

Our paper highlighted that patients with cystic fibrosis symptoms should be evaluated further for Celiac disease, especially in cases resistant to standard cystic fibrosis treatment. Thus, Celiac disease must be kept in mind in differential diagnoses of cystic fibrosis patients resistant to therapy or in conditions in which cystic fibrosis diagnosis is not certain.

Keywords: Cystic fibrosis, Celiac disease, differential diagnosis

INTRODUCTION

Celiac Disease (CD) is a relatively common chronic severe gastrointestinal disorder characterized by chronic diarrhea, malnutrition, abdominal distention, and failure to thrive, which are also common symptoms of cystic fibrosis (CF) (1,2). The coincidence of CF and CD has been reported in nineteen cases previously; moreover, in some cases, these diseases may mimic each other (3).

CASE REPORT

A ten-year-old Libyan boy was admitted to our hospital with complaints of chronic diarrhea, wheezing, recurrent respiratory

ÖZ

Bu yazıda kronik ishal, tekrarlayan hışıltılı solunum atakları, sık solunum yolu enfeksiyonu, parmaklarda çomaklaşma ve büyüme geriliği bulunan 10 yaşında bir olgu sunulmuştur. Vakanın semptom ve bulguları, akciğer tomografisinde bronşiektazi saptanması, düşük dışkı elastaz seviyeleri nedeni ile başlangıçta kistik fibroz tanısı düşünülmüştür. Ancak, hastanın enzim replasman tedavisine yanıtının düşük olması, ter testi sonuçlarının orta düzeyde olması ve gen analizinde kistik fibroz ilişkili mutasyonların saptanmaması nedeniyle ayırıcı tanılar için ileri incelemeler yapılmış ve hastaya Çölyak hastalığı tanısı konmuştur.

Makalemizde, özellikle kistik fibroz tedavisine dirençli kistik fibroz bulguları olan hastaların Çölyak hastalığı açısından ileri incelenmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Diğer bir deyişle, Çölyak hastalığı, kesin kistik fibrozis tanısı konulamayan veya enzim replasman tedavisine dirençli kistik fibroz tanılı hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, Çölyak hastalığı, ayırıcı tanı

infections, and stunted growth. His birth weight was 3500 grams. At 5 months of age, he experienced diarrhea, wheezing, and poor weight gain. He was hospitalized for pneumonia and asthma once and used antibiotics, inhaled salbutamol, and budesonide several times. A physical examination revealed diminished subcutaneous fat tissue and muscle mass, finger clubbing, fine rales in the lungs bilaterally (especially in the right lung), and wheezing with respiratory distress. His weight and height were both lower than the 3rd percentile of his age. An abdominal examination revealed marked abdominal distension but no hepatosplenomegaly, palpable masses or ascites. The rest of the examination was unremarkable. The initial laboratory investigations were as follows: hemoglobin 10.1 g/dL, mean

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Mustafa Çiftçi E-mail: drciftci@gmail.com

Submitted/Başvuru: 05.08.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 14.01.2021 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 22.01.2021 • **Accepted/Kabul:** 02.02.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

corpuscular volume 76 femtoliters, red cell distribution width 20.7%, ferritin 6 ng/mL, albumin 3.1 g/dL, 25(OH)-D₃ vitamin 14.5 ng/L (range 30–80). Vitamin B12, folate, total protein, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) were within normal ranges. The immunoglobulin G2 (IgG2) level was low (66.4 mg/dL) but other immunoglobulins (Ig) were within normal ranges (IgM: 162 mg/dL, IgA: 170 mg/dL, IgG: 742 mg/dL, IgG1: 639 mg/dL, IgG3: 51.8 mg/dL, IgG4: 21.7 mg/dL). Fecal elastase-1 concentration was detected at 104 mcg/gr stool (normal level >200 mcg/gr stool, mild deficiency 100-200 mcg/gr stool and severe deficiency < 100 mcg/gr stool). There was a honey comb appearance on the chest x-ray, and parabrachial infiltration and bronchiectasis were seen in the right middle lobe and left lingual segment on chest computed tomography (Figures 1 and 2). The abdominal ultrasonography and echocardiography were reported as normal. Sweat tests were detected as follows: 54, 65, and 62 mmol/L by conductivity method.

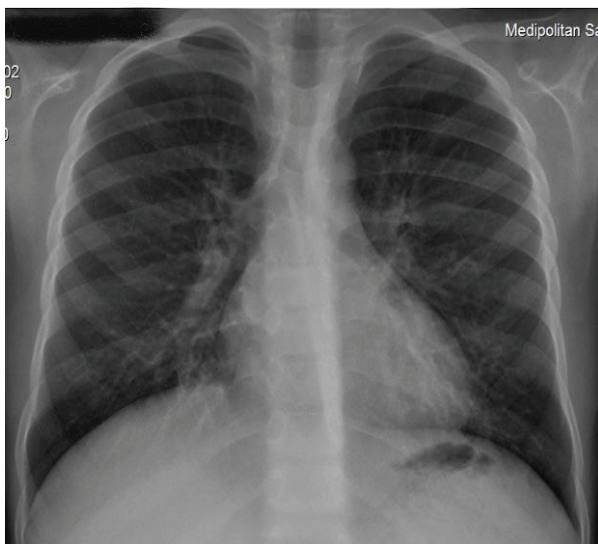


Figure 1: Honey-comb appearance in right middle lobe on chest x-ray.

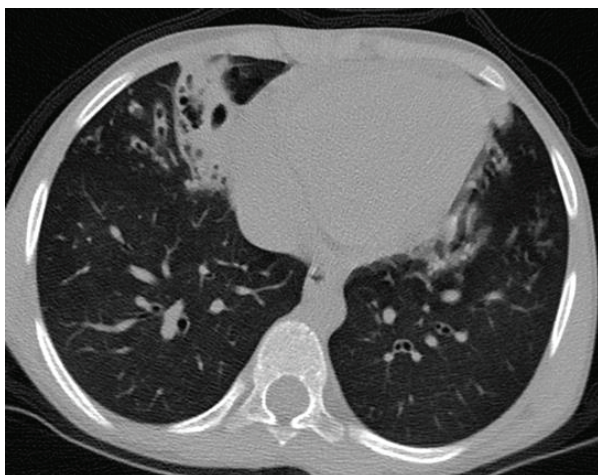


Figure 2: Parabrachial infiltration and bronchiectasis in right middle lobe and left lingual segment on HRCT of thorax.

