

## Özgün Araştırmalar / Original Articles

- **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Sağlık Bakım İlişkili Enfeksiyonlar: Son Altı Yılın Değerlendirilmesi**  
*Healthcare-Associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: Review of the Last Six Years*
- **Wolff-Parkinson-White Sendromu Tanısı Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri**  
*Clinical Features of Children with Wolff-Parkinson-White Syndrome*
- **Terapotik Hipotermide Nörogelişimsel Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi**  
*Neurodevelopmental Outcomes in Therapeutic Hypothermia: A Single Center Experience*
- **Effects of A Phenylketonuria Camp on Knowledge and Attitudes of Adolescents with Phenylketonuria**  
*Fenilketonüri Kampının Fenilketonürlü Adölesanların Bilgi ve Davranışları Üzerindeki Etkileri*
- **Evaluation of Factors Affecting Communication Functions in Children with Cerebral Palsy**  
*Serebral Palsili Çocuklarda İletişim Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörlerin değerlendirilmesi*
- **Retrospective Evaluation of Clinical and Molecular Characteristics of Patients with Fabry Disease Being Followed-Up in Our Clinic**  
*Kliniğimizde Takip Edilen Fabry Hastalarının Moleküler ve Klinik Özelliklerinin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi*
- **Çocuklarda Akut Apandisit; Ultrasonografinin Tanısal Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi**  
*Acute Appendicitis in Children; Assessment of Diagnostic Reliability of Ultrasonography*
- **Evaluation of Viral Acute Lower Respiratory Tract Infections Detected with Real-Time Polymerase Chain Reaction**  
*Real-Time Polymerase Chain Reaction ile Tespit Edilen Viral Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi*
- **Intrakardiyak Ekojenik Odak ve Fetal Kardiyak Anomali İlişkisi**  
*Relationship Between Intracardiac Echogenic Focus and Fetal Cardiac Anomaly*
- **Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**  
*Retrospective Evaluation of Type 1 Diabetes Mellitus Children and Adolescent Patients: A Single Center Experience*
- **A Sociodemographic Analysis of Mothers Who Abandoned their Newborn Babies: A Single-Center Study**  
*Yenidoğan Bebeklerini Hastanede Bırakan Annelerin Sosyodemografik Özellikleri Üzerine Bir Değerlendirme: Tek Merkezli Bir Çalışma*
- **Is the COVID-19 Pandemic Causing Delays in the Diagnosis of Appendicitis in Children?**  
*COVID-19 Pandemisi Çocuklarda Apandisit Tanısının Konulmasında Gecikmelere Neden Oluyor mu?*

## Olgu Sunumları / Case Reports

- **Levetirasetam Kullanan Epilepsili Bir Çocuk Hastada Hipertransaminaseminin Nadir Bir Nedeni: Salmonella Hepatiti**  
*A Rare Cause of Hypertransaminasemia in a Child with Epilepsy Taking Levetiracetam: Salmonella Hepatitis*
- **Nadir bir olgu: Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu**  
*A Rare Case: Trisomy 8 Mosaicism Syndrome*

## Derlemeler / Reviews

- **Çocuklarda Ağır Astım, Biyolojik Tedaviler ve COVID-19 Pandemisinde Güncel Yaklaşımlar**  
*Severe Asthma, Biological Treatments in Children and Current Approaches in the COVID-19 Pandemi*



Türkiye Çocuk Hast Derg  
Turkish J Pediatr Dis

ISSN 1307-4490  
E-ISSN 2148-3566



# Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

## Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 15 • Sayı/Number 2 • Mart/JMarch 2021

- **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Sağlık Bakım İlişkili Enfeksiyonlar: Son Altı Yılın Değerlendirilmesi**  
Meltem KARABAY, Gülsüm KAYA, Ertuğrul GÜÇLÜ, Aziz ÖĞÜTLÜ, Oğuz KARABAY, İbrahim CANER
- **Wolff-Parkinson-White Sendromu Tanısı Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri**  
Mühlke GÜLER, Saliha CENGİZ, Naci CEVİZ
- **Terapotik Hipotermide Nörogelişimsel Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi**  
Kıymet ÇELİK, Zeynep ÜSTÜNYURT, Ezgi YANGIN ERGON, Rüya ÇOLAK, Senem ALKAN ÖZDEMİR, Özgür OLUKMAN, Şebnem ÇALKAVUR
- **Effects of A Phenylketonuria Camp on Knowledge and Attitudes of Adolescents with Phenylketonuria**  
Berrak BILGINER GURBUZ, Arda Yamac KARABONCUK, H. Serap SIVRI
- **Evaluation of Factors Affecting Communication Functions in Children with Cerebral Palsy**  
Okan KUCUKAKKAS, Nesrin YILMAZ BAIRAMOV, Ozan Volkan YURDAKUL, Bugra INCE
- **Retrospective Evaluation of Clinical and Molecular Characteristics of Patients with Fabry Disease Being Followed-Up in Our Clinic**  
Cigdem Seher KASAPKARA, Asburce OLGAC, İsmail YILDIZ, Hacı Ahmet KASAPKARA, Mustafa KILIC
- **Çocuklarda Akut Apandisit; Ultrasonografinin Tanısal Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi**  
Hasan Özkan GEZER, Abdülkerim TEMİZ, Semire EZER, Emine İNCE, Şenay DEMİR, Bermal HASBAY
- **Evaluation of Viral Acute Lower Respiratory Tract Infections Detected with Real-Time Polymerase Chain Reaction**  
Emine POLAT, Husniye YUCEL
- **Intrakardiyak Ekojenik Odak ve Fetal Kardiyak Anomali İlişkisi**  
Denizhan BAĞRUL



# Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

## Turkish Journal of Pediatric Disease

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



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

# Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

## Turkish Journal of Pediatric Disease



<b>Ankara Şehir Hastanesi</b> <b>Çocuk Hastanesi Adına Sahibi</b> Ankara City Hospital Child Hospital	<b>Emrah ŞENEL</b> Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
<b>Yazı İşleri Müdürü/Manager</b>	<b>M. Akif AYDIN</b> Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
<b>Yönetim Yeri/Head Office</b>	Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye Tel: +90 (312) 552 60 00 Dahili: 401506
<b>Editör/Editor</b>	<b>Ersoy CİVELEK</b> Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
<b>Baskı/Place of Printing</b>	Üçüncü Kitap © bir Remres Araştırma Reklamcılık Danışmanlık Yazılım Tic. Ltd. Şti. markasıdır. Kavaklıdere Mah. Güfte Cad. No:12/4 Kızılay, Çankaya, Ankara, Türkiye Tel: +90 (312) 419 01 53
<b>Yayın Türü/Publication Type</b>	Yaygın süreli/Common periodical Yılda altı kez yayımlanır: Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım Published four issues per year: January, March, May, July, September, November
<b>Yayın Aralığı /Publication periodical</b>	2 Aylık / 2 Monthly
<b>Yayın Dili/Publication language</b>	Türkçe /İngilizce
<b>Dergimiz asitsiz kağıda basılmaktadır</b> This journal printed on acid-free paper	<b>Basım Tarihi/Printing Date:</b> 30.03.2021
<b>Kapak Resmi/Cover Picture</b>	Azra Betül TURHAN (10 yaş / years)



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



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

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

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

### ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

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

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

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

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



**AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE**

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

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

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

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

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

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

**Abonelik İşlemleri**

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

**Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu**

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

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

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

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

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

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

Journal is published on acid free paper.

**Subscription**

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

**Scientific and ethical responsibility**

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

## YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## YAZILARIN HAZIRLANMASI

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Kapak Sayfasının Hazırlanması:**

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

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

#### **Önemli Uyarı:** Kapak sayfası ayrı bir belge olarak yüklenmelidir.

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

#### **Anahtar kelimeler:**

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

#### **YAZI TÜRLERİ**

##### **Orijinal Araştırma Makalesi**

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

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

**Başlık:** En çok 20 kelime

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

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

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

**Kaynaklar:** En çok 40.

Orijinal makale İngilizce ise, İngilizce başlık, İngilizce yapılandırılmış özet (yapılandırılmış, İngilizce anahtar kelimeler). Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe yapılandırılmış özet ve İngilizce özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuç ve Tartışma olarak yapılandırılmıştır), Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

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

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

#### **Derleme:**

**Kelime sayısı:** En fazla 5000

**Özet:** En fazla 500 kelime

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

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

**Kaynaklar:** 80'e kadar

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

Derleme makaleleri şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe özet ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

#### **Olgu Sunumu:**

**Kelime Sayısı:** En fazla 2000 kelime

**Özet:** En fazla 200 kelime

**Anahtar Kelime:** En az üç en fazla altı kelime

**Tablo ve Şekil:** Toplamda en fazla beş ile sınırlandırılmıştır.

**Kaynaklar:** En fazla 15

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

Olgu sunumları şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe özet ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

#### **Editöre mektup:**

**Kelime sayısı:** En fazla 1500 kelime

**Şekil ve tablolar:** En fazla 3

**Kaynaklar:** En fazla 15

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

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

#### **Çalışma Metodları:**

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

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

#### **Tablolar**

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

#### **Şekiller ve şekil alt yazıları**

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

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

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

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

#### **KAYNAKLAR**

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

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

#### **Kaynak dergi ise;**

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

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

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

#### **Kaynak dergi eki ise;**

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

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

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

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

#### **Kaynak kitap ise;**

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

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

#### **Kaynak kitaptan bölüm ise;**

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

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

#### **Kaynak toplantıda sunulan bildiri ise;**

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

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

#### **Kaynak elektronik dergi ise;**

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

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

#### **Kaynak web sitesi ise:**

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

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

#### **Kaynak tez ise:**

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

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

#### Düzeltilme istenmesi aşaması:

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

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

#### Yazar Listesi/Sırası Değişimi

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

#### Yazının Geri Çekilmesi Talebi

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

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

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

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

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

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

#### Authors are required to submit the following:

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

#### Preparation of the Manuscript Title page:

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

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

**Important Notice:** The title page should be submitted separately.

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

#### MANUSCRIPT TYPES

##### Original Articles:

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

**Title:** maximum of 20 words

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

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

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

**References:** up to 40

Original articles should include; English title, English structured abstract (structured as, English key words. If the article is in Turkish, Turkish title and English title, Turkish structured summary and English summary (structured as Purpose, Material and Method, Conclusion

and Discussion), Turkish and English keywords are required.

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

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

#### **Review Articles:**

**Word count:** up to 5000

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

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

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

**References:** up to 80

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

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

#### **Case Reports:**

**Word count:** up to 2000

**Abstract:** up to 200

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

**Figures and tables:** total 5

**References:** up to 15

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

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

#### **Letters to the Editor:**

**Word count:** up to 1500

**Figures and tables:** total 3

**References:** up to 15

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

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

#### **Study Protocols:**

The Turkish Journal of Pediatric Disease welcomes study protocols to improve the transparency of research and inform the scholarly community about the trials that are being underway. Publication decision of study protocols will be by editorial decision. Study protocols for the pilot or feasibility studies are not generally taken into consideration.

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

#### **Tables**

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

#### **Figures and Figure Legends**

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

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

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

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

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

#### **REFERENCES**

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

with the following examples. Native references should be used as much as possible.

**If the reference is a journal;**

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

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

**If the reference is a journal supplement;**

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

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

**If the reference is a book;**

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

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

**If the reference is a book chapter;**

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

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

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

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

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

**If the reference is an online journal:**

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

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

**If the reference is a website:**

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

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

**If the reference is a thesis:**

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

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

**REVISIONS**

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

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

**CHANGE OF AUTHORSHIP AND WITHDRAWAL REQUEST**

**Change of Authorship**

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

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

**Withdrawal Policy**

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

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

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

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

## Özgün Araştırmalar / Original Articles

- 87 **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Sağlık Bakım İlişkili Enfeksiyonlar: Son Altı Yılın Değerlendirilmesi**  
Healthcare-Associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: Review of the Last Six Years  
Meltem KARABAY, Gülsüm KAYA, Ertuğrul GÜÇLÜ, Aziz ÖGÜTLÜ, Oğuz KARABAY, İbrahim CANER
- 93 **Wolff-Parkinson-White Sendromu Tanısı Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri**  
Clinical Features of Children with Wolff-Parkinson-White Syndrome  
Mühlke GÜLER, Saliha CENGİZ, Naci CEVİZ
- 99 **Terapötik Hipotermide Nörogelişimsel Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi**  
Neurodevelopmental Outcomes in Therapeutic Hypothermia: A Single Center Experience  
Kıymet ÇELİK, Zeynep ÜSTÜNYURT, Ezgi YANGIN ERGON, Rüya ÇOLAK, Senem ALKAN ÖZDEMİR, Özgür OLUKMAN, Şebnem ÇALKAVUR
- 104 **Effects of A Phenylketonuria Camp on Knowledge and Attitudes of Adolescents with Phenylketonuria**  
Fenilketonüri Kampının Fenilketonürlü Adölesanların Bilgi ve Davranışları Üzerindeki Etkileri  
Berrak BILGINER GURBUZ, Arda Yamac KARABONCUK, H. Serap SIVRI
- 110 **Evaluation of Factors Affecting Communication Functions in Children with Cerebral Palsy**  
Serebral Palsili Çocuklarda İletişim Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörlerin değerlendirilmesi  
Okan KUCUKAKKAS, Nesrin YILMAZ BAIRAMOV, Ozan Volkan YURDAKUL, Bugra INCE
- 117 **Retrospective Evaluation of Clinical and Molecular Characteristics of Patients with Fabry Disease Being Followed-Up in Our Clinic**  
Kliniğimizde Takip Edilen Fabry Hastalarının Moleküler ve Klinik Özelliklerinin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi  
Cigdem Seher KASAPKARA, Asburce OLGAC, İsmail YILDIZ, Hacı Ahmet KASAPKARA, Mustafa KILIC
- 123 **Çocuklarda Akut Apandisit; Ultrasonografinin Tanısal Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi**  
Acute Appendicitis in Children; Assessment of Diagnostic Reliability of Ultrasonography  
Hasan Özkan GEZER, Abdülkerim TEMİZ, Semire EZER, Emine İNCE, Şenay DEMİR, Bermal HASBAY

- 129 **Evaluation of Viral Acute Lower Respiratory Tract Infections Detected with Real-Time Polymerase Chain Reaction**  
Real-Time Polymerase Chain Reaction ile Tespit Edilen Viral Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi  
Emine POLAT, Husniye YUCEL
- 137 **Intrakardiyak Ekojenik Odak ve Fetal Kardiyak Anomali İlişkisi**  
Relationship between Intracardiac Echogenic Focus and Fetal Cardiac Anomaly  
Denizhan BAĞRUL
- 142 **Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**  
Retrospective Evaluation of Type 1 Diabetes Mellitus Children and Adolescent Patients: A Single Center Experience  
Özlem ARMAN BİLİR, Eda MENGEN, Pınar KOCAAY, Sadi Mehmet VİDİNLİSAN
- 150 **A Sociodemographic Analysis of Mothers Who Abandoned Their Newborn Babies: A Single-Center Study**  
Yenidoğan Bebeklerini Hastanede Bırakan Annelerin Sosyodemografik Özellikleri Üzerine Bir Değerlendirme: Tek Merkezli Bir Çalışma  
Hüsniye YUCEL, Nihal DEMİREL, Ahmet Yağmur BAS, Dilek ULUBAS ISIK, Ferit KULALI, Leyla MOLLAMAHMUTOGLU, Aysu DUYAN CAMURDAN
- 155 **Is the COVID-19 Pandemic Causing Delays in the Diagnosis of Appendicitis in Children?**  
COVID-19 Pandemisi Çocuklarda Apendisit Tanısının Konulmasında Gecikmelere Neden Oluyor mu?  
Sabri DEMİR, Can İhsan OZTORUN, Atike Gulsah KIRIS, Ahmet ERTURK, Elif Emel ERTEN, Dogus GUNNEY, Metin Kaan ALTINOK, Abdurrahman Urve UZUN, Fahri AKKAYA, Yavuz YILMAZ, Mujdem Nur AZILI, Fatih AKBIYIK, Emrah SENEL

Olgu Sunumları

Case Reports

162

**Levetirasetam Kullanan Epilepsili Bir Çocuk Hastada Hipertransaminaseminin Nadir Bir Nedeni: Salmonella Hepatiti**

A Rare Cause of Hypertransaminasemia in a Child with Epilepsy Taking Levetiracetam: Salmonella Hepatitis

Mina MISIRLIGİL, Melike ARSLAN, Necati BALAMTEKİN

165

**Nadir bir olgu: Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu**

A Rare Case: Trisomy 8 Mosaicism Syndrome

Aslıhan SANRI

Derlemeler

Reviews

168

**Çocuklarda Ağır Astım, Biyolojik Tedaviler ve COVID-19 Pandemisinde Güncel Yaklaşımlar**

Severe Asthma, Biological Treatments in Children and Current Approaches in the COVID-19 Pandemic

Ayşegül ERTUĞRUL, İlknur BOSTANCI

# Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Sağlık Bakım İlişkili Enfeksiyonlar: Son Altı Yılın Değerlendirilmesi

## Healthcare-Associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: Review of the Last Six Years

Meltem KARABAY<sup>1</sup>, Gülsüm KAYA<sup>2</sup>, Ertuğrul GÜÇLÜ<sup>3</sup>, Aziz ÖĞÜTLÜ<sup>3</sup>, Oğuz KARABAY<sup>3</sup>, İbrahim CANER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sakarya, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Sağlık bakım ilişkili enfeksiyon (SBİE)'lerin yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'lerinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada altı yıllık zaman diliminde YYBÜ'deki SBİE'ler ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma YYBÜ'de 1 Ocak 2013-31 Aralık 2018 tarihleri arasında yapıldı. YYBÜ'de gelişen SBİE'ler retrospektif olarak değerlendirildi. YYBÜ günlük aktif sürveyansla takip edildi. SBİE tanısı Center for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre konuldu. YYBÜ'de yatan hasta sayısı, hasta günü, tespit edilen SBİE, invaziv araç kullanım oranı ve tespit edilen patojenler değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada 2196 hasta, 33652 hasta günü, 4157 ventilatör günü, 3343 umbilikal kateter günü, 5210 santral venöz kateter günü ve 92 üriner kateter günü değerlendirildi. SBİE hızı %4.78 (105/2196) ve insidans dansitesi %3.12 (105/33652)'di. SBİE dağılımları değerlendirildiğinde; SBİE'nin 101 (%96.1)'i kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), ikisi (%1.90) pnömoni, biri (%0.95) merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve biri (%0.95) yumuşak doku enfeksiyonuydu. SBİE sıklığı 2500 gr dan büyük bebeklerde daha az (%1.02) iken, 751-1000 gr arası bebeklerde daha fazla (%23.95)'di (p<0.001). Etken dağılımına göre; %59.0 (62/105)'u gram negatif bakteri (GNB), %41.0 (43/105)'i gram pozitif bakteri (GPB) kaynaklıydı. En sık izole edilen GNB'ler; *Klebsiella spp.* (%34.2), *Enterobacter spp.* (%12.3) ve en sık izole edilen GPB'ler; *Stafilokoklardı* (%37.0). İnvaziv araç ilişkili enfeksiyon hızları değerlendirildiğinde; santral venöz kateter ilişkili KDE hızı %0.95, umbilikal kateter ilişkili KDE hızı %2.09'du.

**Sonuç:** SBİE'ler içinde en sık görüleni KDE'di. İnvaziv girişimler ve düşük doğum ağırlığı enfeksiyon riskini artıran faktörler olarak saptandı. SBİE gelişme sıklığı bebek doğum ağırlığı ile ters orantılıydı. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha hassas enfeksiyon kontrol önlemlerinin gerektiği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Kan dolaşımı enfeksiyonları, Sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlar, Yenidoğan yoğun bakım ünitesi



KARABAY M : 0000-0001-7105-7176  
KAYA G : 0000-0003-2517-5512  
GÜÇLÜ E : 0000-0003-2860-2831  
ÖĞÜTLÜ A : 0000-0003-3840-4038  
KARABAY O : 0000-0003-1514-1685  
CANER İ : 0000-0002-6756-122X

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için etik 02/11/2017 tarih ve 71522473/050.01.04/208 sayılı numarası ile alındı.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **KARABAY M:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik matzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **KAYA G:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik matzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **GÜÇLÜ E:** Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, **ÖĞÜTLÜ A:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, **KARABAY O:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **CANER İ:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak,

**Atıf yazım şekli / How to cite :** Karabay M, Kaya G, Güçlü E, Öğütlü A, Karabay O, Caner İ. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Sağlık Bakım İlişkili Enfeksiyonlar: Son Altı Yılın Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:87-92.

**Ek bilgi / Additional information:** Bu çalışma 29 Kasım-3 Aralık 2017 tarihleri arasında gerçekleşen 10. Uluslararası Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongre-sinde poster bildirisi olarak sunulmuştur (PS-074).

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Meltem KARABAY**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye  
E-posta: meltemkarabay@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 27.07.2019

Kabul tarihi / Accepted : 14.01.2020

Elektronik yayın tarihi : 12.03.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.597635

## ABSTRACT

**Objective:** Healthcare related infections (HCRI) are important causes of morbidity and mortality in neonatal intensive care units (NICUs). The aim of this study was to evaluate HCRI and related factors in the ICU over a six-year period.

**Material and Methods:** The study was conducted in the NICU between 1 January 2013 and 31 December 2018. NICU-derived HCRI was evaluated retrospectively. The NICU was followed by daily active surveillance. HCRI was diagnosed according to the Center for Disease Control (CDC) criteria. The number of inpatients, patient days, HCRI, invasive device use and pathogens were evaluated.

**Results:** A total of 2196 patients, 33652 patient days, 4157 ventilator days, 3343 umbilical catheter days, 5210 central venous catheter days, and 92 urinary catheter days were observed. The HCRI rate was 4.78% (105/2196) and the incidence density was 3.12‰ (105/33652). When evaluated according to HCRI, 101 (96.1%) bloodstream infections (BSI), two (1,90%) pneumonia, one (0.95%) central nervous system infection and one (0.95%) soft tissue infection were detected. The incidence of HCRI was less (1.02%) in infants older than 2500 grams, whereas it was higher in infants between 751-1000 grams (23.95%) ( $p < 0.001$ ). According to the distribution of bacteria, 59.0% (62/105) of them were from gram-negative bacteria (GNB) and 41.0% (43/105) of them were from gram-positive bacteria (GPB). Commonly isolated GNBs were *Klebsiella spp.* (34.2%) and *Enterobacter spp.* (12.3%) whereas the most frequently isolated GPBs were Staphylococci (37.0%). When invasive devices-related infection rates were evaluated; The central venous catheter-related BSI rate was 0.95‰, and the umbilical catheter-related BSI rate was 2.09‰.

**Conclusion:** The most common HCRI was BSI in our hospital. Invasive procedures and low birth weight were the factors that increased the risk of infection. The incidence of HCRI was inversely related to birth weight. It was thought that more sensitive infection control measures were needed in low birth weight infants.

**Key Words:** Bloodstream infections , Healthcare-associated infections, Neonatal intensive care unit

## GİRİŞ

Günümüzde tanı ve tedavideki gelişmeler, yapılan gerekli müdahaleler sonucu yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'lerinde yatan bebeklerin yaşama olasılığını eskiye oranla daha da artırmıştır(1). YYBÜ gibi kritik alanlarda izlenen preterm yenidoğanlarda enfeksiyon olasılığı yüksektir (2). Çünkü bu bebeklerde immün sistem yeterince gelişmemiştir. Ayrıca invaziv girişimlerin sık uygulanmasında sağlık bakım ilişkili enfeksiyon (SBİE)'lerin sıklığını yükseltir (3,4). SBİE'ler bu bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup hastanede kalış süresini ve maliyetleri arttırır (3,5,6).

Enfeksiyon kontrolüne yönelik alınan tüm önlemlere rağmen, araştırmalarda YYBÜ'lerinde SBİE oranları %8-74 arasında bildirilmektedir (2). YYBÜ'lerinde en sık görülen enfeksiyonlar; kan dolaşım enfeksiyonları (KDE), pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır (7). SBİE için risk faktörleri içinde; prematürite, düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon uygulanması, santral venöz kateter kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı ve uzun süre hastanede yatma sayılabilir (8). SBİE'nin insidansı üniteden üniteye farklılıklar göstermektedir. Beslenme ve ilaç uygulamaları nedeniyle yerleştirilen santral venöz kateterler ve özellikle periferik yerleştirilen merkezi kateterler, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar YYBÜ'lerinde en sık görülen enfeksiyonlardandır (9,13,16).

YYBÜ etkeni bakteriler daha dirençli olabilmektedir. YYBÜ'lerinde SBİE etkeni olarak Gram negatif bakterilerden (GNB) *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*, Gram pozitif bakterilerden (GPB) Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve *Staphylococcus aureus* dikkati çekmektedir (10,11).

Bu çalışmada 2013-2018 yılları arasında hastanemizin YYBÜ'de gelişen SBİE'lerin değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu araştırma YYBÜ'de 01 Ocak 2013 - 31 Aralık 2018 tarihleri arasındaki altı yıllık verilerden oluşturuldu. Araştırmanın etik onamı 02/11/2017 tarih ve 71522473/050.01.04/208 sayı numarası ile alındı.

Araştırmanın yapıldığı hastane üçüncü basamak bir hastane olup, YYBÜ altısı ikinci düzey, 13'ü üçüncü düzey olmak üzere toplam 19 kuvöze sahiptir. YYBÜ aktif sürveyans yöntemiyle enfeksiyon kontrol komitesi tarafından takip edilmekte ve veriler düzenli olarak kaydedilmektedir. Araştırma süresi içinde YYBÜ'de takip edilen tüm yenidoğanlar çalışmaya alındı. Ancak bir günden daha kısa süre takip edilen bebekler ve/veya kolonize yenidoğanlar çalışmadan dışlandı.

Enfeksiyon sürveyans tanısı için Center for Diseases Control and Prevention (CDC) ve Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı'nın kriterleri baz alınarak SBİE tanısı konuldu (11, 12). KNS gibi cilt flora bakterileri ürettiğinde, bebeğin kliniği değerlendirildi ve enfeksiyon bulgusu olmayan ve/veya akut faz reaktanları artmayan bebeklerdeki kan kültürü üremeleri enfeksiyon olarak değerlendirilmedi (13). Ayrıca kan kültürü iki set halinde alındı ve kültürlerden sadece birinde üreme olması ve/veya bebekte uygun klinik olmaması kontaminasyon olarak yorumlandı.

Veriler, SPSS 21 programında analiz edildi. SBİE hızının hesaplanmasında, takip edilen dönemde "gelişen SBİE sayısı/ yatan hasta sayısı X 100" formülü kullanıldı. İnvaziv araç ilişkili enfeksiyon hızı hesaplanmasında; takip edilen dönemde



“gelişen invaziv ilgili araç ilişkili enfeksiyon sayısı/ilgili araç günü X 1000” formülü kullanıldı.

## BULGULAR

Bu çalışmada 2196 hasta, 33652 hasta günü izlendi. Hastaların 4157 ventilatör günü, 3343 umbilikal kateter günü, 5210 santral venöz kateter günü ve 92 üriner kateter günü saptandı. Tüm araştırma yılları için ortalama SBİE hızı %4.78 (105/2196) ve insidans dansitesi %3.12 (105/33652)'di (Tablo I, Şekil 1). SBİE hızı >2500 gr olan yenidoğanlarda düşük (%1.02) iken 751-1000 gr arası yenidoğanlarda yüksek (%23.95) saptandı ( $p < 0.001$ ). Kiloya göre SBİE değerlendirildiğinde  $\leq 750$  gr bebeklerin oranı (%8.47) >2500 gr bebeklerinkine göre (%1.02) anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Tablo II).

SBİE dağılımları değerlendirildiğinde; SBİE'nin 101(%96.1)'i KDE, ikisi (%1.90) pnömoni, biri (%0.95) merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve biri (%0.95) yumuşak doku enfeksiyonuydu (Tablo II).

Olgularda üretilen etkenler değerlendirildiğinde; bakterilerin %59.0 (62/105)'u GNB ve %41.0 (43/105)'i GPB'di (Şekil 2). En sık izole edilen GNB'ler; *Klebsiella spp.* (%34.2) ve *Enterobacter spp.* (%12.3) iken en sık GPB'ler ise koagülaz negatif stafilokoklar (%26.6) ve *S. aureus* (%10.4)'dü (Tablo IV).

İnvaziv araç ilişkili enfeksiyon hızları değerlendirildiğinde; santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon hızı %0.95 iken umbilikal kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon hızı %2.09'du. Olgularımızda ventilatör ilişkili pnömoni ile kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu saptanmadı.

**Tablo I:** Yıllara göre sağlık bakım ilişkili enfeksiyon hızı ve insidans dansitesi.

Yıllar	Yatan Hasta	Hasta Günü	Enfeksiyon (n)	SBİE Hızı %	İnsidans Dansitesi ‰
2013	394	5.142	20	5.08	3.89
2014	334	5.862	6	1.79	1.02
2015	375	5.372	15	4.00	2.79
2016	377	5.661	21	5.57	3.70
2017	332	5.854	22	6.62	3.75
2018	384	5.761	21	5.46	3.64

SBİE: Sağlık bakım ilişkili enfeksiyon

**Tablo II:** 2013-2018 Yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerin doğum ağırlıklarına göre sağlık bakım enfeksiyonu gelişme durumları.

Ağırlık	Sağlık Bakım İlişkili Enfeksiyon		Toplam n (%)**
	Gelişen n (%)*	Gelişmeyen n (%)*	
$\leq 750$ gr	10 (8.47)	108 (91.53)	118 (5.37)
751 – 1000 gr	23 (23.96)	73 (76.04)	96 (4.37)
1001 – 1500 gr	36 (13.48)	231 (86.52)	267 (12.16)
1501 – 2500 gr	26 (3.52)	713 (96.48)	739 (33.65)
> 2500 gr	10 (1.02)	966 (98.98)	976 (44.45)
<b>Toplam</b>	105 (4.78)	2091 (95.22)	2196 (100.0)

\* Satır yüzdesi, \*\* Sütun yüzdesi, Ki kare değeri= 158.332 ( $p$  değeri < 0.001), Cramer V katsayısı= 0.269 ( $p$  değeri < 0.001)

**Tablo III:** Sağlık bakım ilişkili enfeksiyonların enfeksiyonlara göre dağılımı.

Enfeksiyonlar	Yatan Hasta	Hasta Günü	Enfeksiyon (n)	SBİE Hızı %	İnsidans Dansitesi ‰
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	2196	33652	101	4.59	3.00
Pnömoni	2196	33652	2	0.09	0.05
MSS Enfeksiyonu	2196	33652	1	0.04	0.02
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	2196	33652	1	0.04	0.02
Üriner Sistem Enfeksiyonu	2196	33652	0	0	0

SBİE: Sağlık bakım ilişkili enfeksiyon, MSS: Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu

**Tablo IV:** Sağlık bakım ilişkili enfeksiyon etkenleri ve oluşturduğu klinik tablolar.

Mikroorganizmalar	Etken %	n	Kültür Örneği	Klinik Tablo
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28.57	30	Kan, DTA	Bakteriyemi, Pnömoni
<i>Koagülaz negatif stafilokok</i>	26.66	28	Kan	Bakteriyemi
<i>Staphylococcus aureus</i>	10.47	11	Kan, Yara	Bakteriyemi, YDE
<i>Enterobacter cloacae</i>	9.52	10	Kan	Bakteriyemi
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5.71	6	Kan	Bakteriyemi
<i>Serratia marcescens</i>	5.71	6	Kan	Bakteriyemi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.80	4	Kan	Bakteriyemi
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2.85	3	Kan	Bakteriyemi
<i>Escherichia coli</i>	2.85	3	Kan, BOS	Bakteriyemi, Menenjit
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.85	3	Kan	Bakteriyemi
<i>Streptococcus spp.</i>	0.95	1	Kan	Bakteriyemi

**DTA:** Derin trakeal aspirat kültürü, **YDE:** Yumuşak doku enfeksiyonu, **BOS:** Beyin omurilik sıvısı

## TARTIŞMA

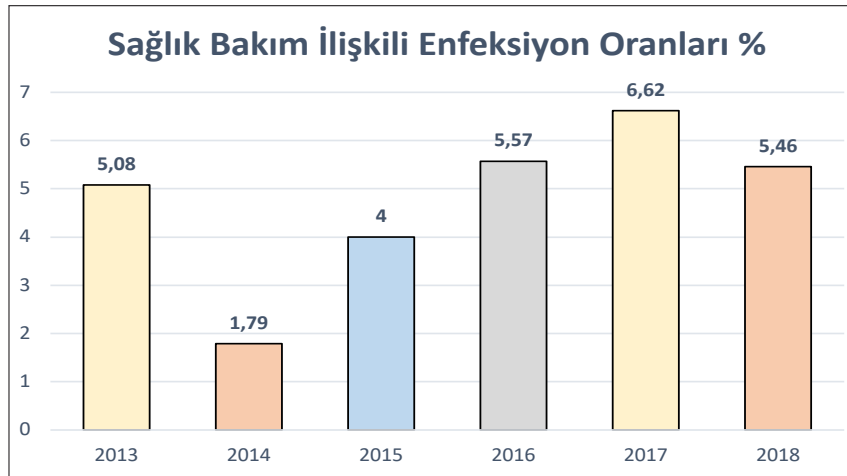
Bu araştırmada YYBÜ'de son altı yılda; 2014 yılında en düşük, 2017 yılında ise en yüksek oranda SBİE tespit edildi. Çalışma dönemi boyunca ortalama SBİE hızı %4.78 (105/2196) ve insidans dansitesi %3.12 (105/33652) olarak saptandı. Enfeksiyon oranları ile insidans dansitesi koreleydi. Altı yıllık dönemde en sık saptanan bakteri *Klebsiella pneumoniae* ve en fazla tespit edilen SBİE ise KDE'di.

YYBÜ'de görülen SBİE hızları %5-66 arasında bildirilmektedir. Prematüre bebek sayısındaki artışa paralel olarak YYBÜ'de izlenen hasta sayısı da artmakta ve düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşatılmaya çalışılmaktadır. Hastaların uzun süre yatırılması, invaziv girişimler, düşük doğum ağırlığı, total parenteral beslenme ve doğumsal anomaliler enfeksiyon riskini artırmaktadır (20). Yenidoğanlarda immün sisteminin gelişmemiş olması da SBİE gelişebilmesini kolaylaştırır (15). Bu araştırmada SBİE gelişme hızı, doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak bulundu. SBİE en fazla 1000 gr ve altındaki bebeklerde, en az 2500 gr üstü bebeklerde görülmüştür. Bu nedenle doğum ağırlığı düşük yenidoğanlarda enfeksiyon kontrol önlemleri daha

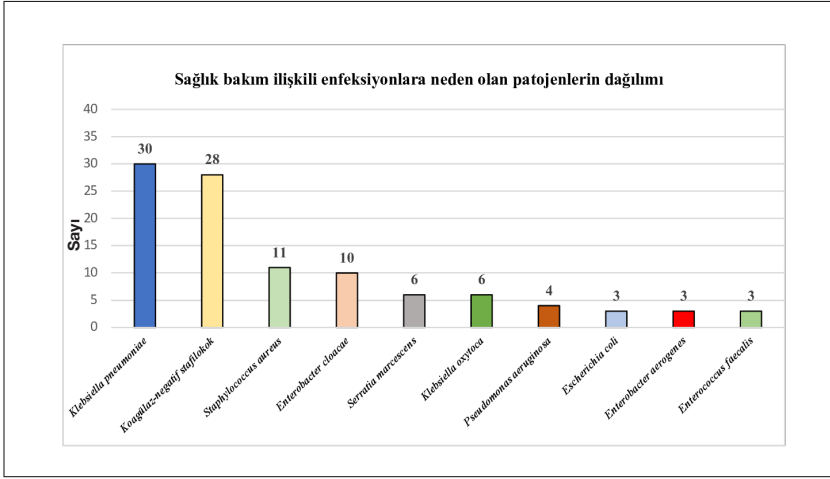
özenli bir şekilde uygulanmalıdır. Bir araştırmada düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sepsis sıklığı %43 iken; 2500 gr üstü yenidoğanlarda %0.7 olarak bildirilmiştir (22). Çalışmamızda da düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sık SBİE saptanması, literatürle uyumludur.

YYBÜ'de enfeksiyon kontrolünü sağlamak için ciddi önlemler gerekir. Ancak tüm çaba ve önlemlere rağmen yine de enfeksiyon gözlenebilmektedir. Yenidoğanların beslenmesi ve tedavi amaçlı santral venöz girişimlere bağlı KDE sıklığı (9,14,17,21). Bu araştırmada KDE en sık görülen enfeksiyondü. Başka merkezlerde yapılan araştırmalarda benzer sonuçlar söz konusudur (15,16). Fas'ta yapılan bir çalışmada incelenen 702 yenidoğanın 91'inde nozokomiyal enfeksiyon (%13) gelişmiş ve insidans yoğunluğu 1000 hasta günü başına 21.2 olarak saptanmış ve enfeksiyonlar içinde de en fazla %89 ile KDE gözlenmiştir (20).

Çalışmamızda yenidoğan pnömonisinin az görülmesi, hastalarda mekanik ventilatör kullanımının düşük olmasına bağlı olabileceği gibi CDC tarafından getirilen yeni tanı kriterlerine göre; ventilasyon cihazı ile ilgili tanımlamalardan da



**Şekil 1:** Yıllara göre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık bakım ilişkili enfeksiyon oranları.



**Şekil 2:** Sağlık bakım ilişkili enfeksiyona neden olan patojenlerin dağılımı.

kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bronkoskopik örnekleme ya da derin trakeal aspirat gibi solunum örneklerinin kan kültürlerine göre daha az alınıyor olması da bu sonuçlarda etkili olabilir. Yine ünitemizde uzun süreden beri pnömoni önleme demetlerinin kullanılıyor olması da düşük pnömoni oranına katkı sağladığını düşünüyoruz.

Yıllara göre enfeksiyon yoğunluğuna bakıldığında; en yoğun yatışın yaşandığı (dansite %3.75) 2017 yılında en fazla enfeksiyon tespit edilirken (%62) en düşük yoğunluğun yaşandığı 2014'te en az enfeksiyon saptandı. Ancak 2014 yılında oluşan salgın nedeniyle üniteye hasta alımı enfeksiyon kontrol komitesi kararıyla kısıtlandı. Bu nedenle 2014 yılında yoğunluk en azdı. Üniteye hasta alımının durdurulması üniteye çalışan tüm sağlık personelinde aşırı duyarlılık oluşturdu. Bu nedenle el hijyeninden ünite hijyenine kadar tüm enfeksiyon kontrol tedbirlerine titizlikle uyumun artması bu dönemdeki enfeksiyon hızlarındaki düşmede etkili olduğunu düşünüyoruz.

YYBÜ'de, son 10 yılda SBİE'lerine neden olan patojenler Şekil 2'de sunulmuştur. Çalışma döneminde YYBÜ'de en sık SBİE etkeni GNB (%59.0) ve en fazla SBİE etkeni olan patojen ise *K.pneumoniae*'di (%34.2). Bir başka çalışmada SBİE enfeksiyon etkeni olarak izole edilen patojen mikroorganizmaların en fazla GNB (%79.8) olduğunu ve en fazla izole edilen GNB'nin *K.pneumoniae* (n:22 %29.3) olduğunu bildirildi (18). Yine başka bir çalışmada, en fazla SBİE etkenlerinin GNB (%54.4) ve en fazla etkenin de *K.pneumoniae* (%19.6) olduğunu tespit ettiler (19). Maoulainine ve ark.(20), SBİE'nin %79.6'sının ESBL üreten GNB olduğunu ve en fazla SBİE neden olan patojenin *K.pneumoniae* (%39.7) olduğunu bildirdiler. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Sonuç olarak yıllar içinde YYBÜ en sık gözlediğimiz enfeksiyonlar KDE, en sık saptadığımız etken de *K. pneumoniae*'di. YYBÜ'de KDE sıklığını azaltacak enfeksiyon kontrol tedbirleri titizlikle uygulanmalı, personel eğitimleri ve enfeksiyon sıklığı düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar S, Shankar B, Arya S, Deb M, Chellani H. Healthcare associated infections in neonatal intensive care unit and its correlation with environmental surveillance. *Journal of Infection and Public Health* 2018;11:275-9.
2. Chen YC, Lin CF, Rehn YJF, Chen JC, Chen PC, Chen CH, et al. Reduced nosocomial infection rate in a neonatal intensive care unit during a 4-year surveillance period. *J Chin Med Assoc* 2017;80:e427-31.
3. Mohammed D, El Seifi SO. Bacterial nosocomial infections in neonatal intensive care unit, Zagazig University Hospital Egypt. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 2014;62:72-79.
4. Bowen JR, Callander I, Richards R, Lindrea KB. Decreasing infection in neonatal intensive care units through quality improvement. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F51-F57.
5. Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, Folic MM, Igrutinovic Z, Jankovic SM. Healthcare Acquired infections in neonatal intensive care units: Risk factors and etiology. *Am J Infect Control* 2015;43:86-8.
6. Sultan AM, Seliem WA. Identifying Risk Factors for Healthcare-Associated Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2018;18:e75-e80.
7. Parlak E, Kahveci H, Alay HK. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastane Enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2014;1:1-8.
8. Sadeghi-Moghaddam S, Arjmandnia M, Shokrollahi M, Aghaali M. Does training improve compliance with hand hygiene and decrease infections in the neonatal intensive care unit? A prospective study. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8:221-5.
9. Huang YC. Device-associated Healthcare-associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Neonatol* 2013;54:e293-4.
10. Garcia H, Torres-Gutierrez J, Peregrino-Bejarano L, Cruz-Castaneda MA. Risk factors for nosocomial infection in a level III. *Gac Med Mex* 2015;151:660-8.
11. Dramowski A, Madide A, Bekker A. Neonatal nosocomial bloodstream infections at a referral hospital in a middle-income country: burden, pathogens, antimicrobial resistance and mortality. *Paediatr Int Child Health* 2015;35:265-72.
12. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/15719,ulusal-saglik-hizmeti-ilişkili-enf-sürveyans-rehberipdf.pdf?0>, ET: 06.07.2019, 20:06

13. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018; 25;53 (Suppl 1):S88-S100.
14. Mobley RE, Bizzarro MJ. Central line-associated bloodstream infections in the NICU: Successes and controversies in the quest for zero. *Seminars in Perinatology* 2017;41:166-74.
15. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
16. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.
17. Pogorzelska-Maziarz M, The Use and Effectiveness of Bundles for Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections in Neonates: A Review of the Literature. *J Perinat Neonatal Nurs* 2016;30:148-59.
18. Balaban I, Tanır G, Timur OM, Oz FN, Teke TA, Bayhan GI, et al. Nosocomial Infections in the General Pediatric Wards of a Hospital in Turkey, *Jpn. J Infect Dis* 2012; 65:318-21.
19. Mai JY, Dong L, Lin ZL, Chen SQ. Investigation and analysis of nosocomial infection in neonates. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011;49:915-20.
20. Maoulainine FM, Elidrissi NS, Chkil G, Abba F, Soraa N, Chabaa L, et al. Epidemiology of nosocomial bacterial infection in a neonatal intensive care unit in Morocco. *Arch Pediatr* 2014;21:938-43.
21. Tseng YC, Chiu YC, Wang JH, Lin HC, Lin HC, Su BH, et al. Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002;35:168-72.
22. Dowe LC, Smith PB, Benjamin DK Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1:7-12.

# Wolff-Parkinson-White Sendromu Tanısı Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri

## Clinical Features of Children with Wolff-Parkinson-White Syndrome

Mühlke GÜLER<sup>1</sup>, Saliha CENGİZ<sup>2</sup>, Naci CEVİZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Wolff-Parkinson-White paterni ventriküler preeksitasyonun en sık görülen şeklidir. Bu çalışmanın amacı Wolff-Parkinson-White paterni veya sendromu tanısı almış çocuk hastaların klinik özelliklerinin araştırılması ve izlem sonuçlarının incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada kliniğimizde ekokardiyografi kayıtları için kullanılan program kayıtları ve Holter arşivi incelenerek Ocak 2000-Aralık 2017 tarihleri arasında Wolff-Parkinson-White Sendromu tanısı alan 73 çocuk hasta saptanmış, hasta grubuna alınan olguların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve olguların demografik ve klinik özellikleri ve izlem sonuçları çıkarılmıştır.

**Bulgular:** Belirlenen süreçte toplam 73 hasta Wolff-Parkinson-White Sendromu tanısı almış olup, dokuz hasta tanıda yenidoğandı. Hastaların 15'i (%20) Wolff-Parkinson-White Sendromu tanısı almadan önce en az bir kere kliniğimize başvurmuş ancak tanı almamış hastalardı. Wolff-Parkinson-White Sendromu tanı tarihinde 28 hastada yapısal kardiyak bozukluk saptandı. 23 hasta tamamen asemptomatikti. Dokuz hasta nonspesifik semptomlar nedeniyle değerlendirilirken yakalanmıştı, kalan 41 hasta semptomatik hastalardı. Semptomatik hastaların 18'inde kaydedilmiş supraventriküler taşikardi atağı mevcuttu. 23 hastaya risk değerlendirmesi amacıyla transözefageal elektrofizyolojik çalışma yapıldı. Ortalama 45.1±43 aylık izlem sürecinde 28 hastaya kateter ablasyon uygulanması sağlandı.

**Sonuç:** Wolff-Parkinson-White Sendromu tanılı çocuklar supraventriküler taşikardi sırasında başvurabilmeleri birlikte çoğunlukla semptomatik hastalarda incelemeler sırasında saptanmakta, az bir kısmı da asemptomatik bireylerde tesadüfen yakalanmaktadır. Risk değerlendirmesinde transözefageal elektrofizyolojik çalışma önerilebilir bir yöntemdir. Gerekli hastalarda ablasyon kesin tedavi sağlamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Supraventriküler Taşikardi, Wolff-Parkinson-White Sendromu

### ABSTRACT

**Objective:** Wolff-Parkinson-White pattern is the most common form of ventricular preexcitation. The aim of this study was to investigate the clinical features of pediatric patients with Wolff-Parkinson-White pattern or syndrome and to investigate the results of the follow up.

**Material and Methods:** The echocardiography database and Holter archive were sorted and a total of 73 children were found to be diagnosed as having Wolff-Parkinson-White Syndrome between January 2000 and December 2017. The medical recordings of these patients were evaluated retrospectively. The demographic and clinical features and follow-up results were recorded.

**Results:** A total of 73 patients were diagnosed with Wolff-Parkinson White Syndrome in the determined period. Nine patients were newborns. 15 patients (20%) were admitted to our clinic at least once before diagnosis of Wolff-

GÜLER M : 0000-0002-7513-2193  
CENGİZ S : 0000-0003-4557-2769  
CEVİZ N : 0000-0002-2911-6483

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.10.2016 tarih ve 6-05 karar numarası ile onay almıştır.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** GÜLER M: Çalışmanın verilerinin oluşturulması, toplanması ve yazıya aktarılmasında önemli katkısı olmuştur. CENGİZ S: Çalışmanın planlanmasında, verilerin toplanması ve yazıya aktarılmasında katkısı olmuştur. CEVİZ N: Çalışmanın ana fikrinin oluşturulmasında, planlanmasında, yazıya aktarılmasında katkısı olmuştur.

**Atf yazım şekli / How to cite:** Güler M, Cengiz S, Ceviz S. Wolff-Parkinson-White Sendromu Tanısı Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:93-98.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mühlke GÜLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye  
E-posta: muhkeguler@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 26.10.2020

Kabul tarihi / Accepted : 26.03.2020

Elektronik yayın tarihi : 28.09.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.638639

Parkinson-White syndrome but were missed. 17 patients had congenital heart disease, 23 patients were completely asymptomatic, 9 patients were diagnosed due to nonspecific symptoms, and the remaining 41 patients were symptomatic patients. 18 of the symptomatic patients referred to our clinic with the recorded supraventricular tachycardia. In 23 patients, transesophageal electrophysiological study was performed for risk assessment. 28 patients underwent catheter ablation during the mean follow-up period of  $45.1 \pm 43$  months.

**Conclusion:** Although children with Wolff-Parkinson-White Syndrome can be admitted during supraventricular tachycardia, they are mostly diagnosed in symptomatic patients and few are caught incidentally in asymptomatic patients transesophageal electrophysiological study is an effective method in risk assessment. When needed, ablation provides definitive treatment.

**Key Words:** Children, Supraventricular tachycardia, Wolff-Parkinson-White Syndrome

## GİRİŞ

Wolff-Parkinson-White (WPW) bir kardiyak preeksitasyon sendromudur (1). Hastalığın korkulan tezahürü supraventriküler taşikardi (SVT) ve seyrek görülen ani kardiyak arresttir (2). Buna karşın hastaların bir kısmı tamamen asemptomatik (WPW paterni) olup değişik nedenlerle yapılan taramalar sırasında yakalanabildikleri gibi, silik aritmi ilişkili semptomlarla da başvurabilirler (1,2).

Wolff-Parkinson-White sendromu (WPWs) olan semptomatik hastalar, daha fazla risk taşımaktadırlar ve bu hastalarda aksesuar yolun ablasyonu önerilmektedir. Asemptomatik hastalar da tahmini yılda %0.1 oranında ani ölüm ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu asemptomatik hastalardan ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli olanların saptanması ve ablasyon adaylarının belirlenmesi için risk değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir (3). Ülkemizde bu çocuk hastaların klinik özellikleri ve izlem sonuçlarını bildiren çalışma sayısı sınırlıdır (1,4-6). Bu çalışmada kliniğimizde izlenmiş olan WPW'lu çocuk hastalarımızın klinik özellikleri ve izlem sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya başlama tarihinden önce tanı almış olan hastalar kliniğimizde ekokardiyografi kayıtları için kullanılan program kayıtları ve Holter arşivi incelenerek saptandı. Çalışma başlangıcından sonra tanı alan hastalar tanı aldıklarında çalışmaya dâhil edildi.

Son hasta alındıktan sonra hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve olguların demografik ve klinik özellikleri ve izlem sonuçları çıkarılmıştır.

Tanı konulan hastalar elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve gerek görüldüğünde 24 saatlik EKG izlemi (Holter izlemi) ve transözefageal elektrofizyolojik çalışma (TÖEFÇ) ile değerlendirildi.

Yüzey EKG normal olsa bile Holter analizinde WPW paterni gözlenmesi veya yüzey EKG'de WPW paterni görülmesine rağmen Holter analizinde paternin aralıklı olarak kaybolması intermittant WPW olarak tanımlandı.

Asemptomatik hastalara ve tipik olmayan semptomları olan hastalara yaşının uygun olması halinde TÖEFÇ (Fiab

Programmable Cardiac Stimulator 8817, FIAB SpA, Vicchio, Italy) yapıldı. Giderek artan atriyal pacing sırasında aksesuar yolun antegrat refrakter periyodu ölçüldü. Burst uyarı ve tekli ve ikili ekstra atımlar ile SVT uyarılmaya çalışıldı. Bazal şartlarda SVT uyarılmaması halinde izoproterenol infüzyonu yapılırken aksesuar yol antegrat refrakter periyot ölçülüp, SVT uyarılmaya çalışıldı. Bu çalışmada, uyarılabilir SVT olması ve/veya giderek artan pacing sırasında aksesuar yol antegrat refrakter periyot  $<250$  ms olması (atriyal fibrilasyon uyarılırsa en kısa preeksitasyon RR $<250$  ms) yüksek risk kriteri olarak kabul edildi (2).

Semptomatik olan hastalar (SVT kaydedilmiş olup bu sırada çarpıntı, baş dönmesi, göz kararması, presenkop, senkop vb semptomları olan hastalar, yüzey EKG'de WPW paterni saptanmış olup SVT yönünden tipik semptomları olan) ve asemptomatik olsalar bile TÖEFÇ yüksek risk grubunda olduğu düşünülen hastalar ablasyon yönünden değerlendirilmek üzere sevk edildiler. Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.10.2016 tarih ve 6-05 karar numarası ile onay almıştır.

## BULGULAR

İzlemi yapılan toplam 73 çocuk hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların ilk tanıda yaş ortalamaları  $94.8 \pm 69.55$  ay (aralık 1 gün-18 yaş)'tı. Tanıda hastaların 35'i (%47.9) sekiz yaşından daha küçüktü. Dokuz (%12.3) hasta ise yenidoğan döneminde başvurmuş. Hastaların 33'ü kız hasta (%45.2) ve 40'ı erkek (%54.8) hastaydı. Kız/erkek oranı 0.825:1'di. Hastaların 23'ünde (%31.5) WPW paterni intermittant karakterdeydi.

Hastaların 41'i (%56.1) WPWs'lu hastalarda görülebilecek semptomlara sahipti. Bu hastaların 9'u (%21.9) kliniğimize SVT atağı sırasında başvurmuş olan hastalardı. Dokuzu (%21.9) dış merkezlerde SVT atağı sırasında görülmüş ve EKG kaydı alınmıştı. Kalan 23 hasta ise (%56.1) SVT ile ilişkilendirilebilecek değişik semptomlar ile kliniğimize başvurdu. 23 hasta (%31.5) tamamen asemptomatik olup EKG bulguları tesadüfen yakalanmıştı. Dokuz hasta (%12.3) ise WPWs açısından nonspesifik semptomlar (semptomları var olan kardiyak bozuklukla ilişkilendirilen=6 (%66.6), nonspesifik göğüs ağrısı=3 (%33.4) nedeniyle değerlendirilirken yakalanmıştı. Hastaların WPWs tanı tarihindeki hastaneye başvuru yakınmaları Tablo II'de verilmiştir.

**Tablo I:** Hastaların Demografik Özellikleri.

	Ortalama±SD	Aralık
<b>Tanıda yaş (ay)</b>	94.8±69.55	1 gün-18 yaş
<b>Tanıda yaş &lt;8 yıl</b>	35*	47.9 <sup>†</sup>
<b>Yenidoğan döneminde tanı</b>	9*	12.3 <sup>†</sup>
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	33*	45.2 <sup>†</sup>
Erkek	40*	54.8 <sup>†</sup>
<b>İntermittant Wolff-Parkinson-White</b>	23*	31.5 <sup>†</sup>

\*:n, †: %

**Tablo II:** Hastaların Wolff-Parkinson-White sendromu Tanı Tarihindeki Yakınmaları.

	n	%
<b>Semptomatik hastalar</b>		
Çarpıntı*	19	26.0
Çarpıntı±diğer*	9	12.3
Bayılma	4	5.5
Ciddi hasta yenidoğan*	4	5.5
Morarma	2	2.7
Huzursuzluk*	1	1.4
Hafif semptomatik yenidoğan*	2	2.7
<b>Aseptomatik veya nonspesifik semptomları olan hastalar</b>		
İzlem Amaçlı Değerlendirme	11	15.1
Sistemik Hastalıkta Kardiyak Etkilenme	5	6.8
Aseptomatik	4	5.5
Göğüs Ağrısı	3	4.1
Üfürüm	3	4.1
ARF izlemi + Göğüs Ağrısı	1	1.4
Diğer Sistem Patolojisi	1	1.4
İlaç Alımı Öncesi Kontrol	1	1.4
Aseptomatik Yenidoğan	3	4.1
<b>Toplam</b>	73	100

\*: SVT atağı sırasında görülmüş olan hastalar bu semptom gruplarındaydı.

**Tablo III:** Hastalarda Saptanan Yapısal Kardiyak Bozukluklar.

	n	%
<b>Konjenital Kalp Hastalıkları</b>	17	23.2
<b>Ebstein Anomalisi (±Triküspit Yetersizliği)</b>	5	6.8
<b>Atriyal Septal Defekt</b>	5	6.8
<b>Ventriküler Septal Defekt (±ASD)</b>	2	2.7
<b>Fallot Tetralojisi</b>	2	2.7
<b>Mital Valv Prolapsusu+Mitral Yetersizliği</b>	1	1.3
<b>Aort Koarktasyonu</b>	1	1.3
<b>Patent Duktus Arteriozus+ASD</b>	1	1.3
<b>Kardiyomiyopati</b>	6	8.2
Dilate KMP (Sol ventriküler nonkompaksiyon)	3	4.1
Taşikardiye İkincil KMP	3	4.1
<b>Diğer</b>	5	6.8
<b>Romatizmal Kalp Hastalığı</b>	3	4.1
<b>Rabdomiyom</b>	2	2.7
<b>Toplam</b>	28	38.4

ASD; atriyal septal defekt, KMP; kardiyomiyopati

Tanı tarihinde 28 (%38.4) hastada yapısal kardiyak bozukluk saptandı. Bunların 17'sinde (%60.7) konjenital kalp hastalığı (KKH), 6'sında (%21.4) kardiyomiyopati mevcuttu (Tablo II). Üç hasta (%4.1) KKH nedeniyle ameliyat edilmiş olup, bunlardan ikisinde WPWs operasyon öncesi tanı almıştı.

Hastaların yedisinde (%17) başvuruda kalp yetersizliği bulguları mevcuttu. Bunların beşinde (%71.4) kalp yetersizliği taşikardi ile ilişkili olup, ikisinde (%28.6) sol ventriküler nonkompaksiyona ikincildi.

Taşikardi atağı kaydedilmiş olan toplam 18 hastanın birinde (%5.5) atriyal fibrilasyon mevcut idi ve aksesuar yol taşikardiye bystander olarak katılıyordu. Bir (%5.5) hastada taşikardi antidromik ve 16 (%89) hastada ortodromik atriyoventriküler re-entran taşikardi (AVRT) şeklindeydi.

29 hastaya taşikardi profilaksisi için antiaritmik ilaç başlama gereği duyuldu; sotalol=13 (%44.8), propranolol=8 (%27.5), metoprolol=5 (%17.2), oral amiodaron=1 (%3.5), atenolol=1 (%3.5), sotalol+propranolol=1 (%3.5).

Toplam 73 hastanın 11'i (%15) tanıdan sonra hiç izleme gelmemiş olup kalan 62 (%85) hastada tanı sonrası en son izlem tarihine kadar geçen ortalama süre 46±44.1 aydı. İki hasta tanıdan hemen sonra, altı hasta daha sonra yaşlarının büyümesi nedeniyle (toplam 8 hasta) erişkin kardiyoloji kliniğine devredildi.

İzlem sürecinde risk değerlendirmesi amacıyla 23 (%31.5) hastaya kliniğimizde transözefageal elektrofizyolojik çalışma yapıldı. 20 (%86.9) olgu yüksek riskli olarak kabul edilirken, 3 (%13.1) olgu düşük risk grubunda kabul edilmiştir.

İzlem sürecinde 35 hastaya kateter ablasyon önerilmiş olmakla birlikte 27 hastaya kateter ablasyon uygulanması sağlandı. Bir hastada intrakardiyak elektrofizyolojik çalışmada (EPS) aksesuar yol gösterilemediğinden ablasyon yapılamazken kalan yedi hasta izleme gelmediğinden ablasyon hakkında bilgi mevcut değildi. Bir hastada ablasyon ilk uygulamada başarısız olunca ikinci uygulama yapıldı ve başarı sağlandı. Kalan 26 hastanın tümünde ilk uygulamada başarı sağlandı. Toplam başarı %100'dü. Kateter ablasyon sonrası ortalama 23±27 ay içerisinde 27 hastanın beşinde ortanca 3.8 ayda nöks gelişti. Bunların üçü yeniden değerlendirildiğinde aksesuar yol özelliklerinin düşük risk taşıdığı düşünüldü ve klinik izleme alındı. Bu hastalar izleyen süreçte asemptomatik kaldılar. Bir

hastada ikinci ablasyon ve ablasyon sonrası tekrar nüks oldu. Bu hastada üçüncü ablasyondan sonra nüks görülmedi ve hasta asemptomatik kaldı. Bir hasta ise değerlendirilmek için gönderildi ancak izleme gelmedi.

## TARTIŞMA

Wolff-Parkinson-White Sendromu, atriumlardan ventriküllere yayılan elektriksel iletinin normal atriyoventriküler ileti yolu yanında anormal bir aksesuar yol (Kent yolu) ile iletiildiği elektrokardiyografik bir sendromdur (1,2,7). Hastane hastaları üzerindeki elektrokardiyogram serilerinin incelenmesi sonucu bildirilen istatistiklere göre, WPWs 1000'de 0.16 ile 2.4 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (8).

Semptomatik WPW sendromlu hastalar kliniğe genellikle disritmi ile ilişkili semptomlar (çarpıntı, göğüs ağrısı, senkop/presenkop, supraventriküler taşikardi atağı ve nadiren kardiyak arrest ve ani ölüm) ile başvurabilmektedir (1). Olguların %50'sinde en sık görülen semptomun çarpıntı olduğu bildirilmiştir. Senkop öyküsü bu hastalarda ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm gelişimi açısından bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (9). Çocuk ve erişkinleri içeren bir grupta ani ölüm sıklığı hasta yılı başına 0.0015 olarak bildirilmiştir (10).

Çalışmamızda tanı tarihinde hastaların 41'i (%56.2) semptomatik hastalardı. Senkop sıklığı düşüktü (%5.5) ve ani ölüm izlemde gözlenmedi.

Wolff-Parkinson-White sendromu çoğu olguda asemptomatik seyretmekte ve olgular değişik nedenlerle yapılan taramalar sırasında çekilen EKG değerlendirmeleri sonucunda tesadüfen saptanmaktadır. Bununla birlikte Özer ve ark. (11), yaptıkları iki çalışmada asemptomatik hasta sıklıklarını sırasıyla %17.7 ve %11.9 olarak bildirmişlerdir. Ekici ve ark. (1) elektrokardiografik olarak WPW paterni saptanmış olan 21 pediyatrik vakayı klinik olarak değerlendirmiş, asemptomatik vaka sıklığını %61.9 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise olguların %31.5'i tamamen asemptomatik olup kardiyak veya nonkardiyak başka sebeplerle değerlendirilirken yakalanmış hastalardı.

İntermittant WPWs'lu hastalar dışlandığında; hastalarımızın yedisi WPWs tanısı almadan önce değişik nedenlerle çocuk kardiyoloji veya diğer çocuk kliniklerine başvurmuş ancak tanı alamamış hastalardı. Verilerimiz özellikle çocuk kardiyoloji kliniklerine başvuran hastalarda EKG örneğinin mutlaka alınması ve bunların dikkatle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Wolff-Parkinson-White sendromu sıklıkla normal kalpte bulunmakla birlikte bir kısım konjenital kalp hastalıkları ve kardiyomyopatilerle birliktelik gösterebilir. WPWs'na en sık eşlik eden konjenital kalp defekti %5-20 oranında görülen, triküspit kapağın anormal gelişimi sonucu septal kapakçığın apekse yer değiştirmesi ile karakterize olan Ebstein anomalisidir. WPWs

daha nadir olarak da ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, Fallot tetralojisi, aort stenozu ve triküspit atrezisi ile birlikte de görülebilir (12, 13). Ayrıca endokardiyal fibroelastozis ve sol ventriküler nonkompaksiyon gibi kardiyomyopati olan vakalarda WPWs sıklığı daha yüksektir. Tam olarak sıklığı bilinmemekle birlikte, hastalığın ilk tanımlandığı zamanlardan itibaren birliktelikleri iyi bilinmektedir (14-18). Vlad ve ark. (17) bir çalışmada endokardiyal fibroelastozisli 23 olgudan birinde (%4.3) WPWs gösterilmiştir. Bununla birlikte Salerno ve ark. (16), bir çalışmada ise sol ventriküler nonkompaksiyonlu olgularda %88 ila %100 arasında değişen sıklıklarda WPWs saptandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda WPWs tanı tarihinde 73 hastanın 28'inde (%38.3) yapısal kardiyak bozukluk mevcut olup bunların beşi (%17.9) Ebstein anomalisiydi. Ebstein anomalisi sıklığı tüm WPW tanısı alan hastalar arasında %6.8'di. Üç hastada (%4.1) sol ventriküler nonkompaksiyon saptanmıştı (Tablo II). Wolff-Parkinson-White sendromunun yapısal kalp anomalileriyle birlikte olabileceği akıld tutularak, WPWs tanısı alan hastaların, fizik inceleme ve EKG bulguları eşlik eden bir yapısal kalp anomalisini düşündürmese de non-invaziv bir test olan ekokardiyografik değerlendirmelerinin rutin olarak yapılması gereklidir.

Supraventriküler taşikardiler sırasında yüksek kalp hızı sol ventrikül fonksiyonlarını bozabilir (19). Taşikardiye ikinci kardiyomyopati (TİKMP) olarak isimlendirilen bu klinik durum taşikardinin kontrol alınması ile kısa sürede düzelmeye gösterir (20). Çalışmamızda tanıda hastaların altısında dilate kardiyomyopati saptanmış olup bunların üçünde dilate kardiyomyopati sol ventriküler nonkompaksiyona ve kalan üçünde ise taşikardiye ikincil kardiyomyopatiye bağlıydı. SVT kontrol altına alındıktan sonra TİKMP saptanan hastalarda sol ventrikül fonksiyonları spontan olarak düzeldi.

Wolff-Parkinson-White sendromlu kişilerde görülen taşikardi en sık AVRT şeklindedir. Sarubbi ve ark. (21), elektrofizyolojik çalışma ile değerlendirdikleri 62 WPWs tanılı çocuk hastadan EPS sırasında SVT indüklenenlerde (en sık, %80.5) ortodromik AVRT, %11.1 oranında antidromik AVRT, %25 oranında atriyal fibrilasyon raporlamışlardır. Çalışmamızda SVT'ye neden olan elektrofizyolojik mekanizmaların sıklıkları (ortodromik AVRT=%89, antidromik AVRT=%5.5, atriyal fibrilasyon=%5.5) literatür ile benzerdi.

WPW sendromlu hastalarda tedavi SVT ataklarının tedavisi, SVT tekrarların önlenmesi ve gerekli olan hastalarda ablasyon tedavisi şeklinde uygulanır. Supraventriküler taşikardi atağı sırasında görülen hastada hemodinamik durum stabil ise ilk tedavi seçenekleri vagal manevraların uygulanması, cevap alınmaz ise intravenöz adenozin uygulanması şeklindedir (22). Hemodinamisi stabil olmayan hastada ise kardiyoversiyon tedavide ilk seçenektir. Çalışmamızda dokuz hasta SVT atağı ile geldi. Bu hastalardan yedisinde taşikardi ilk uygulamalarla (vagal manevra, adenozin, kardiyoversiyon) durdurulmuş iki hastada atak intravenöz amiodaron uygulaması ile durdurulmuştur.



Hastanın yaşı ve vücut kitlesi düşük olduğunda ablasyon ancak hayatı tehdit eden ve kontrol altına alınamayan SVT'lerde uygulanmaktadır (23). Dolayısı ile SVT durdurulduktan sonra yaşı büyük hastalar için ablasyon planlanırken küçük çocuklarda farmakolojik tedavi (antiaritmik ajanlar) uygulanabilmektedir. Yaşı ve vücut ağırlığı uygun büyük semptomatik hastalarda kateter ablasyon önerilmektedir (2,10,24). Asemptomatik vakalarda kateter ablasyon önerilen yaşlar zaman içerisinde değiştirilmiştir (2,10,24). Kliniğimizde de güncel kılavuzlar takip edilerek uygun yaşlarda ablasyon önerileri yapılmıştır.

Çalışmamızda 29 hastaya taşikardi profilaksisi için antiaritmik ilaç tedavisi başlama gereği duyuldu. Bu hastalardan 14'üne klas III antiaritmik ajan (sotalol=13, oral amiodaron=1) başlandı. Bir hastaya ise sotalol ve beta bloker kombine tedavisi verildi. Diğer 14 hastaya beta blokerler (propranolol, metoprolol) ile uzun dönem tedavi verildi. Birincil olarak atriyoventriküler nodda iletimi bloke eden ajanlar olan digoksin ve kalsiyum kanal blokerleri eskiden beri WPW paterni olan hastalarda kullanılmamaktadır. Benzer etkiye sahip beta blokerlerin de artık kullanılması önerilmemektedir (10). Çalışmamızda beta bloker almış olan hastalar erken dönem hastalardır ve kliniğimizde WPWs tanısı alan hastalarda kronik profilaksi için klas III antiaritmikleri tercih ediyoruz.

Elektrofizyolojik çalışma yüksek riskli hastaların belirlenmesinde en etkin yoldur. Standart yöntem transvenöz elektrofizyolojik çalışmadır. Buna rağmen invaziv oluşu, maliyeti ve olası komplikasyonlar gibi nedenler dolayısıyla kullanımı kısıtlıdır (24). İnvaziv elektrofizyolojik çalışma sonucunda aksesuar yolun efektif refraktör periyodu  $\leq 250$  msn, atriyal fibrilasyon sırasında en kısa preeksite RR intervalı  $\leq 250$  msn veya supraventriküler taşikardi indüklenebilirliği söz konusuysa aksesuar yol iletimi yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (2).

Kliniğimizde WPWs olan hastalarda risk sınıflaması için TÖEFÇ kullanılmaktadır (11). Çalışmamızda bu amaçla kliniğimizde TÖEFÇ yapılan 23 hastanın 20'sinde yüksek risk kriterleri (AYERP  $< 250$  ms=11, AYERP  $> 250$  ms+uyarılabılır SVT=4, AYERP  $< 250$  ms+uyarılabılır SVT=5) saptanmış ve hastalara ablasyon önerilmiştir. Çalışma sonuçlarımız TÖEFÇ'nın WPWs tanılı hastalarda risk sınıflandırmasında kullanılabilir olduğuna işaret etmektedir. Bir kısım uygun yaştaki hastalar tipik semptomlarının olması, saptanmış SVT ataklarının olması veya aile isteği ile direkt ablasyon yapılan merkezlere sevk edilmişlerdir.

Çalışmamızda ablasyon uygulanan hastaların tümünde başarı sağlandı ve nüks oranı düşüktü. Bu durum ülkemizde çocuk vakalarda kateter ablasyon alanında son yıllarda sağlanan gelişmenin açık sonucuydu.

Sonuç olarak; çocuklarda önemli bir ön uyarılma sendromu olan WPWs, tüm yaş gruplarında görülebilen, ciddi semptomlarla seyredemediği gibi asemptomatik kalabilen, gelişen SVT atakları antiaritmiklerle kontrol altına alınabilen, kateter ablasyon yöntemi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilen bir hastalıktır.

TÖEFÇ asemptomatik hastaların yüksek risk kriterleri yönünden değerlendirilmesinde önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Ekici F, Çetin İL, Karadeniz LB. Wolff-Parkinson-White Elektrokardiyografik Paterni Saptanan Çocuklarda Klinik Değerlendirme ve Semptomatik Olguların Sunumu. *Turkish J Pediatr Dis* 2011;5:220-30.
2. Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC, Davis AM, Drago F, Janousek J, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern. *Heart Rhythm* 2012;9:1006-24.
3. Toni L, Blaufox AD. Transesophageal Evaluation of Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome. *PACE* 2012; 35:519-23.
4. Yıldırım I, Özer S, Karagöz T, Şahin M, Özkutlu S, Alehan D et al. Wolff-Parkinson-White sendromlu çocuk hastaların klinik ve elektrofizyolojik çalışma ile değerlendirilmesi. *Anatol J Cardiol* 2015;15:485-90.
5. Güven H, Levent E, Özyürek AR, Büyükinan M, Aydoğdu, Parlar A. Çocuklarda 2 yıllık holter monitörizasyon deneyimi. *Ege J Med* 2002;41:15-20.
6. Işıl Yıldırım, Sema Özer, Tefik Karagöz, Murat Şahin, Süheyla Özkutlu, Dursun Alehan, Alpaz Çeliker. Clinical and electrophysiological evaluation of pediatric Wolff-Parkinson-White patients. *Anatol J Cardiol* 2015;15:485-90.
7. Özkaya O, Tunaoğlu S, Koç E, ve ark. Yenidoğan Döneminde Bir Wolff-Parkinson-White Sendromu Olgusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1997;6:77-80.
8. Smith RF. The Wolff-Parkinson-White syndrome as an aviation risk. *Circ J* 1964;29:672-9.
9. Paul T, Guccione P, Garson A. Relation of syncope in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome to rapid ventricular response during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;65:318-21.
10. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and nonpharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace* 2013;15:1337-82.
11. Özer S, Çeliker A, Karagöz T, Melek E. Transesophageal electrophysiologic study in children and young patients. *Turkish J Pediatr* 2007;49:45-51.
12. Bayar N, Canbay A, Ucar O, Aydoğdu S, Diker E. Association of Gerbode-type defect and Wolff-Parkinson-White syndrome with Ebstein's anomaly/Ebstein anomalisine eşlik eden Gerbode tip defekt ve Wolff-Parkinson-White Sendromu. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:88-91.
13. Ayabakan C, Güran Ö, Akalın F. Supraventriküler Taşikardi ile Başvuran Konjenital Olarak Düzeltilmiş Büyük Arter Transpozisyonu Olgusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17:138-42.
14. Nihei K, Shinomiya N, Kabayama H, Ikeda C, Hosono T, Aoki T, et al. Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome in isolated noncompaction of the ventricular myocardium (INVM). *Circ J* 2004;68:82-4.
15. Fichtel J, Legras A, Bernard A, Babuty D. Aborted Sudden Cardiac Death Revealing Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in a Patient with Wolff-Parkinson-White Syndrome. *PACE* 2007;30:444-7.

16. Salerno JC, Chun TU, Rutledge JC. Sinus Bradycardia, Wolff Parkinson White, and Left Ventricular Noncompaction. *Pediatr Cardiol* 2008;29:679-82.
17. Vlad P, Rowe RD, Keith JD. The electrocardiogram in primary endocardial fibroelastosis. *Br Heart J* 1955;17;189.
18. Çetin MS, Çetin EHÖ. Nonkompakt Kardiyomyopatide Klinik Triadın Önemli Halkası: Aritmiler. *MN Kardiyoloji* 2016;23:158-63.
19. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563-70.
20. Aykan HH, Karagöz T, Akın A, İrdem A, Özer S, Çeliker A. Results of radiofrequency ablation in children with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol* 2014;14:625-30.
21. Sarubbi B, D'Alto M, Vergara P, Calvanese R, Mercurio B, Russo MG, et al. Electrophysiological evaluation of asymptomatic ventricular pre-excitation in children and adolescents. *Int J Cardiol* 2005;98:207-14.
22. Atar İ, Özın B. Supraventriküler Taşikardi Tanısı ile Acil Servise Başvuran Hastaya Yaklaşım. *TAPE* 2006;4:163-7.
23. Kılıç A, Köse S, Amasyalı B, Yozgat Y, Kul M, Kurşaklıoğlu H ve ark. Kırkbeş Günlük Sütçocuđunda İlaçlara Dirençli Sürekli Supraventriküler Taşikardinin Radyofrekans Kateter Ablasyonla Tedavisi. *TAPE* 2006;4:242-7.
24. Philip Saul J, Kanter RJ, Abrams D, Asirvatham S, Bar-Cohen Y, Blafox AD, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2016;13:e252-89.

# Terapotik Hipotermide Nörogelişimsel Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi

## Neurodevelopmental Outcomes in Therapeutic Hypothermia: A Single Center Experience

Kıymet ÇELİK<sup>1</sup>, Zeynep ÜSTÜNYURT<sup>2</sup>, Ezgi YANGIN ERGON<sup>3</sup>, Rüya ÇOLAK<sup>5</sup>, Senem ALKAN ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Özgür OLUKMAN<sup>4</sup>, Şebnem ÇALKAVUR<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Manisa Şehir Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Manisa, Türkiye

<sup>4</sup> Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Manisa, Türkiye

<sup>5</sup> Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksi sonucunda gelişen akut ve ilerleyici bir ensefalopati tablosudur. Genellikle HİE tanılı hastaların %15'i kaybedilirken, yaklaşık %25'inde nörolojik bozukluk görülmektedir. Bu çalışmada HİE tanılı hastalarda total vücut soğutma tedavisinin 18-36. aylarındaki nörogelişimsel sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2013-2014 yıllarında, HİE tanısı ile yatırılarak total vücut soğutma uygulanan hastalar dahil edildi. Taburculuk sonrası izlemlerine devam edilen bu hastaların 18-36 ay arasında nörolojik muayeneleri ve "Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II" ile gelişimsel değerlendirmeleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 17 hastanın ortalama mental gelişim endeksi (MDI) skoru 90.2±16.3, ortalama psikomotor gelişim endeksi (PDI) skoru 93.8±17.3, MDI skoru %11.8 (n:2) olguda <70, PDI skoru %5.9 (n:1) olguda <70, sağırlık ve serebral palsi %5.9 (n:1) olguda saptanmış olup, körlük hiçbir hastada saptanmadı. Toplam nörogelişimsel sorun oranı ise %17.6 (n:3) olarak saptandı.

**Sonuç:** HİE'li yenidoğanlarda hipotermi uygulamasıyla beraber orta ve ağır HİE'li olgularda mortalitenin azaldığı ve 18. ayda nörogelişimsel sonuçları olumlu etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda da terapotik hipotermi sonrası erken dönem nörolojik ve gelişimsel sorun oranları literatür ile benzer bulunmuştur. Ancak bu hastalarda minör bozuklukların saptanması için izlemlerin devamı gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Hipoksik iskemik ensefalopati, Hipotermi, Yenidoğan

### ABSTRACT

**Objective:** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is an acute and progressive encephalopathy resulting from perinatal asphyxia. Approximately 15% infants with neonatal HIE die, whereas 25% exhibit subsequent neurological disabilities. In this study, it was intended to compare effects of total body cooling treatment administered for hypoxic-ischemic encephalopathy on neurological and developmental findings obtained at 18-36 months.



ÇELİK K  
ÜSTÜNYURT Z  
YANGIN ERGON E  
ÇOLAK R  
ALKAN ÖZDEMİR S  
OLUKMAN Ö  
ÇALKAVUR Ş

: 0000-0002-4522-6885  
: 0000-0001-8297-2097  
: 0000-0003-0836-7379  
: 0000-0002-8732-7932  
: 0000-0003-0474-7120  
: 0000-0003-4006-0465  
: 0000-0002-3820-2690

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu etik kurul onayı alındı (2016/89). Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **ÇELİK K:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **ÜSTÜNYURT Z:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **YANGIN ERGON E:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ÇOLAK R:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ALKAN ÖZDEMİR S:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **OLUKMAN Ö:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **ÇALKAVUR S:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

**Atf yazım şekli / How to cite:** Çelik K, Üstünyurt Z, Yangın Ergon E, Çolak R, Alkan Özdemir S, Olukman Ö ve ark. Terapotik Hipotermide Nörogelişimsel Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15: 99-103.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Kıymet ÇELİK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya, Türkiye  
E-posta: kıymetcelikmd@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 13.04.2020

Kabul tarihi / Accepted : 10.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 29.09.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.719789

**Material and Methods:** Patients who have been hospitalized between 2013 and 2014 in Neonatal Intensive Care Unit with a diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy and treated total body cooling were included. After discharge, neurological examinations of the patients were evaluated by developmental assessments with "Bayley Scales of Infant Development II" at 18-36 months.

**Results:** Mean MDI score of 17 patients was  $90.2 \pm 16.3$ , and mean PDI score was  $93.8 \pm 17.3$ . MDI scores were  $< 70$  in 11.8% ( $n = 2$ ) of all cases, and PDI scores were  $< 70$  in 5.9% ( $n=1$ ) of all cases. In 5.9% ( $n=1$ ) of all cases, deafness and cerebral palsy were detected. Developmental disorder were found in 17.6% ( $n=3$ ) of all cases.

**Conclusion:** The therapeutic hypothermia in newborns decreased mortality in moderate and severe HIE and improved neurodevelopmental outcomes at 18th month. In our study, early neurological and developmental problem rates after therapeutic hypothermia were found similar with the literature. However, long period follow-up is necessary to determine minor disorders in these patients.

**Key Words:** Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Hypothermia, Newborn

## GİRİŞ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksi sonucunda gelişen akut ve ilerleyici bir ensefalopati tablosudur. Gelişmiş ülkelerde gelişmiş ülkelerde her 1000 canlı doğumda 0.5-1 oranında görülür (1). Türkiye’de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun verilerine göre, sıklık binde 2,6, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde %1.2 olarak saptanmıştır (2). HİE ilişkili mortalite yenidoğan yoğun bakımındaki tüm gelişmelere karşın yüksektir, yaşayan yenidoğanların ise %25’inden fazlasında serebral palsi (CP), gelişimsel ve bilişsel alanda gecikme/gerilik görülmektedir (3). Hipoksik iskemik bir durum kaynaklı serebral hasarın derecesi temel olarak nöronal nekroz, enflamasyon ile endojen koruma (akut faz yanıtı, iyileşme ve nöronal onarım gibi) arasındaki dengeye bağlıdır. Günümüzde HİE’nin tedavisinde nöroprotektif etkisi nedeniyle yer edinmiş olan hipotermi tedavisi uygulanmaktadır. Terapötik hipotermi’nin nöroprotektif etkisi, enflamatuvar kaskadın inhibisyonu, reaktif oksijen ürünlerinin üretiminin azalması, düşük oksijen tüketimi ve karbon dioksit üretimi ile metabolik hızın azaltılması ve endojen nöroprotektif etki gibi mekanizmaların modülasyonunu içerir (4-7). Yapılan çalışmalarda hafif derecede 72 saat uygulanan hipotermi’nin orta ve ağır HİE’li olgularda mortaliteyi azalttığı, 18. ayda yapılan değerlendirmelerde nörolojik ve gelişimsel alanda olumlu sonuçları olduğu gösterilmiştir. Hipotermi etkilerinin 6-7 yaşta da devamı konusunda yapılan çalışmalarda ölüm ve  $IQ < 70$  oranının hipotermi uygulanan hastalarda daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (8-12). Hipotermi tedavisinin olumlu sonuçları nedeniyle hafif HİE’li olgulara bile uygulanması gündeme gelmiştir. Ancak hafif HİE’li olgularda hipotermi’nin önerilmesi için hala yeterli kanıt bulunmamaktadır (13,14).