According to laboratory and imaging findings and the symptoms and signs of the patient, he was diagnosed with cystic fibrosis, and a regiment of antibiotics, inhaled salbutamol and budesonide, dornase alpha, pancreatic enzyme, and vitamin treatments was begun. After that, the cough, rales, and respiratory distress improved. He gained weight, and his diarrhea decreased. However, due to unresolved abdominal distension and sweat analysis detecting at intermediate levels, coeliac disease was considered in the differential diagnosis. A biochemical screening was performed, and the results showed anti-gliadin IgG 160 U/mL (negative screen <20 U/mL), anti-gliadin IgA >200 U/mL (negative screen <20 U/mL), anti-endomysium IgA >200, and anti-endomysium IgG negative. Thus, the patient underwent an endoscopic examination, and an intestinal biopsy was performed to investigate CD. In the biopsy specimen, total villus atrophy and increased intraepithelial lymphocytosis indicating CD were reported. After a gluten-free diet without pancreatic enzyme replacement, diarrhea ceased, and the patient’s weight was increased. Also, the fecal elastase-1 concentration increased to 224 mcg/gr. HLA DQ2 positive results were thought consistent with CD. There was no CF associated mutation found in the gene analysis.

DISCUSSION

We represent a 10-year-old boy diagnosed with CD, whose symptoms mimicked CF. In our case, non-specific symptoms like growth-development delay, short stature, anemia, and diarrhea, symptoms mimicking CF (for instance, coughing, respiratory distress, and frequent respiratory infections) were present. Several factors such as diabetes, CD, exocrine pancreatic insufficiency, and chronic lung inflammation may lead to CF-like symptoms (4). In our case, beyond the symptoms of the patient, bronchiectasis was detected on chest tomography. Cystic fibrosis could result in bronchiectasis, but there are also other diseases that may lead to bronchiectasis, such as primary ciliary dyskinesia, a post-infectious bronchiectasis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, immunodeficiencies, aspiration of foreign substances, etc (5). Additionally, different CFTR gene mutations result in different disease phenotypes. Some may have little or no effect on CFTR function and may result in milder forms of the disease (3). In our case, at first, it was thought that bronchiectasis was a consequence of CF. However, the results of the sweat tests and gene analysis were not consistent with CF, and with further investigations, it was found that the reason of bronchiectasis was IgG2 deficiency.

Atypical manifestations of CD have been reported as isolated anemia, osteoporosis, short stature, peripheral neuropathy, rickets, constipation, and delayed puberty (3). Another issue in CD is the comorbidity with other diseases which may delay appropriate interventions. For example, CD and CF have shared a number of clinical manifestations recognized as one clinical entity for many years. In addition, patients with CF alone may have similar symptoms with CD, such as poor weight gain, loose stools, and abdominal pain. It is important to keep in mind that the co-existence of the two diseases in the same patient

has been reported sporadically (3, 6, 7). Also, incidence of CD was 3 times increased in CF patients (4). It was suggested that pancreatic insufficiency results in vulnerability of the mucosa of the bowel due to gluten protein contact (7, 8). Therefore, shared pathogenesis of both diseases might lead to similar clinical presentations. In addition to screening antibody tests, a duodenal biopsy is essential in order to confirm the diagnosis of CD. In our case, consistent with Marsh's Criteria, the duodenal biopsy revealed intraepithelial lymphocyte infiltration and villous atrophy (1). Increased intestinal inflammation manifests in both disorders. It was suggested that intestinal inflammation, exocrine pancreatic insufficiency leading to protein exposure, and a shorter period of breastfeeding may predispose patients carrying CF genes to CD (4,6,7). In immunological tests, positive TTG IgA was reported in CF patient comorbid with CD, followed by positive findings in a duodenal biopsy (4,6,7). Inflammatory markers like eosinophilic cationic protein and neutrophil elastase increased in children with CF. Moreover, it was suggested that low gaita elastase levels are found in CD (8). We determined that the clinical symptoms were due to CD because the patient recovered only after gluten-free diet was started.

In conclusion, although the criteria have been generally specified, there is still no consensus as to when children with CF should be evaluated for CD (9). It might be reasonable to screen CF patients whose symptoms are resistant to standard treatment for CD. Thus, CD must be thought in differential diagnoses in CF cases resistant to enzyme replacement therapy or if the diagnosis is not certain.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- T.K., M.Ç., F.E., T.K., S.Ö.; Veri Toplama-T.K.; Veri Analizi/Yorumlama-T.K., S.Ö.; Yazı Taslağı- M.Ç., F.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- T.K., S.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- T.K., M.Ç., F.E., T.K., S.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- T.K., M.Ç., F.E., T.K., S.Ö.; Data Acquisition- T.K.; Data Analysis/Interpretation- T.K., S.Ö.; Drafting Manuscript- M.Ç., F.E.; Critical Revision of Manuscript- T.K., S.Ö.; Final Approval and Accountability- T.K., M.Ç., F.E., T.K., S.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.






Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-1743.
- Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002;140:156-164.
- Kostovski A, Zdraveska N. Coagulopathy as initial manifestation of concomitant celiac disease and cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5:116.
- Pohl JF, Judkins J, Meihls S, Lowichik A, Chatfield BA, McDonald CM. Cystic fibrosis and celiac disease: both can occur together. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50(12):1153-5.
- Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir Med* 2014;108(10):1397-408.
- Fluge G, Olesen HV, Gilljam M, Meyer P, Presslere T, Storrösten OT et al. Co-morbidity of cystic fibrosis and celiac disease in Scandinavian cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2009;8:198-202.
- Walkowiak J, Blask-Osipa A, Lisowska A, Oralewska B, Pogorzelski A, Cichy W et al. Cystic fibrosis is a risk factor for celiac disease. *Acta Biochim Pol* 2010;57:115-118.
- Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, et al. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24(1):117-123.
- Genkova ND, Yankov IV, Bosheva MN, Anavi BL, Grozeva DG, Dzhelepova NG. Cystic fibrosis and celiac disease-multifaceted and similar. *Folia Med (Plovdiv)* 2013;55(3-4):87-89.