Taburcu edilen HİE tanılı bebeklerin erken dönem takiplerinde Bayley II ve son zamanlarda özellikle Bayley III motor ve psikososyal gelişimsel değerlendirme indeksleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada hipoksik iskemik ensefalopati tablosunda total vücut soğutma tedavisinin erken dönemde nörolojik ve gelişimsel sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’ne, 2013-2014 yılları arasında, hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile yatırılarak total vücut soğutma uygulanan hastalar dahil edildi. Etik kurul onayı alındı (2016/89). HİE tanısı 5. dakika Apgar skorunun 5 ve altında olması, kord kan gazı veya ilk 1 saatte alınan kan gazında metabolik veya miks asidoz varlığı ( $pH < 7.0$ ,  $BE < -12$ ), neonatal ensefalopati varlığı ve multiorgan yetmezliğinin olması ile konuldu. HİE tanısı alan ve klinik olarak orta veya ağır ensefalopati olarak değerlendirilen hastalara total vücut soğutma başlandı. HİE evrelemesi için Sarnat&Sarnat değerlendirmesi kullanıldı. Tüm hastalara toplam 72 saat süreyle hafif hipotermi ( $33-34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) uygulandı. Soğutma işlemi Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare, UK) (ASTEK Medikal, Türkiye) cihazı ile uygulandı. Hastaların gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, hipotermi başlama zamanı (saat), ilk muayenelerindeki Sarnat&Sarnat evresi, hastane yatış süresi, konvansiyonel EEG sonucu, kraniyal ve difüzyon MR sonucu ile taburculuk fizik muayenesi dosyalardan retrospektif inceleme ile kaydedildi. Taburculuk sonrası izlemlerine devam edilen bu hastaların nörolojik muayeneleri ve "Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II" ile gelişimsel değerlendirmeleri yapıldı. Gelişimsel Pediatrist tarafından aile onamı alınarak, Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II testi değerlendirildi. Bayley II ölçeği ile Mental Gelişim Endeksi (MDI) ve Psikomotor Gelişim Endeksi (PDI) belirlendi. Serebral palsi; anormal kas tonusu, kalıcı ya da abartılı primitif refleksler ya da hareket alanında gecikme ile ilişkili pozitif Babinski ile karakterize ilerleyici olmayan motor fonksiyon bozukluğu olarak tanımlandı. Nörolojik ve gelişimsel bozukluk (neurodevelopmental impairment) (NDI) aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile tanımlandı 1- Orta-ağır serebral palsi (CP), 2- Bilateral işitme kaybı ve/veya körlük, ve 3- MDI veya PDI puanının  $< 70$  olması (15). İstatistiksel analiz SPSS for Windows, versiyon 22.0 ile yapıldı. Veriler, frekans, ortalama, ortanca ve standart sapmalar gibi temel istatistikler kullanılarak analiz edildi.

## BULGULAR

Çalışma döneminde total vücut soğutma uygulanan 21 hastadan ikisinin kaybedilmiş olması, 2 hastaya ulaşılamaması nedeniyle geriye kalan 17 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların %5.8 (1) Sarnat evre 1, % 82 (14) evre2, %12.2 (2) evre 3'dü. Evre 1 olarak değerlendirilen hasta izleminde konvülzyon geçirmesi üzerine hipotermi tedavisi uygulandı. Hastaların %76 (13)'sına

ilk 6 saat içinde hipotermi başlanırken, tamamına ilk 24 saate hipotermi başlandı. Hipotermi'nin erken sonlandırılmasına neden olacak herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tüm hastaların hipotermi tedavisi 72 saatlik süreyle uygulandı. Hastaların %47 (8)'de EEG'de bozukluk (konvülzyon ve/ya da serebral disfonksiyon), %41 (7)'inde Kraniyal/Difüzyon MR'da patoloji (iskemi/kanama) saptandı. Taburculuk fizik muayenesi patolojik olan hasta oranı %29 (5) olarak saptandı. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I:** Hastaların demografik ve klinik verileri

	Ortalama ± SD
<b>Doğum ağırlığı(gram)</b>	3279±525
<b>Doğum haftası</b>	39±1.6
<b>Erkek cinsiyet</b>	%59(10)
<b>Sezaryen doğum</b>	%11(2)
<b>Hastane yatış süresi*</b>	12 (6-54)
<b>cEEG bulgusu†</b>	%47 (8)
<b>Kraniyal MR bulgusu‡</b>	%41(7)
<b>Taburculukta patolojik nörolojik muayene</b>	%29(5)

\*Median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir, †Konvansiyonel elektroensefalografi, ‡Kraniyal Manyetik Rezonans görüntüleme

**Tablo II:** Hastaların nörogelişimsel sonuçları.

Değişkenler	Ortalama ± SD	En küçük	En büyük	%(n)
<b>Değerlendirme zamanı (ay)</b>	25.4± 5.8	18	34	-
<b>MDI*</b>	90.2 ± 16.3	49	110	-
<b>PDI†</b>	93.8±17.3	49	113	-
<b>MDI&lt;70</b>	-	-	-	%11.8 (2)
<b>PDI&lt;70</b>	-	-	-	%5.9 (1)
<b>Serebral palsy</b>	-	-	-	%5.9 (1)
<b>Sağırılık</b>	-	-	-	%5.9 (1)
<b>Körlük</b>	-	-	-	-
<b>Nörogelişimsel bozukluk</b>	-	-	-	%17.6 (3)

\*Mental Gelişim Endeksi, †Psikomotor Gelişim Endeksi

Hastaların ortalama değerlendirme zamanı 25.4±5.8 ay olarak saptandı. Değerlendirmeye alınan hastaların ortalama MDI skoru 90.2±16.3, ortalama PDI skoru 93.8±17.3, MDI skoru %11.8 (2) olguda <70, PDI skoru %5.9 (1) olguda <70, sağırılık ve serebral palsy %5.9 (1) olguda saptanmış olup, körlük hiçbir hastada saptanmamıştır. Nörogelişimsel bozukluk ise tüm hastalar değerlendirildiğinde %17.6 (3) oranında saptanmıştır. Hastane yatış süresi ile MDI ve PDI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Nörogelişimsel sonuçlar Tablo II'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada hipoksik iskemik ensefalopati tanılı hastalarda terapotik hipotermi sonrası erken dönem (18-36y) nörolojik

ve gelişimsel bozukluk oranı % 17.6 oranında saptanmıştır. Hastalardan MDI skoru <70 olanlar %11.8, PDI skoru <70 olanlar %5.9, serebral palsy oranı ise %5.9 saptanmıştır. Hipoksik iskemik ensefalopati, COOLCAP (cooling of head with a cap), NICHHD (The National Institute of Child Health and Human Development), neo. nEURO ve TOBY (total body hypothermia for neonatal encephalopathy trial) tüm vücut soğutma çalışmalarının erken dönem sonuçları yayınlanıncaya kadar yaklaşık %60 oranında mortalite ve nörogelişimsel bozukluk ile sonuçlanmaktaydı. Ancak bu çalışmaların sonuçlarına göre hipotermi ile mortalite, gelişimsel ve nörobilişsel bozukluk oranında azalma gözlenmiştir. Hipotermi uygulamasıyla beraber orta ve ağır HİE'li olgularda nörolojik problemler olmadan hayatta kalma oranının, hipotermi uygulanmayan gruba göre daha yüksek olduğu, serebral palsy ile orta ve ciddi engellilik oranının önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (8-12). Orta ve ağır

enselopatide hipotermi uygulanan hastalar ile kontrol grubunun kıyaslandığı TOBY çalışmasında, 18. ayda Bayley Scales Of Infant Development II değerlendirmesinde tedavi grubunda PDI skoru <70, MDI skoru <70 ve serebral palsy oranları sırasıyla %24, 24, 28, kontrol grubunda ise %35, 34, 41 oranında saptanmıştır. Çalışmanın devamında aynı hasta grubunun 6-7 yaş döneminde yapılan değerlendirmesinde mortalite açısından fark saptanmazken, hipotermi grubunda kontrol grubundan daha fazla çocuk nörolojik anormallik olmadan ve daha iyi motor fonksiyon skorları ile hayatta kalırken, CP ve orta veya şiddetli sakatlık oranları kontrol grubuna göre daha düşüktü (12). COOLCAP çalışmasında 18-22 ayda hipotermi uygulanan hastaların Bayley II değerlendirmesi yapılarak elde edilen veriler ile bu hastaların 7-8 yaş döneminde özbakım, bilişsel ve motor fonksiyonları değerlendiren WeeFIM testi ile elde edilen veriler ile uyumlu olduğu ve hipoterminin uzun dönem olumlu etkilerinin devam ettiği belirtilmiştir. (16,17).

Orta ve ağır HİE tanılı hastalarda hipoterminin faydası net olmakla beraber hafif HİE'li olgularda henüz terapötik hipotermi uygulanmasını önerecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (13,14). Ancak Funder M. ve ark'larının (18) yaptığı multisentrik prospektif kontrollü çalışmada hipotermi uygulanmayan hafif HİE'li hastaların bilişsel skorlarının sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu, ancak hipotermi uygulanan orta HİE'li hastalar ile de benzer olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın verileri hafif HİE hastalarına hipotermi uygulaması sorusunu akla getirmekle beraber, orta HİE'li hastalarda da hipoterminin olumlu etkisini göz önüne sermektedir.

Hipoterminin sekonder enerji eksikliğinden önce, latent fazda uygulanması durumunda daha etkili olacağı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (19). Ayrıca selektif baş soğutma tedavisinde hedef sıcaklığın  $34.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , total vücut soğutma tedavisinde  $33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$  olması ve tedavinin 72 saat sürdürülmesi önerilmektedir (20-24). Hipoterminin süresi ve derinliği ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı veriler olmakla beraber Shankaran S. ve ark'larının (25) yaptığı çalışmada daha uzun süreli (120 saat) ve derin hipotermi uygulanması ( $32^\circ\text{C}$ ) ile mortalitenin arttığı, ancak yaşayan hastalarda 18-22 ay nörolojik ve Bayley III ile yapılan değerlendirmede daha düşük engellilik oranına sahip olduğu da belirtilmiştir. Çalışmamızda ise hastalara 72 saat boyunca  $33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$  sıcaklık hedeflenerek tedavi verilmiştir.

Çalışmada hipotermi uygulaması ve etkinliği gösterildikten sonra, hipotermi uygulanmayan grubunun alınamaması ya da hipotermi uygulanmayan grubun aynı yaş aralığında olmaması nedeniyle kontrol grubu alınamamış olup, veriler literatür verileri kıyaslanmıştır. Ayrıca tek merkez olması ve hasta sayısının düşük olması da çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda da 18-36 ay döneminde gelişimsel gerilik oranı çalışmalar ile benzer şekilde saptanmıştır. Bu hastalarda erken dönem değerlendirmesinin normal olması

durumunda bile minör sorunların belirlenmesi açısından özellikle okul dönemine kadar izlemlerine devam edilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1:67-9.
2. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-9.
3. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:156-66.
4. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
5. Northington FJ, Graham EM, Martin LJ. Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic brain injury: how important is it and should it be inhibited? *Brain Res* 2005;50:244-57.
6. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci* 2014;8:40.
7. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:287-92.
8. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. China Study Group Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010;157:367-72.
9. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics* 2010;126:e771-8.
10. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:692-700.
11. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Eunice Kennedy Shriver NI Neonatal Research CHD Network Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92.
12. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
13. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:225-8.
14. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, et al. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol* 2018;38:80-5.
15. Bayley N. Bayley scales of infant development Manual. Psychological Corporation 1993:374.
16. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2008;152:55-8.

17. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71:205-9.
18. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr* 2019 ;174:48-55.
19. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014;41:161-75.
20. Akula VP, Joe P, Thusu K, Davis AS, Tamaris JS, Kim S, et al. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2015;166:856-61.
21. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:c363.
22. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
23. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S909-19.
24. Galinsky R, Dean JM, Lear CA, Davidson JO, Dhillon S, Wassink G, et al. In the Era of Therapeutic Hypothermia, How Well Do Studies of Perinatal Neuroprotection Control Temperature? *Dev Neurosci* 2017;39:7-22.
25. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:57-67.

# Effects of A Phenylketonuria Camp on Knowledge and Attitudes of Adolescents with Phenylketonuria

## Fenilketonüri Kampının Fenilketonüri Adölesanların Bilgi ve Davranışları Üzerindeki Etkileri

Berrak BILGINER GURBUZ<sup>1</sup>, Arda Yamac KARABONCUK<sup>2</sup>, H. Serap SIVRI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Metabolism, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Ferhunde Oktem Mental Health Center, Psychotherapist, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to determine the effect of a phenylketonuria camp on adolescents with phenylketonuria (PKU).

**Material and Methods:** A small cohort-type study was carried out with 67 participants between the ages of 12-16. Participants were selected from PKU patients who were attended a PKU camp, organized for patients with phenylketonuria, aiming socialization, disease-related information transfer, and providing pleasant time with various social activities. Besides the patients, specialists of pediatric metabolism, psychologist and dieticians attended the camp. The study questionnaire was applied by a face-to-face interview on the first and last days of the camp. The primary outcome Questions were asked about PKU perception, and knowledge scores were calculated for each participant by adding the number of correct answers in the 10-item test.

**Results:** Of the participants, 34 (50.7%) were females, while 33 (49.3%) were males. Twenty-one (31.3%) patients had another family member with phenylketonuria. The mean knowledge scores were already high at the beginning of the PKU camp (median 8, min. 4, max. 10). When the patients' knowledge of PKU was compared, there was no significant difference between before (7.40±1.62) and after (7.72±1.80) the camp (p=0.097). However, it was found that the opinions of the participants about the difficulty of being a PKU patient improved significantly (p= 0.039).

**Conclusion:** A PKU camp for adolescents is effective in improving the perceptions of the participants. However, it would be beneficial to increase the duration and frequency of PKU camps to achieve better outcomes.

**Key Words:** Adolescents, Phenylketonuria, Socializing, Education of Patients, Phenylketonuria Camp

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada fenilketonüri kampının fenilketonüri (PKU) adölesanlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu kohort tipi çalışma, yaşları 12-16 yaş arasında değişen toplam 67 katılımcı ile gerçekleştirildi. Katılımcılar, fenilketonüri hastalar için düzenlenen, hastaların sosyalleşmesini, hastalıkla ilgili bilgi düzeylerini arttırmayı ve çeşitli sosyal aktivitelerle keyifli vakit geçirmeyi amaçlayan PKU kampına katılan PKU hastalarından seçildi. Kampa hastaların yanı sıra, çocuk metabolizma uzmanları, psikolog ve diyetisyenler katıldı. Araştırma anketi kampın ilk ve son günlerinde yüz yüze görüşme ile uygulandı ve 10 adet bilgi soruları sorularak, her katılımcı için doğru cevap sayısına göre bilgi puanı hesaplandı.



GURBUZ B  
KARABONCUK AY  
SIVRI HS

: 0000-0002-6197-0647  
: 0000-0001-6471-6006  
: 0000-0001-8260-9984

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** A small cohort study was performed after obtaining ethical approval (numbered: GO 18/799-20) from the Hacettepe University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **BILGINER GURBUZ B:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KARABONCUK AY:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **SIVRI HS:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study. Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Bilginer Gürbüz B, Karaboncuğ AY and Sivri HS. Effects of A Phenylketonuria Camp on Knowledge and Attitudes of Adolescents with Phenylketonuria. Turkish J Pediatr Dis 2021;15: 104-109.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Berrak BILGINER GURBUZ**

Hacettepe University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Metabolism, Ankara, Turkey

E-posta: berrakgurbuz@yahoo.com.tr

Received / Geliş tarihi : 18.10.2020

Accepted / Kabul tarihi : 24.11.2020

Online published : 26.02.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.812196



**Bulgular:** Katılımcıların 34'ü (% 50.7) kız, 33'ü (%49.3) erkekti. Yirmi bir (%31.3) hastada fenilketonüri hastası başka bir aile üyesi vardı. Ortalama bilgi puanları PKU kampının başlangıcında da yüksek (ortanca 8, en az 4, en fazla 10 puan) olup, hastaların PKU bilgisi karşılaştırıldığında, kamp öncesi ( $7.40 \pm 1.62$ ) ve sonrasında ( $7.72 \pm 1.80$ ) arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p= 0.097$ ). Ancak katılımcıların PKU hastası olmanın zorluğuna ilişkin görüşlerinde kamp sonrası anlamlı bir iyileşme olduğu görüldü ( $p= 0.039$ ).

**Sonuç:** Ergenler için düzenlenen PKU kampları, PKU hastalarının algılarını iyileştirmede etkilidir. Ancak, daha iyi sonuçlar elde etmek için PKU kamplarının süresini ve sıklığının arttırması faydalı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Adölesanlar, Fenilketonüri, Sosyalleşme, Hastaların Eğitimi, Fenilketonüri Kampı

## INTRODUCTION

Phenylketonuria (PKU) is a rare metabolic disease with autosomal recessive transition characterized by the failure of phenylalanine-tyrosine conversion due to the lack of phenylalanine hydroxylase, its accumulation in blood, resulting in central nervous system findings (1,2).

If babies with this disease are not timely diagnosed and treated, some physiological, neurological, and intellectual disabilities arise, including irreversible brain damage, mental retardation, developmental delay, seizures, involuntary contractions, hyperactivity, motor deficits, gait disorders, and autistic behaviors (2). If treatment is started in the first four weeks of life, people with PKU can usually live as independent adults (3).

The prevalence rates of PKU vary between countries. Figures of 1/15.000 and 1/10.000 were reported from the United States and Europe, respectively (2,4). Turkey has a relatively high prevalence of PKU, reaching 1/4.000 (5).

Success in PKU treatment is directly correlated with keeping the blood phenylalanine (Phe) levels low, and it depends on patients' and their parents' ability and motivation on lifestyle changes, and the adherence to the low phenylalanine diet (6,7). Severe emotional disturbances and social withdrawal have

been reported in adolescents and young adults with PKU who have resumed a regular diet (8).

A PKU camp has been organized regularly since 2014 in Turkey, in which patients with phenylketonuria come together, receive training about their illness, and have a pleasant time with various social activities.

This study aimed to evaluate the effectiveness of a PKU-camp and to measure the change in the knowledge and attitudes of the participants before and after the camp.

## MATERIAL and METHODS

A small cohort study was performed after obtaining ethical approval (numbered: GO 18/799-20) from the Hacettepe University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee. The study was carried out in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric metabolism.

The PKU camp is traditionally organized by METVAK (<https://www.metvak.com/>) since the year 2014. The fifth camp was held between 5-11 September in 2018 in Uludağ (Turkey) to improve the social and physical skills and knowledge of children with PKU. Besides the patients, specialists of pediatric metabolism, psychologist and dieticians attended the camp.



**Figure 1-2:** Different activities in PKU camp.

With the guidance of dieticians, PKU patients learned to prepare most of their favorite tastes fitting their diet. Also, they had fun with different activities (Figure 1,2). Five PKU children attending previous camps guided their friends.

The study participants consisted of patients between the ages of 12-16 who were followed up with the diagnosis of classical phenylketonuria in Hacettepe University Department of Pediatric Metabolism and attended the PKU Uludağ Camp in 2018. All 67 participants of the camp were invited to join without sampling.

The primary outcome variable of the study was the “perception of comfort with PKU.” Independent variables were age, sex, number of people living at home, number of siblings, school grade, the presence of another PKU patient in the family, and knowledge and behaviors concerning PKU. Data collection was done in a convenient room using a questionnaire applied by a face-to-face interview on the first and last days of the camp. The Cronbach’s Alpha internal consistency value of the knowledge questions (10 items) in the post-test was 0.596. Mean knowledge scores were calculated by adding the number of correct answers.

### Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS for Windows, Version 25.0, Chicago, IC, USA) was used for statistical analysis. The results were presented as frequency and percentage for categorical variables and mean and standard deviation for numerical variables. The suitability of numerical variables to normal distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test.

Numerical variables were compared with the Wilcoxon Signed Ranks test. Besides, the Marginal homogeneity or McNemar tests were used for comparing dependent categorical variables. A p-value of <0.05 was considered sufficient for statistical significance.

## RESULT

Thirty-four participants (50.7%) were female, while thirty-three (49.3%) were male. Twenty-one (31.3%) patients had another family member with phenylketonuria. Most of the patients (80.6%) had siblings. Likewise, most (n= 45, 67.2%) lived in nuclear families.

The mean knowledge scores were already high at the beginning of the PKU camp (median 8, min. 4, max. 10). When the patients’ knowledge of PKU was compared, there was no statistically significant difference between scores before ( $7.40 \pm 1.62$ ) and after ( $7.72 \pm 1.80$ ) attending the camp ( $Z=1.658$ ,  $p=0.097$ ).

It was found that the opinions of the participants about the difficulty of being a PKU patient changed significantly at the end of the camp (Table I). However, there was no statistically significant change in mood (Table II).

When the participants’ perception of social support and their views on the camp were compared before and after the camp, there was no statistically significant difference (Table III).

## DISCUSSION

At the end of the PKU camp, the participants’ views on the difficulty of being a PKU patient changed positively. The knowledge scores of the participants on PKU were already high at the beginning of the camp.

Neurocognitive and psychosocial impairment can occur even if the treatment of PKU is initiated on time (9,10). In a meta-analysis, Moyle et al.(11) showed that patients with PKU were significantly different from controls concerning full-scale IQ, processing speed, attention, inhibition, and motor control. In addition, psychological disorders such as low self-esteem, low motivation for success, decreased autonomy, and decreased social competence have been reported in these children

**Table I:** Comparison of perception of comfort in PKU patients.

	Slightly difficult n (%)	Moderately difficult n (%)	Highly difficult n (%)	MH*	p
<b>Before camp</b>	18 (32.4)	17 (30.4)	21 (37.5)	2.064	0.039
<b>After camp</b>	24 (42.1)	19 (33.3)	14 (24.6)	-	-

\*Marginal Homogeneity test

**Table II:** Comparison of the answers to the question of “How do you feel in general before and after the camp?”

	Desperate n (%)	Unhappy n (%)	Cheerful n (%)	Very cheerful n (%)	Undecided n (%)	MH*	p
<b>How do you feel in general? (Before)</b>	3 (4.5)	9 (13.4)	29 (43.3)	16 (23.9)	10 (14.9)	0.717	0.473
<b>How do you feel in general? (After)</b>	3 (4.5)	7 (10.4)	35 (52.2)	16 (23.9)	6 (9.0)	-	-

\*Marginal Homogeneity test

**Table III:** Comparison of participants' views on the PKU camp.

	No n (%)	Yes n (%)	Not sure n (%)	MH*	p
<b>Having phenylketonuria is not a problem for me</b>				0.503	0.615
Before	12 (17.9)	42 (62.7)	13 (19.4)		
After	15 (22.4)	39 (58.2)	12 (17.9)		
<b>My family supports me for my illness</b>				0.378	0.705
Before	2 (3)	60 (89.6)	5 (7.5)		
After	0	63 (94)	4 (6)		
<b>It does not bother me that my friends know my illness</b>				0.870	0.384
Before	7 (10.4)	47 (70.1)	13 (19.4)		
After	13 (19.4)	40 (59.7)	14 (20.9)		
<b>Will it be good for you to be with your friends who have the same disease?</b>				0.277	0.782
Before	5 (7.5)	59 (88.1)	3 (4.5)		
After	5 (7.5)	60 (89.6)	2 (3)		
<b>Do you think the camp will be useful to you?</b>				1.069	0.285
Before	3 (4.5)	60 (89.6)	4 (6)		
After	2 (3)	58 (86.6)	7 (10.4)		
<b>Would you like to rejoin the camp?</b>				1.265	0.206
Before	-	56 (83.6)	11 (16.4)		
After	-	60 (89.6)	7 (10.4)		
<b>Will you meet your friends after camp?</b>				0.180	0.857
Before	7 (10.4)	40 (59.7)	20 (29.9)		
After	3 (4.5)	47 (70.1)	17 (25.4)		
<b>Would you like to work in the phenylketonuria camp in the future?</b>				0.365	0.715
Before	7 (10.4)	46 (68.7)	14 (20.9)		
After	3 (4.5)	52 (77.6)	12 (17.9)		

\*Marginal Homogeneity test

(12,13). Attention was drawn to the risk of depressive mood, general anxiety, and social isolation in adolescents and adults (9,12,13).

It has been stated that, in the treatment of phenylketonuria, going beyond focusing on metabolic control, adopting a holistic approach that supports the psychosocial wellbeing and quality of life of the child and family can help achieve more productive and successful results (14). Healthcare camps, which can be considered as part of the holistic approach, are thought to be beneficial because PKU reduces the quality of life of the patient and his/her family (15).

Health camps have been reported to be useful for children with cancer and advantageous regarding many psychosocial health indicators (16). It has been argued that these benefits of camps may also apply to children with similar chronic conditions (16).

Health camps are effective in patients with Type 1 diabetes mellitus (DM), a disease requiring dietary regulation, similar to PKU (17–19). Camps have been organized where children and adolescents with Type 1 DM, a relatively rare disease, can meet other akin patients and receive training on their diet and treatment to achieve positive improvements in their health indicators (17). According to the American Diabetes Association (ADA), more than 30.000 young people in North America and about 16.000 in other countries attended these camps, whose content and size have evolved over time (20).

In a study in Korea, aiming to determine the effect of the health camp program on juvenile diabetes mellitus patients on self-efficacy, patient-role behavioral adjustment, and glucose metabolism, the health camp has been reported to increase self-efficacy and patient-role behavioral adjustment scores in juvenile diabetes mellitus patients, except for glucose metabolism (18).

In another study investigating the effectiveness of the diabetes camp, Semiz et al. reported that the health camp increased the knowledge of the participants and the ability to manage the disease (19). Furthermore, it was observed that the improvement in the nutritional and diabetic knowledge of children attending consecutive camps was more pronounced in the second camp compared to the first camp. However, there was no significant change in HbA1c levels.

It has been mentioned that, the nutrition health camp for obese children positively affects nutritional attitudes (21). Besides, other researchers stated that the health camp was moderately useful in solving emotional and behavioral problems in children (22).

In a study evaluating asthma camps with the participation of 174 participants, the level of knowledge and self-management was high at the beginning. However, a further significant increase was detected at the end of the camping period (23).

The PKU camp is considered a suitable environment to introduce patients to similar peers. In this way, the person may realize that he/she is not alone and can take advantage of the experiences of other patients. The researches summarized above supports the idea that the PKU camp should provide favorable results for adolescents. Nevertheless, it was surprising that the significant difference in the results of our survey was detected only in the perception of the disease difficulty. However, even this achievement can be considered a success.

Nonetheless, we consider that more studies are needed to reveal the underlying causes of the camp's inability to make a significant difference in other matters and increase its effectiveness. Hence, the content of the camp should perhaps be revised and improved with the feedback of the participants. It has been reported that when organizing camps for children with chronic diseases, understanding children's perspectives will help researchers and campers to increase the effectiveness of the camp (24). Future studies should check whether the questionnaire used is correctly perceived by patients with PKU, a potential intellectually disadvantaged group.

One reason for not making any difference in knowledge questions before and after the camp may be that the participants already have sufficient information about their diseases. Thus, we may claim that patients with PKU, who were followed up in our hospital, had a favorably good education about their conditions. Still, more studies are needed to clarify this unexpected finding. Another possibility is that the information in the camp could not be transferred from the dietician or trainer to the patient. To eliminate this probability, support can be obtained from educators who train special groups, such as children with PKU.

### Limitations

The data collection tool of this study was prepared by the researchers and not tested before. Standardized and validated instruments such as the Phenylketonuria – Quality of Life (PKU-QOL) could provide more reliable results. Data collection was performed by a researcher non-familiar with the participants, which could have caused anxiety and hesitation in this vulnerable population. The intellectual capacities of the participants were not assessed. Since PKU has the potential to deteriorate cognitive functions, related limitations might be present.

### CONCLUSION

The PKU camp held in Turkey had a positive impact on patient perceptions, but the effectiveness of the camp needs to be increased. Better study outcomes and effective results may be achieved if the contents of the camp are tailored according to the needs, expectations, knowledge, perceptions, attitudes, and skills of the participants. This study will make significant

contributions to the development of new scales to be used in future studies.

### Acknowledgment:

Thanks to 'Geleceğin Yıldızları Company', Metabolizma Vakfı (METVAK) and all participants and their families.

### REFERENCES

1. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab reports* 2018;17:57–63.
2. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162.
3. Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:150.
4. Stone WL, Basit H, Los E. Phenylketonuria. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2019.
5. El-Metwally A, Yousef Al-Ahaidib L, Ayman Sunqurah A, Al-Surimi K, Househ M, Alshehri A, et al. The Prevalence of Phenylketonuria in Arab Countries, Turkey, and Iran: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2018;2018:7697210.
6. Feillet F, MacDonald A, Hartung Perron D, Burton B. Outcomes beyond phenylalanine: an international perspective. *Mol Genet Metab*. 2010;99 Suppl 1:S79-85.
7. Crone MR, Van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, Van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2005;28:627–37.
8. Vegni E, Fiori L, Riva E, Giovannini M, Moja EA. How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child Care Health Dev* 2010;36:539–48.
9. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:59.
10. Feldmann R, Osterloh J, Onon S, Fromm J, Rutsch F, Weglage J. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Report of a 10-year follow-up. *Mol Genet Metab* 2019;126:246–9.
11. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
12. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities--a review. *Mol Genet Metab* 2010;99 Suppl 1:S64-7.
13. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99 Suppl 1:S59-63.
14. Ambler O, Medford E, Hare DJ. Parenting a Child with Phenylketonuria: An Investigation into the Factors That Contribute to Parental Distress. *JIMD Rep* 2018;41:91–100.
15. Morawska A, Mitchell AE, Etel E, Kirby G, McGill J, Coman D, et al. Psychosocial functioning in children with phenylketonuria:

- Relationships between quality of life and parenting indicators. *Child Care Health Dev* 2020;46:56–65.
16. Neville AR, Moothathamby N, Naganathan M, Huynh E, Moola FJ. “A place to call our own”: The impact of camp experiences on the psychosocial wellbeing of children and youth affected by cancer—A narrative review. *Complement Ther Clin Pract* 2019;36:18–28.
  17. Fegan-Bohm K, Weissberg-Benchell J, DeSalvo D, Gunn S, Hilliard M. Camp for Youth With Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2016;16:68.
  18. Kim S-S. An effect of the health camp program for promoting self-efficacy in juvenile diabetes mellitus patients. *J Korean Acad Community Heal Nurs* 1997;8:102–15.
  19. Semiz S, Bilgin ÜÖ, Bundak R, Bircan I. Summer camps for diabetic children: an experience in Antalya, Turkey. *Acta Diabetol* 2000;37:197–200.
  20. American Diabetes Association. Diabetes management at camps for children with diabetes. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S72-5.
  21. Jun Y-S, Lee J-E, Lee Y-S, Bae Y-J, Kim M-H, Lee Y-S, et al. Evaluation of nutritional health camp in obese elementary students. *Korean J Food Nutr* 2007;20:79–87.
  22. Gibbs A, Moor S, Frampton C, Watkins W. Impact of psychosocial interventions on children with disruptive and emotional disorders treated in a health camp. *Aust New Zeal J Psychiatry* 2008;42:789–99.
  23. Lord A, St. Leger LH, Ridge DT, Elisha D. The value of asthma camps for young people in Victoria, Australia. *Contemp Nurse* 2001;11:133–41.
  24. Epstein I, Stinson J, Stevens B. The effects of camp on health-related quality of life in children with chronic illnesses: a review of the literature. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005;22:89–103.

# Evaluation of Factors Affecting Communication Functions in Children with Cerebral Palsy

## Serebral Palsili Çocuklarda İletişim Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Okan KUCUKAKKAS, Nesrin YILMAZ BAIRAMOV, Ozan Volkan YURDAKUL, Bugra INCE

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, Istanbul, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** Communication disorders are one of the most common dysfunctions observed in cerebral palsy (CP). Our aim in this study was to explore clinical factors and socio-demographic characteristics associated with communication impairments in children with CP.

**Material and Methods:** One hundred and three CP children were evaluated with Communication Function Classification System (CFCS) for communication skills. Socio-demographic characteristics of the parents and detailed clinical data were collected. Gross Motor Function Classification System (GMFCS) and Manual Ability Classification System (MACS) were used for the analysis of motor functions. The effect of all obtained data on communication skills was examined.

**Results:** The rates of the children with the highest and lowest level of CFCS were 21.4% and 23.3%, respectively. The presence of any comorbid disease, dyskinetic/quadruplegic CP subtype, poorer motor functional level, lower education level of the mother and lower rehabilitation intensity were found to be associated with communication impairments ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Communication is very important to lead a healthy and happy life in the social environment. This situation becomes more important for individuals with CP who have difficulty in adapting to society due to physical limitations. Therefore, it is very important to thoroughly evaluate the individuals with CP in terms of communication skills, to analyze the risk factors affecting communication and to make the necessary interventions on time to develop these skills.

**Key Words:** Cerebral palsy, Classification systems, Communication, Comorbidities

### ÖZ

**Amaç:** İletişim bozuklukları serebral palside (SP) gözlenen en yaygın işlev bozukluklarından biridir. Bu çalışmada amacımız SP'li çocuklarda iletişim bozuklukları ile ilişkili klinik faktörleri ve sosyo-demografik özellikleri araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Yüz üç SP'li çocuk iletişim becerileri açısından İletişim Fonksiyonu Sınıflandırma Sistemi (İFSS) ile değerlendirildi. Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri ve ayrıntılı klinik veriler toplandı. Motor fonksiyonların analizi için Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (KMFSS) ve Manuel Yetenek Sınıflandırma Sistemi (MYSS) kullanıldı. Elde edilen tüm verilerin iletişim becerileri üzerindeki etkisi incelendi.

**Bulgular:** İFSS düzeyi en yüksek ve en düşük olan çocukların oranı sırasıyla % 21.4 ve % 23.3'dü. Herhangi bir komorbid hastalık, diskinetik / kadruplejik SP alt tipi, daha zayıf motor fonksiyonel düzey, annenin düşük eğitim düzeyi ve düşük rehabilitasyon yoğunluğu varlığı iletişim bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).



KUCUKAKKAS O  
YILMAZ BAIRAMOV N  
YURDAKUL OZ  
INCE B

: 0000-0001-6971-4229  
: 0000-0003-2499-206X  
: 0000-0003-4567-8133  
: 0000-0001-7467-4073

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** The study was approved by Bezmialem Vakıf University, Non-Interventional Research Ethics Committee (NCT04149561).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **KUCUKAKKAS O:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **YILMAZ BAIRAMOV N:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **YURDAKUL OZ:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **INCE B:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Küçükakkas O, Yılmaz Bairamov N, Yurdakul OZ, Ince B. Evaluation of Factors Affecting Communication Functions in Children With Cerebral Palsy. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:110-116.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Okan KUCUKAKKAS**  
Department of Physical Medicine and Rehabilitation,  
Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, Istanbul, Turkey  
E-posta: okan4494@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 03.06.2020

Accepted / Kabul tarihi : 15.12.2020

Online published : 25.02.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.747013

**Sonuç:** Sosyal ortamda sağlıklı ve mutlu bir yaşam sürmek için iletişim çok önemlidir. Bu durum, fiziksel kısıtlamalar nedeniyle topluma uyum sağlamada güçlük çeken SP'li bireyler için daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle, SP'li bireyleri iletişim becerileri açısından kapsamlı bir şekilde değerlendirmek, iletişimi etkileyen risk faktörlerini analiz etmek ve bu becerileri geliştirmek için zamanında gerekli müdahaleleri yapmak çok önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Serebral palsi, Sınıflandırma sistemleri, İletişim, Komorbiditeler

## INTRODUCTION

Cerebral palsy (CP) is a group of permanent disorders of the development of movement and posture, causing activity limitations, that are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the developing fetal or infant brain. This motor disorder can be accompanied by sensory and cognitive losses, communication, perceptual and behavioral disorders and epilepsy (1). Its prevalence was calculated as 1.2-2.5/1000 (2).

Communication disorders are one of the most common dysfunctions observed in CP, and its prevalence is thought to be between 38% and 55% (3,4). Communication disorders have been shown to have significant negative effects on social and educational participation and overall quality of life (5-7). These communication disorders in CP may be related to motor control of speech, language, sensory and perceptual disorders, cognitive problems, or different combinations of these (8). It is very important to thoroughly understand communication disorders and the factors they interact with in CP children. In this way, early detection of the problem can be achieved, planning targeted interventions such as speech and language therapy can be facilitated, and augmentative and alternative communication (AAC) systems can be encouraged to be used in order to directly intervene and support the level of communication (9,10). Thus, by improving the communication skills of individuals with CP, their quality of life in adulthood can be improved (11).

In the past decade, various classification systems have been developed to help understand the level of communication functions of the individuals and populations with CP (5,12). The Communication Function Classification System (CFCS), developed for use in the children with CP by taking into consideration the concepts of the World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), takes the lead among these systems (5,13). The CFCS is a verified separation tool that allows clinicians and parents to categorize the communication skills of children.

The aim of this study is to investigate the relationship of communication disorder level that can be observed in CP with clinical characteristics and socio-demographic characteristics of both children and parents.

## MATERIAL and METHODS

We collected data from CP patients and their parents who visited our outpatient clinic between November 2019 and

March 2020. We accepted children between ages 4 and 18 whose parents agreed to sign the voluntary consent form. Children with another neurological disease (spinal muscular atrophy, muscular dystrophies/myopathies, myelodysplasia, spinal stenosis/tethered cord, brain tumors etc.) were excluded. The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee and declared on Clinical Trials (NCT04149561). The study was conducted in accordance with the ethical principles described by the Declaration of Helsinki.

### Cerebral palsy classification

We classified CP subtypes as spastic, ataxic and dyskinetic according to the dominant type of tonus and movement abnormality recommended by the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe in 2000 (14). Spastic subtypes were also classified as quadriplegic, hemiplegic and diplegic according to the extremity region involved (15).

### Socio-demographic data

The socio-demographic information form prepared for the study was used to obtain detailed socio-demographic data of both the children and their parents. The age, gender, percentile value (according to height and weight), comorbid diseases and rehabilitation intensity of the child were recorded with this form. The percentile values were determined by using national reference values (16). The percentile ranges were divided into 5 levels for ease of statistical calculation. Among the comorbid diseases, the most common comorbidities in cerebral palsy such as; epilepsy, intellectual disability, visual impairment, hearing disorders, orthopedic deformities, genito-urinary system (GUS) disorders (incontinence, dysuria, enuresis, etc.), gastro-intestinal system (GIS) disorders (dysphagia, hypersalivation, gastro-esophageal reflux, chronic constipation, persistent vomiting etc.), respiratory system problems (chronic cough, wheezing, sleep apnea syndrome, aspiration pneumonia, restrictive pulmonary disease, needing respiratory support etc.) and hypothyroidism were questioned. Each neurological rehabilitation session performed and recorded by a physiotherapist was collected. Thus, the total number of neurological rehabilitation sessions the child received was determined. While calculating the rehabilitation intensity, the total number of rehabilitation sessions received by the child was divided by the age and multiplied by 12. Thus, the mean duration of rehabilitation per year was obtained. As for the parents, the data on age, profession, educational level and total monthly income were recorded.

### Evaluation of the communication level

The purpose of the CFCS is to classify daily communication performance between I-V levels in the individuals with CP. It focuses on the levels of activity and participation defined in the ICF. All methods of communication performance are taken into account in identifying the CFCS level. These include speaking, mimics, behaviors, eye contact, facial expression and use of AAC systems. AAC systems includes materials and equipment such as hand signs, pictures, communication charts, communication books and speech devices (5,17). The levels vary depending on the familiarity of the communication partner, the child's sending and receiving messages successfully, and the pace of communicative interactions. While the children at Level I function best in terms of communication skills, the children at Level V are at the lowest level (18). Currently, the CFCS has been translated into many different languages worldwide. Its validity and reliability have been evaluated by the studies in these languages, contributing to important scientific information in the literature (17, 19-21).

The first 3 levels of the CFCS, from the strongest to the weaker, classify the children with a certain level of communication skills. The last 2 levels define the children with very limited communication skills. For this reason, we created two groups in some of our analyses and compared the children at the first 3 levels with the children at the last 2 levels in order to correctly perform the statistical analyses.

### Evaluation of motor function

The Gross Motor Function Classification System (GMFCS) and Manual Ability Classification System (MACS) were used to evaluate the motor functional capacity of the child (15,22). Both of these functional classifications provide insight into disease severity and patient needs in CP. While the GMFCS focuses on general mobility and ambulation, the MACS defines the level of bimanual skills. Both functional classifications objectively divide the children into five non-overlapping skill levels from the most capable ones (level I) to the least capable ones (level V).

All functional classification levels were determined by the same two raters (O.K. and N.Y.B.) in agreement with a common decision in order to avoid any differences between the raters. In the event of a conflict between the two raters, a third clinician (O.V.Y.) resolved the conflict.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using SPSS Statistics software, version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and categorical variables were expressed as number and percentage. Pearson's chi-square test and Fisher exact test was used for categorical values. In the groups with significant difference, subgroups were compared with chi-square test by correction of Bonferroni. Pearson correlation coefficients were

used for correlation analysis. P value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Of 103 CP children included in the study, 56.3% were boys (n=58) and 42.7% were girls (n=45). The mean age was 66.6  $\pm$  40.3 months. While 65% of all children were at the first 3 communication levels indicating better communication skills, 35% were at the last 2 communication levels expressing the status of being very limited in terms of communication. Although the number of the boys at the first 3 levels seemed higher, there was no statistical significance. No significant effect of the percentile values calculated according to both

**Table I:** Socio-demographic and clinical data of children with CP and their effects on communication level

Socio-demographic and clinical data of children	Communication Level		
	CFCS Level I,II,III n (%)	CFCS Level IV,V n (%)	p
<b>Gender</b>			
Boy	40 (38.8)	18 (17.5)	0.407*
Girl	27 (26.2)	18 (17.5)	
<b>Percentile height (Ph)</b>			
Ph $\leq$ 10	34 (33.0)	14 (13.6)	0.653*
10 < Ph $\leq$ 25	10 (9.7)	5 (4.9)	
25 < Ph $\leq$ 50	11 (10.7)	6 (5.8)	
50 < Ph $\leq$ 75	6 (5.8)	6 (5.8)	
Ph > 75	6 (5.8)	5 (4.9)	
<b>Percentile weight (Pw)</b>			
Pw $\leq$ 10	27 (26.2)	19 (18.4)	0.645*
10 < Pw $\leq$ 25	13 (12.6)	4 (3.9)	
25 < Pw $\leq$ 50	10 (9.7)	5 (4.9)	
50 < Pw $\leq$ 75	7 (6.8)	2 (1.9)	
Pw > 75	10 (9.7)	6 (5.8)	
<b>Comorbidity</b>			
Yes	39 (37.9)	34 (33.0)	0.000*
No	28 (27.2)	2 (1.9)	
<b>Surgery History</b>			
Yes	29 (28.2)	20 (19.4)	0.163*
No	38 (36.9)	16 (15.5)	
<b>CP subtype</b>			
Spastic	63 (61.2)	25 (24.3)	0.002*
Ataxic	2 (1.9)	2 (1.9)	
Dyskinetic	2 (1.9)	9 (8.7)	
<b>Spasticity subtype</b>			
Hemiplegic	24 (27.3)	0 (0.0)	0.001*
Diplegic	18 (20.5)	8 (9.1)	
Quadriplegic	21 (23.9)	17 (19.3)	
No spasticity			

\*=Chi-square test. **Subgroup analysis for CP subtype:** spastic/dyskinetic=0.000, spastic/ataxic=0.354, dyskinetic/ataxic=0.516. **Subgroup analysis for spasticity subtype:** hemiplegic/quadriplegic=0.000, hemiplegic/diplegic=0.004, diplegic/quadriplegic=0.261. **CP:** Cerebral palsy; **CFCS:** Communication Function Classification System



**Table II:** Socio-demographic data of parents and their effects on communication levels.

Socio-demographic data of parents	Communication Level		p
	CFCS Level I,II,III n (%)	CFCS Level IV,V n (%)	
<b>Working status (mother)</b>			
Working	13 (12.6)	9 (8.7)	0.615*
Not working	54 (52.4)	27 (26.2)	
<b>Level of education (Mother)</b>			0.001*
Primary school	13 (12.6)	20 (19.4)	
Middle School	8 (7.8)	5 (4.9)	
High school	25 (24.3)	8 (7.8)	
University	21 (20.4)	3 (2.9)	
<b>Level of education (Father)</b>			0.110*
Primary school	15 (14.6)	7 (6.8)	
Middle School	7 (6.8)	10 (9.7)	
High school	20 (19.4)	11 (10.7)	
University	25 (24.3)	8 (7.8)	
<b>Monthly income (USD)</b>			0.368*
0-300	6 (5.8)	6 (5.8)	
300-600	40 (38.8)	18 (17.5)	
600-900	6 (5.8)	6 (5.8)	
900+	15 (14.6)	6 (5.8)	

\*=Chi-square test. **Subgroup analysis for Level of education (Mother):** primary/middle=0.175, primary/high=0.001, primary/university=0.000, middle/high=0.469, middle/university=0.100, high/university=0.326. **CFCS:** Communication Function Classification System, **USD:** United States dollar

**Table III:** Distribution of children in classification systems according to their levels.

LEVEL	Classification System n (%)		
	CFCS	GMFCS	MACS
<b>I</b>	22 (21.4)	25 (24.3)	28 (27.2)
<b>II</b>	25 (24.3)	16 (15.5)	32 (31.1)
<b>III</b>	20 (19.4)	14 (13.6)	15 (14.6)
<b>IV</b>	12 (11.7)	18 (17.5)	12 (11.7)
<b>V</b>	24 (23.3)	30 (29.1)	16 (15.5)

**CFCS:**Communication Function Classification System, **GMFCS:** Gross Motor Function Classification System, **MACS:** Manual Ability Classification System

height and weight was observed on the communication levels. The communication levels of the children with at least one comorbidity were significantly lower than those without ( $p < 0.001$ ). While the children at the first 3 communication levels had a partially balanced distribution in terms of having comorbidity, comorbidity was present in almost all children with lower communication levels. There was no significant difference between the communication levels in terms of orthopedical surgical history (tendon lengthening and transfers, osteotomies, arthrodesis, fusion procedures for scoliosis etc.). When CP subtypes were compared, a significant difference was observed between the CFCS levels ( $p = 0.002$ ). In the

**Table IV:** Distribution of comorbid diseases and their relationship with communication level.

Comorbid diseases	Communication Level		p
	CFCS Level I,II,III n (%)	CFCS Level IV,V n (%)	
<b>Epilepsy</b>			0.006*
Yes	22 (21.4)	22 (21.4)	
No	45 (43.7)	14 (13.6)	
<b>Visual impairment</b>			0.034*
Yes	19 (18.4)	17 (16.5)	
No	48 (46.6)	19 (18.4)	
<b>Orthopedic deformity</b>			0.837*
Yes	18 (17.5)	9 (8.7)	
No	49 (47.6)	27 (26.2)	
<b>Intellectual disability</b>			0.000 <sup>f</sup>
Yes	1 (1.0)	13 (12.6)	
No	66 (64.1)	23 (22.3)	
<b>Hearing impairment</b>			0.000 <sup>f</sup>
Yes	1 (1.0)	10 (9.7)	
No	66 (64.1)	26 (25.2)	
<b>GUS pathology</b>			0.003 <sup>f</sup>
Yes	2 (1.9)	7 (6.8)	
No	65 (63.1)	29 (28.2)	
<b>GIS pathology</b>			0.654 <sup>f</sup>
Yes	4 (3.9)	1 (1.0)	
No	63 (61.2)	35 (34.0)	
<b>Hypothyroidism</b>			0.610 <sup>f</sup>
Yes	2 (1.9)	2 (1.9)	
No	65 (63.1)	34 (33.0)	
<b>RS pathology</b>			0.043 <sup>f</sup>
Yes	1 (1.0)	3 (2.9)	
No	66 (64.1)	33 (32.0)	

**p:** Probability values, **\***: Chi-square test, **f:** Fisher's Exact test, **GUS:** Genitourinary system, **GIS:** Gastrointestinal system, **RS:** Respiratory system

subgroup analysis, the children with dyskinetic CP were found to have a significantly lower communication level compared to the children with spastic CP ( $p = 0.000$ ). When evaluated in terms of spasticity subtype, a significant difference was observed between the CFCS levels ( $p = 0.001$ ). In the subgroup analysis, the communication level of hemiplegic children was significantly higher than quadriplegic and diplegic children ( $p < 0.01$ ). In terms of rehabilitation intensity, there was a weak negative correlation with communication level ( $r = -0.265$ ). Demographic data on the children and their effects on the communication levels are given in detail in Table I.

Regarding the parents, the mean ages of the mothers and fathers were  $34.7 \pm 6.1$  and  $37.7 \pm 6.2$  years, respectively. No statistical relationship was observed between the CFCS levels and parental age. Also, there was no significant relationship with the working status of the mother. The educational level of the mother had a statistically significant effect on the CFCS levels ( $p = 0.001$ ), and this difference was due to the fact that the communication level of the children of primary school graduate mothers was lower than that of the children of high school

and university graduate mothers (primary school/high school;  $p=0.001$  and primary school/university;  $p<0.001$ ). When the fathers educational level was examined, no significant difference was observed between the CFCS levels. When examined in terms of monthly income, there was no significant difference between the communication levels according to the income level of the family. Demographic data on the parents and their effects on the communication levels are given in detail in Table II.

When the distribution of the CFCS, GMFCS and MACS levels was examined, the rates of the children with the highest level of functionality were 21.4%, 24.3% and 27.2%, while the rates of the children with the lowest level of functionality were 23.3%, 29.1% and 15.5%, respectively. The distribution of the children by levels is given in Table III. When the correlation between the classification systems was examined, there was a moderate positive correlation between the CFCS and both the GMFCS ( $r=0.640$ ) and MACS ( $r=0.693$ ) ( $p<0.001$ ).

When comorbidities were evaluated, epilepsy (42.7%) was the most common comorbidity. The presence of epilepsy, visual impairment, intellectual disability, hearing impairment, GUS pathology and respiratory system pathology were found to be statistically significantly associated with low communication skills. Detailed data of comorbidities are given in Table IV.

## DISCUSSION

We observed that many factors related to both children and parents may affect the communication level. There is only one study in the literature evaluating the children between 2-18 age in this respect, and the results have revealed that the girls have higher communication levels, unlike our study. The reason for this is explained by the fact that the problem of speech delay is more common in the boys compared to the girls (23). From this perspective, our inclusion of children aged 4 and over in our study may have led to this difference. We found that the children with dyskinetic CP had the lowest and the children with spastic CP had the highest communication levels. Similarly, Himmelman et al. (24) showed that the children with dyskinetic CP had the lowest communication levels. In a recent study, the children were ranked from the best to the worst according to their communication functions as ataxic, spastic, hypotonic and dyskinetic, and this was explained by the fact that the children with ataxic CP were exposed to cerebellar influences rather than cerebro-cortical influences. In the same study, when the communication functions of the children with spastic CP were compared according to the extremity involvement, hemiplegic children were observed to be in the best condition, followed by diplegic and quadriplegic children, respectively. It was mentioned that this reflected the size of the area of involvement in the cerebral cortex and the rate of involvement might be associated with communication losses (23). Spastic diplegia

or spastic hemiplegia were found to be less associated with communication disorder compared to other subtypes in a study (25). Speech disorder leading to significant communication limitations, was found to be more common in dyskinetic and tetraplegic patients compared to diplegic patients in another study (26). In this respect, our results are consistent with the literature.

We found that the rehabilitation intensity had a weak but positive effect on the communication levels. No data is available in the literature on this subject; however, the positive benefits of the rehabilitation process in terms of speaking, choosing and using AAC systems and enhancing social interaction are likely to have an impact.

The possible relationship between the parental age and communication skills was studied in a single study. The communication functions of the child were shown to progress as the age of the mother increased in this study. This was associated with increased experience of the mother in childcare (23). However, we did not find any correlation in this respect. In the same study, the communication functions of the children with CP were examined according to the educational level of the mothers, and the children of mothers with high school or lower educational level were observed to have better communication skills. The reason for this is explained by the fact that the mothers with higher educational level had a higher rate of being employed, and this group spent less time with their children. Similarly, the communication levels of the children of unemployed mothers were evaluated as higher in this study (23). Our results are almost entirely opposite to this study. The lowest communication levels were observed in the children of primary school graduate mothers, and the levels were significantly lower compared to the children of high school and university graduate mothers. Our view is that a mother with a high level of education can contribute more consciously and actively to the communication level of the child and better participate in the rehabilitation process.

We observed a moderate correlation between the CFCS and GMFCS and MACS. The compatibility of the three classification systems with one another was evaluated in many previous studies, and findings similar to our results were reported in these studies (27,28). Our findings also support that it would be appropriate to use these three functional classification systems together in order to better determine the profile of the children with CP regarding motor and communication skills.

When comorbidities were evaluated, epilepsy (42.7%) was the most common. The presence of epilepsy, visual impairment, intellectual disability, hearing impairment, GUS pathology and respiratory system pathology were found to be statistically significantly associated with low communication skills. Zhang et al. examined the relationship of communication disorder with comorbidity and found it significantly associated with visual

and auditory sensory impairment (25). Similar relationships have been found in other studies examining visual and hearing impairments (4,29). Previous studies have shown that epilepsy is significantly associated with communication disorders (3,4). Our results support this. It is a well-documented finding that intellectual disability is strongly associated with communication skills (24). This highlights the importance of considering the communication function in educational settings, when evaluating intelligence and/or planning post-school engagements, and has been reported in previous intelligence assessment studies for the children with CP (30). There is no previous study examining the relationship between GUS disorders and communication capacity. In our study, 4 of 9 children with GUS pathology were dyskinetic, while the remaining 5 were spastic quadriplegic patients. In other words, the rate of having GUS disorder was significantly higher in the children with more severe CP, which may be the main reason for communication disorders observed in these children. Respiratory system disorders mostly described the children in need of respiratory support, and low communication level was an expected finding in these children.

The most important limitation in our study is that we evaluated children in our own clinical setting. Therefore, the time allocated for evaluation can be considered relatively limited. In addition, children may feel shy to communicate in a foreign environment. Thus, communication level measurements may have been determined differently from the child's own living space. The diagnosis of intellectual disability was determined based on clinical observation, parents' anamnesis, and the child's previous pediatric neurology examination data. No additional intelligence assessment test was applied. This is another limitation of our study. In future studies, these limitations can be overcome by evaluating children in their own living environment and applying appropriate intelligence assessment methods.

Communication is of great importance for being able to exist and take place in a community and is socially indispensable. The person has to communicate in order to live a healthy and happy life in the social environment and to meet the spiritual and physical needs. The individuals with CP experience serious problems in terms of communication skills as well as many physical capacity deficits that they have to struggle with. Focusing only on motor functional capacity may be a negative factor for these individuals to gain full independence. Therefore, it is very important to thoroughly evaluate the individuals with CP in terms of communication skills, to analyze the risk factors affecting communication and to make the necessary interventions on time to develop these skills.

## REFERENCES

- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:8-14.
- Johnson A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2002; 44: 633-40.
- Parkes J, Hill NAN, Platt MJ, Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1113-19.
- Coleman A, Weir KA, Ware RS, Boyd RN. Relationship between communication skills and gross motor function in preschool-aged children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94: 2210-7.
- Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL, Kent RD, Lillie J, Eulenberg JB, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 704-10.
- Dickinson HO, Parkinson KN, Ravens-Sieberer U, Schirripa G, Thyen U, Arnaud C, et al. Selfreported quality of life of 8-12-year-old children with cerebral palsy: a cross-sectional European study. *Lancet* 2007; 369: 2171-8.
- Schneider JW, Gurucharri LM, Gutierrez AL, Gaebler-Spira DJ. Health-related quality of life and functional outcome measures for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 601-8.
- Hustad KC, Oakes A, McFadd E, Allison KM. Alignment of classification paradigms for communication abilities in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 597-604.
- Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, Mulroy S, Wren TA, Kay RM, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol* 2011; 10: 844-52.
- Pennington L, Goldbart J, Marshall J. Speech and language therapy to improve the communication skills of children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003466.
- Haak P, Lenski M, Hidecker MJ, Li M, Paneth N. Cerebral palsy and aging. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(Suppl 4): 16-23.
- Barty E, Caynes K, Johnston LM. Development and reliability of the Functional Communication Classification System for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 1036-41.
- World Health Organization (2001) International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Available: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed 12 April 2020.
- Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 816-24.
- Rethlefsen SA, Ryan DD, Kay RM. Classification systems in cerebral palsy. *Orthop Clin North Am* 2010; 41: 457-67.
- Olçay Neyzi, Hülya Günöz, Andrzej Furman, Rüyeyde Bundak, Gülbin Gökçay, Feyza Darendeliler, et al. The reference values of body weight, height, head circumference and body mass index in Turkish children. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
- Mutlu A, Kara ÖK, Livanelioğlu A, Karahan S, Alkan H, Yardımcı BN, Hidecker MJ. Agreement between parents and clinicians on the communication function levels and relationship of classification systems of children with cerebral palsy. *Disabil Health J* 2018; 11: 281-286.
- Hidecker MJ, Cunningham BJ, Thomas-Stonell N, Oddson B, Rosenbaum P. Validity of the Communication Function Classification System for use with preschool children with communication disorders. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59: 526-30.
- Vander Zwart KE, Geytenbeek JJ, de Kleijn M, Oostrom KJ, Gorter JW, Hidecker MJ, et al. Reliability of the Dutch-language version of the Communication Function Classification System

- and its association with language comprehension and method of communication. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 180-8.
20. Soleymani Z, Jovein G, Baghestani AR. The communication function classification system: cultural adaptation, validity, and reliability of the Farsi version for patients with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2014; 52: 333-7.
  21. Choi JY, Hwang EH, Rha D, Park ES. Reliability and validity of the Korean-language version of the Communication Function Classification System in children with cerebral palsy. *Child Care Health Dev* 2018; 44:140-6.
  22. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62: 851-63.
  23. Kavlak E, Tekin F. Examining various factors affecting communication skills in children with cerebral palsy. *Neuro Rehabilitation* 2019; 44: 161-73.
  24. Himmelmann K, Lindh K, Hidecker MJ. Communication ability in cerebral palsy: a study from the CP register of western Sweden. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 568-74.
  25. Zhang JY, Oskoui M, Shevell M. A population-based study of communication impairment in cerebral palsy. *J Child Neurol* 2015; 30: 277-84.
  26. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006; 28:183-91.
  27. Compagnone E, Maniglio J, Camposeo S, et al. Functional classifications for cerebral palsy: correlations between the gross motor function classification system (GMFCS), the manual ability classification system (MACS) and the communication function classification system (CFCS). *Res Dev Disabil* 2014; 35: 2651-7.
  28. Hidecker MJ, Ho NT, Dodge N, Hurvitz EA, Slaughter J, Workinger MS, et al. Inter-relationships of functional status in cerebral palsy: analyzing gross motor function, manual ability, and communication function classification systems in children. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 737-42.
  29. Sigurdardottir S, Vik T. Speech, expressive language, and verbal cognition of preschool children with cerebral palsy in Iceland. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 74-80.
  30. Yin Foo R, Guppy M, Johnston LM. Intelligence assessments for children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 911-8.

# Retrospective Evaluation of Clinical and Molecular Characteristics of Patients with Fabry Disease Being Followed-Up in Our Clinic

## Kliniğimizde Takip Edilen Fabry Hastalarının Moleküler ve Klinik Özelliklerinin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi

Cigdem Seher KASAPKARA<sup>1</sup>, Asburce OLGAC<sup>2</sup>, Ismail YILDIZ<sup>3</sup>, Hacı Ahmet KASAPKARA<sup>4</sup>, Mustafa KILIC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yıldırım Beyazıt University, Ankara City Hospital, Metabolism Children's Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Department of Pediatric Metabolic Diseases, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Kahramanmaraş Vatan Hospital, Department of Nephrology, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>4</sup>Yıldırım Beyazıt University, Ankara city Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disease (LSD), that occurs due to deficient activity of the enzyme alpha-galactosidase A (a-GalA) with multisystemic involvement. The disease can present with a wide range of symptoms, from mild form to the severely affected classical male phenotype with early organ failure and associated morbidity and mortality.

**Material and Methods:** Patients diagnosed with FD at Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health Training and Research Hospital were enrolled. Phenotypic and genotypic presentations of 10 cases from three unrelated families have been evaluated. Diagnoses of relatives of index patients were reached by family screening. Clinical, laboratory and molecular genetic analysis of patients were collected.

**Results:** A total of 10 patients including 7 males, (mean age 31.8, range: 14-59 years) and 3 females, (mean age 44.6, range: 40-51 years) were evaluated. Various multisystem manifestations were observed, including cardiac, neurological, cerebrovascular and ophthalmological involvement. Eight out of ten patients had hypohydrosis, 4/10 had angiokeratomas and hearing loss. All male and female patients had abdominal pain and 9/10 had neuropathic pain. Among 7 male patients, 6 had renal complications and 2 of them reached end stage renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy. Concentric left ventricular hypertrophy, was the most common echocardiographic finding along with mitral regurgitation.

**Conclusion:** ERT may slow down the progression of disease if initiated early. To ensure early diagnosis, it is important to recognize the symptoms of FD. Family screening may help patients to be identified at the presymptomatic phase of the disease.

**Key Words:** Alpha-galactosidase A, Fabry disease, Multisystemic involvement



KASAPKARAR CS  
OLGAC A  
YILDIZ I  
KASAPKARA HA  
KILIC M

: 0000-0002-3569-276X  
: 0000-0002-4989-221X  
: 0000-0003-0563-4363  
: 0000-0001-8102-5928  
: 0000-0002-1401-5233

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** The present protocol was approved by the Institutional Review Board of Ankara City Hospital, Ankara, Turkey (E1/1098/2020-16.09.2020).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **KASAPKARAR CS:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **OLGAC A:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **YILDIZ I:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **KASAPKARA HA:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **KILIC M:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

**How to cite / Atıf yazım şekli:** Kasapkara CS, Olgac A, Yıldız I, Kasapkara HA, Kılıç M. Retrospective evaluation of clinical and molecular characteristics of patients with Fabry Disease being followed-up in our clinic. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:117-122.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Cigdem Seher KASAPKARA**  
Yıldırım Beyazıt University, Ankara City Hospital,  
Metabolism Children's Research Hospital, Ankara, Turkey  
E-posta: cskasapkara@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 06.11.2020

Accepted / Kabul tarihi : 17.12.2020

Online published : 22.02.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.820757

## ÖZ

**Amaç:** Fabry Hastalığı (FH), X'e bağlı geçiş gösteren bir lizozomal depo hastalığı olup, GLA geninde meydana gelen bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Lizozomal alfa-galaktozidaz A (α-Gal-A) enzimidaki etkilenme nedeniyle bazı sfingolipidler çeşitli dokularda birikmekte ve hayati organlarda klinik bulgulara neden olmaktadır. Hastalığa bağlı başlıca klinik bulgular; akroparesteziler, anjiokeratomlar, kornea vertisillata, gastrointestinal, renal, kardiyak ve nörolojik etkilenmedir. Hastalığın tedavisinde enzim replasman tedavisi ve şaperon tedavilerinden faydalanılmaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniğinde takip edilmekte olan 10 Fabry hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait kayıtlar retrospektif olarak, hastane kayıtlarından elde edildi. Hastaların klinik ve genetik özellikleri incelendi. Tam kan sayımı, biyokimya, lyso-Gb3, α-Gal-A düzeyleri, idrar analizi, GLA gen mutasyonları, odyometrik ve oftalmolojik bulgular, ekokardiyografi ve beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme sonuçları kaydedildi.

**Bulgular:** 10 Fabry hastasının (7 erkek, 3 kadın) özellikleri incelendi. Hastalarda başta kardiyak, serebrovasküler ve oftalmolojik olmak üzere çok çeşitli klinik bulgular tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda karın ağrısı, 8/10 hastada terleme azlığı, 4/10 olguda anjiokeratomlar ve işitme kaybı, 9/10 nöropatik ağrı mevcuttu. 6/7 erkek olguda hastalığa bağlı renal komplikasyonlar tespit edildi. 2/7 hastada son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz öyküsü mevcuttu. En sık saptanan ekokardiyografik bulgular sol ventrikül hipertrofiydi.

**Sonuç:** Fabry Hastalığının erken tanısı ve enzim replasman tedavisine erken dönemde başlanması prognoz açısından oldukça önemlidir. Aile taraması; semptomlar ortaya çıkmadan olguların tanı almasında yardımcıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Alfa-galaktozidaz A, Fabry hastalığı, Multisistemik tutulum

## INTRODUCTION

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disease (LSD), that occurs due to deficient activity of the enzyme alpha-galactosidase A (α-Gal-A) with multisystemic involvement. The disease can present with a wide range of symptoms, from mild form to the severely affected classical male phenotype with early organ failure and associated morbidity and mortality. The incidence rate varies between 1/476000 and 1/117000. The enzymatic defect leads to accumulation of glycosphingolipids (mainly globotriosylceramide) in various tissues (1).

The classical severe form that presents in hemizygous males during childhood or adolescence with acroparesthesia, anhidrosis, and microalbuminuria. Angiokeratomas, cornea verticillata, and gastrointestinal symptoms may be seen. At a later age, progressive renal failure, hypertrophic cardiomyopathy and cerebrovascular findings may appear. Later onset forms of FD present at adult ages and are generally restricted to one main affected organ (e.g. heart) (2).

Most heterozygous women are also affected, but demonstrate a variable clinical phenotype, due to X-inactivation. Although FD is known to progress more slowly in females and recent studies have shown that heterozygous females are also at significant risk of vital organ dysfunction, including heart and kidneys.

Although awareness of FD has increased in recent years, due to the nonspecific nature of clinical findings, most patients are still diagnosed during late adolescence or adulthood. The average time interval between symptom onset and diagnosis is reported to be 12.5 years for male patients, and 13.1 years for females (3,4).

Diagnosis is made by the confirmation of the enzymatic deficiency through leukocyte analysis. Globotriaosylsphingosine (Gb3), is the substrate of α-Gal A and the main accumulating substance in FD. Plasma Gb3 levels do not correlate with the severity of

the disease, and are useful in identifying hemizygous males with the classical phenotype. Lyso-Gb3, is the deacylated derivative of Gb3, has been designated as a hallmark of FD, and is used to identify high risk patients. Due to the fact that heterozygous women may also suffer from the serious effects of FD due to X inactivation, in spite of normal or low-normal enzyme levels, molecular genetic testing is the most reliable method for the diagnosis of females.

Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) and oral molecular chaperone therapies are clinically available to patients with FD. ERT which consists of systemic recombinant α-Gal A

infusion, was the first approved treatment for FD. There are two available pharmaceutical preparations of recombinant human α-Gal A: agalsidase alfa and agalsidase beta. Both preparations have similar specific activities and enzyme kinetics, and both have been shown to be clinically efficacious. Currently, pegunigalsidase alfa (PRX-102; a covalently cross linked, PEGylated form of α-Gal A), is being evaluated for safety and efficacy in clinical trials. SRT is another option currently under investigation. Gene therapy will likely be a future therapeutic option for patients with FD (5,6).

We conducted a retrospective analysis of 10 patients with FD from three unrelated families.

## MATERIALS and METHODS

Ten patients diagnosed with FD at Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health Training and Research Hospital were enrolled. Data were collected retrospectively from hospital records. Phenotypic and genotypic presentations of 10 cases from three unrelated families have been evaluated. Diagnoses of relatives of index patients were reached by family screening. Only patients with biochemical and/or genetic diagnosis of FD were

enrolled after collecting an informed consent. Further clinical and laboratory investigations were carried out in all cases as well as documenting the genotypic and phenotypic features of all patients.

Laboratory investigations including complete blood count, biochemistry, lyso-Gb3,  $\alpha$ -galactosidase A levels, urinalysis and the mutations detected in the GLA-gene, findings of audiometric and ophtalmological examinations, echocardiograms and cranial magnetic resonance imagings (MRI) were recorded.

Alpha-galactosidase-A enzyme activity was analyzed in leukocytes extracted from 5 cc whole blood samples. The fluorogenic compound 4- Methylumbelliferyl  $\beta$ - D- galactopyranoside (Sigma-Aldrich, USA) was used as the artificial substrate. The measurements were done by RF-5301PC spectrofluorometer (SchimadzuCorp., Japan).

Sequence analysis of GLA gene (NG\_007119.1) was carried out for the promoter region, exons and exon-intron junctions of the GLA gene, using genomic DNA samples. Mutation analysis was done using DNA isolated from EDTA blood samples. Polymerase chain reaction amplification of specific exon by the use of specific primers was carried out. The amplicons were purified and then sequenced in both directions in a DNA Sequencing device.

Descriptive statistics were used to express the results as median and range.

The present protocol was approved by the Institutional Review Board of Ankara City Hospital, Ankara, Turkey (E1/1098/2020-16.09.2020). Informed consent was obtained from each study participant. All procedures performed in this work were in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee on human experimentation and with the 1975 Declaration of Helsinki and its later amendments, as revised in 2000.

## RESULT

This is a retrospective study including a total number of 10 patients between January and December 2019. Fabry disease was diagnosed in all cases by enzymatic analysis in peripheral blood leukocytes, later confirmed by the identification of GLA gene mutation.

Demographic data of the individuals are outlined in Table I. A total of 10 patients including 7 males, (mean age 31.8, range: 14-59 years) and 3 females, (mean age 44.6, range: 40-51 years) were evaluated. All patients were receiving ERT at the time of the study.

Various multisystem manifestations were observed, including cardiac, neurological, cerebrovascular and ophtalmological involvement. The incidences of the clinical findings of patients are as following: 8/10 patients had hypohydrosis, 4/10 had

angiokeratomas and hearing loss. All male and female patients had abdominal pain and 9/10 had neuropathic pain. Among 7 male patients, 6 had renal complications and 2 of them reached end stage renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy. Two out of 7 male patients had a history of myocardial infarction. Six patients had mild to moderate concentric left ventricular hypertrophy, which was the most common echocardiographic finding along with mitral regurgitation. Only 1 patient needed the implantation of a pacemaker.

Female patients had variable phenotypes, 1/3 having hypertension and proteinuria, 1/3 having ophtalmological findings, 2/3 having angiokeratomas and neurological findings. 2 female patients had cranial MRI findings including periventricular gliosis and lacunar infarcts.

Lyso-Gb3 levels ranged from 3.5 to 120 ng/ml. At the time of the evaluation, all patients with FD were on enzyme replacement therapy. Comorbid conditions were familial mediteranian fever, ankylosing spondylitis and celiac disease.

GLA gene analyses showed c.(548-1G>C), c.(241\_312dup72) and c.(978G>C) hemizygous mutations within different families evaluated (Table I).

## DISCUSSION

FD is an inborn error of metabolism with multisystemic presentation and may be overlooked due to the nonspecific clinical findings. Clinically, there are two major subtypes: the early-onset Type 1 'classic' and 'late-onset' Type 2 (7).

Affected males with the classic phenotype have deficient  $\alpha$ -Gal-A enzymatic activity, marked microvascular endothelial glycosphingolipid accumulation, and childhood or adolescence onset of clinical manifestations. Amongst the affected organs, kidneys are a major target, and particularly in men, Fabry nephropathy leads to end-stage kidney disease by approximately the fourth to fifth decade of life. The most common clinical aspects of Fabry nephropathy are microalbuminuria, proteinuria and/or elevated serum creatinine, with a progressive decline in the glomerular filtration rate (GFR). Glomerular proteinuria is a hallmark of glomerular filtration barrier derangements, mainly due to the accumulation of the substrates of  $\alpha$ -Gal-A as globotriasocylceramide (Gb3) and lysotriasocylsphingosine (lyso-Gb3) in endothelial cells and podocytes.

The marker lysoGb3 is now a more widely accepted biomarker of disease activity in both classical and non-classical phenotypes. It has been demonstrated that the early initiation of high dose ERT reduces Gb3 accumulation in cells, decreases lyso-Gb3 in plasma, and also improves symptoms, quality of life and prognosis, and delays the process of kidney dysfunction (8). In our series, lyso-Gb3 levels of FD patients ranged from 3.5 to 120 ng/ml.

**Table I:** Clinical, biochemical characteristics and GLA mutations in patients with FD enrolled in the study.

Family Number	Patient Number	Sex	Age of diagnosis	Alpha-Gal-A level (RR>1.2 $\mu$ mol/l/h)	Lyso-Gb3 level (RR:0-3.5 ng/ml)	Disease causing variant	Clinical findings
1	1	Male	18	0.19	113.3	c.(548-1G>C)	MVP, LVH Retinal tortuosity Hypohidrosis Celiac disease Abdominal pain
1	2	Female	40	0.9	6	c.(548-1G>C)	LVH Abdominal pain Angiokeratomas Cornea verticillata Hypohidrosis
2	3	Male	20	0.1	95.2	c.(241_312dup72)*	LVH Abdominal pain Proteinuria Hypohidrosis
2	4	Female	51	2.4	3.5	c.(241_312dup72)*	Microenfracts on cranial MRI Abdominal pain Hypohidrosis Anklosing spondylitis
2	5	Male	14	0.4	86.2	c.(241_312dup72)*	MR Retinal tortuosity Abdominal pain
2	6	Female	43	2.1	4.6	c.(241_312dup72)*	MR Abdominal pain Periventricular gliosis on MRI
2	7	Male	44	0.3	99.1	c.(241_312dup72)*	LVH, MR ESRD MI Angiokeratomas FMF Abdominal pain Hypohidrosis
2	8	Male	59	0.4	101	c.(241_312dup72)*	LVH, MR, MI ESRD, FMF Cornea verticillata Angiokeratomas Hypohidrosis Left cerebellar infarct, Abdominal pa
2	9	Male	48	0.1	106.5	c.(241_312dup72)*	LVH Proteinuria Abdominal pain Hypohidrosis
3	10	Male	15	0.2	120	c. (978 G>C)	MVP, MR Proteinuria Cornea verticillata Abdominal pain

\*Previously unreported, novel mutations. **MVP:** mitral valve prolapsus, **MR:** mitral regurgitation, **LVH:** Left ventricular hypertrophy, **ESRD:** end stage renal disease, **MI:** myocardial infarction, **FMF:** familial mediterranean fever, **a-Gal-A:** alpha-galactosidase A

Two of our male patients had ESRD and 6/7 of male patients had variable degree of proteinuria.

Left ventricular (LV) hypertrophy is the hallmark of cardiac involvement in FD and represents one of the most important causes of morbidity and mortality in affected patients. Coronary

microvascular dysfunction has a key role in FD cardiomyopathy, accounting for the considerable prevalence of angina and may also represent the first sign of the disease in patients

with no other sign of cardiac involvement. Linhart et al had shown that about 3 % of patients in his series had left ventricular



hypertrophy (9). In our study, the frequency of left ventricular hypertrophy was 6/10 in addition to mitral valvular insufficiency.

In childhood, patients develop acroparesthesia, which consists of neuropathic pain in their distal extremities. Diffuse pain attacks and crises can also occur, lasting from minutes to days and are often precipitated by rising body temperature due to exercise, fever, or warm environments. Compounding this problem, patients frequently have sweating abnormalities, with the most frequent being anhidrosis or hypohydrosis (10). In our series, angiokeratoma was encountered in a total of 4 patients out of 10. 8/10 patients had hypohydrosis which was the most frequent complaint in our series.

Ophthalmologic opacities, such as cornea verticillata and cataracts, are detected in childhood, but many patients retain intact vision. Concerning the ophthalmologic involvement, cornea verticillata was the most frequent finding in 3/10 of our patients. Only two patients had tortuosity of the retinal veins. Koca et al. (11) had found cornea verticillata in 65.3 % of the patients.

Involvement of the central nervous system (CNS) in FD patients is mainly due to cerebral vasculopathy affecting both small and large cerebral vessels. Macroangiopathy usually leads to ischemic stroke, while microangiopathy is usually the cause of progressive white matter lesions confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) in about 80% of FD patients in both genders. Mehta et al discovered cranial MRI abnormalities in 58% of the patients which mainly consisted of white matter abnormalities, cerebral thrombosis and infarction (12,13). In our series MRI abnormalities consisted of chronic ischemic changes, cerebellar infarcts in 2 out of 10 patients.

Early recognition of the disease may lead to initiation of treatment at the early stages of the disease. Family screening is an important aspect in diagnosis of FD, especially for presymptomatic patients (14).

The ERT is the mainstay of FD treatment. Currently, it is widely accepted that ERT provides benefits in terms of cardiac hypertrophy and renal disease, at least when initiated in the early stage of the disease. However, ERT appears to be not effective once target organs are damaged severely. It also usually triggers the production of anti-alpha galactosidase A antibodies, representing a limitation of the treatment and thus leading to unsatisfactory results. More

recently, the use of migalastat (Galafold, AmicusTherapeutics UK), acting as chaperone protein, has been approved to treat FD in case of mutations causing the misfolding of GLA (amenable mutations), and has been reported to improve or stabilize organ damages and reduce lyso-Gb3 plasma level. Recently, in order to obviate the negative aspects of ERT, novel approaches aimed to increase bioavailability and to reduce immunological response. Gene therapy and gene editing are possible new approaches focused on development (5,14,15).

We identified one novel variant: a large duplication c.(241\_312dup72) in exon 2, a known splicing mutation in hemizygous state c.(548-1G>C) and known missense mutation c.(978 G>C) in GLA gene. Unfortunately, but pathogenicity of large duplication c.(241\_312dup72) in exon 2 was not confirmed by functional analyses. Based on the typical clinical and biochemical characteristics of the patients, the segregation of the genotype in the pedigree, and the analyses of mutation-analyzing softwares, we think that this variant c.(241\_312dup72) was responsible for the clinical phenotype. In addition, according to the current criteria recommended by the American College of Medical Genetics and Genomics, these variants can be classified as pathogenic.

The limitation of the study is the small number of patients with FD in our cohort which is, however, an unavoidable consequence of the rare nature of the disease.

## CONCLUSION

FD is a multisystemic LSD leading to progressive accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in tissues and organs including heart, kidney, the eyes, vascular endothelium, the nervous system and the skin if left untreated. FD is treatable with disease-specific treatment (enzyme replacement therapy (ERT) or with chaperone therapy). Therefore, the early diagnosis of FD is crucial for reducing morbidity and mortality. To ensure early diagnosis, it is important to recognize the symptoms of FD. Family screening also helps patients to be identified at the early phase of the disease.

## Acknowledgements:

We wish to thank Prof. Gürsel Biberöglü for doing enzymatic analyses of the study population and we wish to thank Prof. Fatih Ezgü for performing molecular genetic studies.

## REFERENCES

1. Tuttolomondo A, Simonetta I, Pinto A. Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease. *Curr Gene Ther* 2019;19:3-5.
2. Simonetta I, Tuttolomondo A, Daidone M, Miceli S, Pinto A. Treatment of Anderson-Fabry Disease. *Curr Pharm Des* 2020;26:5089-99.
3. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2020;43:908-21.
4. Nowak A, Huynh-Do U, Krayenbuehl PA, Beuschlein F, Schiffmann R, Barbey F. Fabry Disease Genotype, Phenotype, and Migalastat Amenability: Insights From a National Cohort. *J Inher Metab Dis* 2020;43:326-33.
5. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. Review. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2020;1864:129437.

6. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016; 11:545-55.
7. Chan B, Adam DN. A Review of Fabry Disease. *Skin Therapy Lett* 2018;23:4-6.
8. Kramer J, Weidemann F. Biomarkers for Diagnosing and Staging of Fabry Disease. *Curr Med Chem* 2018;25:1530-7.
9. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007;93:528-35.
10. Kelmann SV, Quaio CR, Honjo RS, Bertola DR, Rosa Neto NS, Lourenço CM, et al. Multicentric study on the diagnosis of Fabry's disease using angiokeratoma biopsy registries. *Int J Dermatol* 2015;54: e241-4.
11. Koca S, Tümer L, Okur İ, Erten Y, Bakkaloğlu S, Biberoğlu G, Kasapkara Ç, et al. High Incidence of Co-Existing Factors Significantly Modifying the Phenotype in Patients with Fabry Disease. *Gene* 2019;1;687:280-8.
12. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al; FOS Investigators. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS -Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009; 46:548-52.
13. Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:24-7.
14. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22:568-76.
15. Kubo T, Ochi Y, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardio* 2017; 69:302-7.

# Çocuklarda Akut Apandisit; Ultrasonografinin Tanısal Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

## Acute Appendicitis in Children; Assessment of Diagnostic Reliability of Ultrasonography

Hasan Özkan GEZER<sup>1</sup>, Abdülkerim TEMİZ<sup>1</sup>, Semire EZER<sup>1</sup>, Emine İNCE<sup>1</sup>, Şenay DEMİR<sup>2</sup>,  
Bermal HASBAY<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Akut apandisit pediatrik yaş grubunda zamanında teşhis edilmez ise perforasyon gibi önemli komplikasyonlar ile morbid seyredebilecek abdominal acillerin başında yer alır. Olgularının çoğunda doğru tanı konabilir. Ancak endişeli, huzursuz ve ağrısı olan bir çocukta semptomların seyri saptamak oldukça zordur. Ayrıca, henüz iletişim becerileri iyi gelişmemiş küçük bir çocuğun yakınmalarını iyi ifade edemeyeceği de göz önüne alındığında, çocuklarda tanıyı koymak erişkinlere kıyasla daha zordur. Bu çalışmanın amacı pediatrik hastalarda akut apandisit tanısında abdominal ultrasonografinin (USG) etkinliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 2012-2019 yılları arasında çocuk cerrahisi kliniğinde apandisit tanısı ile ameliyat edilen, 1-18 yaş arası ve ameliyattan önce USG yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik göstergeler, tanı anındaki USG bulguları, ameliyat verileri ve patoloji raporları geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İkiyüzüç (% 40) kız, 297 (% 60) erkek olmak üzere toplam 500 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 10.1 ± 3.9 yıldı. Ameliyat öncesi USG verilerine göre; hastaların % 30'u normal, %70'i akut apandisit (bunlardan % 10'u perforasyon) şeklinde rapor edildi. Patolojik tanı açısından bakıldığında ise ameliyat edilen hastaların % 8'inde normal apandiks dokusu (negatif apendektomi) tespit edilmişti. Çalışmamızda USG' nin duyarlılığı % 71.96, özgüllüğü % 48.78 ve doğruluğu % 70.06 olarak tespit edildi. Pozitif ve negatif prediktif değerler ise sırasıyla % 94.03 ve % 13.42 olarak bulundu.