A Case of Failure to Thrive- Investigation Beyond a Positive Sweat Test

Büyüme Gelişme Geriliği Olan Vaka- Pozitif Ter Testinin Ötesinde Bir Araştırma

Sara Maria Mosca Ferreira da Silva¹ , Telma Barbosa^{2,3} , Ana Teixeira⁴ , Céu R. Mota⁵ ,
Teresa Costa⁴ , Liane Correia-Costa⁴ 

¹Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal

²Centro Hospitalar Universitário do Porto, Pediatric Department, Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal

³Centro Hospitalar Universitário do Porto, Coordinator of the Reference Center of Cystic Fibrosis, Porto, Portugal

⁴Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Pediatric Department, Pediatric Nephrology Unit, Porto, Portugal

⁵Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Pediatric Intensive Care and Neonatology Department, Porto, Portugal

ORCID ID: S.M.M.F.D.S. 0000-0002-5474-7236; T.B. 000-0003-4641-2898; A.T. 0000-0001-5211-2467; C.R.M. 0000-0001-5280-0788; T.C. 0000-0002-6478-4241; L.C.C. 0000-0002-8216-090X

Citation/Atf: Mosca Ferreira da Silva SM, Barbosa T, Teixeira A, Mota CR, Costa T, Correia-Costa L. A Case of failure to thrive- investigation beyond a positive sweat test. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):86-88. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.766768>

ABSTRACT

Failure to thrive represents a difficult entity to define and can be associated with several diseases. Therefore, combining all the data (family history, perinatal and infancy information) with the physical examination and laboratory findings is a fundamental step to reach the correct diagnosis. A comprehensive and structured diagnostic approach is required in order to select between cystic fibrosis, innate errors of the metabolism or malabsorption syndromes as possible causes. The sweat test is the gold-standard method to diagnose cystic fibrosis although it is widely recognized that there are some inherent limitations to the test. For that reason, it is important to discuss unexpected results and to reassess, when possible, the exams previously performed, which can be crucial to make the diagnosis. Here, the authors report a patient with minor dysmorphic features associated with failure to thrive and a positive result for the sweat test and its following investigation to achieve the definite diagnosis of Bartter syndrome.

Keywords: Failure to thrive, Bartter syndrome, polyuria, nephrocalcinosis

INTRODUCTION

Failure to thrive (FTT) represents a clinical entity that is particularly difficult to define since there is no universally accepted single anthropometric parameter cutoff that can be applied, but it is recommended to use a combination of multiple parameters (1-4). Therefore, a comprehensive and structured diagnostic approach, including a careful history,

ÖZ

Büyüme gelişme geriliği tanımlanması zor bir kavramdır ve bir çok hastalıkla ilişkili olabilir. Bu nedenle, tüm verilerin (aile öyküsü, perinatal ve süt çocukluğuna ait bilgiler) fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile birleştirilmesi doğru tanıya ulaşmak için temel basamaktır. Kistik fibroz, doğumsal metabolik hastalıklar veya malabsorpsiyon sendromları gibi olası nedenler arasında doğru tanıya ulaşmak için kapsamlı ve yapılandırılmış bir tanı yaklaşımı gereklidir. Kistik fibroz tanısında ter testi altın standart tanı yöntemidir fakat testin bazı sınırlamaları olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. Bu nedenle, beklenmedik sonuçları mümkün olduğunda tekrarlamak ve daha önce yapılan muayeneleri yeniden değerlendirmek tanı için önemlidir. Yazarlar burada büyüme gelişme geriliği ile ilişkili minor dismorfik bulguları olan ve ter testi pozitif olan bir hastada Bartter sendromu kesin tanısına ulaşmak için yapılan sonraki incelemeler bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme gelişme geriliği, Bartter sendromu, poliüri, nefrokalsinosis

physical examination and laboratory assessment, is required in order to establish a diagnosis. After conducting a basic initial study which regularly includes a complete blood count, a blood gas analysis, serum electrolytes, lactate and iron status evaluation, thyroid function, an urinalysis and urine culture, when a diagnosis is not reached, the request for further exams such as sweat test is usually guided by the particularities and initial findings in each case.

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Sara Maria Mosca Ferreira da Silva E-mail: sara.mosca.silva@gmail.com

Submitted/Başvuru: 07.11.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 08.03.2021 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 14.03.2021 • **Accepted/Kabul:** 28.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

The sweat test is the gold-standard method to diagnose cystic fibrosis although it is widely recognized that there are some inherent limitations to the test; it is cumbersome to perform, technically challenging and vulnerable to errors such as false positive results even when the technique is properly executed (5). Thus, when a positive result (sweat chloride >60 mmol/L) is obtained, it is fundamental to repeat the test and to review patients' clinical history comprehensively.

CASE PRESENTATION

A 15-month-old boy was referred to the Pediatric Department of a tertiary care hospital due to failure to thrive. The family history was unremarkable with no parental consanguinity. He was born at 36 weeks of gestation, with 2880 grams and 50 centimeters (50-90th percentile for weight and 90th percentile for length of the Fenton curves), an Apgar score of 8/9, at 1st and 5th minute, respectively. Polyhydramnios had been known to be present since the 32nd week of gestation. Information on the 1st stool passed was not available. As a newborn, several minor dysmorphic features (camptodactyly, large eyes, prominent forehead, cavus feet) and sensorineural hearing loss were identified. Cochlear implants were surgically placed at the age of 2 months. Breastfeeding and bottle-feeding were combined until the age of 6 months until solids were gradually introduced (infant cereal, fruits, vegetable puree with meat and fish). Up until 7 months, a weight gain of around 135 g per week was recorded, but between the 7th and the 13th months, severe weight gain deceleration was noted, crossing from between 15th -50th percentile to the 3rd percentile and with a weight gain of around 20 g per week. Considering growth evolution, from birth until the age of 15 months, he presented consistent growth deceleration, crossing from 50th - 90th percentile to 3rd - 15th percentile (length 75 cm at 15 months). Psychomotor development was normal.

No respiratory symptoms, diarrhea, steatorrhea or vomiting had been reported in the previous months.

The initial laboratory evaluation included stool analysis with parasitology, celiac disease and organic acids screening tests and thyroid function determination, which showed no relevant alterations. Nonetheless, the sweat test was positive (chloride 88 mmol/L). At this point, he was referred to the cystic fibrosis outpatient clinic, and the sweat test was repeated twice (chloride 41 and 8 mmol/L, 1 and 3 months after the 1st test, respectively). After ruling out cystic fibrosis as a probable diagnosis, the parents reported, after being asked several times, that over the last 6 months his son presented excessive fluid intake, including night awakening because of thirst, associated with polyuria. He was referred to the Pediatric Nephrology outpatient clinic where polyuria and polydipsia were confirmed (diuresis 8 mL/kg/day and fluid intake 2.5 L water/day). Blood gas analysis showed metabolic alkalosis (pH 7.5, bicarbonate 28.8 mmol/L) with hypokalemia (2.8 mmol/L). Renal ultrasound revealed nephrocalcinosis. The diagnosis of Bartter syndrome was considered and shortly after confirmed by the genetic sensorineural hearing loss workup that had

already been performed. A homozygous pathogenic variant c.139G>A (Gly47Arg), responsible for Bartter syndrome type IVa phenotypes, was identified. Indomethacin and potassium supplements were initiated, with optimal response. Weight and height progressed favorably. At 3-year-old, both weight and height increased and reached the 15th and 15th -50th percentile, respectively. The psychomotor development also showed a good evolution, with language development being slightly delayed but with remarkable progresses with speech and occupational therapy. The family signed an informed consent for this case report.