**Sonuç:** Elde edilen sonuçlara göre, çocuklarda akut apandisit tanısında USG, ucuz ve kolay uygulanabilen ancak güvenilirliği hala tartışılabilir bir test olarak değerlendirildi. USG'nin apandisit lehine raporlandığı hastalarda apandisit aleyhine raporlanmış olanlara göre tanı doğruluğunun daha yüksek olduğu bulundu. Ultrasonografik değerlendirmenin apandisit ile uyumlu olmadığı hastaların ise klinik bulgularının daha dikkatlice tekrar gözden geçirilmesi ve gerekirse ileri tetkik yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Apandisit, Çocuklar, Duyarlılık, Özgünlük, Ultrasonografi



GEZER HÖ : 0000-0002-4635-2613  
TEMİZ A : 0000-0001-8789-6003  
EZER S : 0000-0002-9597-3264  
İNCE E : 0000-0002-2120-1958  
DEMİR Ş : 0000-0002-4209-9075  
HASBAY B : 0000-0002-7941-7962

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Başkent Üniversitesi, Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan 14.01.2019 tarih ve KA20/12 nolu onay alınmıştır.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **GEZER HÖ:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyri denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik matzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **TEMİZ A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **İNCE E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyri denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **DEMİR Ş:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **HASBAY B:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, ilerlemenin seyri denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

**Atıf yazım şekli / How to cite :** Gezer HÖ, Temiz A, Ezer S, İnce E, Demir Ş ve Hasbay B. Çocuklarda Akut Apandisit; Ultrasonografinin Tanısal Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:123-128.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Hasan Özkan GEZER**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
E-posta: hozkangezer@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Received : 14.01.2020

Kabul tarihi / Accepted : 28.02.2020

Elektronik yayın tarihi : 10.03.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.674851

## ABSTRACT

**Objective:** Acute appendicitis is one of the most common causes of abdominal pain in patients referring to the emergency department, and appendectomy is one of the most commonly used emergency medical surgeries worldwide. If it is not diagnosed on time, it may cause morbidity with important complications such as perforation. Correct diagnosis can be made in most cases. However, compared with adults, diagnosis is more difficult in children who are anxious, restless and painful and who have not enough communication skills for expressing their complaints well. The aim of this study was to evaluate the accuracy of abdominal ultrasonography (USG) in the diagnosis of acute appendicitis in pediatric patients.

**Material and Methods:** Patients between 1-18 years who were operated between 2012 and 2020 with the estimated diagnosis of appendicitis in pediatric surgery clinic, and who have had USG examination before surgery, were included in the study. Demographic indicators, USG findings at the time of diagnosis, surgical data and pathology reports were evaluated retrospectively.

**Results:** A total of 500 patients, 203 (40%) girls and 297 (60%) boys, were evaluated. The mean age of the patients was  $10.1 \pm 3.9$  years. According to preoperative USG data; 30% of patients had normal appendicitis and 70% had acute appendicitis (10% of them perforated). In terms of pathological diagnosis, normal appendix tissue (negative appendectomy) was found in 8% of the operated patients. The sensitivity, specificity and accuracy of ultrasound were 71.96%, 48.78% and 70.06%, respectively. Positive and negative predictive values were 94.03% and 13.42%, respectively.

**Conclusion:** According to the results, it is considered that USG is an easy and inexpensive method in the diagnosis of acute appendicitis in children, but its reliability is still controversial. Diagnostic accuracy was higher in patients where ultrasonography reported as in favor of appendicitis compared to those reported against appendicitis. We consider that the clinical findings of the patients should be reviewed more carefully and if necessary further examination should be performed in patients who do not have appendicitis in the ultrasonographic evaluation.

**Key Words:** Appendicitis, Children, Sensitivity, Specificity, Ultrasonography

## GİRİŞ

Apendiks çekumun arka yüzünün iç yan tarafında ve ileoçekal valvin 2 cm altında başlar ve uzunluğu 5-15 cm, çapı 2-5 mm kadardır (1). Normal nüfusun %65'inde intraperitoneal olarak retroçekal yerleşimlidir. %30'unda pelvis giriminde veya içinde, %0.5'inde ise ekstraperitoneal olarak çekum veya çıkan kolon arkasındadır (1).

Çocuklarda akut apandisit, acil serviste değerlendirilen karın ağrılarının ve tüm dünyada yapılan acil cerrahi müdahalelerin en sık nedenlerinden biridir (2). Apandisit oluşmasına intratübüler obstrüksiyon, fekalit birikimi, lenfoid hiperplazi, yabancı cisimler, parazitler ve hatta tümörler neden olabilir. Apandisit çocuklarda yetişkinlere göre daha az görülür, ancak daha sıklıkla komplike olur. Akut apandisitte perforasyon gelişme olasılığı %20-70 olarak bildirilmiştir (3-5).

Çocuklarda yaygın olarak görülen akut apandisit, morbid bir hastalık olma potansiyeline sahiptir (6). Her yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde 80000 çocuk apandisit tanısı almakta olup, 14 yaşın altındaki çocuklarda bu hastalığın oluşma insidansı 4/1000 olarak rapor edilmiştir. Pik yaptığı yaş aralığı 12-18'dir (6). Akut apandisit hızlı ilerleme potansiyeline sahip olduğundan ve perforasyon gibi komplikasyonlarla çok daha karmaşık hale gelebileceğinden, erken ve doğru teşhis son derece önemlidir (7). Zamanında doğru tanı konulamayan hastalarda apandisit nekrozu veya rüptürü gibi komplikasyonlar sonucu hastada peritonit ve batin içi abse gelişebilir (6). Akut apandisit tanısı çoğunlukla klinik bulgular ve bazı özgül olmayan laboratuvar testlerine dayanılarak konulmaktadır. Semptomları ise klasik semptomlar ile atipik semptomlar arasında geniş bir yelpazede yer alır (8,9). Karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık gibi

hastalığa özgü semptomlar hastaların %50'sinden azında görülür. Dolayısıyla çoğu hasta atipik semptomlar ile başvurur. Çocuklarda apandisit anatomik farklılığı, fizik muayenede çocuk hastanın uyum sorunları ve hastaların atipik semptomlarla başvurması akut apandisit tanısını koymayı yetişkinlere göre daha güç hale getirmektedir (8). Tanı, ancak %50-60 hastada görülen ve klasik seyir olarak tariflenen, göbek çevresinden başlayıp sağ iliak fossaya doğru yayılan karın ağrısı ve bunun fizik muayene bulgularına dayanır (1,3).

Görüntüleme teknolojisindeki tüm gelişmelere rağmen, akut apandisiti diğer hastalıklardan ayırt etmek önemli ölçüde hastanın kliniğine ve dikkatli bir fizik muayeneye dayanmaktadır. Bununla birlikte, klinik değerlendirmeye ek olarak yapılan görüntüleme tetkikleri tanının doğruluğunu arttırmada, negatif apandektomi oranını ve hastalığın progresyonunu azaltmada son derece yardımcıdır (7). Bazı çalışmalarda USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) tetkikleri tanının doğruluğunu arttırmak için ortak kullanılmış ve hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilediği rapor edilmiştir. Ancak, yine de ortak kullanım konusunda henüz kesin kanıtlar yoktur (10). Ek olarak, USG ve BT'nin ameliyat öncesi birlikte rutin kullanımının negatif apandektomi oranını azaltabildiği ve tanının doğruluğunu arttırabildiği gösterilmiş olsa da, bu görüşe katılmayan çalışmalar da mevcuttur (11). Neticede çocuklar için halen en dikkate değer nokta, öncelikle düşük riskli tanı yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiğidir (10).

Çalışmamızda, kliniğimizde akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen hastalarımızın verilerinden yola çıkarak negatif apandektomi oranını azaltmak ve akut apandisit tanısını koymak açısından, çocuklarda USG'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğunu değerlendirmeyi hedefledik.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu kesitsel geriye yönelik çalışma, 2012-2019 yılları arasında Çocuk Cerrahisi Kliniğinde apandisit tanısı ile ameliyat edilen 1-18 yaş arası 500 çocuk üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya ameliyat öncesi USG yapılmayan hastalar dahil edilmedi. Çalışma protokolü üniversitesi tıp fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı (KA20/12).

Hastaların tıbbi kayıtlarından USG raporları, ameliyat bulguları ve patoloji raporlarına ulaşıldı. Pozitif patolojik rapor incelenen dokudaki inflamasyon bulgularına dayandırıldı.

### Kriterler:

- Özel bir iltihap veya apandisit belirtisi yok (normal apendiks dokusu) ve reaktif foliküler hiperplazi (dokunun uyarılması ve lenfoid agregasyon varlığı).
- Erken akut apandisit (Mukozal tabakada polimorfonükleer lökosit (PMN) varlığı),
  - Akut apandisit (Kas tabakasında PMN varlığı),
  - Akut apandisit ve periappendisit (Seroza tabakasında PMN varlığı),
  - Akut süpüratif apandisit (Tüm apendiks duvarında yoğun PMN varlığı)
- Akut gangrenöz apandisit: Apendiks duvarında nekroz varlığı.

Patoloji raporuna göre 1 normal olarak kabul edildi. 2 akut apandisit, 3 perforé apandisit olarak kabul edildi.

### Abdominal Ultrasonografi

Abdominal ultrasonografi sırasında apandisit tanısına yönelik, Antares 5 (Siemens Medical Solutions, Issaquah, WA) cihazının 9-4 MHz doğrusal dizi transdüseri ile kademeli sıkıştırma tekniği kullanılarak inceleme yapıldı. Apandisit için pozitif USG sonuçları, dış duvar çapı 6 mm'den büyük olan genişlemiş, kompresyona yanıt vermeyen apendiks varlığı, karmaşık bir kütleli varlığı veya bir apandikolitin varlığı olarak tanımlandı. Bu kanıtların olmadığı durumlarda normal olarak rapor edildi. Ultrason verileri, cerrahi bulgular ve patolojik raporları ile korele edildi ve ardından bu veriler veri toplama ve daha ileri analiz için bir kontrol listesine kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada hastaların USG, Cerrahi ve Patoloji arasında sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanarak değerlendirildi, yöntemler arasındaki farklılıklar Mc-Nemar testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## BULGULAR

Kesitsel tipteki bu çalışma, akut apandisit tanısı konulan 1-18 yaş arası 500 çocuk üzerinde yapıldı. Bu çocukların 203'ü (% 40) kız, 297'si (% 60) erkekti. Hastaların ortalama yaşı  $10.1 \pm 3.9$  yıldır. Hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark olmadığını gösterildi (Tablo I).

**USG raporunun sonuçları:** Örneklerin 149'unda normal olarak rapor edildi ve bunların ancak 20'sinde patolojik tanı ile uyumlu bulundu. Akut apandisit tanısı için bu oran 238/298, perforé apandisit için ise 44/53'di (Tablo II). USG'nin tanı koymadaki doğruluğu ise Tablo III'te verildi.

## TARTIŞMA

Çoğunlukla çocuklarda apandisit atipik bir klinik seyir gösterdiğinden tanıda yanılmaya veya gecikmeye sebep olabilir. Çalışmalara göre, akut apandisit için negatif laparotomi oranı yaklaşık % 20-25'dir. Bu oran, çocuk doğurma çağındaki kadınlarda pelvik organ hastalıkları ve gebeliğe bağlı komplikasyonlar nedeniyle % 35-45'e ulaşmaktadır (10). Çalışmamızda ise negatif laparotomi oranı %8 olarak bulundu. Akut apandisit şüphesi olan hastaların tedavisi, hastayı ameliyat etme ya da ameliyat etmeme kararı içerir. Bu nedenle, tanının doğruluğunu artıracak her türlü yardımcı uygulama tedavi öncesi önem kazanmaktadır (10).

Akut apandisit tanısında görüntülemenin amacı, tanı etkinliğini artırmanın yanı sıra hasta için maliyeti ve riski düşürmektir. Bazı çalışmalar, apandisit klinik semptomlara göre teşhis edilmesinin zor olduğu olgularda, USG'nin tanı koymada çok yardımcı olduğunu ve negatif apandektomi oranını azalttığını göstermiştir (12).

**Tablo I:** Akut apandisit tanısı alan hastaların demografik verilerinin dağılımı.

Değişken	Erkek	Kız	Toplam	p
Cinsiyet	297 (%60)	203 (%40)	500	0.090
Yaş	10.1±3.5	10.1±3.9	10.1 ± 3.9	0.184

**Tablo II:** Akut apandisit nedeniyle ameliyat edilen hastaların USG ve patoloji rapor sonuçlarının dağılımı.

	Patoloji			Hasta Sayısı
	Normal	Akut Apandisit	Perforé Apandisit	
<b>USG</b>				
Normal	20	89	40	149
Akut apandisit	20	238	40	298
Perforé apandisit	1	8	44	53
	41	335	124	500

**Tablo III:** Abdominal Ultrasonografi raporlarının istatistiksel sonuçlarının dağılımı.

Test	Hastalık / Durum				Toplam
	Var	n	Yok	n	
<b>Pozitif</b>	Gerçek Pozitif	a = 331	Yanlış Pozitif	c = 21	a + c = 352
<b>Negatif</b>	Yanlış Negatif	b = 129	Gerçek Negatif	d = 20	b + d = 149
<b>Toplam</b>		a + b = 460		c + d = 41	

Sonuçlar		
İstatistik	Sonuç	%95 GA
<b>Duyarlılık (sensitivite)</b>	%71.96	%67.61 - %76.02
<b>Özgüllük (spesifisite)</b>	%48.78	%32.88 - %64.87
<b>Pozitif Likelihood (olabilirlik) Oranı</b>	1.4	1.03 – 1.9
<b>Negatif Likelihood (olabilirlik) Oranı</b>	0.57	0.4 - 0.81
<b>Prevalans</b>	%91.82	%89.06 - %94.06
<b>Pozitif Prediktif Değer</b>	%94.03	%92.08 - %95.53
<b>Negatif Prediktif Değer</b>	%13.42	%9.88 - %17.98
<b>Doğruluk</b>	%70.06	%65.84 - %74.04

USG, radyasyon riskinin olmaması, kolay uygulanabilir, kolay ulaşılabilir ve ucuz olmasının yanı sıra batin içi patolojilerin teşhisinde yüksek hassasiyete sahip bir yöntem olması nedeniyle birçok çalışmada akut apandisit tanısında kullanılması gereken ilk inceleme yöntemi olarak önerilmektedir. Apandisit işaret eden USG bulguları şunlardır; basmakla komprese olmayan, lümeni genişlemiş, duvarı kalınlaşmış, çapı 6mm'den büyük apendiks, apendiks lümeni içinde apendikolit, apendiks etrafında sıvı ve apse saptanmasıdır. Şüpheli hastalarda akut apandisiti doğrulamak veya ekarte etmek için USG kullanımı üzerine birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, tetkikin güvenilirliği hala belirsizdir (13-15). USG'nin tanisal doğruluğu büyük oranda yapan kişiye bağlı da olsa, yüksek duyarlılıkta düşük riskli bir yardımcı tanı yöntemi olarak yeri göz ardı edilemez(16).

Çalışmamızın sonuçları; USG tanısında gerçek pozitif n=331, yanlış pozitif n=21, gerçek negatif n=20 ve yanlış negatif n=129 olduğunu gösterdi. Tanıda USG'nin duyarlılığı %71.96, özgüllüğü %48.78 ve doğruluğu %70.06 olarak tespit edildi. Ayrıca, akut apandisit tanısı için USG'nin pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla % 94.03 ve % 13.42 olarak hesaplandı.

Şüpheli olgularda akut apandisiti tanımak veya dışlamak için USG kullanımı üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (10). Abu-Yousef ve ark. (17) çalışmalarında apandisit tanısını koymada USG'nin duyarlılığını % 80, özgüllüğünü de %95 olarak hesaplamış ve bu çalışmalara göre patolojik tanısı apandisit olarak rapor edilen her üç vakadan ikisine USG'nin doğru tanı koyduğunu ortaya koymuştur. Bir başka çalışmada ise USG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla % 96.4 ve % 67.6 olarak tespit edilmiştir (18). Lessin ve ark. (19) çalışmasında, çocuklarda akut apandisit tanısında USG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 88 ve % 96 bulunmuş ve hastaların kliniği ile karar vermeye göre USG nin doğruluk oranı anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Ramachandran ve ark. (20) tarafından yapılan bir çalışmada ise USG % 90 duyarlılık, %96 özgüllük ve %95 doğrulukta bulunmuştur.

Buna karşın 3924 hastada yapılan bir çalışmada USG bulgularının patoloji raporlarıyla uyumunun düşük olduğu görülmüştür. Ancak patolojik olarak akut apandisit tespit edilen olguların % 68.2'sinde USG'de inflamasyon bulguları tespit edilmemiştir. Bu çalışmada USG'nin duyarlılığı % 21.5 olarak bildirilmiştir (21). Ek olarak, çeşitli çalışmalara göre, akut apandisit tanısında USG'nin duyarlılığı % 78-96 arasında ve özgüllüğü % 85-98 arasında bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, şüpheli vakalarda USG ile değerlendirmenin literatürde %11-32 olarak belirtilen negatif apendektomi insidansını % 7'ye kadar azalttığını ve 6 saatlik cerrahi operasyon gecikmesini % 2 azalttığını bildirmiştir (10,22). Ancak, sonuçların kalitesi ve doğruluğu büyük ölçüde yapan kişinin becerisine bağlı olduğundan hem çeşitli çalışmaların sonuçlarında büyük farklılıklar görülebilmekte hem de bu durum tetkik için önemli bir dezavantaj olabilmektedir (10).

Son çalışmalara göre, akut apandisiti teşhis etmek için, USG'de en çok görülen ve radyologlar tarafından kabul edilen bulgu, apendiksin çapının dış duvardan dış duvara ölçülmesidir. Eğer apendiks anterior-posterior çapı 5 mm'den küçükse kesinlikle normaldir ve inflame apendiks çapı 6 mm'den büyüktür (1). Çalışmamızda patolojik tanısı akut apandisit olan hastaların ortalama apandiks çapı 8 mm (6-20 mm), perfore apandisit ise 10 mm (6-22 mm) olarak hesaplandı. Perfore apandisit için 9.75 mm cut-off değer olarak bulundu (p=0.001) (duyarlılığı %62, özgüllüğü %70). Literatürde ayrıca apendikolit ile birlikte sağ alt kadranda ağrısı apandisit için pozitif bir bulgu olarak sayılmıştır (1). Çalışmamızda ameliyat sırasında hastaların %19'unda apendikolit tespit edilmesine rağmen preoperatif olarak bunların ancak %16'sı USG ile tespit edilebilmişti (duyarlılığı %16.1, özgüllüğü %95.6).

Periapendiküler, Douglas'ta ve Morison poşunda serbest sıvı apandisiti destekleyen USG bulgularıdır (1). Çalışmamızda ise bu açıdan USG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %53.4 ve %65.8 olarak tespit edildi. Bu düşük duyarlılığın nedeni olarak ameliyat sırasında tespit edilen reaksiyonel mayinin de ameliyat raporlarına yazılmış olması olduğunu düşünüyoruz.

Ek olarak, akut apandisitte, apendiks duvarında çevresel görüşlü kan akışı görülmesi tanının doğruluğu açısından güçlü bir gösterge olarak düşünülmüştür. Ancak bu yöntemin kullanımında her zaman sınırlamalar ve problemler olduğu belirtilmektedir (23).

Rüptüre apandisitinin USG'nin doğruluğunu azalttığını söyleyen çalışmalar, bunu perfore apandisitte apandiks dekomprese olmasına ve bu nedenle apandikse ait kitle görünümünün ultrasonografik olarak tanımlanamamasına bağlamışlardır (22,24). Ancak bu konudaki veriler çok fazla değildir. Quillin ve ark.(22) sağ alt kadranda veya cul-de-sac'da sıvı bulunmasının ve apandikolitin perfore apandisitte özgü olmadığını ileri sürmektedirler. Buna ek olarak serbest sıvı varlığının perfore apandisitte daha sık görüldüğünü ancak akut ile perfore apandisit arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmektedir (22). Biz çalışmamızda perfore apandisit nedeniyle ameliyat edilen hastalarda USG'nin duyarlılığını %52.38, özgüllüğünü %95.24, pozitif prediktif değerini %97.78, negatif prediktif değerini %33.33 olarak tespit ettik. Özellikle apendiks vizualize edilemiyor ve batın içerisinde yaygın yoğun içerikli sıvı görülüyorsa perfore apandisit için güçlü bir veri olduğunu düşünüyoruz. Apendektomi apsesi gibi apandisit komplikasyonlarının saptanmasında ultrasonun doğruluğu, komplikasyonsuz apandisitten daha fazladır (10).

USG'nin sınırlayıcıları olarak karın ağrısı çeken ve henüz iletişim becerileri iyi gelişmeyen çocuğun işleme uyumsuzluğu, obez hastaların karnının sağ alt kadranda gaz dolu bağırsakların varlığı, yüksek çözünürlüklü transdüserlerin olmaması, komplike olmamış küçük apendiks gibi yapıların gözlemlenmesi olarak sayılabilir (18). Bu nedenle gelişmiş ülkelerde dahi % 15-30 negatif apendektomi bildirilmektedir (3).

Literatürde akut apandisiti tespit etmede USG'nin duyarlılığı % 55-96 ve özgüllüğü % 85-98 arasında bildirilmekte ve deneyimli kişilerin ellerinde bu oranların artabileceği rapor edilmektedir (% 75-95 duyarlılık, % 87-96 doğruluk) (25). Ayrıca son çalışmalarda renkli doppler USG'nin akut apandisiti tespit etmek için güvenilir bir yöntem olduğu düşünülmüş ve rutin USG'ye Renkli Doppler USG'nin eklenmesinin tanısal doğruluğu artıracığı bildirilmiştir (26). Ancak tanıdaki duyarlılığı % 87-93 oranında raporlanmıştır (25). Tüm bu bulgular ışığında, deneyimli personel ve uygun cihazlar ile yapıldığında, USG'nin hastalarda akut apandisit tanısı için kullanılabilir iyi bir görüntüleme yöntemi olduğu düşünülmektedir (10).

Sonuç olarak, USG akut apandisit şüphesi olan çocuklarda yardımcı tetkik olarak kullanılabilir. Tanının doğruluğu yapan

kişiye bağlı olsa da, yüksek hassasiyetli düşük riskli bir tanı yöntemidir. Ayrıca, bu yöntemi kullanmanın negatif apendektomi oranını azaltmada etkili bir rol oynayabileceği görülmektedir. USG'nin farklı zamanlarda farklı radyologlar tarafından yapılmış olması, çalışmamızda kısıtlayıcı bir neden olarak düşünülebilir. Yine de çalışmamızda negatif prediktif değer oldukça düşük bulunduğundan, USG bulgularının tanısal değerinin olmadığı hastalarda, kliniğin daha detaylı değerlendirilmesi ve gerekirse ileri tetkik yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

- Behzatolu B, Hatipoğlu E, Bayramoğlu S, Yılmaz G, Yirik G, Cimilli T. Akut Apandisit Tanısında Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Karşılaştırılması. *Med J Bakirkoy* 2006;2:22-4.
- Yıldız T, İlçe Z, Turan G, Bozdağ Z, Elmas B. Parasites in the Etiology of Pediatric Appendicitis. *Türkiye Parazitol Derg* 2015;39:190-3.
- Öztaş T, Dursun A, Söğütçü N, Bilici S. Unusual Histopathological Findings in Appendectomy Specimens Obtained from 1683 Pediatric Patients with Suspected Acute Appendicitis. *Indian Journal of Surgery* 2019;81:344 doi: 10.1007/s12262-018-1814-4.
- Okoro KU, De La Espriella MG, Grider DJ, Baffoe-Bonnie AW. Tuberculous Enteritis Presenting as Acute Appendicitis and Perirectal Abscess. *Case Rep Med* 2018;2018:6068258.
- Kılıç ŞS. Çocuklarda apandisit. *Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg* 2015;Çocuk Özel Sayısı:12-16.
- Almaramhy HH. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr* 2017;43:15.
- Kaiser S, Jorulf H, Söderman E, Frenckner B. Impact of radiologic imaging on the surgical decisionmaking process in suspected appendicitis in children. *Acad Radiol* 2004;11:971-9.
- Bachur RG, Dayan PS, Bajaj L, Macias CG, Mittal MK, Stevenson MD, et al. The effect of abdominal pain duration on the accuracy of diagnostic imaging for pediatric appendicitis. *Ann Emerg Med* 2012;60:582-590.e3.
- Erikci VS. Management of Pediatric Appendicitis. *Current Issues in the Diagnostics and Treatment of Acute Appendicitis: Intech Open* 2018.
- Pedram A, Asadian F, Roshan N. Diagnostic Accuracy of Abdominal Ultrasonography in pediatric Acute Appendicitis. *Bull Emerg Trauma* 2019;7:278-83.
- Sauvain MO, Slankamenac K, Muller MK, Wildi S, Metzger U, Schmid W, et al. Delaying surgery to perform CT scans for suspected appendicitis decreases the rate of negative appendectomies without increasing the rate of perforation nor postoperative complications. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:643-9.
- Alvarado A. Clinical Approach in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Current Issues in the Diagnostics and Treatment of Acute Appendicitis: IntechOpen*; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.75530.
- Nielsen JW, Boomer L, Kurtovic K, Lee E, Kupzyk K, Mallory R, et al. Reducing computed tomography scans for appendicitis by introduction of a standardized and validated ultrasonography report template. *J Pediatr Surg* 2015;50:144-8.
- Sauvain MO, Slankamenac K, Muller MK, Wildi S, Metzger U, Schmid W, et al. Delaying surgery to perform CT scans for suspected appendicitis decreases the rate of negative appendectomies

- without increasing the rate of perforation nor postoperative complications. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:643-9.
15. Boonstra PA, van Veen RN, Stockmann HB. Less negative appendectomies due to imaging in patients with suspected appendicitis. *Surg Endosc* 2015;29:2365-70.
  16. Marzouni HZ, Davachi B, Rezazadeh M, Milani MS, Matinfard S. Diagnostic Value of Hepatic Vein Ultrasound in Early Detection of Liver Cirrhosis. *GMJ* 2018;7:1140.
  17. Abu-Yousef MM, Bleicher JJ, Maher JW, Urdaneta LF, Franken Jr E, Metcalf A. High-resolution sonography of acute appendicitis. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:53-8.
  18. Chen SC, Wang HP, Hsu HY, Huang PM, Lin FY. Accuracy of ED sonography in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2000;18:449-52.
  19. Lessin MS, Chan M, Catalozzi M, Gilchrist MF, Richards C, Manera L, et al. Selective use of ultrasonography for acute appendicitis in children. *Am J Surg* 1999;177:193-6.
  20. Ramachandran P, Sivit CJ, Newman KD, Schwartz MZ. Ultrasonography as an adjunct in the diagnosis of acute appendicitis: a 4-year experience. *J Pediatr Surg* 1996;31:164-7.
  21. Marusch F, Allecke K, Gastinger I. Value of ultrasound in diagnosis of appendicitis. Results of the East German Multicenter Study. East German Working Group "Outcome Assessment and Quality Assurance in Surgery" of the CAQ of the German Society of Surgery. *Zentralbl Chir* 1998;123:29-31.
  22. Günşar C, Karaca I, Ceylan H, Etensel B, Şencan A, Çetin GG, ve ark. Çocukluk çağı akut ve perforate apandisitlerinde ultrasonografik bulguların tanı değerleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004;3: 88-92.
  23. Hahn HB, Hoepner FU, Kalle T, Macdonald EB, Prantl F, Spitzer IM, et al. Sonography of acute appendicitis in children: 7 years experience. *Pediatr Radiol* 1998;28:147-51.
  24. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery 20 th Edition*. E-book: Elsevier Health Sciences; 2012
  25. Heller MT, Hattoum A. Imaging of acute right lower quadrant abdominal pain: differential diagnoses beyond appendicitis. *Emerg Radiol* 2012;19:61-73.



# Evaluation of Viral Acute Lower Respiratory Tract Infections Detected with Real-Time Polymerase Chain Reaction

## Real-Time Polymerase Chain Reaction ile Tespit Edilen Viral Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Emine POLAT, Husniye YUCEL

SBU Ankara Dr. Sami Ulus Obstetrics, Children Health and Diseases Training and Research Hospital, Department of Child Health and Diseases, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** Acute lower respiratory tract infection (ALRTI) is the most frequent cause of hospitalization in infants younger than 5 years. In the main, alveolar and bronchial infections are responsible for 90% of deaths from respiratory disease. The aim of this study was to investigate the epidemiology, clinical findings, and treatment modalities of respiratory viruses detected with real-time polymerase chain reaction (PCR).

**Material and Methods:** A total of 235 children between the age of 1 and 24 months who were hospitalized due to ALRTI between January 2014 and December 2018 and who had positive PCR results for respiratory viruses were included in the study. Demographics, clinical findings, laboratory tests, treatment modalities, need for the high-frequency nasal cannula (HFNC) or mechanical ventilation, length of hospital stay, and the requirement for treatment within a pediatric intensive care unit (PICU) were recorded.

**Results:** In total, 55.5% of the children were male with a mean age of 6.1±6 months. Respiratory syncytial virus (RSV) was present in 106, rhinovirus in 35, influenza in 23, and other viruses in the remaining 71. There was a significant seasonal difference among the various etiologies. Fever was present in patients with influenza, multiple viral infections, adenovirus, and human metapneumovirus (HMPV). There was no significant difference in the physical examination among patients presenting with a pertussis-like cough, feeding difficulty, or lethargy. The white blood cell (WBC) count increased due to adenovirus and HMPV infection; however, differences in C-reactive protein (CRP), mean platelet volume (MPV), and eosinophilia were not significant. There was no significant difference between the chest X-ray findings and medical treatment based on the viral etiology. Fifty-four patients were followed up in the PICU. Although influenza was only the third most common etiology, it was the most common cause of PICU admission.

**Conclusion:** RSV continues to be an important viral etiology for hospitalization in children below 2 years old. Influenza was the most frequent virus requiring admission to the PICU. Widespread immunization against influenza has been related to the decline of the ALRTI in children.

**Key Words:** Acute lower respiratory tract infection, Children, Viruses

### ÖZ

**Amaç:** Akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ALRTI), 5 yaşından küçük bebeklerde en sık hastaneye yatış nedenidir. Çoğunlukla, alveolar ve bronşiyal enfeksiyonlar, solunum hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin %90'ından sorumludur. Bu çalışmanın amacı, real-time PCR ile saptanan solunum yolu virüslerinin epidemiyolojisini, klinik bulgularını ve tedavi yöntemlerini incelemektir.

POLAT E : 0000-0003-3034-5037  
YUCEL H : 0000-0002-7477-0302

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** The study was approved by the local ethics and research committee ( Health Sciences University Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology SUAM, Protocol: 2019/223).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **POLAT E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **YUCEL H:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Polat E, Yücel H. Evaluation of Viral Acute Lower Respiratory Tract Infections Detected with Real-Time Polymerase Chain Reaction . Turkish J Pediatr Dis 2021;15:129-136.

**Additional information / Ek bilgi:** We would like to express our appreciation to Associate Professor Dr. Sanliay SAHIN for her valuable and constructive suggestions during the planning and development of this research work.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Emine POLAT**  
SBU Ankara Dr. Sami Ulus Obstetrics,  
Children Health and Diseases Training and Research Hospital,  
Department of Child Health and Diseases, Ankara, Turkey  
E-posta: emine227@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 18.11.2020  
Accepted / Kabul tarihi : 22.12.2020  
Online published : 25.02.2021  
Elektronik yayın tarihi  
DOI: 10.12956/tchd.827700

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında ALRTI nedeniyle hastaneye yatırılan ve solunum yolu virüsleri için pozitif PCR sonuçları olan 1-24 aylık toplam 235 çocuk çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler, klinik bulgular, laboratuvar testleri, tedavi modaliteleri, yüksek frekanslı nazal kanül (HFNC) veya mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBB) tedavi gereksinimi kaydedildi.

**Bulgular:** Toplamda çocukların %55.5'i erkekti ve yaş ortalaması 6.1±6 aydı. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) 106'da, rinovirüs 35'te, influenza 23'te ve diğer virüsler kalan 71'de mevcuttu. Çeşitli etiyolojiler arasında önemli bir mevsimsel farklılık vardı. Ateş influenza, çoklu viral enfeksiyonlar, adenovirüs ve human metapnömovirüs (HMPV) hastalarında vardı. Boğmaca benzeri öksürük, beslenme güçlüğü veya letarji ile başvuran hastalar arasında fizik muayenede anlamlı fark yoktu. Adenovirüs ve HMPV enfeksiyonu nedeniyle WBC sayısı arttı; ancak CRP, MPV ve eozinofilideki farklılıklar anlamlı değildi. Viral etiyolojiye göre akciğer grafisi bulguları ile medikal tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu. ÇYBB'de elli dört hasta izlendi. İnfluenza sadece üçüncü en yaygın etiyoloji olmasına rağmen, ÇYBB'ye kabulün en yaygın nedeniydi.

**Sonuç:** RSV iki yaşın altındaki çocuklarda hastaneye yatış için önemli bir viral etiyoloji olmaya devam etmektedir. İnfluenza, ÇYBB'de izlenmeyi gerektiren en sık görülen virüştür. İnflenzaya karşı yaygın aşılama, çocuklarda ASYE'nin azalmasıyla ilişkilidir.

**Anahtar Sözcükler:** Alt solunum yolu enfeksiyonu, Çocuk, Virüsler

## INTRODUCTION

Acute lower respiratory tract infection (ALRTI) presenting as pneumonia or acute bronchiolitis is the most frequent cause of hospitalization in infants below 2 years old worldwide (1-3). The etiology of ALRTI in infants may be either bacterial (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, *Mycoplasma pneumoniae*) or viral (respiratory syncytial virus (RSV), influenza, parainfluenza, adenovirus, rhinovirus, human metapneumovirus (HMPV), coronavirus or bocavirus) (4,5). Viruses cause the majority of these childhood respiratory infections and are associated with significant morbidity and mortality, especially in developing countries (5-7). Prevention and treatment of these infections is a major health problem, not only for the people but also for pediatricians, because ALRTI accounts for many emergency room visits and hospitalizations.

We investigated the epidemiology, clinical presentation, and treatment of respiratory viruses detected with real-time PCR in infants hospitalized due to ALRTI.

## MATERIAL and METHODS

A total of 235 children between the age of 1 and 24 months who were hospitalized due to ALRTI between January 2014 and December 2018 and who had positive PCR results for respiratory viruses were included in the study. A total of 606 patients with ALRTI were tested during the study period, and 38.7% had positive PCR results. The results of all patients' medical history, vital signs, physical examination, routine laboratory tests, and chest X-ray were collected. A viral etiology was investigated using nasopharyngeal swab samples with a real-time Respiratory PCR Kit (Fast-track diagnostics Multiplex Real-Time PCR). Data, including age, gender, presence of fever, cough, pertussis-like coughing, vomiting, runny/congested nose, nutritional status, lethargy, contact with anyone having an upper respiratory tract infection (URTI), smoking status of the

family, vaccination status of the infant, being born prematurely or at term, presence of heart disease, PCR results, laboratory test results, blood culture, chest X-ray interpretation, and treatment modalities were recorded. Also, the need for the high-frequency nasal cannula (HFNC) or mechanical ventilation, length of hospital stay, and admission to the pediatric intensive care unit (PICU) were recorded. Nosocomial infections and clinical complications, such as pneumothorax, effusion, and cardiac failure, were also recorded. The results of the viral PCR testing were compared. Patients who were <1 month of age; who had an underlying chronic disease or malignancy, malnutrition, immunodeficiency, or incomplete medical records; or were born preterm and diagnosed with chronic lung disease or bronchopulmonary dysplasia were excluded. Infants born late preterm without any known pulmonary problems were included. Some of the patients were diagnosed with mild congenital heart disease following admission due to ALRTI. Any patient followed up at our hospital, who was diagnosed with congenital heart disease not requiring medical or surgical treatment (insignificant structural heart defects, mild congenital valve malformations, patent foramen ovale, small patent ductus arteriosus, etc.), were included.

The study was approved by the local ethics and research committee (Health Sciences University Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology SUAM, Protocol: 2019/223).

### Statistical analysis

SPSS for Windows 20 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL) was used for data analysis. The distribution of continuous variables was examined by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov normality tests, and the data were analyzed by Student's t-test, chi-squared test, and Mann-Whitney U test. For the significance among more than two independent groups, the Kruskal-Wallis test was used. Multivariate analysis of independent variables was conducted using logistic regression analysis. P values < 0.05 were considered significant.

## RESULTS

Of the patients, 128 (55.5%) were male and 107 (45.5%) were female, and the mean age was  $6.1 \pm 6$  months. The viral etiology by PCR was RSV 106 (45.1%); rhinovirus 35(14.9%); influenza 23 (9.8%); multiple respiratory viruses 20 (8.5%); adenovirus 14(6%); bocavirus 13 (5.5%); parainfluenza 9 (3.8%); HMPV 9 (3.8%) and coronavirus 6 (2.6%). The viral etiologies are listed in Table I. RSV infection 80 (75.5%), influenza 17 (73.9%), multiple viral infections 13 (65%), adenovirus 7 (50%) and bocavirus 6 (46.2%) were primarily observed in winter; parainfluenza evenly spaced with 33.3% in spring and 33.3% in winter; and rhinovirus 16(45.7%), HMPV 6(66.7%) and coronavirus 5(83.3%) in spring. The frequency of viral agents by seasons is shown in Figure 1. Seasonal differences were statistically significant ( $p < 0.001$ ).

Patients' demographics and clinical features are summarized in Table 2. Patients admitted due to ALRTI caused by influenza, adenovirus, HMPV, and multiple viral infections presented with fever, whereas those infected with RSV, rhinovirus, bocavirus, parainfluenza, and coronavirus did not, indicating a significant difference in terms of presentation with fever ( $p = 0.005$ , Table II).

The presenting symptoms of ALRTI caused by adenovirus and parainfluenza were primarily vomiting ( $p = 0.006$ ), whereas rhinorrhea was the primary presenting symptom of ALRTI caused by RSV, multiple viral infections, adenovirus, parainfluenza, and coronavirus ( $p < 0.05$ ). The presenting complaints including cough, pertussis-like coughing, feeding difficulty, and lethargy had no relationship with the type of virus associated with ALRTI ( $p > 0.05$ ). When we encountered pertussis-like coughing, we performed both bacterial cultures and PCR to distinguish a viral etiology from pertussis. As a result, pertussis-positive cases were not observed in our study group. Physical examination findings (tachypnoea, retractions, rhonchi, and wheezing) were not significantly different among the various aetiologies ( $p > 0.05$ ). Only crackles were significant ( $p = 0.003$ ), which were

primarily present with RSV, influenza, multiple infections, and adenovirus.

White blood cell (WBC) count significantly increased due to adenovirus and HMPV infections ( $p = 0.001$ ). However, the CRP and MPV levels and eosinophilia were not significant predictors of the type of virus associated with ALRTI ( $p > 0.05$ ).

Chest X-ray was performed on 225 patients, of whom 34 (14.5%) had normal findings and 160 (68%) had mild pericardiac infiltration. Hyperinflation was present in 25 (10.6%), 22 (9.3%) had lobar infiltration, 17 (7.2%) had atelectasis, 6 (2.5%) had pneumothorax and 4 (1.7%) had pleural effusion. There was no statistically significant relationship between the chest X-ray findings and viral etiology ( $p > 0.05$ ). The patients' medical care is summarized in Table III. There was no statistically significant relationship between medical treatment and viral etiology ( $p > 0.05$ ).

A high percentage of the patients, i.e. 54 (23%), were admitted to the PICU, and this was significantly related to the viral etiology ( $p = 0.002$ ). More than one-third of patients with ALRTI caused by influenza (39.1%) required PICU admission. This was followed by multiple viral infections (30%), rhinovirus (25.7%), parainfluenza (22.2%), adenovirus (21.4%), and RSV (20.8%). Fifteen patients (6.4%) required intubation and mechanical ventilation. The average duration of PICU stay was  $8 \pm 13.3$  days, and the duration of total hospital stay was  $9.4 \pm 8.6$  days. Also, we compared single viral infections with cases with co-infections regarding hospital stay and observed a longer hospital stay in patients with co-infections ( $p = 0.006$ ).