DISCUSSION

The present clinical case reinforces the importance of considering renal tubular disorders as a differential diagnosis when assessing a child with FTT, as they represent a considerable proportion of kidney diseases in the pediatric age, presenting as FTT (5-7). In this case, despite the prenatal diagnosis of polyhydramnios, the presence of late prematurity associated with a number of minor dysmorphic features and hearing loss, the diagnosis of Bartter disease was slightly delayed while other basic initial investigations were performed. Nonetheless, as soon as the parents described excessive fluid intake and diuresis, the diagnosis of a renal tubular disorder was immediately pursued and confirmed. However, it is important to point out that the presence of FTT and neurosensorial hearing loss must always warrant a prompt investigation of a kidney disease.

The sweat test is known to be affected by the presence of some conditions that are sometimes responsible for false positive results, namely celiac disease, malnutrition, adrenal insufficiency, nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular disorders (5-8). In the presence of a positive sweat test, the determination of fecal elastase may be indicated, especially if steatorrhea is present, nevertheless the repetition of the sweat test may be done in the first place (8).

Bartter syndrome is a renal tubular disorder with an autosomal recessive inheritance pattern, which results in an impairment of salt reabsorption in the loop of Henle. Some of the most frequent clinical manifestations include polyhydramnios, premature delivery, sensorineural hearing loss (specific of Bartter syndrome type IV) and distinctive facial characteristics (triangular face, prominent forehead, large eyes, protruding ears, and a drooping mouth). Further findings include FTT, nephrocalcinosis (less commonly in type IV), polyuria and polydipsia (urine concentration impairment), with consequent hypochloremia and hypokalemic metabolic alkalosis, which may explain the false positive results in the sweat test (7-9). Genetic testing is essential for the identification of the specific gene mutation and Bartter syndrome type as well as to allow adequate family genetic counseling. An early diagnosis allowing prompt and adequate management is fundamental to ensure correct psychomotor development, with a good catch-up growth, metabolic and electrolyte stability and prevention of progressive kidney dysfunction (7,10,11). A close long-term

follow-up is always needed in patients with this type of renal tubular disorders, but information on long-term prognosis, risk for complications and treatment alternatives is still scarce.

CONCLUSION

In conclusion, with this case, the authors would like to highlight the importance of an integrated multidisciplinary approach when assessing children with FTT, especially in presence of clinical clues that can help to narrow the diagnostic hypothesis. In this setting, the consideration of a specific and rare diagnosis should be prompt in order to allow the adequate management.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.M.M.F.D.S., T.B., L.C.C.; Data Acquisition- S.M.M.F.D.S., A.T., C.R.M., L.C.C.; Data Analysis/ Interpretation- S.M.M.F.D.S., T.B., A.T., T.C., L.C.C.; Drafting Manuscript- S.M.M.F.D.S., A.T., L.C.C.; Critical Revision of Manuscript- T.B., A.T., C.R.M., T.C., L.C.C.; Final Approval and Accountability- S.M.M.F.D.S., T.B., A.T., C.R.M., T.C., L.C.C.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.M.M.F.D.S., T.B., L.C.C.; Veri Toplama- S.M.M.F.D.S., A.T., C.R.M., L.C.C.; Veri Analizi/Yorumlama- S.M.M.F.D.S., T.B., A.T., T.C., L.C.C.; Yazı Taslağı- S.M.M.F.D.S., A.T., L.C.C.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- T.B., A.T., C.R.M., T.C., L.C.C.; Son Onay ve Sorumluluk- S.M.M.F.D.S., T.B., A.T., C.R.M., T.C., L.C.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Jaffe AC. Failure to thrive: current clinical concepts. *Pediatr Rev* 2011; 32(3):100–8.
2. Lazzara A, Daymont C, Ladda R, Lull J, Ficicioglu C, Cohen JL, et al. Failure to thrive: an expanded differential diagnosis. *J Pediatr Genet* 2019; 8(1):027–32.
3. Marcdante KJ, Nelson Essentials of Pediatrics, 8th ed, Vol. 1, Elsevier, 2018.p.244-252.
4. Larson-Nath C, Biank VF. Clinical review of failure to thrive in pediatric patients. *Pediatr Ann* 2016; 45(2):e46–9.
5. Maia C, Garrido A, Carvalho I, Pinto H, Vaz L, Ferreira G. Pseudo-Bartter syndrome as an initial presentation of cystic fibrosis. *Port J Nephrol Hypertens* 2014; 28(4):348–51.
6. Kiran Bv, Barman H, Iyengar A. Clinical profile and outcome of renal tubular disorders in children: a single center experience. *Indian J Nephrol* 2014; 24(6):362.
7. Edmondson C, Grime C, Prasad A, Cowlard J, Nwokoro C, Ruiz G, et al. Cystic fibrosis newborn screening: outcome of infants with normal sweat tests. *Arch Dis Child* 2018; 103(8):753-756.
8. Cunha TS, Heilberg IP. Bartter syndrome: Causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11:291–301.
9. Gajendragadkar A, Bhamkar R. Antenatal Bartter's syndrome with sensorineural deafness. *Indian J Nephrol* 2009; 19(1): 23.
10. Calò LA, Ravarotto V. Bartter and Gitelman Syndromes. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2nd ed, Vol. 3, Elsevier, 2019; 3: 713–21. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65335-7>.
11. Colussi G. Bartter syndrome. *Orphanet Encycl* 2005, Available from: URL: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bartter.pdf>. Accessed 28 November 2019.

TANIM

Çocuk Dergisi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın ve İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün; çocuk sağlığı ve hastalıkları alanındaki uluslararası, hakemli, açık erişimli, bilimsel yayın organıdır. Dergi yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

AMAÇ VE KAPSAM

Çocuk Dergisi, çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında nitelikli özgün araştırma, temel konular ile ilgili güncel değişimleri ele alan derleme ve olgu sunumları yayınlayarak literatüre katkıda bulunmayı hedefler.

Temel alınan çocuk sağlığı ve hastalıkları alanının yanında; bu alanla ilgili olmak kaydı ile diğer dahili ve cerrahi bilimlerin hazırlanmış olduğu yazılar da kabul edilmektedir. Derginin hedef kitlesini akademisyenler, araştırmacılar, profesyoneller, öğrenciler ve ilgili mesleki, akademik kurum ve kuruluşlar oluşturur.

POLİTİKALAR***Yayın Politikası***

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilen makalelerin içeriği derginin amaç ve kapsamı ile uyumlu olmalıdır. Dergi, orijinal araştırma niteliğindeki yazıları yayınlamaya öncelik vermektedir.

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirilmedi olmayan ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler değerlendirilmek üzere kabul edilir.

Ön değerlendirmeyi geçen yazılar iThenticate intihal tarama programından geçirilir. İntihal incelemesinden sonra, uygun makaleler Editör tarafından orijinaliteleri, metodolojileri, makalede ele alınan konunun önemi ve derginin kapsamına uygunluğu açısından değerlendirilir.

Bilimsel toplantılarda sunulan özet bildirimler, makalede belirtilmesi koşulu ile kaynak olarak kabul edilir. Editör, gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı yurtiçinden ve /veya yurtdışından en az iki hakemin değerlendirmesine sunar, hakemler gerek gördüğü takdirde yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir.

Makale yayınlanmak üzere Dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirinin ismi, tüm yazarların yazılı izni olmadan yazar listesinden silinemez ve yeni bir isim yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez.

Yayına kabul edilmeyen makale, resim ve fotoğraflar yazarlara geri gönderilmez.

Açık Erişim İlkesi

Çocuk Dergisi, tüm içeriği okura ya da okurun dahil olduğu kuruma ücretsiz olarak sunulur. Okurlar, ticari amaç haricinde, yayıncı ya da yazardan izin almadan dergi makalelerinin tam metnini okuyabilir, indirebilir, kopyalayabilir, arayabilir ve link sağlayabilir.

Çocuk Dergisi makaleleri açık erişimlidir ve Creative Commons Atf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.tr>) olarak lisanslıdır.

İşleme Ücreti

Derginin tüm giderleri İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır. Dergide makale yayını ve makale süreçlerinin yürütülmesi ücrete tabi değildir. Dergiye gönderilen ya da yayın için kabul edilen makaleler için işleme ücreti ya da gönderim ücreti alınmaz.

Telif Hakkında

Yazarlar Çocuk Dergisi'nde yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmalarını Creative Commons Atf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) olarak lisanslıdır. Creative Commons Atf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.

ETİK**Yayın Etiği Beyanı**

Çocuk Dergisi, yayın etiğinde en yüksek standartlara bağlıdır ve Committee on Publication Ethics (COPE), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA) ve World Association of Medical Editors (WAME) tarafından yayınlanan etik yayıncılık ilkelerini benimser; Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing başlığı altında ifade edilen ilkeler için adres: <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

Yayın sürecindeki tüm tarafların (Editör, Hakem, Yazar ve Yayıncı) belirtilen etik ilkelere uymaları beklenir.

Gönderilen tüm makaleler orijinal, yayınlanmamış ve başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmamalıdır. Yazar makalenin orijinal olduğu, daha önce başka bir yerde yayınlanmadığı ve başka bir yerde, başka bir dilde yayınlanmak üzere değerlendirilmediğini beyan etmelidir. Uygulamadaki telif kanunları ve anlaşmaları gözetilmelidir. Telifle bağlı materyaller (örneğin tablolar, şekiller veya büyük alıntılar) gerekli izin ve teşekkürle kullanılmalıdır. Başka yazarların, katkıda bulunanların çalışmaları ya da yararlanılan kaynaklar uygun biçimde kullanılmalı ve referanslarda belirtilmelidir. Her bir makale en az iki hakem tarafından çift kör değerlendirilmeden geçirilir. İntihal, duplikasyon, sahte yazarlık/inkar edilen yazarlık, araştırma/veri fabrikasyonu, makale dilimleme, dilimleyerek yayın, telif hakları ihlali ve çıkar çatışmasının gizlenmesi, etik dışı davranışlar olarak kabul edilir.

Kabul edilen etik standartlara uygun olmayan tüm makaleler yayından çıkarılır. Buna yayından sonra tespit edilen olası kuraldışı, uygunsuzluklar içeren makaleler de dahildir.

Araştırma Etiği

Çocuk Dergisi araştırma etiğinde en yüksek standartları gözetir ve aşağıda tanımlanan uluslararası araştırma etiği ilkelerini benimser. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

- Araştırmanın tasarlanması, tasarımın gözden geçirilmesi ve araştırmanın yürütülmesinde, bütünlük, kalite ve şeffaflık ilkeleri sağlanmalıdır.
- Araştırma ekibi ve katılımcılar, araştırmanın amacı, yöntemleri ve öngörülen olası kullanımları; araştırmaya katılımın gerektirdikleri ve varsa riskleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir.
- Araştırma katılımcılarının sağladığı bilgilerin gizliliği ve yanıt verenlerin gizliliği sağlanmalıdır. Araştırma katılımcıların özerkliğini ve saygınlığını koruyacak şekilde tasarlanmalıdır.
- Araştırma katılımcıları gönüllü olarak araştırmada yer almalı, herhangi bir zorlama altında olmamalıdır.
- Katılımcıların zarar görmesinden kaçınılmalıdır. Araştırma, katılımcıları riske sokmayacak şekilde planlanmalıdır.
- Araştırma bağımsızlığıyla ilgili açık ve net olunmalı; çıkar çatışması varsa belirtilmelidir.
- İnsan denekler ile yapılan deneysel çalışmalarda, araştırmaya katılmaya karar veren katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş onayı alınmalıdır. Çocukların ve vesayet altındakilerin veya tasdiklenmiş akıl hastalığı bulunanların yasal vasisinin onayı alınmalıdır.
- Çalışma herhangi bir kurum ya da kuruluşta gerçekleştirilecekse bu kurum ya da kuruluştan çalışma yapılacağına dair onay alınmalıdır.
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda, "yöntem" bölümünde katılımcılardan "bilgilendirilmiş onam" alındığının ve çalışmanın yapıldığı kurumdan etik kurul onayı alındığı belirtilmesi gerekir.

Etik Kurul Onayı ve Bilgilendirilmiş Onam

Çocuk Dergisi, World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013) ve WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research (2016) standartlarını kabul eder ve etik standartları ilke olarak benimser.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için yukarıda belirtilen uluslararası standartlara uygun Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Yazarların Sorumluluğu

Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yazar makalenin orijinal olduğu, daha önce başka bir yerde yayınlanmadığı ve başka bir yerde, başka bir dilde yayınlanmak üzere değerlendirilmediği konusunda teminat sağlamalıdır. Uygulamadaki telif kanunları ve anlaşmaları gözetilmelidir. Telifle ilgili materyaller (örneğin tablolar, şekiller veya büyük alıntılar) gerekli izin ve teşekkürle kullanılmalıdır. Başka yazarların, katkıda bulunanların çalışmaları ya da yararlanılan kaynaklar uygun biçimde kullanılmalı ve referanslarda belirtilmelidir.