Complications occurred as follows: pneumothorax 7 (2.9%), pleural effusion 4 (1.7%), congestive heart failure 2 (0.8%), bronchiolitis obliterans 1 (0.4%), subcutaneous emphysema/pneumopericardium 1 (0.4%) and necrotizing pneumonia 1 (0.4%). A total of 11 (4.7%) patients developed nosocomial infections, and 49 (20.9%) had recurrent ALRTI at follow-up. Recurrence was primarily observed with HMPV infections (66.7%) followed by influenza (43.5%), rhinovirus (37.1%)

**Table I:** Viral agents identified in the infant's nasopharyngeal swab samples.

Patogen virus	Frequency	Percentage
<b>RSV</b>	106	45.1
<b>Rhinovirus</b>	35	14.9
<b>Influenza</b>	23	9.8
<b>Multible respiratory viruses</b>	20	8.5
<b>Adenovirus</b>	14	6
<b>Bocavirus</b>	13	5.5
<b>Parainfluenza</b>	9	3.8
<b>HMPV</b>	9	3.8
<b>Coronavirus</b>	6	2.6

**RSV:** Respiratory syncytial virus, **HMPV:** Human metapneumovirus

**Table II:** Demographics and clinical features.

Variables	ALRTI (n = 235)	p
<b>Age, Mean ± SD (median)</b>	6.1 ± 6.0 (4)	p > 0.05
<b>Gender</b>		
Male, n (%)	128 (55.4)	
Female, n (%)	107 (45.5)	p > 0.05
<b>Season, *</b>		
Spring	67 (28.5)	
Summer	20 (8.5)	p < 0.001
Autumn	12 (5.1)	
Winter	136 (57.9)	
<b>Primary symptom on admission, *</b>		
Cough	226 (96.2)	p > 0.05
Rhinorrhea	138 (58.7)	p < 0.05
Fever	100 (42.6)	p = 0.005
Vomiting	71 (30.2)	p = 0.006
Pertussis-like coughing	68 (28.9)	p > 0.05
Feeding difficulty	59 (25.1)	p > 0.05
Lethargy	19 (8.1)	p > 0.05
<b>Contact with a person who had a URTI, *</b>	179 (67.7)	p > 0.05
<b>Parental smoking, *</b>	125 (53.2)	p > 0.05
<b>Incomplete vaccination, *</b>	26 (11.1)	p > 0.05
<b>Any diagnosed disease, *</b>	31 (13.2)	p > 0.05
<b>Congenital heart disease, *</b>	42 (17.9)	p > 0.05
<b>Prematurity, *</b>	38 (16.2)	p > 0.05
<b>Physical examination, *</b>		
Tachypnea	173 (73.6)	p > 0.05
Crackles	146 (62.1)	p = 0.003
Retractions	131 (55.7)	p > 0.05
Rhonchi	100 (42.6)	p > 0.05
Wheezing	26 (11.1)	p > 0.05
<b>Anaemia, *</b>	129 (54.9)	p > 0.05
<b>White blood cell count, *</b>		p = 0.001
Low	46 (19.6)	
Normal range	129 (54.9)	
High	60 (25.5)	
<b>Mean platelet volume count, *</b>		p > 0.05
Low	20 (8.5)	
Normal range	191 (81.3)	
High	24 (10.2)	
<b>C-Reaktif protein, *</b>		p > 0.05
Normal range	103 (43.8)	
High	132 (56.2)	
<b>Eosinophilia, *</b>	24 (10.2)	p > 0.05
<b>Elevated liver enzymes, *</b>	20 (8.5)	p > 0.05
<b>Elevated renal enzymes, *</b>	1 (0.4)	p > 0.05
<b>Need for HFNC, *</b>	77 (32.8)	p > 0.05
<b>Duration of HFNC (days)</b>	3.4 ± 2.3 (3) min=1; max=14	p > 0.05
<b>Need For PICU admission, *</b>	54 (23)	p = 0.002
<b>Need for mechanical ventilation, *</b>	15 (6.4)	p > 0.05
<b>Duration of mechanical ventilation (days)</b>	10.8 ± 10.4 (5)	min=1; max=31
<b>Duration of PICU stay (days)</b>	8 ± 13.3 (3)	p > 0.05
<b>Total length of stay (days)</b>	9.4 ± 8.6 (7) min:2,max:78	p > 0.05

\*: n(%), **HFNC**: High-frequency nasal cannula; **PICU**: Pediatric intensive care unit

**Table III:** Medical treatment received.

Medications	n (%)	p
<b>Inhaled medications</b>		
Oxygen	230 (97.9)	p > 0.05
Salbutamol	181 (77)	p > 0.05
Adrenaline	44 (18.7)	p > 0.05
Inhaled steroids	41 (17.5)	p > 0.05
Inhaled NaCl	8 (3.4)	p > 0.05
<b>Intravenous medications</b>		
Steroids	126 (53.6)	p > 0.05
MgSO4	77 (32.8)	p > 0.05
<b>Antibiotics</b>		
No antibiotics	8 (3.4)	p > 0.05
SAM	56 (23.8)	
AMC + Clarithromycin	39 (16.5)	
AMC	25 (10.6)	
SAM + Clarithromycin	21 (8.9)	
Ceftriaxone	20 (8.5)	
Cefotaxime–Ampicillin	12 (5.1)	
Ceftriaxone–Clarithromycin	10 (4.2)	
Cefotaxime	6 (2.6)	
Clindamycin	3 (1.2)	
Meropenem–Vancomycin	2 (0.8)	
Piperacillin–Tazobactam	2 (0.8)	
Other combinations	29 (12.3)	
<b>Antivirals</b>		
Oseltamivir	76 (32.3)	p > 0.05
Acyclovir	1 (0.4)	

**SAM:** Ampicillin–Sulbactam, **AMC:** Amoxicillin–Clavulanate

**Table IV:** Characteristics of patients who died.

Case	Gender/Age (month)	Duration of PICU stay (days)	Viral etiologies
1	M/6	4	Multiple respiratory viruses
2	F/2	6	Corona virus
3	F/8	35	Influenza
4	M/5.5	4	Rhinovirus

and multiple viral infections (35%). These findings were highly significant ( $p < 0.001$ ). No difference was observed among the groups regarding complications and nosocomial infections ( $p > 0.05$ ).

A total of four patients died. The patients who died are summarized in Table IV. No significant difference was observed between viral aetiologies and mortality ( $p > 0.05$ ).

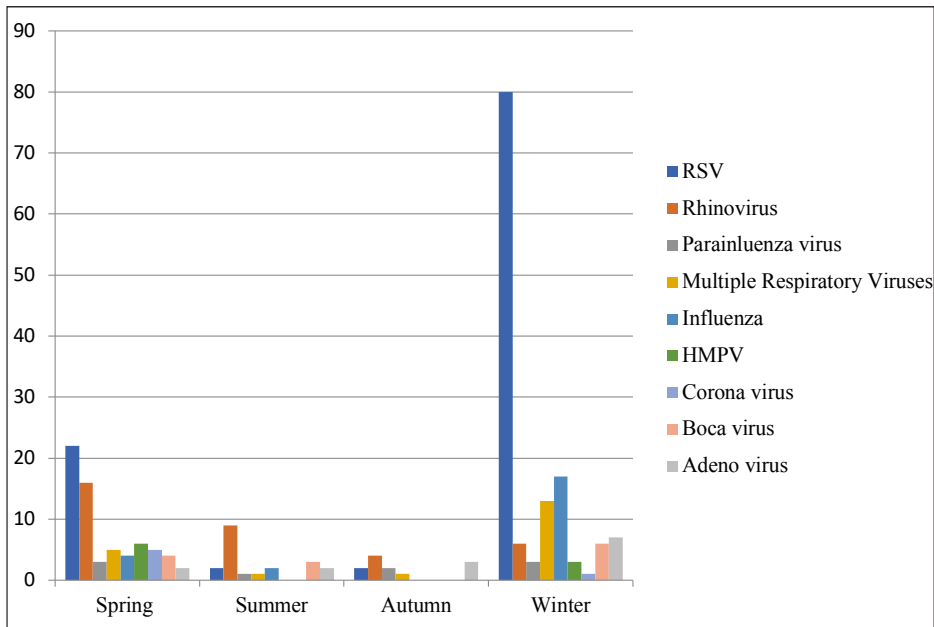
## DISCUSSION

Over time, we had observed clinically that alrti caused by influenza is more severe than expected and often required intensive care; however, we did not know if this would be statistically significant. Therefore, we investigated the epidemiology and clinical

presentation of viral alrti detected with real-time pcr in infants < 24 months of age. As noted in a previous study, male patients predominated in our study (8). The mean age for patients in our study was 6.1 Months, as opposed to 9.5 Months for rsv infection in a recent study and 4 months in a large, prospective, multicentre study (8,9). The difference can be attributed to different inclusion criteria. Although testing for viral etiology in current clinical care is limited due to false negatives when rapid antigen testing is used and is not strongly recommended in guidelines, it is strongly recommended in clinical trials and epidemiological studies to identify crucial outcome differences based on the viral etiology (10-14). We found rsv to be the most frequently identified virus in patients with alrti as have others (8,13,15,16). Rsv was followed by rhinovirus (14.9%), Influenza (9.8%), And multiple viral infections (8.5%). It has previously been reported that alrti caused by rsv, rhinovirus, bocavirus, and hmpv frequently requires hospitalization, as opposed to that caused by influenza (1.2%) In a prospective multicentre study (16,17). In our study, influenza was the third most common cause of hospitalization. That differs from the low frequency of hospitalization caused by influenza in the global literature, possibly due to differing vaccination strategies (8,16,17). We observed that approximately 40% of the patients with alrti caused by influenza required picu admission, thus making influenza the most frequent cause of picu admission in our study. This is likely because influenza vaccination is not routinely administered in our country.

We found RSV, influenza, multiple viral infections, adenovirus, and bocavirus to occur primarily in winter. Rhinovirus, HMPV, and coronavirus occurred primarily in spring, and parainfluenza was distributed evenly between winter and spring. A previous study from our country reported that RSV and rhinovirus primarily presented in January through March, coronavirus in February, and HMPV in February and March (13).

Some infants with ALRTI may present with fever. Therefore, laboratory tests are often conducted to evaluate for possible serious bacterial infection even though the possibility of bacteremia or bacterial meningitis in infants with ALRTI is low (18,19). In our study, fever was present on admission to a significant degree primarily with influenza, multiple viral infections, adenovirus, and HMPV. This finding differs from that of the literature where no relationship between etiology and fever was found (20). Vomiting was the presenting symptom of ALRTI caused by adenovirus and parainfluenza, whereas rhinorrhea was most often the presenting symptom of ALRTI caused by RSV and multiple viral infections. The cough was noted in 96.2% of the patients followed by nasal congestion and fever, as noted previously (11,13). We found that cough, pertussis-like coughing, feeding difficulty, lethargy, and physical examination findings did not differ significantly depending on the viral etiology. Only crackles were significantly greater in RSV, influenza, multiple viral infections, and adenovirus. Wheezing was present in 11.1% of the patients in our study, as opposed



**Figure 1:** Distribution of respiratory viruses by seasons (RSV: Respiratory syncytial virus, HMPV: Human metapneumovirus)

to the study by Akcali et al. (13), in which 43.3% of the patients were wheezing. This is likely since their study included children up to the age of 10 years and may have included children with established asthma.

In a study by Calvo et al.(9), WBC counts were found to be increased when the patient was infected with the rhinovirus. In our study, WBC counts were significantly higher with adenovirus and HMPV infections. In a study in which RSV, bocavirus, and rhinovirus were compared, eosinophilia was significantly greater in the rhinovirus group (21). However, CRP and MPV levels and eosinophilia were not significant predictors for the type of virus associated with ALRTI ( $p > 0.05$ ) in our study.

The 2014 American Academy of Pediatrics (AAP) subcommittee clinical practice guideline-recommended no routine laboratory or radiologic testing for the diagnosis and management of bronchiolitis, but there is evidence that a large amount of testing is still being conducted (11). One analysis found a statistically significant decrease in testing from 65% before the AAP guideline to 49% after the guideline (22). In our study, there was no statistically significant relationship between chest X-ray findings and viral etiology, which supports the guideline. Chest X-ray is still performed, but only on half of the children with bronchiolitis to avoid high cost, radiation exposure, and antibiotic administration (3, 23). In our study, 68% of the patients had an infiltrate on chest X-ray, which is similar to the rate found in the literature (13).

Even though the hospitalization of children has decreased from 2000 to 2009, an increase in the number of children with high-risk medical conditions and disease severity was demonstrated by the increased use of mechanical ventilation (24). Similar to the results in the literature, we found that clinical factors might be more predictive of the severity of ALRTI presenting as bronchiolitis

rather than a specific viral etiology (25). Although randomized trials of HFNC are necessary to assess the efficacy, safety, and optimal timing of initiation, following the introduction of HFNC oxygen delivery, intubation rates for infants were significantly reduced (26,27). Almost one-quarter of our patients were admitted to the PICU. As opposed to literature reports of RSV and rhinovirus being the primary etiology of PICU admissions, more than one-third of our patients with ALRTI caused by influenza (39.1%) required admission to the PICU, followed by multiple viral infections, rhinovirus, parainfluenza, adenovirus, and RSV (17). This can be attributed to the absence of influenza vaccine in the routine vaccination schedule in our country. Altogether, 32.8% of our patients received HFNC support with a median of 3 days, and 15 patients (6.4%) of those admitted to the PICU required intubation and mechanical ventilation. No significant differences were observed between the groups, which was similar to previous reports (17,28). Some studies have reported no difference in disease severity and outcomes between patients with single respiratory infections and those with co-infections (28,29). The average duration of PICU stay was 8 days. A large, prospective, multicentre study reported an increased length of stay for those with RSV infections (8). There are studies reporting that the duration of hospital stay in patients with co-infection is longer than in patients with a single agent (17,28,29). We also found longer hospital stays in patients with co-infections.

When the medication was evaluated, general supportive methods included superficial suctioning, hydration, and supplemental oxygen (12,30). The need for oxygen did not differ depending on the viral etiology, and this was consistent with the meta-analysis of Asner et. al (28). Similar to our routine approach, beta-agonists were continuously used commonly in ALRTI presenting as bronchiolitis, despite the evidence that

they do not decrease hospital admissions or length of hospital stay (3,22). We believe, as suggested in the AAP guideline, that a carefully monitored trial of beta-agonists is an option, and clinical improvement can be interpreted as a response to salbutamol (11,12). A meta-analysis involving 2256 patients revealed a significant reduction in hospitalization rates with epinephrine compared with placebo (31). Nevertheless, treatment options that were initially considered promising have been proven to be ineffective subsequently in studies on corticosteroids, nebulized racemic epinephrine, and hypertonic saline (3,32-34). Our clinical practice has been consistent with the literature in this regard. Since we cannot rule out bacterial causes in some infants below 2 years old, we start empirical antibiotic therapy until the results of the PCR are available. Often, the infant's symptoms make it difficult to distinguish viral causes from bacterial causes. Once a positive PCR result is obtained, antibiotic treatment is discontinued.

ALRTI is still a significant cause of mortality in children below 5 years old and is responsible for 11% of deaths from all causes in this age group (4). In our study, mortality occurred in 1.7% of patients admitted to the hospital due to ALRTI.

We found no difference between the various viral aetiologies regarding complications and nosocomial infection. Kotaniemi-Syrjänen et al. (35) found that rhinovirus was an important inducer of wheezing in infancy and was associated with atopy and asthma development. However, in our study, recurrence was mostly seen with HMPV infections (66.7%) followed by influenza, rhinovirus, and multiple viral infections. We believe that further studies are required to confirm the detected rate of recurrence with HMPV infection.

The limitations of this study include its single-center, retrospective design, and the lack of opportunities in a developing country. The strengths of this study include the sample size and the 5-year time frame in which patients were recruited.

## CONCLUSION

RSV still constitutes an important etiology in patients below 2 years old who are hospitalized due to ALRTI. As opposed to prior reports, influenza was one of the most common etiologic agents causing severe ALRTI in our country. We also found that influenza was the most frequent virus associated with PICU admission. Influenza vaccination needs to be recommended routinely in developing countries.

## REFERENCES

- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2010;375:1545-55.
- Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J pediatr* 2014;40:65.
- Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:328-33.
- Derrar F, Izri K, Kaddache C, Boukari R, Hannoun D. Virologic study of acute lower respiratory tract infections in children admitted to the paediatric department of Blida University Hospital, Algeria. *New Microbes New Infections* 2019;30:100536.
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74-98.
- Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, et al. Epidemiology and clinical presentations of respiratory syncytial virus subgroups A and B detected with multiplex real-time PCR. *PloS one* 2016;11:e0165108.
- Picone S, Fabiano A, Roma D, Paolillo P. Comparing of two different epidemic seasons of bronchiolitis. *Ital J pediatr* 2018;44:11.
- Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:700-6.
- Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory syncytial virus coinfections with rhinovirus and human bocavirus in hospitalized children. *Medicine* 2015;94:e1788.
- Aslanzadeh J, Zheng X, Li H, Tetreault J, Ratkiewicz I, Meng S, et al. Prospective evaluation of rapid antigen tests for diagnosis of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:1682-5.
- Ralston S, Lieberthal A, Meissner H. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-e502.
- Lieberthal AS, Bauchner H, Hall CB, Johnson DW, Kotagal U, Light MJ, et al. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
- Akçali S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. (Frequency of respiratory viral agents in children with lower respiratory tract infection. *Turk Arch Ped* 2013;48:215-20.
- Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716-47.
- Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008;15:111-8.
- García-García ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:808-13.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:213-7.
- Ralston S, Hill V, Waters A. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:951-6.
- Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113:1728-34.
- García-García ML, Calvo C, Rey C, Díaz B, del Mar Molinero M, Pozo F, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized

- children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PloS one* 2017;12:e0173504.
21. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010;95:35-41.
  22. Johnson LW, Robles J, Hudgins A, Osburn S, Martin D, Thompson A. Management of bronchiolitis in the emergency department: impact of evidence-based guidelines. *Pediatrics* 2013;131:S103-S9.
  23. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *Pediatr* 2007;150:429-33.
  24. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo Jr CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009. *Pediatrics* 2013;132:28-36.
  25. Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Almagro C, Pumarola T, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:456-63.
  26. Schibler A, Pham T, Dunster K, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med* 2011;37:847-52.
  27. Hegde S, Prodhan P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases. *Pediatrics* 2013;131:e939-44.
  28. Asner SA, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99392.
  29. Scotta MC, Chakr VCBG, de Moura A, Becker RG, de Souza APD, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2016;80:45-56.
  30. Mussman GM, Parker MW, Statile A, Sucharew H, Brady PW. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr* 2013;167:414-21.
  31. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.6:CD003123.
  32. Ralston S, Garber M, Narang S, Shen M, Pate B, Pope J, et al. Decreasing unnecessary utilization in acute bronchiolitis care: results from the value in inpatient pediatrics network. *J Hosp Med* 2013;8:25-30.
  33. Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatr* 2014;133:e8-e13.
  34. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD004878.
  35. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:66-71.



# İntrakardiyak Ekojenik Odak ve Fetal Kardiyak Anomali İlişkisi

## Relationship between Intracardiac Echogenic Focus and Fetal Cardiac Anomaly

Denizhan BAĞRUL

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Fetal dönemde intrakardiyak ekojenik odağın (İKEF) önemi tartışmalıdır. İKEF'nin fetüste kardiyak malformasyon veya anomali riskini etkileyip etkilemediğini belirlemek için mevcut çalışma gerçekleştirildi.

**Gereç ve Yöntemler:** Aralık-2016 ile Mayıs-2019 tarihleri arasında çocuk kardiyoloji bölümüne fetal ekokardiyografi için yönlendirilen 248 intrakardiyak ekojenik odak saptanan fetüse ait özellikler retrospektif olarak incelendi. İKEF sayısı, yerleşim yeri, büyüklüğü, yapısal kardiyak anomali varlığı incelendi. İstatistiksel analiz için  $\chi^2$  veya Fisher exact testi yapıldı.

**Bulgular:** İKEF'a sahip 248 fetüsün 10 unda kardiyak patoloji saptandı. Kardiyak anomali görülme prevalansı %4 olarak belirlendi. En sık tespit edilen kardiyak anomali ventriküler septal defekti. Ekojenik odağın yerleşimi en sık sol ventrikül (LV) (% 84.3) yerleşimli, ardından biventriküler (BV) (%9.7) yerleşimli ve 6 sağ ventrikül (RV) yerleşimliydi. RV yerleşimli İKEF'si bulunan fetüslerde kardiyak anomali prevalansı LV ve BV yerleşimli İKEF bulunanlara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla % 13.3'e karşı %3.3 ve %4.1). Tüm fetüslerin %14.5'inde birden fazla İKEF vardı. İKEF varlığı ile anne yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.87$ ).

**Sonuç:** Özellikle sağ ventriküde İKEF'si olan fetüslerde daha sık kardiyak yapısal anomali tespit edildi. Sağ ventriküde fetal ekojenik odağın histopatolojik özelliklerini incelemek için daha fazla araştırma yapılması gerekir.

**Anahtar Sözcükler:** Ekokardiyografi, Fetal, İntrakardiyak ekojenik odak, Konjenital anomali

### ABSTRACT

**Objective:** The significance of intracardiac echogenic focus (ICEF) in the fetal period is controversial. We conducted the current study to determine whether ICEF affects the risk of cardiac malformation or anomaly in the fetus.

**Material and Methods:** The characteristics of the fetus with 248 intracardiac echogenic foci referred to the pediatric cardiology department for fetal echocardiography between December-2016 and May-2019 were retrospectively analyzed. The number, location, size of ICEF and presence of structural cardiac anomaly were examined. For statistical analysis,  $\chi^2$  or Fisher's exact test was used.

**Results:** Cardiac anomaly was detected in 10 of 248 fetuses with ICEF. The prevalence of cardiac anomaly was 4%. The most common cardiac anomaly was ventricular septal defect. The most common location of the echogenic focus was left ventricular (LV) (84.3%), followed by biventricular (BV) (9.7%) and right ventricular (RV) placement of 6%. The prevalence of cardiac anomalies in fetuses with ICEF located in RV was significantly higher than those with ICEF with LV and BV (13.3% vs. 3.3% and 4.1%, respectively). 14.5% of all fetuses had more than one ICEF. There was no statistically significant difference between the presence of ICEF and maternal age ( $p = 0.87$ ).



BAĞRUL D : 0000-0003-0375-1726

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2020/252 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

**Atıf yazım şekli / How to cite :** Bağrul D. İntrakardiyak Ekojenik Odak ve Fetal Kardiyak Anomali İlişkisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:137-141.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Denizhan BAĞRUL

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,  
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: denizhanbagrul@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 29.12.2020

Kabul tarihi / Accepted : 25.01.2021

Elektronik yayın tarihi : 26.01.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.849855

**Conclusion:** Cardiac structural anomalies were found more frequently in fetuses with ICEF, especially in the right ventricle. More research is needed to examine the histopathological features of fetal echogenic focus in the right ventricle.

**Key Words:** Echocardiography, Fetal, Intracardiac echogenic focus, Congenital anomaly

## GİRİŞ

İntrakardiyak Ekojenik fokus (İKEF) fetal kardiyak taramada sık görülen yaygın bir bulgudur. İKEF insidansı farklı çalışmalarda %22'ye kadar sık bildirilmiştir (1). İnsidansı ırka göre değişir ve Asyalı popülasyonlarda en sıktır (2). İKEF'ler en sık sol ventrikülde (LV) görülür ve daha az sıklıkla sağ ventrikülde (RV) veya her iki ventrikülde (BV) görülür (3). Altta yatan patoloji net olarak aydınlatılmamıştır. Bu konudaki görüşler arasında papiller kaslarda ve kordalarda mikrokalsifikasyon, korda tendineaların kalınlaşması ve papiller kas hipertrofisi yer alır (4,5). Papiller kasın veya korda tendineaların yapısındaki bu değişikliklerin atrioventriküler kapak fonksiyonlarını etkilemesine ve kardiyak anomalilere neden olabileceği düşünülebilir. Klinisyenlerin çoğu İKEF'leri kardiyak fonksiyonla ilişkili olarak iyi huylu bir bulgu olarak görmektedir. Ancak bir kısım doktor da halen bu bulgunun patolojik olduğunu düşünmekte ve hastalarını tam bir ekokardiyografik değerlendirme yapmaları için çocuk kardiyoloğuna yönlendirmektedir. Bu nedenle, İKEF'nin fetüste kardiyak malformasyon veya anomali riskini etkileyip etkilemediğini belirlemek için mevcut retrospektif çalışma gerçekleştirildi.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma yerel bir üniversite hastanesinde ve bölgenin tek çocuk kardiyoloji bölümünde gerçekleştirildi. Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Kardiyoloji Bölümü'nde Aralık-2016 ile Mayıs-2019 tarihleri arasında 1271 gebeye çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilen toplam 1824 fetal ekokardiyografik çalışma retrospektif olarak incelendi. Fetal ekokardiyografi tüm fetüslere 18-34. Haftalar arasında yapıldı. Tüm Hastalara fetal ekokardiyografik inceleme 4 Mhz konveks transduser ile Vivid S5 (Vingmed General Electric Ultrasound AS, Horten, Norveç) kullanılarak yapılmıştır. Anneye ait demografik bilgiler, ek kronik hastalık varlığı, sistolik ve diastolik kan basınçları, kan şekeri düzeyleri incelendi. Tüm hastaların, kadın hastalıkları ve doğum bölümü veya radyoloji bölümü tarafından yapılan ayrıntılı ultrasonografik incelemede saptanan ekstrakardiyak anomaliler kaydedilmiştir.

İKEF, fetal ventriküler odacık içerisinde toraksı çevreleyen kemiğe benzer veya daha fazla ekojenitedeki ve atrioventriküler kapaklar ile eş zamanlı hareket eden küçük ekojen yapı olarak tanımlandı. Bu bağlamda İKEF tespit edilen olgularda, ekojenik fokusün yerleşim yeri ve boyutu, kardiyak ek anomaliler kaydedilmiştir. Doğum sonrası pediatri hekimi tarafından bebeğe ait fizik muayene pediatri hekimi tarafından yapılmıştır.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygun olarak yürütülmüş ve Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2020/252 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Kayıt sırasında araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

**İstatistiksel analiz:** SPSS versiyon 22.0 (IBM, Armonk, New York, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak sunuldu. Fetüsler İKEF varlığı, İKEF nin yerleşim yeri, kalpteki yapısal sorunları ve anne yaşı açısından incelendi ve  $\chi^2$  testi kullanılarak analiz edildi. Düşük değerler olduğunda Fisher's exact testi de kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak tanımlandı.

## BULGULAR

Çocuk Kardiyoloji bölümünde Aralık-2016 ile Aralık-2019 tarihleri arasında 1271 gebeye gerçekleştirilen toplam 1824 fetal ekokardiyografik çalışma retrospektif olarak incelendi. Fetal ekokardiyografi endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Fetal ekokardiyografi ortalama  $22.2 \pm 5.4$  gestasyonel haftada yapılmıştır. 248 fetüste İKEF saptanmıştır. Ortalama anne yaşı  $25.8 \pm 6.4$  yıldır. Ortalama ekojenik fokus boyutu  $2.2 \pm 0.8$  mm'dir. Ekojenik odak boyutu ile kardiyak anomali varlığı arasında ilişki kurulamadı. İKEF'li fetüslerde fetal ekokardiyografide tespit edilen kardiyak anomaliler ventriküler septal defekt (3 olgu), pulmoner darlık (2 olgu), Fallot tetralojisi (1 olgu), atrioventriküler septal defekt (1 olgu), triküspid kapak yetersizliği (1 olgu)'du. Fetüslerin 214 (%86.3)'üne doğum sonrası 1-3. ayda

**Tablo 1:** Fetal ekokardiyografi endikasyonları.

Endikasyon	n (%)
<b>Anormal Biyokimyasal tarama testleri / Artmış trizomi riski</b>	414 (32.5)
<b>İntrakardiyak ekojenik odak</b>	248 (19.5)
<b>Maternal diabetes mellitus / gestasyonel diabetes mellitus</b>	118 (9.3)
<b>İleri anne yaşı</b>	86 (6.7)
<b>Anormal kardiyak görüntüleme</b>	84 (6.6)
<b>Ailede konjenital kalp hastalığı varlığı</b>	48 (3.8)
<b>Fetal anomali saptanması</b>	45 (3.6)
<b>Maternal ilaç kullanımı</b>	28 (2.3)
<b>Fetal aritmi</b>	24 (1.9)
<b>Maternal diğer hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, enfeksiyonlar vb.)</b>	22 (1.7)
<b>Diğer (yetersiz görüntü kalitesi, anormal 4 boşluk görüntüsü vb.)</b>	154 (12.1)
<b>Toplam</b>	1271 (100)

**Tablo II:** İntrakardiyak ekojenik fokus saptanan fetüslere ait tanınan özellikler.

Konjenital anomali	Intrauterin Tanı	Postnatal Tanı
VSD	3	
Pulmoner Darlık	2	
Fallot tetralojisi	1	
AVSD	1	
Triküspid yetersizlik	1	
PDA	-	1
ASD	-	1
<b>TOPLAM</b>	<b>8</b>	<b>2</b>

**VSD:** Ventriküler septal defekt, **AVSD:** Atriyoventriküler septal defekt, **PDA:** Patent duktus arteriosus, **ASD:** Atriyal septal defekt.

**Tablo III:** İKEF yerleşim yerine göre doğuştan kalp hastalığı saptanma sıklığı.

İKEF yerleşimi	Sayı n(%)	DKH saptanan fetüs (n%)	P
Sol ventrikül	209 (84.3)	7 (3.3)	0.04 <sup>a</sup>
Sağ ventrikül	15 (6)	2 (13.3)	0.035 <sup>b</sup>
Biventriküler	24 (9.7)	1 (4.1)	0.845 <sup>b</sup> , 0.05 <sup>c</sup>
<b>Toplam</b>	<b>248 (100)</b>	<b>10 (4)</b>	

**İKEF:** İntrakardiyak ekojenik fokus, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, <sup>a</sup>Her üç grubun karşılaştırması, <sup>b</sup>Sol ventrikül grubu ile karşılaştırma, <sup>c</sup>Sağ ventrikül grubu ile karşılaştırma

transtorasik ekokardiyografi yapılan transtorasik ekokardiyografi sonuç kayıtları incelendi. 1 patent duktus arteriyozus ve 1 atriyal septal defekt olmak üzere 2 vakada postnatal tanı yapılmıştır (Tablo II).

Ekojenik fokusların yerleşim yeri incelendiğinde fetusların %84.3 inde sol ventrikülde, %6'sında sağ ventrikülde ve % 9.7'sinde her iki ventrikülde ekojenik fokus izlendi. Ekojenik fokus saptananların ise %4'ünde kardiyak anomali saptanmıştır. Sol ventrikülde ekojenik odak saptananlarda kardiyak anomali görülme prevalansı %3.3, sağ ventrikül kaynaklı ekojenik odak saptananlarda kardiyak anomali görülme prevalansı %13.3 ve biventriküler ekojenik odak saptananlarda kardiyak anomali görülme prevalansı %4.1 bulunmuştur (Tablo III).

Tüm fetüslerin %14.5'inde (36/248) birden fazla İKEF vardı; Bunların arasında yalnızca 1 tanesinde (%2.7) kalp anomalisi vardı. LV yerleşimli İKEF bulunan fetüslerin 31 inde (%14.8) birden fazla İKEF mevcuttu ve bunların yalnızca 1'inde (%3.3) ayrıca bir kalp anomalisi vardı. Sağ ventrikülde hiçbir fetüsün birden fazla odağı yoktu. İKEF'lerin sayısı, kardiyak anomali prevalansı ile ilişkili değildi (p > 0.05).

Anne yaşına göre 35 yaş altında İKEF bulunanların %3.9 unda kardiyak anomali saptanırken 35 yaş üstü annelerin %4.3 ünde kardiyak anomali saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.87).

## TARTIŞMA

Fetal ekokardiyografi genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde yapılır ve çoğu tipte majör kardiyak defektin saptanmasına izin verir (6). Gelişen teknoloji ile birlikte ultrasonografik incelemelerde daha yüksek çözünürlüklü görüntü sağlanarak İKEF daha sık saptanmaya başlanmıştır. AV kapak aparatı esas olarak endokardiyal yastıklardan gelişir. Korda tendinealar endokardiyal dokunun incelen çıkıntıları olarak gelişir ve gebelik haftası ilerledikçe fenestrasyona uğrayarak ipliksi haline dönüşür (4,5). Schechter ve ark. (7) İKEF'lerin, kordaların tamamen fenestrasyona uğrayamamasının bir sonucu olarak ortaya çıktığını iddia etmişlerdir. Diğer olası patolojiler, papiller kaslarda ve kordalarda mikrokalsifikasyon, korda tendinelerinin kalınlaşması ve papiller kas hipertrofisidir (4,5). Bu bulguları ve olası ilişkilerini açıklayan çok sayıda rapora rağmen, İKEF'lerin gerçekten kardiyak yapısal anormallikler riskinde bir artışla ilişkili olup olmadığı hala tartışmalıdır. Örneğin 1996'da Simpson ve ark. (8) düşük riskli bir popülasyonda İKEF'li 228 fetüste anormal kalp yapısının tespit edilmediğine dair bir rapor yayınladılar. İKEF'in normalin varyantı olduğu ve kalp anomali riskinde bir artışa yol açmadığını ileri sürmüşlerdir. Wolman ve ark. (9). 3744 gebeyi incelemiş 138 İKEF'li fetüs saptamış ve kontrol grubu ile kardiyak anomali açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (her iki grupta da birer kardiyak anomali saptanmış). Sonuç olarak İKEF normalin varyantı olduğunu ve İKEF görülen fetüste fetal ekokardiyografik inceleme gerekli olmadığını bildirmişlerdir. Barsoom ve arkadaşları izole İKEF'in doğumsal kalp hastalığı taramasında kullanmak için çok düşük hassasiyete sahip olduğunu bildirmişlerdir (10). Yine Petrikovsky ve ark. (11) İKEF'li fetüslerde kardiyak yapısal hastalık saptamamışlardır. Görüldüğü gibi İKEF varlığı ile kardiyak anomali riskinin artmadığı yönünde bir çok çalışma mevcuttur. Ancak tersi yönde de bir çok çalışma mevcuttur. Guo ve ark. (12) 2017 yılında 2647 İKEF'li fetüsü incelediler ve %3.8 prevalans ile 101 kardiyak anomali saptadılar. 2006 yılında Gonçalves ve ark.(13) 20000 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada İKEF'li fetüslerde kardiyak anomali prevalansını %1.6 bulmuşlar ki bu genel çalışma popülasyonundaki prevalansın iki katıdır İKEF görülmesi halinde fetal ekokardiyografik değerlendirme yapılmasını önermişlerdir (13). Carrico ve ark. (14) 753 gebenin 61 inde en az bir İKEF görmüşler ve İKEF bulunan fetüslerin 5'inde (%8.1) kardiyak anomali bulunduğunu ve konjenital kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

İKEF'ler yalnızca sol ventrikül, yalnızca sağ ventrikül veya her iki ventrikülde yerleşmiş olabileceği gibi tek veya çok sayıda görülebilir. En yaygın görülen şekli tek ve sol ventrikül yerleşimli olmasıdır. İKEF'lerin multiple, sağ ventrikül veya bilateral yerleşimli olması özellikle kromozomal anomaliler açısından ve kısmen konjenital kalp hastalıkları açısından kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (3,15). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık İKEF yerleşim yeri sol ventriküldü, daha sonra bilateral ve en az sıklıkla sağ ventrikül yerleşimli

görülmüştür. Wax ve Philput tarafından yapılan çalışma özellikle yüksek riskli bir popülasyonda İKEF lokalizasyonlarının kardiyak yapısal anomaliler ile ilişkisini göstermiştir. Sol ventrikülde İKEF'li 217 fetüsün sekizinde, sağ ventrikülde İKEF'li 18 fetüsün ikisinde, ve her iki ventrikülde İKEF'li 11 fetüsten birinde yapısal kardiyak defektler bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, kardiyak anomaliler ile İKEF konumları arasında bir ilişki eğilimi göstermektedir (16). Ek olarak, Bronshtein ve arkadaşları sağ ventrikülün ekojenik odağının kötü prognoza işaret edebileceğini öne sürmüşlerdir (15). Guo ve ark. (12) sağ ventriküldeki ekojenik odağın, sol veya bilateral ventriküldeki aksine, kardiyak anomaliler için önemli bir yüksek risk faktörü ( $p= 0.0146$ ) olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da İKEF bölgesi ile kardiyak anomalilerin varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Sağ taraflı İKEF'li fetüslerde kardiyak anomali prevalansının sol taraflı ve iki taraflı İKEF'li fetüslere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk (sırasıyla %13.3'e karşı %3.3 ve %4.1). RV kaynaklı ekojenik odaklar en az görülmesine karşın konjenital kalp hastalığı en sık görülen gruptu. Bu sonuç, İKEF'nin kalp içerisindeki yerleşiminin fetal kardiyak anomali riskini etkileyebileceğini gösterir.

Fetal kromozomal anormallikler genellikle kalp anomalileri ile ilişkilidir. Bu nedenle, hastaların postnatal kayıtlarında İKEF ve kromozomal anormalliklerin ilişkisini de araştırdık. Sol ventrikül yerleşimli İKEF bulunan yalnızca 1 fetüste anöploidi saptandı. Sağ ventrikül ve biventriküler İKEF gruplarında anöploidi bulunmadığını bulduk. Bu nedenle, RV grubundaki artmış kardiyak anomali riskinin kromozom anomalisi ile ilişkili olmadığını görülmektedir.

Ayrıca, birden fazla İKEF'nin artmış fetal kardiyak anomali riski ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Bununla birlikte, birden fazla İKEF'i olanlarda, tek bir odak noktasına sahip olanlarda kardiyak anomali riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık (% 4.4'e karşı %3.8).

Çalışmamızda en sık görülen yapısal kardiyak defektler ventriküler septal defekt ve pulmoner stenozdu. Bu bulgu, önceki çalışmalarla uyumludur. Chiu ve ark. (3) İKEF'li fetüslerde en sık VSD görüldüğünü bildirmişlerdir. Gonçales ve ark. (13) yine en sık konjenital kardiyak anomali olarak VSD saptamışlardır. Ancak Perri ve ark.(17) 1696 denekte fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt ve atriyoventriküler septal defekt için sırasıyla % 19.6, %17.4 ve %10.9 sıklık bildirmişlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda fetal kardiyak incelemelerin tümünün pediatrik kardiyolog tarafından yapılmaması ve özellikle küçük VSD lerin gözden kaçırılması VSD prevalansını etkilemiş olabilir.

İleri anne yaşı diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi nedenlere bağlı olarak olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Ayrıca trizomi gelişimi riskinin arttığı bilinmektedir (18). Bireylerde İKEF gelişimi için anne yaşını İKEF oranını değiştiren bir risk faktörü olarak almak önemlidir. Daha önceki çalışmalardan, Anderson ve ark. (19) 35 yaşından genç ve 35 yaşından büyük (%2.1 vs.

%2.2;  $p = 0.8$ ) kadınlar arasında İKEF insidansında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir, bu da diğer raporlarla uyumludur. Çalışma sonuçlarımız ayrıca İKEF yerleşimi ile ileri anne yaşı arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın temel zayıflıklarından biri geriye dönük çalışma olmasıdır. Bu nedenle seçilen örnekler için yanlılığa neden olabilir ve sonuçlar genel popülasyon için geçerli olmayabilir. İkinci olarak örneklem sayısının özellikle sağ ventrikül yerleşimli İKEF'li fetüsler açısından nispeten küçük olması doğru istatistiksel hesaplamalar için yetersiz olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, özellikle sağ taraflı İKEF'leri olan fetüslerin, sol taraflı veya iki taraflı EIF'lere göre daha sık kardiyak anomalilerle ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Ultrasonografiyi gerçekleştiren operatör tarafından İKEF görülmesi halinde fetal ekokardiyografiye yönlendirmesini öneriyoruz. İKEF patolojisini aydınlatmaya yönelik başka ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Levy DW, Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: a normal finding. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:85-6.
2. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:460-2.
3. Chiu G, Zhao A, Zhang B, Zhang T. Intracardiac echogenic focus and its location: association with congenital heart defects. *J Matern-Fetal Neo M* 2019; 32: 3074-8.
4. Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992;23:1130-40.
5. Tennstedt C, Chaoui R, Vogel M, Goldner B, Dietel M. Pathologic correlation of sonographic echogenic foci in the fetal heart. *Prenat Diagn* 2000; 20:287-92.
6. Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:648-55.
7. Schechter AG, Fakhry J, Shapiro LR, Gewitz MH. In utero thickening of the chordae tendinae. A cause of intracardiac echogenic foci. *J Ultrasound Med* 1987;6:691-5.
8. Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:225-8.
9. Wolman I, Jaffa A, Geva E, Diamant S, Strauss S, Lessing JB, et al. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:216-8.
10. Barsoom MJ, Feldman DM, Borgida AF, Esters D, Diana D, Egan FX. Is an isolated fetal cardiac echogenic focus an indication for fetal echocardiography? *J Ultrasound Med* 2001;20:1043-6.
11. Petrikovsky BM, Challenger M, Wyse LJ. Natural history of echogenic foci within ventricles of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:92-4.
12. Guo Y, He Y, Gu X, Zhang Y, Sun L, Liu X, et al. Echogenic intracardiac foci and fetal cardiac anomalies: A review of cases from a tertiary care center in China. *J Clin Ultrasound* 2018;46:103-7.

13. Gonçaves TR, Zamith MM, Murta CG, Bussamra LC, Torloni MR, Moron AF. Chromosomal and cardiac anomalies in fetuses with intracardiac echogenic foci. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 132–7.
14. Carriço A, Matias A, Areias JC. How important is a cardiac echogenic focus in a routine fetal examination? *Rev Port Cardiol* 2004;23:459-61.
15. Bronshtein M, Jakobi P, Ofir C. Multiple fetal intracardiac echogenic foci: not always a benign sonographic finding. *Prenat Diagn* 1996; 16:131–5.
16. Wax JR, Philput C. Fetal intracardiac echogenic foci: does it matter which ventricle? *J Ultrasound Med* 1998;17:141-4.
17. Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:123-8.
18. Mills TA, Lavender T. Advanced maternal age. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2011;21: 107-11.
19. Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:354– 8.

# Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

## Retrospective Evaluation of Type 1 Diabetes Mellitus Children and Adolescent Patients: A Single Center Experience

Özlem ARMAN BİLİR<sup>1</sup>, Eda MENGEN<sup>2</sup>, Pinar KOCAAY<sup>2</sup>, Sadi Mehmet VİDİNLİSAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı (Emekli), Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Tip 1 diabetes mellitus (DM), çocukluk çağı ve adolesan dönemde en sık görülen kronik endokrin hastalıklardan birisidir. Diyabetli çocuğun izlemi sırasında amaç; ketoasidoz ve hipoglisemi ataklarının oluşumunu engellemek, hastaların normal büyüme-gelişmesini sağlamak ve kronik komplikasyonların gelişimini önlemektir. Tüm bunları yaparken de çocuğun ruh sağlığının korunması sağlanmalıdır. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen Tip 1 DM'li çocuk ve adolesan hastaların hastane dosyalarını geriye dönük olarak inceleyerek mevcut durumlarını değerlendirmeyi ve gelişen kronik komplikasyonları tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pedyatrik Endokrinoloji polikliniğinde en az 1 yıllık takibi olan tip 1 DM tanılı olgular ile yapılmıştır. Olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi; fizik muayene bulguları, cinsiyet, yaş, diyabet tanısı konulan yaş, diyabet süresi, kullandıkları insülin miktarı (Ü/kg), kullandıkları insülin rejimi, kan lipid düzeyleri, son bir yıllık HbA1c değerleri, eşlik eden otoimmün hastalıklar ve son retinopati kontrolleri kaydedilmiştir. HbA1c %6.5-7.5: İyi kontrollü diyabet, HbA1c %7.6-9: Orta kontrollü diyabet, HbA1c > %9: Kötü kontrollü diyabet olarak kabul edilmiştir. Nefropati değerlendirilmesi için mevcut olan olguların, 24 saatlik idrar ve 24 saatlik tansiyon monitorizasyonu sonuçları kaydedilmiştir

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 204 olgunun 112'si kız, 92'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması 13.1±3.82 yıl, diyabet tanısı aldıkları yaş ortalaması 7.66±3.81 yıl, ortalama hastalık süreleri 5.52±3.37 yıldır. Kullanılan insülin miktarının yaşla birlikte arttığı ancak yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların HbA1c değerleri %5.6-14.75 arasında, ortalama % 8.52±1.49'dır. 10 yaşından küçük hastaların HbA1c düzeyi hem 10-15 yaş grubundan (p = 0.002) hem de 15 yaş üstü gruptan (p = 0.008) daha düşük bulundu. 5 yıldan az süren diyabetik olan hastalarda HbA1c düzeyi, hem 5-10 yıl süredir diyabetik gruptan (p = 0.004) hem de 10 yıldan uzun süredir diyabetik olan gruptan (p = 0.018) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Tip 1 diyabetli olgulara en sık eşlik eden otoimmün hastalıklar otoimmün tiroid hastalığı (%13.7) ve çölyak hastalığı (%4.9) olarak bulundu. Retinopati saptanan olgu yoktu. Yüz kırk altı olguda, 24 saatlik idrar toplandı ve glomeruler filtrasyon hızı(GFH) hesaplandı. Bu olguların % 29.5'inde GFH yüksek saptandı. Glomeruler filtrasyon hızı yüksekliği olan hastalar Evre 1 diyabetik nefropati olarak değerlendirildi. Yüz kırk altı olguda mikroalbumin düzeyleri incelendi ve %29.5'inde mikroalbuminüri saptandı. Diyabet süreleri ile GFH ve mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalık kontrolüne göre yaşam içinde kan basıncı izleme(YİKBİ) parametreleri değerlendirildiğinde iyi-orta kontrol grubu ile kötü kontrol grubu arasında hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

ARMAN BİLİR Ö  
MENGEN E  
KOCAAY P  
VİDİNLİSAN SM

: 0000-0001-8316-3603  
: 0000-0003-1597-8418  
: 0000-0003-0850-0360  
: 0000-0002-5113-2789

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma, Helsinki Bildirgesine dayanan ilkeler baz alınarak etik kurallara uygun olarak yürütülmüş ve S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden akademik kurul onayı alınmıştır (18.03.2009, 12 nolu karar).

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **ARMAN BİLİR Ö:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **MENGEN E:** Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **KOCAAY P:** Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **VİDİNLİSAN SM:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi.

**Atf yazım şekli / How to cite :** Arman Bilir Ö, Mergen E, Kocaay P, Visinlan S. Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:142-149.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Özlem ARMAN BİLİR**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,  
Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: ozlemarman@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 28.12.2020

Kabul tarihi / Accepted : 12.02.2021

Elektronik yayın tarihi : 25.02.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.845703

**Sonuç:** 10 yaşın üzerindeki hastalarda HbA1c değerlerinin yüksek olması, diyabetik adolesan hastaların yönetiminin daha dikkatli yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Glomeruler filtrasyon hızı hesaplanan grupta yüksek oranda evre 1 nefropati tespit edilmiş olması diyabetik nefropatinin erken tanınması ve tedavisinin planlanması için hastaların 24 saatlik idrar analizi ile taranmasının önemini göstermiştir. Hastalarımızın %89.2'nin orta-kötü kontrol grubunda olması takiplerimizin daha titizlikle yapılması gerektiğini, bu hastaların kan lipid düzeylerindeki yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörü olduğu akıld tutulmalıdır. Diyabet izlemi titizlikle ve deneyimli bir ekiple yapılmalıdır. Gelişebilecek komplikasyonların büyük bir bölümü, iyi bir izleme önlenilen durumlardır. İyi bir izlem çocuğun fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı bir birey olmasını sağlayacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Diyabetik komplikasyonlar, Takip, Tip 1 diyabetes mellitus

## ABSTRACT

**Objective:** Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic endocrine diseases in childhood and adolescence. Preventing ketoacidosis and hypoglycemia attacks, ensuring normal growth and development, preventing chronic complication occurrence are the aims of diabetic child follow-up. While doing all these, the mental health of the child should be protected. In this study, we aimed to evaluate the status of pediatric and adolescent patients with Type 1 DM followed up in our clinic and to identify the chronic complications retrospectively by examining the hospital records.

**Material and Methods:** This study was carried out with cases with type 1 DM who had been followed up for at least 1 year in the pediatric endocrinology clinic of the Ministry of Health, Ankara Pediatric Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital. The files of the cases were analysed retrospectively; physical examination findings, gender, age, diabetes diagnosis age, duration of diabetes, insulin regimen and the amount of insulin usage (U / kg), blood lipid levels, HbA1c values of the last year, accompanying autoimmune diseases and recent retinopathy controls were recorded. HbA1c percentages are classified as follows; 6.5-7.5%: Well controlled diabetes, 7.6-9%: Moderately controlled diabetes and HbA1c > 9%: Poorly controlled diabetes. For nephropathy evaluation, the 24-hour urine and 24-hour blood pressure monitoring results of the available cases were recorded.

**Results:** Of the 204 patients included in the study, 112 were female and 92 were male. The mean age of the patients was 13.1±3.82 years, the mean age at which they were diagnosed with diabetes was 7.66±3.81 years, and the mean duration of the disease was 5.52 ±3.37 years. It was found that the amount of insulin used increased with age but it was not a statistically significant difference between the age groups. The HbA1c values of the patients included in the study were between 5.6-14.75%, and the average was 8.52 ± 1.49%. The HbA1c level in patients younger than 10 years old was lower than both 10-15 year-old group ( $p = 0.002$ ), and patients older than 15 year-old group ( $p = 0.008$ ). The HbA1c level in patients with diabetes lasting less than 5 years was found to be lower than both the group with diabetes lasting for 5-10 years ( $p = 0.004$ ) and the group with diabetes lasting more than 10 years ( $p = 0.018$ ). The most common autoimmune diseases accompanying patients with type 1 diabetes were autoimmune thyroid disease (13.7%) and celiac disease (4.9%). There were no cases with retinopathy. In 146 cases, 24-hour urine was collected and the glomerular filtration rate (GFR) was calculated. Glomerular filtration rate was found to be high in 29.5% of these cases. Patients with high glomerular filtration rate were evaluated as Stage 1 diabetic nephropathy. Microalbumin levels were examined in 146 cases, and microalbuminuria was detected in 29.5%. There was no statistically significant difference between diabetes duration both GFR and microalbuminuria. There was no statistically significant difference of ambulatory blood-pressure monitoring (ABPM) parameter between the good-moderate control group and the poor control group.

**Conclusion:** Because of high HbA1c levels in patients older than 10 years, the management of diabetic adolescent patients should be done more careful. The high percentage of stage 1 nephropathy detected in the group whose glomerular filtration rate was calculated showed the importance of screening patients with 24-hour urine analysis for early diagnosis and treatment of diabetic nephropathy. It should be kept in mind that 89.2% of our patients are in the middle-poor control group, and our follow-ups should be done more meticulously, and the high blood lipid levels of these patients is an important risk factor for cardiovascular diseases. Diabetes monitoring should be done meticulously and with an experienced team. Most of the complications that may develop are conditions that can be prevented with a good follow-up. A good follow-up will ensure that the child becomes a physically and mentally healthy individual.

**Key Words:** Diabetic complications, Follow-up, Type 1 diabetes mellitus

## GİRİŞ

Diabetes mellitus terimi, insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki bozukluktan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize edilen karmaşık bir metabolik bozukluğu tarif eder (1). Tip 1 diyabet, kısmen veya çoğu durumda mutlak insülin eksikliğine yol açan, pankreas  $\beta$  hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı ile karakterizedir. Değişken bir hızda meydana gelen ve pankreas  $\beta$  hücrelerinin yaklaşık % 90'ı yok edildiğinde klinik olarak semptomatik hale gelen otoimmün aracılı pankreas hücresi yıkımından kaynaklanır (2).

Genel olarak, 15 yaşın altındaki yaklaşık 96.000 çocuğun dünya çapında her yıl tip 1 diyabet geliştirdiği tahmin edilmektedir (3). Çoğu batı ülkesinde, tip 1 diyabet, çocukluk ve ergen diyabetinin %90'ından fazlasını oluştururken, yaşam süresi boyunca, tip 1 diyabetli bireylerin % 5 ila % 10'unu oluşturur (1).

Tip 1 diyabetin etiyolojisi çok faktörlüdür, tip 1 diyabetin altında yatan patojenik süreçlerde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, bağışıklık sistemi ve  $\beta$  hücrelerinin spesifik rolleri belirsizliğini korumaktadır.  $\beta$  hücre otoimmünesinin diyabetle ilişkili serolojik belirteçleri olan otoantikörler arasında, glutamik asit dekarboksilaz 65 otoantikörleri (GAD); tirozin fosfataz benzeri insülinoma antijen 2 (IA2); insülin otoantikörleri (IAA); ve

$\beta$ -hücrelerine spesifik çinko taşıyıcı 8 otoantikör (ZnT8) bulunur (4).

Tip 1 DM'li çocuklarda görülen komplikasyonların büyük bir bölümü, iyi bir izlem ile önlenemeyen metabolik bozukluklardır. Kötü kontrollü diyabetli bir olguda, akut metabolik etkilerin yanı sıra uzun dönemde kronik komplikasyonlar da görülebilir. Diyabette yaşam süresinin artması, kronik komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmuştur. Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hipoglisemi, akut komplikasyonlardır. Uzun dönem vasküler komplikasyonları ise; retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalıklardır.

Bu çalışmada kliniğimizde tip 1 DM'li olguların son bir yıllık süre boyunca izlemi, demografik bulguları ve gelişen komplikasyonların poliklinik dosyalarından geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, çocuk endokrinoloji polikliniğinde takip edilen 204 tip 1 diyabetes mellitus tanı hastaların dosya verilerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesiyle yapılmıştır. En az bir yıldır takipte olan ve poliklinik kontrollerine düzenli gelen olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Sendromik diyabetli olgular; Wolcott-Rallison sendromu, Wolfram sendromu ya da DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık), tip 2 diyabetli olgular, MODY tip diyabetli olgular, ikincil nedenlere bağlı gelişen diyabetli olgular (kistik fibrozis, steroid kullanımı) ve dosya verileri yetersiz olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastaların son kontroldeki; vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedilmiştir. Boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak olguların vücut kitle indeksleri (VKİ) [Ağırlık (kg)/ Boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)] hesaplandı. VKİ'leri 95. Persentil ve üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi. Persentil değerleri olarak Türk çocukları için belirlenmiş olan persentil eğrileri kullanıldı (5).

Tüm olguların rutin fizik muayeneleri yapıldı. Olguların Tanner evreleme sistemi kullanılarak puberte evrelemeleri yapıldı. Kızlarda meme gelişiminin evre 2, erkeklerde testis volümünün 4 ml olarak saptanması puberte başlangıcı olarak kabul edildi (6, 7).

Hastaların dosyalarından tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikör düzeyleri ve çölyak hastalığı için otoantikör düzeyleri kaydedildi.

Olguların diyabet tanısı aldıkları yaş, cinsiyet, diyabet süreleri, tanı aldığı mevsim, kullandıkları insülin rejimi ve miktarı Ü/kg şeklinde belirtilmiştir. Hastaların son bir yıllık 4 adet HbA1c değerleri, kan lipid düzeyleri, 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri kaydedilmiştir. HbA1c %6.5-7.5: İyi kontrollü diyabet, HbA1c %7.6-9: Orta kontrollü diyabet, HbA1c >%9: Kötü

kontrollü diyabet olarak kabul edilmiştir (4). Hastalar, yaşlarına göre <10 yaş, 10-15 yaş ve >15 yaş olarak, diyabet sürelerine göre de <5 yıl, 5-10 yıl > 10 yıl olarak üç gruba ayrılmışlardır.

Kan lipid düzeylerinde Amerikan Diyabet Derneği kriterleri dikkate alınmıştır (8). LDL <100 mg/dl, HDL >35 mg/dl, Trigliserid < 150 mg/dl değerleri normal kabul edilmiştir.

Hastaların 24 saatlik idrar mikroalbumin düzeyleri değerlendirilmiştir. Diyabetik nefropatinin değerlendirilmesi açısından glomeruler filtrasyon hızı (GFH) hesaplanmıştır. Glomeruler filtrasyon hızı, Cocroft-Gault (CG) formülüyle cinsiyet ve vücut yüzey alanı (VYA) kullanılarak hesaplanmıştır (9).

Hastaların 24 saatlik kan basıncı ölçümlerinin yapılmasını sağlayan yaşam içinde kan basıncı izlemi (YİKBI) değerlendirilmiştir. Yirmidört saatlik kan basıncı ölçümlerinde ölçülen kan basıncı değerlerinin % 25'inden fazlasının cins ve boya göre % 95'in üzerinde olması hipertansiyon (HT) olarak yorumlanmıştır (10).

Göz muayenesi tek bir göz doktoru tarafından değerlendirilmiş ve retinopati var ya da yok olarak belirtilmiştir.

Çalışma, Helsinki Bildirgesine dayanan ilkeler baz alınarak etik kurallara uygun olarak yürütülmüş ve S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden akademik kurul onayı alınmıştır (18.03.2009, 12 nolu karar).

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Varyansların homojenliği ise Levene testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma olarak nominal değişkenler içinse olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında normal dağılan sürekli değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans analizi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenler yönünden bağımsız iki grup arasındaki farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasında anlamlı farkın olup olmadığı ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farkın görüldüğü durumlarda parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak anlamlı farka neden olan grup / gruplar tespit edildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın korelasyon testi yapılarak değerlendirildi. p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya takvim yaşları ortalama 13.1 $\pm$ 3.82 yıl (2.39-18 yıl) olan toplam 204 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 112'si (% 54.9) kız, 92' si (% 45.1) erkektir. Diyabet tanısı aldıkları ortalama



yaş 7.66±3.81 (0.5-16.34) yıl, ortalama hastalık süreleri 5.52±3.37 (1-15.25) yıldır. Hastaların önemli kısmının sonbahar ve kış aylarında tanı aldıkları saptandı (%62). Hastaların %2'si (n=4) obezdi, %5.4'ünde boy kısalığı vardı. Çalışmaya alınan hastaların HbA1c değerleri %5.6 – 14.75 arasında olup ortalama %8.52±1.49'di. Hastaların %10.8'i iyi kontrollü diyabet, %58.8'i orta kontrollü diyabet ve %30.4'ü kötü kontrollü diyabet olarak saptandı.

Hastaların %83.8'i 4'lü insülin rejimi kullanıyordu (3 doz hızlı etkili, 1 doz uzun etkili), diğer olgularda 2'li (sabah-akşam NPH insülin) ve 3'lü (sabah-akşam hızlı etkili insülin, ve NPH insülin) rejim kullanıyordu. Tip 1 DM tanısıyla izlediğimiz hastalarımızın eşlik eden hastalıklar açısından incelendiğinde %13.7 sıklıkla otoimmün tiroidit görüldü. Eşlik eden diğer otoimmün hastalık ise %4.9 sıklıkla çölyak hastalığıydı. Olguların genel özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

**Tablo I:** Olguların genel özellikleri.

Değişkenler	n=204
<b>Yaş</b>	13.1±3.8 (2.4-20.9)
<10 yaş	39 (%19.1)
10-15 yaş	99 (%48.5)
>15 yaş	66 (%32.4)
<b>Cinsiyet</b>	
Kız	112 (%54.9)
Erkek	92 (%45.1)
<b>Tanı Yaşı</b>	7.7±3.8 (0.5-16.3)
<b>Diyabet Süresi</b>	5.5±3.4 (1-15.2)
<5 yıl	98 (%48.0)
5-10 yıl	87 (%42.6)
>10 yıl	19 (%9.3)
<b>İnsülin Miktarı (Ü/kg)</b>	0.90±0.24
<b>İnsülin Rejimi</b>	
2'li	5 (%2.5)
3'lü	28 (%13.7)
4'lü	171 (%83.8)
<b>Ek Hastalık</b>	41 (%20.1)
Otoimmün tiroid hastalığı	28 (%13.7)
Çölyak	10 (%4.9)
Diğer	3 (%1.5)
<b>Mikroalbumin (mg/gün)</b>	12.9 (0.2-385.9)
Normoalbuminüri	103 (%70.5)
Mikroalbuminüri	43 (%29.5)
<b>GFH (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	136.5 (94.0-273.9)
Normal	95 (%65.1)
Yüksek	43 (%29.5)
Düşük	8 (%5.5)

Hastaların kullandıkları insülin miktarı ortalama 0.90±0.24 Ü/kg/gün'dü ve yaş grupları arasında insülin miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.444). Tüm hastalar <10 yaş, 10-15 yaş ve >15 yaş olarak üç gruba ayrıldı, gruplar arası HbA1c değerleri karşılaştırıldığında, 10 yaş altı olgularda, diğer gruplara göre HbA1c düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.05) (Tablo II).

Hastaların %2.5'u 2'li insülin rejimi, %13.7'si 3'lü insülin rejimi, %83.8'i 4'lü insülin rejimi kullanmaktaydı. İnsülin rejimi grupları arasında HbA1c düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05). 2'li ve 3'lü rejim alanlara göre 4'lü rejim alanlarda HbA1c düzeyi daha yüksekti (p<0.05). 2'li ve 3'lü rejim grupları arasında HbA1c düzeyleri benzerdi (Tablo III).

HbA1c düzeyi açısından <5 yıl diyabetik olan grup ile 5-10 yıl diyabetik olan grup arasında (p=0.004) ve <5 yıl diyabetik olan grup ile >10 yıl diyabetik olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü (p=0.018). Beş yıldan az süredir diyabetik olan olguların HbA1c düzeyi daha düşük bulundu. Hastaların diyabet süreleri arttıkça HbA1c düzeyi de artmaktaydı (r=0.233 ve p<0.001). Yüz kırk altı olguda 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi çalışılmıştı olguların %29.45'inde mikroalbuminüri, %29.45'inde GFH yüksek saptandı. Glomeruler filtrasyon hızı yüksek olan hastalar Evre 1 diyabetik nefropati olarak değerlendirildi. Hastalık süresine göre HbA1c, GFH ve mikroalbuminüri düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların diyabet süresine göre mikroalbumin ve GFH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (p > 0.05). (Tablo IV).

24 saatlik kan basıncı bakılabilen 49 olgunun 29'unda (%59.2) hipertansiyon tespit edildi. Yaş grupları arasında YİKBİ değerlendirildiğinde 15 yaş altı grubun %50'si hipertansif iken 15 yaş üstü grubun %68'i hipertansifti, ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Yaş grupları arasında dipper ve non dipperlik açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Hastalık kontrolüne göre YİKBİ parametreleri değerlendirildiğinde iyi-orta kontrol grubu ile kötü kontrol grubu arasında hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

Kötü kontrol diyabet grubunun kan lipid düzeyleri iyi ve orta kontrollü diyabete göre daha yüksek saptandı. Mikroalbuminürik ile normoalbuminürik hasta grupları arasında HbA1c düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo V).

**Tablo II:** Yaş grupları ile HbA1c karşılaştırılması.

	Yaş Grupları			p
	<10 Yaş	10-15 Yaş	>15 Yaş	
<b>HbA1c</b>	7.67 (6.25-11.40) <sup>a,b</sup>	8.47 (5.6-13.45) <sup>a</sup>	8.11 (6.18-14.75) <sup>b</sup>	0.011
<b>İnsülin Miktarı ü/kg</b>	0.89 (0.36-2.06)	0.90 (0.36-1.45)	0.91 (0.40-1.57)	0.444

<sup>a</sup><10 yaş grubu ile 10-15 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.002). <sup>b</sup><10 yaş grubu ile >15 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.008).

**Tablo III:** İnsülin Rejimine Göre HbA1c, Lipid Profili, GFH, Mikroalbümin.

Değişkenler	2'li (n=5)	3'lü (n=28)	4'lü (n=166)	p
HbA1c	7.5±0.59 <sup>a</sup>	8.0±0.98 <sup>b</sup>	8.7±1.54 <sup>a,b</sup>	0.011
Trigliserid	89.4±23.09	92.6±43.03	115.3±85.28	0.514
Total Kolesterol	137.4±34.62	143.3±22.30 <sup>b</sup>	163.1±45.65 <sup>b</sup>	0.042
HDL	50.8±9.01	53.8±14.18	55.0±12.37	0.656
LDL	68.8±27.54	68.9±19.10 <sup>b</sup>	85.5±34.07 <sup>b</sup>	0.042
GFH	183.5±70.94	165.3±32.01 <sup>b</sup>	137.5±27.30 <sup>b</sup>	<0.001
Mikroalbümin	12.2±10.89	15.4±19.73	33.3±57.29	0.063

<sup>a</sup> 2'li rejim grubu ile 4'lü rejim grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ). <sup>b</sup> 3'lü rejim grubu ile 4'lü rejim grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).

**Tablo IV:** DM Süresi Gruplarına Göre HbA1c, GFH ve Mikroalbümin Düzeyleri.

	DM Süresi			p
	<5 yıl	5-10 yıl	>10 yıl	
HbA1c (%)	7.87 (5.6-14.75) <sup>a,b</sup>	142.35 (97.44-273.91)	12.4 (0.3-222.8)	0.006
GFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	8.52 (6.38-13.18) <sup>a</sup>	132.96 (94.04-242.91)	11.6 (0.2-385.9)	0.127
Mikroalbümin (mg/gün)	8.8 (7.3-12.93) <sup>b</sup>	133.30 (94.14-187.06)	19.0 (2.4-137.3)	0.590

<sup>a</sup><5 yıl grubu ile 5-10 yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.004$ ). <sup>b</sup><5 yıl grubu ile >10 yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.018$ ).

**Tablo V:** HbA1c Düzeylerine Göre Lipid Profili, GFH ve Mikroalbümin Düzeyleri.

Değişkenler	İyi Kontrol DM (n=22)	Orta Kontrol DM (n=120)	Kötü Kontrol DM (n=62)	p
Trigliserid	80.6±41.20 <sup>a</sup>	97.1±53.16 <sup>b</sup>	146.6±113.43 <sup>a,b</sup>	<0.001
Total Kolesterol	144.5±23.89 <sup>a</sup>	147.2±25.56 <sup>b</sup>	187.6±59.26 <sup>a,b</sup>	<0.001
HDL	55.7±11.36	53.3±11.71	57.1±13.82	0.137
LDL	75.9±22.91 <sup>a</sup>	73.8±20.88 <sup>b</sup>	101.7±43.98 <sup>a,b</sup>	<0.001
GFH	162.5±140.86	144.4±49.98	31.6±30.42	0.321
Mikroalbümin (mg/gün)	21.2±23.80	43.3±18.61	36.2±77.34	0.453

<sup>a</sup> İyi Kontrol DM grubu ile Kötü Kontrol DM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.01$ ). <sup>b</sup> Orta Kontrol DM grubu ile Kötü Kontrol DM grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ).

## TARTIŞMA

Tip 1 DM'nin başlangıç yaşı dünya üzerinde ve ülkemizde bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte bimodal dağılım gösterir, 4-6 yaş ve 10-14 yaş olmak üzere iki pik yapmaktadır. Bunun sebebinin okul öncesi dönemde enfeksiyonlar, pubertal dönemde ise büyüme hormonu ve gonadal steroidlerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Şimşek ve ark. (11) 46 diyabetli çocuk ile yaptıkları çalışmada diyabet insidansının 6-8 yaş grubunda arttığı bildirilmiştir. Karadağ ve ark. (12) yaptığı diğer bir çalışmada en fazla erken çocukluk döneminde (4-6 yaş) diyabet insidansının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların tanı yaşı ortalaması 7.66±3.81 (0.5-16.34) yıl ile literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Kadınları daha sık bir şekilde etkileyen otoimmün bozuklukların çoğunun tam aksine, Tip 1 diyabet insidansı cinsiyet farklılığı popülasyonların hepsinde olmasa da bazılarında bulunur (1).

Hastalığın insidansının yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık olduğu bildirilirken, insidansın düşük olduğu İsrail ve Polonya gibi ülkelerde kızlarda daha sık olduğu bildirilmektedir (1). Kandemir ve ark. (13) yaptıkları çalışmada cinsler arasında farklılık olmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde hastaların %54.9'u kız, %45.1'i erkek olarak bulundu ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Diyabetin başlangıcı mevsimsel özellik gösterir. Vakaların çoğunlukla kış aylarında tanı aldıkları bilinmektedir. Derraik JG ve ark. (14) yaptığı çalışmada kış aylarında daha sık görülen viral enfeksiyonlarla Tip 1 DM'nin ortaya çıkışı arasında doğrudan ilişki olduğunu vurgulamıştır. Çalışmamızda da benzer olarak hastalarımız sıklıkla sonbahar ve kış aylarında tanı almışlardır (% 62). Bu sonuç soğuk mevsimlerde artan viral enfeksiyonların çapraz reaksiyon ile pankreas β-hücre harabiyetine yol açtığı hipotezini desteklemektedir (13).

Tip 1 diyabetli çocuklar, genel popülasyondaki çocuklara kıyasla, komorbid otoimmün hastalıklar açısından daha yüksek risk altındadır. Tip 1 diyabetli çocukların ve ergenlerin büyük bir kısmında adacık otoantikörlerine ek olarak saptanabilir organa özgü otoantikörler (örneğin, tiroid, adrenal) vardır ve tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %25'ine başka bir otoimmün hastalık teşhisi konur. Otoimmün tiroidit hastalığı, tip 1 diyabetli hastalarda görülen en yaygın otoimmün hastalıktır ve bunu çölyak hastalığı izler (15). Eş tanımlı otoimmün hastalıklar kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (16). Yapılan çalışmalarda, Tip1 DM'li olgularda tiroid otoantikör pozitifliği %8.0-31.5 aralığında bildirilmektedir (14,17). Bizim çalışmamızda da Tip 1 DM'ye en sık eşlik eden hastalığın otoimmün tiroid hastalığı (%13.7) olduğu saptanmıştır. Genel popülasyonda Çölyak hastalığı görülme oranı %0.01-0.03 iken, tip 1 DM'li çocuklarda %1-10 arasında değişir. Bizim hastalarımızda da Çölyak hastalığı %4.9 sıklıkla eşlik eden otoimmün hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Subklinik veya asemptomatik olabilen otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı gibi sık görülen komorbid durumların düzenli aralıklarla taranması, daha erken teşhis ve tedaviye izin verir. Böylece tip 1 DM'li hastaların metabolik kontrolünün daha iyi olmasına olanak sağlar.

Çocuklar ve erişkinlerde diyabet tedavisinin amacı, kan şekerini olabildiğince normale yakın düzeylerde tutarak diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından korumaktır. Kan şekeri kontrolünün en iyi göstergesi HbA1c değerleridir. HbA1c ölçümleri, hem uzun vadeli komplikasyon riskini değerlendirmek için hem de glisemik kontrolü optimize etmek için gerçek zamanlı bir araç olarak faydalıdır (18). Springer ve ark. (19) yaptığı bir çalışmada düşük sosyoekonomik düzey, büyük yaş, diyabet süresinin uzunluğu, multipl doz insülin enjeksiyonu (subkutan insülin pompa tedavisine göre) ve kız cinsiyetin kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama HbA1c değerleri %8.52 olarak bulundu. Hastaların %30.4'ü kötü kontrollü diyabet olduğu saptandı. Fluck ve ark. (20) yaptığı prospektif çalışmada, tip1 DM'li çocukların metabolik kontrolünü etkileyen faktörler incelenmiş (yaş, puberte evresi, cinsiyet, insülin tedavi rejimi) kan şekeri kontrolünün puberte dönemindeki grupta daha zor sağlandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamız da hastaları yaş gruplarına ayırarak HbA1c düzeylerini karşılaştırdığımızda 10-15 yaş ve >15 yaş gruplarının HbA1c düzeylerinin <10 yaş grubuna göre daha yüksek olduğunu ve hastaların takvim yaşı büyüdükçe HbA1c değerlerinin de arttığı bulundu. Bu da hastaların pubertal dönemde kan şekeri kontrolünün daha zor olduğunu desteklemektedir. Springer ve ark. (19) çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da diyabet süresi arttıkça HbA1c düzeylerinin arttığını görülmüştür. Bunun bir sebebi de ergenlerin hastalığa uyumunun yaş artımı ile birlikte azalması, ergenlik döneminin getirdiği ruhsal sorunlar ve bıkkınlık olabilir.

Optimal metabolik kontrole sahip olmayı amaçlayan, çoklu günlük enjeksiyon kombinasyonları veya bazal ve prandiyal

insülinin farklı ikameli pompa terapisi ile uygulanan yoğun insülin rejimleri, pediatrik diyabetolojide tüm yaş grupları için altın standart haline gelmiştir (21). Mortensen ve ark. (22), yaptığı çok merkezli bir çalışmada kullanılan insülin dozunun (Ü/kg/gün) yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan insülin miktarı ortalama 0.90±0.24 Ü/kg/gün'dü, hastaların %83.8'i 4'lü insülin tedavisi kullanmaktaydı ve yaş grupları ile kullanılan insülin miktarları arasında anlamlı fark saptanmadı. Mortensen ve ark. (22) yaptığı çalışmada farklı insülin rejimleri (günlük 2, 3, 4 ve daha fazla insülin enjeksiyonu) ile glisemik kontrol arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışması grubu yoğun insülin tedavisi alan hastaların HbA1c düzeylerinin konvansiyonel tedavi alanlara göre yaklaşık %2 oranında daha düşük olduğunu belirtmiştir (23). Ancak bizim çalışmamızda literatürün aksine günlük 2'li ve 3'lü insülin tedavisi alanlara göre 4'lü insülin tedavisi alanların HbA1c düzeyleri daha yüksek saptandı. Bu durum 2' li ve 3' lü insülin rejimi kullanan hasta sayısının az olması ile ilgili olduğu düşünüldü.

Çocuk ve adolesanlarda uzun dönemde gelişen vasküler komplikasyonlar diyabetin mortalitesini belirleyen en önemli faktörlerdendir. Bunlar çocuklukta başlayan retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalıklardır. Mikroalbuminüri prevalansının yaş, cinsiyet, diyabet süresi, glisemik kontrol ve pubertal durumla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mikroalbuminürinin pubertal başlangıçlı diyabetlilerde, postpubertal başlangıçlılara göre daha hızlı geliştiğini bunun da pubertal dönemde insülin sensitivitesinin azalmasına, diyabet kontrolünün bozulmasına bütün bunların da pubertedeki hormonal değişikliklere bağlı olduğunu belirtilmiştir (13,22, 24). Amin ve ark. (25) yaptığı bir çalışmada diyabet tanısından sonraki 10 yılda mikroalbuminüri prevalansı %25.7, 19 yıldan sonra ise %50.7 olarak bildirilmektedir. Glisemik kontrolün mikroalbuminüri gelişiminde güçlü bir belirleyici faktör olduğunu ve ortalama HbA1c düzeyi <%8.5 olan ve 20 yaşına gelmiş hastalarda mikroalbuminüri gelişme riskinin %15 olduğunu bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda da sıklığı %29.45 olarak bulundu. HbA1c düzeylerine göre iyi, orta ve kötü kontrollü diyabet olarak gruplandırıldığında gruplar arasında mikroalbuminüri sıklığı açısından ve diyabet süresi ile mikroalbuminüri sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Mikroalbuminüri prevalansındaki farklılığın, çalışmaların yapıldığı popülasyonların çeşitliliğine (yaş grupları, diyabet süresi, glisemik kontrolü) ve hastaların takip süresinin farklılığına bağlı olabileceğini düşündük.

Diyabetin başlangıcından sonraki ilk yıllarda glomerüler hiperperfüzyon ve renal hipertrofi ortaya çıkar ve bu da klinikte kendini GFH'da artış ile gösterir. Diyabetik hastalarda glomerüler hiperfiltrasyon diyabetik renal hastalık için artmış risk olarak görülür (26). Yapılan prospektif bir çalışmada GFH 125 ml/dk'nın üzerinde olan tip 1 diyabetli hastalarda 8 yıl sonra mikroalbuminüri gelişme sıklığı %50 iken, GFH normal olan hastalarda %5 olarak bulunmuştur (27). Çalışmamızda 204 hastanın 146'sında GFH hesaplandı. Bu hastaların %29.45'i

GFH yüksekliği olduğu için evre 1 diyabetik nefropati olarak değerlendirildi. Ancak mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hasta grupları arasında GFH yüksekliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Diyabetli çocuk ve adolesanlarda kan basıncı ölçümü büyük önem taşır. Çünkü tip 1 diyabet sekonder hipertansiyonun en önemli sebeplerinden birisidir. Persistan mikroalbuminüri hipertansiyon gelişimi ile yakından ilişkilidir, hipertansiyon gelişimi de nefropatinin ilerlemesinde majör risk faktörüdür. Lurbe ve ark. (28) yaptıkları çalışmada 24 saatlik kan basıncı ölçümlerinde gece düşüşün azalmasının mikroalbuminüriden önce geliştiğini ve diyabetik böbrek hastalığının erken bir belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Hipertansiyonun tedavi edilmesi nefropatinin ilerlemesini yavaşlatır ve var olan erken dönem nefropatinin gerilemesini sağlar (27). Lubre ve ark. (29) yaptıkları çalışmada YİKBİ ile mikroalbuminüri gelişiminden önce uykuda artmış kan basıncının tespit edilmesinin önemini ve gece artmış kan basıncının diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde kilit rol oynadığını vurgulamışlardır. Uyku süresince artmış kan basıncı (yani gece düşüşün olmaması, nondipper) mikroalbuminüri gelişmeden önce görüldüğü ve uyku sırasındaki kan basıncı düşüşünün normale dönmesiyle mikroalbuminüri görülme oranının %70 azaldığı bildirilmiştir (30). Nitekim normoalbuminürik adolesan ve genç erişkinlerde morfolojik değişiklikler ile nondipperlik ilişkili bulunmuştur, nondipperlik durumun ve ortalama gece kan basıncı yüksekliğinin sonradan gelişen nefropati için erken belirleyici bir parametre olduğu gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da hastaların diyabet süreleri ile YİKBİ'nde saptanan hipertansiyon, dipper ve nondipperlik arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Mikroalbuminürik grup ile normoalbuminürik grup arasında da hipertansiyon, dipper, nondipperlik arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum belki de hastaların diyabet takip sürelerinin kısa olması ve her bir hastanın izlem süresinin farklı olması ile açıklanabilir.

Diyabetik erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmasına rağmen, çocuk ve adolesanlarda nadir görülür. Ancak çocukluk döneminde görülen hiperlipidemi erişkin dönemde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (32). Dislipidemi diyabetik çocuklarda normal çocuklara göre daha yaygındır ve kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir (33-35). Maahs ve ark. (33), 2001-2004 yılları arasında 21 yaşından küçük 682 çocukla yaptığı bir çalışmada diyabetik çocuklarda genel popülasyona göre total kolesterol düzeyinin daha yüksek, HDL düzeyinin ise daha düşük olduğunu, HbA1c ile total kolesterol düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bazı klinik ve deneysel çalışmalar diyabetik nefropatinin gelişmesi ve ilerlemesinde hiperlipideminin önemli rol oynadığını gösterilmiştir (36-38). Yüz kırk bir İngiliz çocukla yapılan çalışmada tip 1 diyabet tanısından üç yıl sonra kan lipid düzeylerine bakıldığında hastaların %15'inde kolesterol, %18'inde trigliserid, %8'inde de her ikisi birden yüksek bulunmuştur (34). Bizim çalışmamızda hastaların %28.4'de trigliserid yüksekliği, %36.3'nde kolesterol

yüksekliği, %20.1'nde LDL yüksekliği saptandı. Kötü kontrol grubu ile orta ve iyi kontrol grubuna göre trigliserid, kolesterol ve LDL düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti. Mikroalbuminürik grup ile normoalbuminürik grup arasında hiperlipidemi açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak mikroalbuminürik grubun normoalbuminürik gruba göre LDL düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu sonuç literatürde belirtildiği gibi kan şekeri kontrolünün dislipidemi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, diyabet izlemi titizlikle ve deneyimli bir ekiple yapılmalıdır. Hastalarımızın %89.2'nin orta-kötü kontrol grubunda olması takiplerimizin daha titizlikle yapılması gerektiği, bu hastaların kan lipid düzeylerindeki yüksekliğin kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörü olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca çalışmamız da literatürün aksine yoğun insülin tedavisi (4'lü tedavi) alan grubun diyabet kontrolünün daha kötü olduğunu gördük. Bu durum diğer rejimleri alan grupların hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Daha az bir ihtimalle ise hastaların glisemik kontrolünün diğer tedaviler ile sağlanmadığı için yoğun insülin tedavisine geçilmiş olduğu ya da yoğun insülin tedavisi alan grubun zaten daha büyük yaş grubunda ve daha uzun süreli diyabetli olduğundan glisemik kontrollerinin daha kötü olabileceği düşünüldü. Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçümlerinde anlamlı farklılık bulunmamasının sebebi de YİKBİ bakılabilen hasta sayısının az olması olabilir. Bu da daha net değerlendirme yapmak için daha fazla hasta ile çalışma yapmamız gerektiği sonucunu ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 27(Suppl 27):7-19.
2. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964-74.
3. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. IDF. Erişim Tarihi: 14/11/2017. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/>
4. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, DiMeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014;164:110-21.
5. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280-93.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
8. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. American Diabetes Association. Care of children

- and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:186-212.
9. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
  10. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20:1995-2007.
  11. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocuklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38: 216-22.
  12. Karadağ A, Çelik Y, Toklucu MÖ, Hasbal C, Hatipoğlu S, Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma HastanesiÇocuk sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde izlenen tip 1 diyabetes mellituslu çocukların epidemiyolojik özellikleri. *ŞEH Tıp Bülteni* 2008;42: 17-21.
  13. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N. The Epidemiology of Diabet Onset Insulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 191-5.
  14. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS One* 2012;7:e32640.
  15. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:275-86.
  16. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Dec;101:4931-7.
  17. Ardıçlı D, Kandemir N, Alikasifoğlu A, Ozon A, Gonc N. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: Secular trend towards earlier age of onset. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:635-41.
  18. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:105-14.
  19. Springer D, Dziura J, Tamborlane WV, Steffen AT, Ahern JH, Vincent M, et al. Optimal control of type 1 diabetes mellitus in youth receiving intensive treatment. *J Pediatr* 2006;149:227-32.
  20. Imkamp AK, Gulliford MC. Trends in Type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med* 2011; 28:811-4.
  21. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:115-35.
  22. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998;15:752-9.
  23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
  24. Battaglia M, Anderson MS, Buckner JH, Geyer SM, Gottlieb PA, Kay TWH, et al. Understanding and preventing type 1 diabetes through the unique working model of TrialNet. *Diabetologia* 2017;60:2139-47.
  25. Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2008;336:697-701.
  26. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:954-62.
  27. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
  28. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004;144:7-16.
  29. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805.
  30. Bogdanović R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008;23:507-25.
  31. Chiarelli F, Trotta D, Verotti A, Mohn A. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes* 2002;3: 113-24.
  32. Levitsky L L, Misra M, Wolfsdorf J I, Hoppin A G. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Erişim tarihi: 2009. Available from: <http://www.uptodate.com>
  33. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, Wadwa RP, McFann K, Klingensmith GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147:544-6.
  34. Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, James T, Watts A, Stratton IM, et al. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1999;16:598-604.
  35. Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, Nadeau K, Williams MR, Eckel RH, et al. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;150:146-50.
  36. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:339-52.
  37. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;64:817-28.
  38. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, Bunker CH, Kelsey SF, Lloyd CE, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1993;16:1376-83.