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır, bu bağlamda “yazar” yayınlanan bir araştırmanın kavramsallaştırılmasına ve dizaynına, verilerin elde edilmesine, analizine ya da yorumlanmasına belirgin katkı yapan, yazının yazılması ya da bunun içerik açısından eleştirel biçimde gözden geçirilmesinde görev yapan birisi olarak görülür. Yazar olabilmenin diğer koşulları ise, makaledeki çalışmayı planlamak veya icra etmek ve / veya revize etmektir. Fon sağlanması, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel süpervizyonu tek başına yazarlık hakkı kazandırmaz. Yazar olarak gösterilen tüm bireyler sayılan tüm ölçütleri karşılamalıdır ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan her birey yazar olarak gösterilebilir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Telif Hakkı Anlaşması Formunda imzalı olarak belirtmek zorundadırlar.

Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “teşekkür / bilgiler” kısmında sıralanmalıdır. Bunlara örnek olarak ise sadece teknik destek sağlayan, yazıma yardımcı olan ya da sadece genel bir destek sağlayan, finansal ve materyal desteği sunan kişiler verilebilir.

Bütün yazarlar, araştırmanın sonuçlarını ya da bilimsel değerlendirmeyi etkileyebilme potansiyeli olan finansal ilişkiler, çıkar çatışması ve çıkar rekabetini beyan etmelidirler. Bir yazar kendi yayınlanmış yazısında belirgin bir hata ya da yanlışlık tespit ederse, bu yanlışlıklara ilişkin düzeltme ya da geri çekme için editör ile hemen temasa geçme ve işbirliği yapma sorumluluğunu taşır.

Editör ve Hakem Sorumlulukları

Baş editör, makaleleri, yazarların etnik kökeninden, cinsiyetinden, uyruğundan, dini inancından ve siyasi felsefesinden bağımsız olarak değerlendirirler. Yayına gönderilen makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakem değerlendirmesinden geçmelerini sağlar. Gönderilen makalelere ilişkin tüm bilginin, makale yayınlanana kadar gizli kalacağını garanti eder.

Baş editör içerik ve yayının toplam kalitesinden sorumludur. Gereğinde hata sayfası yayınlamalı ya da düzeltme yapmalıdır.

Baş editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasına izin vermez. Hakem atama konusunda tam yetkiye sahiptir ve dergide yayınlanacak makalelerle ilgili nihai kararı vermekle yükümlüdür.

Hakemler, araştırma, yazarlar ve/veya araştırmaya fon sağlayanlarla çıkar çatışması içinde olmamalıdır. Hakemler değerlendirmelerinin sonucunda tarafsız bir yargıya varmalıdırlar. Gönderilmiş yazılara ilişkin tüm bilginin gizli tutulmasını sağlamalı ve yazar tarafında herhangi bir telif hakkı ihlali ve intihal fark ederlerse editöre raporlamalıdırlar.

Hakem, makale konusu hakkında kendini vasıflı hissetmiyor ya da zamanında geri dönüş sağlaması mümkün görünmüyorsa, editöre bu durumu bildirmeli ve hakem sürecine kendisini dahil etmemesini istemelidir.

Değerlendirme sürecinde editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri başka kişilerle makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

HAKEM DEĞERLENDİRME POLİTİKALARI

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirilmediği olmayan ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler değerlendirilmek üzere kabul edilir. Gönderilen ve ön kontrolü geçen makaleler iThenticate yazılımı kullanılarak intihal için taranır. İntihal kontrolünden sonra, uygun olan makaleler baş editör tarafından orijinallik, metodoloji, işlenen konunun önemi ve dergi kapsamı ile uyumluluğu açısından değerlendirilir.

Seçilen makaleler en az iki ulusal/uluslararası hakeme çift taraflı kör hakemlik ile değerlendirmeye gönderilir; yayın kararı, hakemlerin talepleri doğrultusunda yazarların gerçekleştirdiği düzenlemelerin ve hakem sürecinin sonrasında baş editör tarafından verilir.

Editör ve Hakem Sorumlulukları

Baş editör, makaleleri, yazarların etnik kökeninden, cinsiyetinden, uyruğundan, dini inancından ve siyasi felsefesinden bağımsız olarak değerlendirirler. Yayına gönderilen makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakem değerlendirmesinden geçmelerini sağlar.

Gönderilen makalelere ilişkin tüm bilginin, makale yayınlanana kadar gizli kalacağını garanti eder.

Baş editör içerik ve yayının toplam kalitesinden sorumludur. Gereğinde hata sayfası yayınlamalı ya da düzeltme yapmalıdır.

Baş editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasına izin vermez. Hakem atama konusunda tam yetkiye sahiptir ve dergide yayınlanacak makalelerle ilgili nihai kararı vermekle yükümlüdür.

Hakemler, araştırma, yazarlar ve/veya araştırmaya fon sağlayanlarla çıkar çatışması içinde olmamalıdır. Hakemler değerlendirmelerinin sonucunda tarafsız bir yargıya varmalıdırlar. Gönderilmiş yazılara ilişkin tüm bilginin gizli tutulmasını sağlamalı ve yazar tarafında herhangi bir telif hakkı ihlali ve intihal fark ederlerse editöre raporlamalıdırlar.

Hakem, makale konusu hakkında kendini vasıflı hissetmiyor ya da zamanında geri dönüş sağlaması mümkün görünmüyorsa, editöre bu durumu bildirmeli ve hakem sürecine kendisini dahil etmemesini istemelidir.

Değerlendirme sürecinde editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri başka kişilerle makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

Hakem Süreci

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirmede olmayan ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler değerlendirilmek üzere kabul edilir. Gönderilen ve ön kontrolü geçen makaleler iThenticate yazılımı kullanılarak intihal için taranır. İntihal kontrolünden sonra, uygun olan makaleler baş editör tarafından orijinallik, metodoloji, işlenen konunun önemi ve dergi kapsamı ile uyumluluğu açısından değerlendirilir.

Baş Editör, makaleleri, yazarların etnik kökeninden, cinsiyetinden, uyruğundan, dini inancından ve siyasi felsefesinden bağımsız olarak değerlendirir. Yayına gönderilen makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakem değerlendirmesinden geçmelerini sağlar.

Seçilen makaleler en az iki ulusal/uluslararası hakeme değerlendirmeye gönderilir; yayın kararı, hakemlerin talepleri doğrultusunda yazarların gerçekleştirdiği düzenlemelerin ve hakem sürecinin sonrasında baş editör tarafından verilir.

Baş editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasına izin vermez. Hakem atama konusunda tam yetkiye sahiptir ve dergide yayınlanacak makalelerle ilgili nihai kararı vermekle yükümlüdür.

Hakemlerin değerlendirmeleri objektif olmalıdır. Hakem süreci sırasında hakemlerin aşağıdaki hususları dikkate alarak değerlendirmelerini yapmaları beklenir.

- Makale yeni ve önemli bir bilgi içeriyor mu?
- Öz, makalenin içeriğini net ve düzgün bir şekilde tanımlıyor mu?
- Yöntem bütünlüklü ve anlaşılır şekilde tanımlanmış mı?
- Yapılan yorum ve varılan sonuçlar bulgularla kanıtlanıyor mu?
- Alandaki diğer çalışmalara yeterli referans verilmiş mi?
- Dil kalitesi yeterli mi?

Hakemler, gönderilen makalelere ilişkin tüm bilginin, makale yayınlanana kadar gizli kalmasını sağlamalı ve yazar tarafında herhangi bir telif hakkı ihlali ve intihal fark ederlerse editöre raporlamalıdırlar.

Hakem, makale konusu hakkında kendini vasıflı hissetmiyor ya da zamanında geri dönüş sağlaması mümkün görünmüyorsa, editöre bu durumu bildirmeli ve hakem sürecine kendisini dahil etmemesini istemelidir.

Değerlendirme sürecinde editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri başka kişilerle makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Makale Hazırlama ve Gönderim

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar

CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısıl değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <https://dergipark.org.tr/en/pub/jchild> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak editöryal ofis tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazarların makale ile birlikte aşağıdaki form ve belgeleri göndermeleri ve özet ve anahtar kelime konusundaki standartlara uymaları gerekmektedir.

- **Telif Hakkı Anlaşması Formu**
- **Yazar Formu ve ICJME Potansiyel Çıkar Çatışması Beyan Formu**
- **Etik Komite Onayı**
- **Editöre Ön Yazı**
- **Kapak Sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,

- Yazarların isimlerini, kurumlarını, akademik derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir. Türkçe ve İngilizce özetlerin her biri 250 kelime olmalıdır. Türkçe makaleler için ayrıca 650-800 kelimelik genişletilmiş İngilizce özet istenmektedir.

Anahtar Kelime: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altına Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Derleme: Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir.

Editöre Mektup: Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

Revizyonlar

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 20 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları durumunda uzatma taleplerini ilk 20 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zielekiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. Br J Anaesth 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

SON KONTROL LİSTESİ

- **Editöre Ön Yazı**
 - Makalenin türü
 - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
 - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
 - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
 - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
 - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
 - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği
- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda “gereç ve yöntem” bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan “bilgilendirilmiş olur (rıza)” alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise “gereç ve yöntem” bölümünde “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Kapak Sayfası
 - Makalenin kategorisi
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
 - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
 - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
 - Tüm yazarların ORCID’leri
 - Varsa teşekkür bilgisi
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce
 - Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
 - Makale ana metin bölümleri
 - Kaynaklar
 - Teşekkür (varsa belirtiniz)
 - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılılarıyla)

DESCRIPTION

Journal of Child is an international, scientific, open access, peer-reviewed official publication of Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases and Istanbul University, Institute of Child Health. It is a triannual journal published in April, August and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

AIMS AND SCOPE

Journal of Child aims to contribute to the literature by publishing high quality original articles, reviews focusing on key subjects and contemporary developments, and case reports in the field of child health and diseases.

The journal welcomes articles about internal and surgical medicine as well, provided that these are related to child health and diseases. The target group of the journal consists of academicians, researchers, professionals, students, related professional and academic bodies and institutions.

POLICIES***Publication Policy***

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), 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 subjects covered in the manuscripts submitted to the Journal for publication must be in accordance with the aim and scope of the journal. The journal gives priority to original research papers submitted for publication.

Only those manuscripts approved by its every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by editor-in-chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope.

Short presentations that took place in scientific meetings can be referred if indicated in the article. The editor hands over the papers matching the formal rules to at least two national/international referees for evaluation and gives green light for publication upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

Changing the name of an author (omission, addition or order) in papers submitted to the Journal requires written permission of all declared authors.

Refused manuscripts and graphics are not returned to the author.

Open Access Statement

Journal of Child is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Except for commercial purposes, users are allowed to read, download, copy, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author.

The articles in Journal of Child are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en/>)

Article Processing Charge

All expenses of the journal are covered by the Istanbul University. Processing and publication are free of charge with the journal. There is no article processing charges or submission fees for any submitted or accepted articles.

Copyright Notice

Authors publishing with Journal of Child retain the copyright to their work, licensing it under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.

ETHICS

Statement of Publication Ethics

Journal of Child is committed to upholding the highest standards of publication ethics and pays regard to Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing published by the Committee on Publication Ethics (COPE), the Directory of Open Access Journals (DOAJ), the Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA), and the World Association of Medical Editors (WAME) on <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

All parties involved in the publishing process (Editors, Reviewers, Authors and Publishers) are expected to agree on the following ethical principles.

All submissions must be original, unpublished (including as full text in conference proceedings), and not under the review of any other publication synchronously. Authors must ensure that submitted work is original. They must certify that the manuscript has not previously been published elsewhere or is not currently being considered for publication elsewhere, in any language. Applicable copyright laws and conventions must be followed. Copyright material (e.g. tables, figures or extensive quotations) must be reproduced only with appropriate permission and acknowledgement. Any work or words of other authors, contributors, or sources must be appropriately credited and referenced.

Each manuscript is reviewed by at least two referees under double-blind peer review process. Plagiarism, duplication, fraud authorship/denied authorship, research/data fabrication, salami slicing/salami publication, breaching of copyrights, prevailing conflict of interest are unethical behaviors.

All manuscripts not in accordance with the accepted ethical standards will be removed from the publication. This also contains any possible malpractice discovered after the publication.

Research Ethics

Journal of Child adheres to the highest standards in research ethics and follows the principles of international research ethics as defined below. The authors are responsible for the compliance of the manuscripts with the ethical rules.

- Principles of integrity, quality and transparency should be sustained in designing the research, reviewing the design and conducting the research.
- The research team and participants should be fully informed about the aim, methods, possible uses and requirements of the research and risks of participation in research.
- The confidentiality of the information provided by the research participants and the confidentiality of the respondents should be ensured. The research should be designed to protect the autonomy and dignity of the participants.
- Research participants should participate in the research voluntarily, not under any coercion.
- Any possible harm to participants must be avoided. The research should be planned in such a way that the participants are not at risk.
- The independence of research must be clear; and any conflict of interest or must be disclosed.
- In experimental studies with human subjects, written informed consent of the participants who decide to participate in the research must be obtained. In the case of children and those under wardship or with confirmed insanity, legal custodian's assent must be obtained.
- If the study is to be carried out in any institution or organization, approval must be obtained from this institution or organization.
- In studies with human subject, it must be noted in the method's section of the manuscript that the informed consent of the participants and ethics committee approval from the institution where the study has been conducted have been obtained.

Ethics Committee Approval and Informed Consent

Journal of Child takes as principle to comply with the ethical standards of World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects revised in 2003 and WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research revised in 2016.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international standards mentioned above is required for 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 concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following 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 on 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. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

Author's Responsibilities

It is authors' responsibility to ensure that the article is in accordance with scientific and ethical standards and rules. And authors must ensure that submitted work is original. They must certify that the manuscript has not previously been published elsewhere or is not currently being considered for publication elsewhere, in any language. Applicable copyright laws and conventions must be followed. Copyright material (e.g. tables, figures or extensive quotations) must be reproduced only with appropriate permission and acknowledgement. Any work or words of other authors, contributors, or sources must be appropriately credited and referenced.

All the authors of a submitted manuscript must have direct scientific and academic contribution to the manuscript. The author(s) of the original research articles is defined as a person who is significantly involved in "conceptualization and design of the study", "collecting the data", "analyzing the data", "writing the manuscript", "reviewing the manuscript with a critical perspective" and "planning/conducting the study of the manuscript and/or revising it". Fund raising, data collection or supervision of the research group are not sufficient roles to be accepted as an author. The author(s) must meet all these criteria described above. The order of names in the author list of an article must be a co-decision and it must be indicated in the Copyright Agreement Form. The individuals who do not meet the authorship criteria but contributed to the study must take place in the acknowledgement section. Individuals providing technical support, assisting writing, providing a general support, providing material or financial support are examples to be indicated in acknowledgement section.

All authors must disclose all issues concerning financial relationship, conflict of interest, and competing interest that may potentially influence the results of the research or scientific judgment.

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published paper, it is the author's obligation to promptly cooperate with the Editor to provide retractions or corrections of mistakes.

Responsibility for the Editor and Reviewers

Editor-in-Chief evaluates manuscripts for their scientific content without regard to ethnic origin, gender, citizenship, religious belief or political philosophy of the authors. Editor-in-Chief provides a fair double-blind peer review of the submitted articles for publication and ensures that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential before publishing.

Editor-in-Chief is responsible for the contents and overall quality of the publication and must publish errata pages or make corrections when needed.

Editor-in-Chief does not allow any conflicts of interest between the authors, editors and reviewers. Only he has the full authority to assign a reviewer and is responsible for final decision for publication of the manuscripts in the Journal.

Reviewers must have no conflict of interest with respect to the research, the authors and/or the research funders. Their judgments must be objective.

Reviewers must ensure that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential and must report to the editor if they are aware of copyright infringement and plagiarism on the author's side.

A reviewer who feels unqualified to review the topic of a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

The editor informs the reviewers that the manuscripts are confidential information and that this is a privileged interaction. The reviewers and editorial board cannot discuss the manuscripts with other persons. The anonymity of the referees must be ensured. In particular situations, the editor may share the review of one reviewer with other reviewers to clarify a particular point.

PEER REVIEW POLICIES

Only those manuscripts approved by its every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by editor-in-chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope.

The editor hands over the papers matching the formal rules to at least two national/international referees for double-blind peer review evaluation and gives green light for publication upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

Responsibility for the Editor and Reviewers

Editor-in-Chief evaluates manuscripts for their scientific content without regard to ethnic origin, gender, citizenship, religious belief or political philosophy of the authors. Editor-in-Chief provides a fair double-blind peer review of the submitted articles for publication and ensures that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential before publishing.

Editor-in-Chief is responsible for the contents and overall quality of the publication. He/She must publish errata pages or make corrections when needed.

Editor-in-Chief does not allow any conflicts of interest between the authors, editors and reviewers. Only he has the full authority to assign a reviewer and is responsible for final decision for publication of the manuscripts in the Journal.

Reviewers must have no conflict of interest with respect to the research, the authors and/or the research funders. Their judgments must be objective.

Reviewers must ensure that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential and must report to the editor if they are aware of copyright infringement and plagiarism on the author's side.

A reviewer who feels unqualified to review the topic of a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

The editor informs the reviewers that the manuscripts are confidential information and that this is a privileged interaction. The reviewers and editorial board cannot discuss the manuscripts with other persons. The anonymity of the referees must be ensured. In particular situations, the editor may share the review of one reviewer with other reviewers to clarify a particular point.

Peer Review Process

Only those manuscripts approved by its every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by Editor-in-Chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope.

Editor-in-Chief evaluates manuscripts for their scientific content without regard to ethnic origin, gender, citizenship, religious belief or political philosophy of the authors and ensures a fair double-blind peer review of the selected manuscripts.

The selected manuscripts are sent to at least two national/international referees for evaluation and publication decision is given by Editor-in-Chief upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

Editor-in-Chief does not allow any conflicts of interest between the authors, editors and reviewers and is responsible for final decision for publication of the manuscripts in the Journal.

Reviewers' judgments must be objective. Reviewers' comments on the following aspects are expected while conducting the review.

- Does the manuscript contain new and significant information?
- Does the abstract clearly and accurately describe the content of the manuscript?
- Is the problem significant and concisely stated?
- Are the methods described comprehensively?
- Are the interpretations and conclusions justified by the results?
- Is adequate references made to other Works in the field?
- Is the language acceptable?

Reviewers must ensure that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential and must report to the editor if they are aware of copyright infringement and plagiarism on the author's side.

A reviewer who feels unqualified to review the topic of a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

The editor informs the reviewers that the manuscripts are confidential information and that this is a privileged interaction. The reviewers and editorial board cannot discuss the manuscripts with other persons. The anonymity of the referees is important.

AUTHOR GUIDELINES

Manuscript Organization and Submission

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Author(s) are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/en/pub/jchild> Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go 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 that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Author(s) are required to submit the following documents together with the manuscript and must ensure that the abstract and keywords are in line with the standards explained in below.

- **Copyright Agreement Form**
- **Author Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form**
- **Ethics Committee Approval**
- **Cover Letter to the Editor**
- **Title Page:** A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:
 - The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
 - Name(s), affiliations, academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
 - Grant information and detailed information on the other sources of support,
 - Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
 - Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Abstracts should be 250 words. Extended abstract of 650-800 words is required for articles in Turkish.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of 3 to a maximum of 6 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 (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) .

Manuscript Types

Original Articles: The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with 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 on 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.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections.

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

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a 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 the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. 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.

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 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 too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or 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 in 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 in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

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

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

Revisions

When submitting a revised version of a paper, the author(s) must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 20 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 canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 20-day period is over.

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

Reference Style and Examples

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor-treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study *KidneyInt*: 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

CHECKLIST

- **Cover letter to the editor**
 - The category of the manuscript
 - Confirming that “the paper is not under consideration for publication in another journal”.
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
 - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
 - Confirming that last control for fluent English was done.
 - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
 - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Agreement Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
- Acknowledgement of the study “in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
- Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.
- **Title page**
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors’ names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author’s email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCIDs of all authors.
 - Acknowledgement (if exists)
- **Main Manuscript Document**
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