# A Sociodemographic Analysis of Mothers Who Abandoned Their Newborn Babies: A Single-Center Study

## Yenidoğan Bebeklerini Hastanede Bırakan Annelerin Sosyodemografik Özellikleri Üzerine Bir Değerlendirme: Tek Merkezli Bir Çalışma

Hüsniye YUCEL<sup>1</sup>, Nihal DEMIREL<sup>2,3</sup>, Ahmet Yağmur BAS<sup>2,3</sup>, Dilek ULUBAS ISIK<sup>3</sup>, Ferit KULALI<sup>4</sup>, Leyla MOLLAMAHMUTOGLU<sup>3</sup>, Aysu DUYAN CAMURDAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital, Pediatrics, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Etilik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Health Sciences University, Department of Neonatology, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Afyonkarahisar Health Science University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Neonatology, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Division of Social Pediatrics, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** It is aimed to investigate the sociodemographic characteristics of those mothers who have abandoned their babies legitimately in our hospital and to determine the reasons behind the abandonment.

**Material and Methods:** The medical records of those newborn babies who were abandoned in the period between January 2008 and December 2015 in our hospital and of their mothers were reviewed retrospectively for the sociodemographic characteristics and reasons behind the abandonment. The records were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA, version 20).

**Results:** Sixty-seven abandoned babies (girls 55.2%) were documented in the specified period and included in the study. The number of abandoned babies was observed to be increasing gradually over the years (n=1 in 2008 and n=17 in 2015). Most of the mothers (74.6%) had a low education level (secondary school or less). Of the mothers, 73.1% were unmarried and 62.7% were not working. Pregnancy was due to rape in 28.4% and due to incest in 4.5% of the cases. The primary reasons of abandonment were social reasons (62.7%), among which peer pressure (trying to keep other family members unaware of the pregnancy) was the most frequent (78%). It was observed that the rate of baby abandonment increased as the educational levels of the mothers decreased ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, the primary factor for abandonment was peer pressure. There is certainly an immense need to multiply this kind of study into baby abandonment. The study could be considered as a preliminary approach providing tips about the reasons for baby abandonment.

**Key Words:** Abandonment, Babies, Children, Mothers, Newborn, Sociodemographic



YUCEL H :0000-0002-7477-0302  
DEMIREL N : 0000-0003-2044-2212  
BAS AY : 0000-0002-1329-2167  
ULUBAS ISIK D : 0000-0001-9937-4624  
KULALI F : 0000-0003-0310-1184  
MOLLAMAHMUTOGLU L : 0000-0003-4904-3303  
DUYANCAMURDAN A : 0000-0001-8384-7423

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** Approval was obtained from the hospital academic board for the study.

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **YUCEL H:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **DEMIREL N:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, **BAS AY:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, **ULUBAS ISIK D:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, **KULALI F:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, **MOLLAMAHMUTOGLU L:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, **DUYANCAMURDAN A:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Yucel H, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Kulali F, Mollamahmutoglu L et al. A Sociodemographic Analysis of Mothers who Abandoned their Newborn Babies: A Single-Center Study. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:150-154.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Husniye YUCEL**

Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital, Pediatrics, Ankara, Turkey  
E-posta: husniyeyucel@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 04.11.2019

Accepted / Kabul tarihi : 29.01.2020

Online published : 25.03.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.642744

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada hastanemizde yenidoğan bebeklerini terk eden annelerin sosyodemografik özelliklerinin araştırılması ve terk edilmiş sebeplerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2008 ve Aralık 2015 tarihleri arasındaki periyotta hastanemizde terk edilen yenidoğanların ve terk eden annelerinin tıbbi kayıtları, sosyodemografik özellikler ve terk edilmişlerinin belirtilen sebepleri açısından retrospektif olarak gözden geçirildi. Kayıtlar, IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA, version 20) kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Belirlenen zaman diliminde terk edilmiş 67 bebek (%55.2'i kız) saptandı ve çalışmaya dahil edildi. Terk edilen bebeklerin sayısının yıllar boyunca kademeli olarak arttığı gözlemlendi (2008'de n=1 ve 2015'te n=17). Annelerin çoğunluğunun (%74.6) eğitim seviyesi düşüktü (ortaokul ve altı). Annelerin %73.1'i evli değildi ve %62.7'si çalışmıyordu. Gebeliklerin %28.4'inin tecavüz ve %4.5'inin ensest ilişki sonucu olduğu görüldü. Terk edilmişlerinin birincil sebepleri sosyal sebepler (%62.7)'di ve bu sosyal sebepler arasında en sık (%78) görüleni çevre baskısıydı (gebeliği aile bireylerinden saklamak). Annelerin eğitim seviyeleri azaldıkça bebeklerin terk edilme oranının arttığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, birincil terk edilmiş nedeni çevre baskısıydı. Bebek terk edilmeleri hakkında benzer çalışmaların artması kesin bir gerekliliktir. Bu çalışma, bebeklerin terk edilme sebepleri hakkında ipuçları sağlayan bir başlangıç adımı olarak düşünülebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Terk, Bebekler, Çocuklar, Anneler, Yenidoğan, Sosyodemografik

## INTRODUCTION

Baby abandonment has been a constant historical phenomenon observed in every society. Oedipus in Greek mythology and the Prophet Moses are possibly the two most known examples (1). Many references can be given from children's books and fairy tales. Nevertheless, most real-life stories do not have "happy endings", unlike those in books. Baby abandonment frequently appears in the news of both printed and social media. Despite being widely encountered throughout history, studies into baby abandonment are very rare in literature. In the limited number of studies from developed countries like USA and UK and from upper-middle revenue countries such as Malaysia, it has been reported that this phenomenon is not well perceived (1-5). In these studies, it has also been reported that baby abandonment is frequently related to social reasons, the rate of abandonment is increased by economic worries, and sexual disparities may add to this phenomenon (2,4-6). Historians have suggested in another study that parents who abandoned their infant children in nineteenth-century Europe were making a rational choice by leaving their children to foundling hospitals and similar institutions in the hope of providing them with better living standards which they themselves were unable to do (7). Problematic socio-economic conditions, drug and alcohol addiction, HIV infection, poverty and illegitimacy were found to be major contributors to infant abandonment (8-10). Additionally, the young age of mothers, being unmarried, lower educational levels, unwanted pregnancies and lack of social support also increase the risk of baby abandonment (11).

There are several ways to abandon a baby. In cases where it is preferred that the abandoned baby is not found, this may lead to infanticide (1). It is quite difficult to discover such criminal actions; therefore, related risks should be evaluated and pre-monitored closely starting from early pregnancy, and precautions should be planned accordingly. On the other hand, a safe way of abandonment is when the mother declares

her intention together with its reasons (such as social and economic reasons) for abandoning her baby while she is still in the hospital. Thereafter, the baby is taken under institutional care by social services personnel and the baby is later allowed to be adopted by a family in the early period with the consent of the parents.

Determining the background leading to the giving up of each baby would help the resolution of this phenomenon. Based on this approach, the present study aimed to investigate the socio-demographic characteristics of those mothers who abandoned their babies legitimately in our hospital and to determine the reasons underlying the abandonment.

## MATERIAL and METHODS

The medical records of those newborn babies who were abandoned in the period between January 2008 and December 2015 in the Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Training and Research Hospital as well as the medical records of their mothers were reviewed. All babies born and abandoned in our hospital are routinely transferred to the Neonatal Unit. Health examinations of the babies are performed thoroughly; meanwhile, the relevant social service is contacted and informed about the abandonment and the health condition of the baby. Following the examination and any medical treatment when needed, the babies are transferred to a designated social service. Approval was obtained from the hospital academic board for the study. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

In the present study, the babies' data including gender, birth weight, gestational age, type of delivery and the mothers' data including age, educational, marital, occupational and

employment statuses, number of previous pregnancies, presence or absence of follow-up of the pregnancy, and the reasons for abandonment obtained from the medical files were retrospectively analyzed. Any babies abandoned anonymously by unidentified parents were excluded from this study.

### Statistical Analysis

Data analyses were performed using the IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA, version 20). Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to test the normality of data. For numerical variables, normally distributed data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation and non-normally distributed data were expressed as median, minimum and maximum. Data were expressed as numbers and percentages for categorical variables. In group comparisons, Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed variables. Pearson's chi-square test was used for the comparison of categorical variables. A p-value of  $<0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULT

Sixty-seven abandoned babies were documented for the period between January 2008 and December 2015 in our hospital and included in the present study. The number of abandoned babies was observed to be increasing gradually from 2008 ( $n=1$ ) to 2015 and reached a peak in 2015 ( $n=17$ ) (Figure 1).

The sociodemographic characteristics of the babies and their mothers are presented in Table I. None of the abandoned babies had a major abnormality. Of the babies, 37 (55.2%) were girls and 30 (44.8%) were boys. Of the abandoned babies, 25 (37.3%) were preterm and 18 (26.4%) needed intensive care treatment. The mean gestational week was 36.4 weeks (range, 25-41 weeks) and 80.6% ( $n=54$ ) of the babies were born in the 35-41 gestational week interval. The mean birth weight was  $2.735\pm 777.03$  g (range, 660-3.950 g). Of the babies, 42 (62.7%) were born by vaginal delivery and 25 (37.3%) were born by cesarean section.

The mean age of the mothers was 23.9 years (ranging from 13 to 40 years) and most of them (61.4%) were between 18 and 25 years of age. Most of the mothers (74.6%) were observed to have an educational level of secondary school or lower. No significant difference was observed in terms of the mothers' education and the gender of the babies abandoned ( $p>0.05$ ). However, it was observed that the rate of baby abandonment increased as the educational levels of the mothers decreased ( $p=0.036$ ). Of the mothers, 73.3% were unmarried and 62.7% were not working. Most of the working mothers (88.8%) were employed in the service sector as unqualified personnel.

All mothers declared that these were undesired pregnancies. Most of the mothers (41.8%,  $n=28$ ) declared pregnancy

**Table I:** Sociodemographic characteristics of the abandoned babies and their mothers.

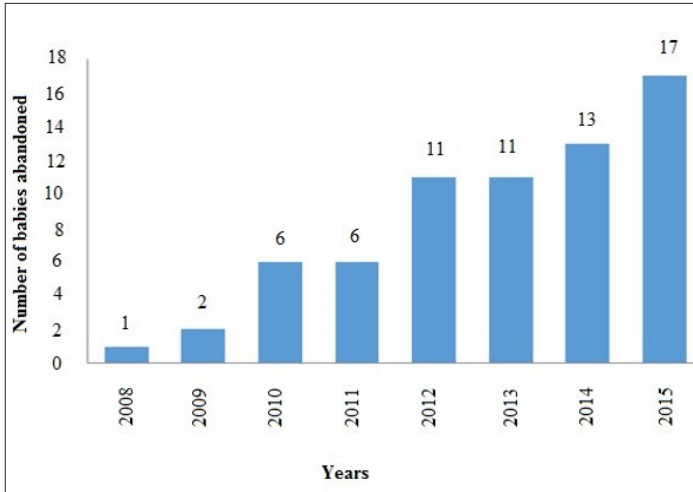
Characteristics	
<b>Babies' Gender, n (%)</b>	
Girl	37 (55.2)
Boy	30 (44.8)
<b>Gestational Age, week, mean (min-max)</b>	36.46 (25-41)
<b>Birth Weight, g, mean (min-max)</b>	2,734.96 (660-3.950)
<b>Type of Delivery</b>	
Cesarean section	25 (37.3)
Vaginal delivery	42 (62.7)
<b>Mother's Age, year, mean (min-max)</b>	23.91 (13-40)
<b>Mother's Age Groups, year, n (%)</b>	
<18	6 (9.0)
18-25	41 (61.2)
26-30	11 (16.4)
31-35	2 (3.0)
>36	7 (10.4)
<b>Mothers' Educational Level</b>	
Illiterate	3 (4.48)
Literate	1 (1.49)
Primary School	30 (44.78)
Secondary School	16 (23.88)
High School	11 (16.42)
University student	3 (4.48)
University graduate	3 (4.48)
<b>Mothers' Working Status, n (%)</b>	
Working	25 (37.3)
Not working	42 (62.7)

out of wedlock. Additionally, 28.4% ( $n=19$ ) of the mothers declared that the pregnancy was by rape and 4.5% ( $n=3$ ) due to incest. Only 13.4% of the mothers had regularly monitored pregnancies. It was their first pregnancy for 91% ( $n=61$ ) of the mothers in this study. When asked about the reasons for the abandonment, 62.7% ( $n=42$ ) of the mothers declared social reasons and 25.4% ( $n=17$ ) economic reasons mainly related to the fact that they received below subsistence level income. The remaining 11.9% ( $n=8$ ) declared both social and economic reasons (Figure 2). Among the social reasons, trying to keep the pregnancy secret from other family members was the most common ( $n=38$ , 78%). No statistically significant difference was observed between the educational levels of the mothers and the reasons for the abandonment ( $p>0.05$ ).

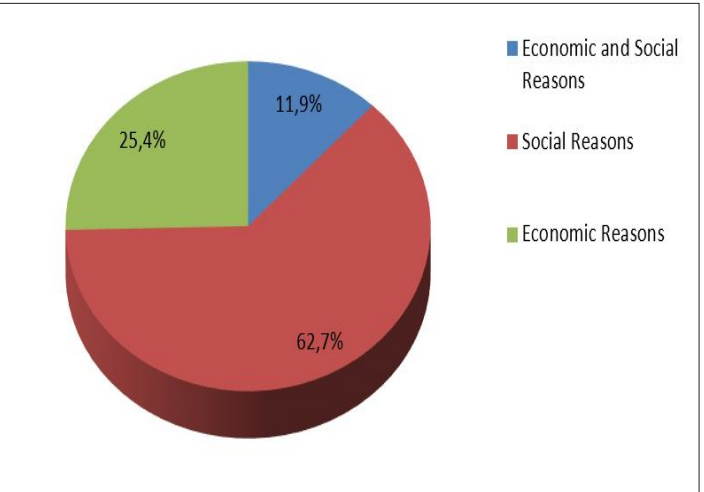
## DISCUSSION

Baby abandonment has been a serious ongoing phenomenon in all societies, which can even result in infanticide. Enlightening the factors related to baby abandonment in a society may provide insights to the approach and thereby the taking of precautions to minimize it. The present study was performed in Ankara, the capital city of Turkey, to investigate the sociodemographic characteristics of mothers who have legitimately abandoned





**Figure 1:** Number of abandoned babies according to the years.



**Figure 2:** Distribution of the mothers according to the reasons of abandonment.

their babies in our hospital as well as their declared reasons for doing so.

Our country has upper-middle income with a population of around 80 million, the majority being Muslim. The population consists of 49.8% women (12); 71% of the working women are employed as unqualified common laborers in the service sector (13). In the present study, 74.6% of the mothers abandoning their babies had low educational levels (graduates of secondary school or lower), which is higher than the rate of mothers who were secondary school graduates or lower (69%) in the overall population. Similarly, Friedman et al. (11) reported that low levels of education resulted in an increased rate of baby abandonment.

According to 2013 data of the Turkish Statistical Institute, 51.4% of babies born in 2013 were boys and 48.6% were girls (13). In the present study, 44.8% of the abandoned babies were boys and 55.2% were girls. Accordingly, the rate of abandoned girls in our study was found to be higher than the rate of girls born which may suggest that abandoning a baby girl is more likely. No significant difference was observed for these effects by level of education and the gender of the abandoned babies.

Our study revealed that the number of abandoned babies gradually increased from 2008 (n=1) to 2015 (n=17). In another study conducted in Malaysia, which is also an upper-middle income country, Razali et al. (4) reported an increase in the number of illegally abandoned babies.

There may be several reasons why a mother might abandon her baby such as lack of father for one, lack of social support, illegitimacy, incest, rape, extramarital affairs, a change in an individual's status in life (1). Women may be under peer pressure due to several reasons such as religious matters, social norms, income disparities, poor educational levels and gender inequality. Unmarried mothers are another major risk group for baby abandonment (1, 11). Pre-marital sex and pregnancy are not welcomed in many societies due to religious doctrines and

social norms (4). This is also valid in our country. This situation exerts more pressure on women, particularly in low-income groups. Society generally reacts to the woman who is pregnant because of an illegitimate relation, particularly in lower socio-economic parts of the community. When an illicit relationship results in pregnancy, it is the woman who has to deal with most of the troubles. In the present study, 73.3% of the mothers abandoning their babies were unmarried, 28.4% were pregnant due to rape and 4.5% were pregnant due to incest. Moreover, evaluation of the reasons of abandonment revealed that social reasons were the most common (62.7%), among which peer pressure (trying to keep the pregnancy secret from other family members) was the most frequent (78%). This result clearly demonstrates the effect of peer pressure on women.

In the present study, the level of education did not change the reasons for the abandonment, but the rate of abandonment decreased in relation to any increase in educational level. However, no difference was observed in the reasons for the abandonment with respect to the educational levels.

In conclusion; the number of studies into baby abandonment worldwide seems unfortunately to be totally inadequate. The present study could be considered a preliminary approach giving specific clues to find the root-causes of infant abandonment. There is certainly an immense need to multiply this kind of study on the subject. We believe that it is vital to encourage women's education, to create opportunities for women in business, and to concentrate on eliminating any gender disparities in order to help resolve or at least minimize the problem of baby abandonment. We hope that this present study and any future ones conducted on this subject would contribute to determine the reasons for baby abandonment and to the planning of projects aimed at reducing it.

The main limitations of this study are that it was retrospective and performed in one center.

## REFERENCES

1. Bradley D. Perspectives on newborn abandonment. *Pediatric emergency care* 2003;19:108-11.
2. Mueller J, Sherr L. Abandoned babies and absent policies. *Health Policy* 2009;93:157-64.
3. Pruitt SL. The number of illegally abandoned and legally surrendered newborns in the state of Texas, estimated from news stories, 1996-2006. *Child Maltreatment* 2008;13:89-93.
4. Razali S, Kirkman M, Ahmad SH, Fisher J. Infanticide and illegal infant abandonment in Malaysia. *Child abuse & neglect* 2014;38:1715-24.
5. Sherr L, Mueller J, Fox Z. Abandoned babies in the UK—a review utilizing media reports. *Child: care, health and development*. 2009;35:419-30.
6. Tangcharoensathien V, Harnvoravongchai P, Pitayarangsarit S, Kasemsup V. Health impacts of rapid economic changes in Thailand. *Social science & medicine* 2000;51:789-807.
7. Eugercios BAR. Releasing Mother's Burdens: Child Abandonment and Retrieval in Madrid, 1890–1935. *J Interdiscip Hist* 2012;42:645-72.
8. Fuchs RG. Legislation, poverty, and child-abandonment in nineteenth-century Paris. *The Journal of interdisciplinary history*. 1987;18:55-80.
9. Zabina H, Kissin D, Pervysheva E, Mytil A, Dudchenko O, Jamieson D, et al. Abandonment of infants by HIV-positive women in Russia and prevention measures. *Reprod Health Matters* 2009;17:162-70.
10. Bailey H, Semenenko I, Pilipenko T, Malyuta R, Thorne C, Group UECS. Factors associated with abandonment of infants born to HIV-positive women: results from a Ukrainian birth cohort. *AIDS care* 2010;22:1439-48.
11. Friedman SH, Horwitz SM, Resnick PJ. Child murder by mothers: a critical analysis of the current state of knowledge and a research agenda. *Am J Psychiatry* 2005;162:1578-87.
12. Turkey in Statistics 2014 [http://www.tuik.gov.tr/IcerikGetir.do?istab\\_id=5](http://www.tuik.gov.tr/IcerikGetir.do?istab_id=5) Turkish Statistical Institute; 2014 [Accessed 06 July 2016]
13. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013 [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA\\_2013\\_ana\\_rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf) 2013 [Accessed 06 July 2016]

# Is the COVID-19 Pandemic Causing Delays in the Diagnosis of Appendicitis in Children?

## COVID-19 Pandemisi Çocuklarda Apandisit Tanısının Konulmasında Gecikmelere Neden Oluyor mu?

Sabri DEMİR<sup>1</sup>, Can İhsan OZTORUN<sup>2</sup>, Atike Gulsah KIRIS<sup>1</sup>, Ahmet ERTURK<sup>1</sup>, Elif Emel ERTEN<sup>1</sup>, Dogus GUNEY<sup>2</sup>, Metin Kaan ALTINOK<sup>1</sup>, Abdurrahman Urve UZUN<sup>1</sup>, Fahri AKKAYA<sup>1</sup>, Yavuz YILMAZ<sup>1</sup>, Mujdem Nur AZILI<sup>2</sup>, Fatih AKBIYIK<sup>1</sup>, Emrah SENEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara City Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt University, School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to investigate whether there is an increase in the number of complicated appendicitis during pandemic period.

**Material and Methods:** Data of patients were evaluated retrospectively. Patients were divided into two-groups as pre-pandemic and pandemic. Age, gender, duration after the onset of complaints until visiting hospital, WBC count, days after presentation to hospital until surgery, surgical method, whether the appendix was complicated, duration of hospitalization, whether any complications developed, and results of PCR tests were evaluated.

The data of the groups were compared and it was investigated whether there was any difference between them. Statistical analysis was done with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21.  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Appendectomy was performed in 327 patients during pandemic and in 295 during pre-pandemic period. Although the ratio of complicated appendicitis increased during pandemic compared to pre-pandemic period (47.1% versus 40.7%), there was no difference between groups. However, duration between onset of symptoms and arrival at hospital ( $p=0.003$ ), time elapsed before surgery ( $p=0.021$ ), length-of-stay in hospital ( $p=0.009$ ), and developed complications ( $p=0.01$ ) were higher in pandemic group.

**Conclusion:** Comparing prepandemic, although there was no statistically significant difference during the pandemic period, there was an increase in complicated appendicitis and related complications. It was attributed to late arrival at hospitals due to curfews, parental fear of disease transmission, and prolonged duration of screening tests in the emergency departments.

**Key Words:** Acute appendicitis, Children, Complicated appendicitis, Covid-19 pandemic, Parental fear, Perforated appendicitis



DEMİR S : 0000-0003-4720-912X  
OZTORUN CI : 0000-0002-5408-2772  
KIRIS AG : 0000-0001-6556-039X  
ERTURK A : 0000-0003-0286-362X  
ERTEN EE : 0000-0002-3666-295X  
GUNEY D : 0000-0001-7168-2123  
ALTINOK MK : 0000-0002-4260-4465  
UZUN AU : 0000-0002-4649-8700  
AKKAYA F : 0000-0002-1372-0213  
YILMAZ Y : 0000-0002-2591-0655  
AZILI MN : 0000-0002-5137-7209  
AKBIYIK F : 0000-0002-2194-5041  
SENEL E : 0000-0002-0383-4559

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** The study was approved by the Ankara City Hospital, Clinical Research Ethics Committee No. 2. (Number: E2-20-38, Date: Dec 02, 2020)

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **DEMİR S:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **OZTORUN CI:** Taking responsibility in necessary literature review for the study. **KIRIS AG:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **ERTURK A:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **ERTEN EE:** Taking responsibility in necessary literature review for the study. **GUNEY D:** Taking responsibility in necessary literature review for the study. **ALTINOK MK:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **UZUN AU:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **AKKAYA F:** Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **YILMAZ Y:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **AZILI MN:** Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **AKBIYIK F:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **SENEL E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Demir S, Oztorun CI, Kiriş AG, Erturk A, Erten EE, Guney D, et al. Is the COVID-19 Pandemic Causing Delays in the Diagnosis of Appendicitis in Children?. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:155-161.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Sabri DEMİR**  
Ankara City Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey  
E-posta: drsabdemir@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 18.02.2021

Accepted / Kabul tarihi : 15.03.2021

Online published : 24.03.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.879488

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızın amacı COVID-19 pandemisi sırasında komplike apandisit sayısında artış olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastalar COVID-19 pandemisinin başladığı tarih esas alınarak, başvuru tarihlerine göre pre-pandemi ve pandemi grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı ve verileri retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, şikayetlerin başlangıcından hastaneye gelene kadar geçen süre, WBC sayısı, hastaneye başvurudan ameliyat olana kadar geçen süre, uygulanan cerrahi yöntem, ameliyat esnasında apendiksin komplike olup olmadığı, hastanede kalış süreleri, komplikasyon gelişip gelişmediği ve PCR testlerinin sonuçları araştırıldı. Grupların verileri karşılaştırılarak aralarında fark olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21 programı ile yapıldı. Tüm değişkenler için  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Covid-19 pandemisi sırasında 327 hastaya, pandemi öncesi dönemde ise 295 hastaya apendektomi yapıldı. Pandemi sırasında komplike apandisit oranı pandemi öncesi döneme göre artmasına rağmen (%47.1'e karşı %40.7) gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ancak pre-pandemi grubu ile kıyaslandığında, pandemi grubunda semptomların başlangıcı ile hastaneye varış arasındaki süre ( $p = 0.003$ ), ameliyattan önce geçen süre ( $p = 0.021$ ), hastanede kalış süresi ( $p = 0.009$ ) ve gelişen komplikasyonlar ( $p = 0.01$ ) daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Pre-pandemi grubu ile kıyaslandığında, aralarında istatistiksel olarak fark tespit edilmemekle birlikte, Pandemi döneminde komplike apandisit ve buna bağlı komplikasyonlarda artış tespit edildi. Bu artış sokağa çıkma yasakları nedeniyle hastanelere geç başvurulması, ebeveynlerin bulaş korkusu ve acil servislerde tarama testlerinin uzun sürmesi ile ilişkilendirildi.

**Anahtar Sözcükler:** Akut apandisit, Çocuk, Komplike apandisit, Covid-19 pandemisi, Ebeveynlerin bulaş korkusu, Perfore apandisit

## INTRODUCTION

The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has spread rapidly throughout the world since December 1, 2019, when the first case was reported in Wuhan, China, and it has not yet been brought under control. On March 11, 2020, when the disease was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO), the Ministry of Health reported that the first confirmed case had been identified in Turkey. According to WHO data, as of December 12, 2020, 71,803,872 confirmed cases and 50,320,398 recovered patients had been reported worldwide. Unfortunately, 1,607,689 people have died due to COVID-19 as of this date. In Turkey during this period, 1,809,809 confirmed cases, 1,51,565 recovered cases, and 16,199 deaths have been reported (1).

Appendectomy is the most common abdominal surgery performed by pediatric surgeons (2,3). Acute appendicitis is clinically divided into simple (acute and suppurative) and complicated appendicitis (gangrenous and perforated) (4). Delay in diagnosis may result in perforation. The perforation rate varies between 16% and 40% (5).

Our hospital, Ankara City Hospital, is Turkey's largest hospital complex with over 3.700 patient beds. Besides being affiliated with two universities, it is an education and research hospital that belongs to the Ministry of Health and provides specialty training. Since the beginning of the pandemic, as the Ministry of Health has declared it a pandemic hospital, it has been one of the health institutions most affected by this process.

Due to its nature, the pandemic has deeply affected routine work in pediatric surgery clinics, as in all medical branches. Although we suspended non-urgent elective surgeries at the beginning of the pandemic, emergency surgeries including appendectomies, emergency surgeries for newborns, trauma surgeries, oncological surgeries, and wound care and

surgical procedures for burned children in the pediatric burn center continued. For this reason, the number of emergency surgeries, including appendectomies, did not decrease during the pandemic.

There is controversy as to whether there has been an increase in complicated appendicitis in children due to delayed admission of patients to hospitals caused by lockdown rules and parental concerns regarding COVID-19 exposure during the pandemic period. Although an increase has been reported in some recently published articles, some authors have claimed that this rate has not changed (6-8). In our country, Turanlı et al. (9) reported that there was no increase in adults during the pandemic period. As we have not yet identified a study on children in Turkey, we planned to investigate this issue as one of our country's leading pediatric surgery clinics.

We hypothesized that the rate of complicated appendicitis and associated complications increased in children during the pandemic period compared to the previous period. For this purpose, patients who underwent an appendectomy in our clinic before and during the pandemic period were retrospectively compared. It was investigated whether there was any difference between them.

## MATERIAL and METHODS

This was planned as a retrospective study. Necessary permission was obtained from our hospital's ethics committee (Number: E2-20-38, Date: Dec 02, 2020). The patients were divided into two groups. The patients who were operated on within eight months (between March 11, 2020 and November 10, 2020) after the beginning of the pandemic were named the "pandemic group", and the patients who were operated on during the previous eight months (between July 11, 2019 and March 10, 2020) were named the "pre-pandemic group".

Patients between one and 18 years of age with no other comorbidities who presented with abdominal pain and were diagnosed with appendicitis and operated on were included in the study. Patients who were younger than one or older than 18 years old, patients who were diagnosed with appendicitis while hospitalized due to chronic comorbid diseases, patients who were operated on with a pre-diagnosis of acute appendicitis but were diagnosed with another intraoperative diagnosis, and patients who underwent interval appendectomy were excluded from the study.

The electronic files of the patients were evaluated retrospectively. Age, gender, number of days after the onset of complaints until visiting the hospital, white blood cell (WBC) count before surgery, days after presentation to the hospital until surgery (defined as the delay between the time of arrival at the emergency room and surgery), surgical method (laparoscopic/open), whether the appendix was complicated or not, duration of hospitalization, whether any complications developed within 30 days postoperatively, and whether the patient (for those in the pandemic group) tested positive for SARS-CoV-2 according to the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test from nose and throat swabs were evaluated. It was investigated whether there were any statistically significant differences between the two groups.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normality tests (visual histogram and Shapiro-Wilk or Kolmogorov-Smirnov tests depending on the situation) were used to determine whether the numerical variables (age, length of hospitalization, WBC count, day they were admitted to hospital, and day they were operated on) were normally distributed. Since the numerical variables were not dispersed according to normal distribution, the differences between groups were investigated using the Mann-Whitney U test. Differences between groups were investigated by crosstabulation with the Chi-Square test for categorical variables such as gender, surgical method, whether the appendix was complicated, whether complications developed within 30 days postoperatively, and whether the RT-PCR test was checked in the pandemic group.  $P < 0.05$  was considered statistically significant for all variables

## RESULTS

A total of 640 patients with suspected acute appendicitis were operated on between July 11, 2019 and November 10, 2020. A total of 18 patients were excluded from the study because 17 were diagnosed with different diagnoses intraoperatively (Meckel diverticulitis, invagination, and other diagnoses), and one was less than one year old. The remaining 622 patients were included in the study. Of these patients, 327 (52.6%) were operated on during the pre-pandemic period, and the

remaining 295 (47.4%) were operated on during the pandemic period. No difference was found between the patients in either group regarding gender, age, and preoperative WBC count ( $p = 0.708$ ,  $p = 0.263$  and  $p = 0.221$ , respectively). The ratio of boys was higher than girls in both groups (Table I).

While 19.6% (64/327) of the pre-pandemic group patients presented directly to our hospital's emergency department, 78.6% (257/327) were referred from other hospitals. During the pandemic period, 38.6% (114/295) of the patients were arrived directly to the emergency department, while 56.6% (167/295) were referred from different hospitals. While there was a decrease in the number of referred patients during the pandemic period, a significant increase was observed in the number of patients who presented directly to our emergency department ( $p < 0.001$ ) (Table I).

The duration between the onset of symptoms and arrival at the hospital in the pre-pandemic group was (minimum–maximum; range) 1.57 (0.0–10.0; 10.0) days and it was 2.11 (0.0–30.0; 30.0) days in the pandemic group ( $p = 0.003$ ). The duration between arrival at the hospital and being taken to the operating room for the patients in the pre-pandemic group was 0.38 (0.0–7.0; 0.69) days on average, and the average length of stay in hospital was 3.55 (0.0–22.0; 22.0) days. In the pandemic group, these durations were found to be 1.39 (0.0–36.0; 5.26) days and 4.66 (1.0–29.0; 28.0) days, respectively. There were statistically significant differences between the groups in terms of these two variables ( $p = 0.021$  and  $p = 0.009$ , respectively) (Table I).

Most appendectomies were performed by the open technique during both periods. However, there was an increase in the laparoscopic appendectomy ratio in the pandemic group compared to the pre-pandemic group (18.3% versus 35.6%). This increase was statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table I).

A total of 272 patients (43.7%) ( $n = 622$ ) had complicated appendicitis. Of these, 133 (48.9%) were in the pre-pandemic group, and 139 (51.1%) were in the pandemic group. The ratio of complicated appendicitis was 40.7% (133/327) in the pre-pandemic group and 47.1% (139/295) in the pandemic group. However, despite the 6.4% increase in the rates, no statistically significant difference was found between the groups ( $p = 0.106$ ) (Table I). While a drainage tube was placed in 10.4% (34/327) of the patients in the pre-pandemic group, it was placed in 11.2% (33/295) in the pandemic group. There was no difference between the two groups in terms of placing drains ( $p = 0.751$ ).

Of the pandemic group, 10 (4.3%) of 234 patients tested positive for SARS-CoV-2 preoperatively (Table I). These patients were operated on while wearing personal protective equipment. Postoperatively, their treatments were completed in isolated rooms, and COVID-19 treatments were administered according to treatment protocols. None of the patients with positive tests had symptoms of respiratory involvement. One patient from the complicated appendicitis group with perforated appendicitis

**Table I:** Comparative analysis of data of patients operated before and during the Covid-19 pandemic

Variables	Pre-pandemic Group (n=327) (%)	Pandemic Group (n=295) (%)	p
<b>Gender</b>			
Male	210 (64.2%)	194 (65.8%)	0.708*
Female	117 (35.8%)	101 (34.2%)	
<b>Age (Year), †</b>	11.52 (1.0-17.5;16.5)	11.86 (2.0-18.0;16.0)	0.263**
<b>Admission to the hospital</b>			
Referred from another hospital	257 (78.6%)	167 (56.6%)	<0.001*
From the emergency department	64 (19.6%)	114 (38.6%)	
Consulted from different clinic in our hospital	1 (0.3%)	5 (1.7%)	
Examined at the pediatric surgery polyclinic	5 (1.5%)	9 (3.1%)	
<b>WBC count</b>	14379 (3250-31740;4973)	13995 (3980-32670;4973)	0.221**
<b>Duration before admission to hospital (Day), †</b>	1.57 (0.0-10.0;10.0)	2.11 (0.0-30.0;30.0)	0.003**
<b>Duration before surgery in the hospital (Day), †</b>	0.38 (0.0-7.0;7.0)	1.39 (0.0-36.0;36.0)	0.021**
<b>The length of stay in the hospital (Day), †</b>	3.55 (0.0-22.0;22.0)	4.66 (1.0-29.0;28.0)	0.009**
<b>Operation technique</b>			
Laparotomy	267 (81.7%)	185 (62.7%)	<0.001*
Laparoscopy	60 (18.3%)	105 (35.6%)	
Conversion from laparoscopic to laparotomy	-	5 (1.8%)***	
<b>Type of appendicitis</b>			
Simple	194 (59.3%)	156 (52.9%)	0.106*
Complicated	133 (40.7%)	139 (47.1%)	
<b>Drainage tube</b>			
None	293 (89.6%)	262 (88.8%)	0.751*
Placed	34 (10.4%)	33 (11.2%)	
<b>PCR test</b>			
None	-	61	N/A
Tested negative	-	224 (95.7%)	
Tested positive	-	10 (4.3 %)	
<b>Complication in 30 days</b>			
None	304 (93%)	256 (86.8%)	0.01*
Complication developed	23 (7.6%)	36 (13.2%)	

\*Chi square test used, \*\*Since variables are not distributed normally Mann-Whitney U test was used, \*\*\*Since the pre-pandemic group's cell was zero, this cell was combined with the closest similar group (the laparotomy group) and analyzed, †: Mean(Min-Max; Range)

**Table II:** Statistical analysis of data of complicated patients.

Variables	Pre-pandemic Group (n=133) (%)	Pandemic Group (n=139) (%)	p
<b>Gender</b>			
Male	88 (66.2)	97 (69.8)	0.522*
Female	45 (33.8)	42 (30.2)	
<b>Age (Year), †</b>	11.31 (2.5-17.5;15.0)	11.53 (2.0-18.0;12.0)	0.634 **
<b>Duration before admission to hospital (Day), †</b>	2.10 (0.0-7.0;7.0)	2.72 (0.0-30.0;30.0)	0.012**
<b>Duration before surgery in the hospital (Day), †</b>	0.30 (0.0-2.0;2.0)	1.02 (0.0-32.0;32.0)	0.012**
<b>The length of stay in the hospital (Day), †</b>	5.49 (1.0-15.0;14.0)	7.0 (1.0-29.0;28.0)	0.030**
<b>Complication in 30 days</b>			
None	117 (88.0)	109 (78.4)	0.036*
Complication developed	16 (12.0)	30 (21.6)	

\*Pearson Chi Square test used, \*\*Mann-Whitney U test used, † Mean(Min-Max; Range)

was diagnosed with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and was treated postoperatively.

During thirty days postoperatively, complications were seen in 36 patients (13.2%) in the pandemic group and 23 patients (7.6%) in the pre-pandemic group. There was a statistically significant

difference between the groups ( $p = 0.01$ ) (Table I). The most common complication in both groups was prolonged ileus. It developed in seven (30.4%) of 23 patients who developed complications in the pre-pandemic group and in 17 (43.6%) of 36 patients in the pandemic group. These patients were re-

**Table III:** Detailed list of complications seen in patients within 30 days postoperatively.

Complications	Pre-pandemic Group	Pandemic Group
Wound infection	6 (26.1)	9 (23.1)
Prolonged ileus	7 (30.4)	17 (43.6)
Intraabdominal abscess formation	6 (26.1)	6 (15.4)
Bleeding	2 (8.7)	0
Pleural effusion	1 (4.3)	1 (2.6)
Wound dehiscence	1 (4.3)	2 (5.1)
Skin rashes due to drug allergy	0	2 (5.1)
Lung infection	0	1 (2.6)
Cecal perforation	0	1 (2.6)
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>39</b>

hospitalized for treatment. Two patients who had hemophilia developed intra-abdominal bleeding and hematomas. One patient was treated with factor VII support. The other patient was reoperated on due to bleeding. The distribution of complications is detailed in Table III.

When only patients with complicated appendicitis were compared, no significant difference was found between the pre-pandemic and pandemic groups in terms of gender and age ( $p = 0.522$  and  $p = 0.634$ , respectively). However, the duration between the onset of symptoms and arrival at the hospital, the duration between arrival at the hospital and being taken to the operating room, and the length of stay in the hospital were all found to be longer in the pandemic group. There were significant differences between the groups ( $p = 0.012$ ,  $p = 0.012$ , and  $p = 0.030$ , respectively). There was a statistically significant increase in the incidence of complications in the pandemic group (21.6% versus 12.0%) ( $p = 0.036$ ). The statistical analysis of complicated appendicitis according to the groups is presented in detail in Table II.

Two boys in the pandemic group were diagnosed with MIS-C. One tested positive for COVID-19, while the other tested negative. Antibodies were found to be positive in both cases. The patient who tested positive was from the complicated appendicitis (perforated) group, while the one from the simple appendicitis group tested negative.

## DISCUSSION

The results of this study indicate that there was an increase in the number of complicated appendicitis cases in children during the pandemic. The reasons for this increase were determined as follows: late arrival at hospitals due to the curfews imposed by the government, and parental fear of disease transmission to their child while in hospital, and prolonged duration of screening tests for COVID-19 in the emergency departments. As a result, when compared to the pre-pandemic group, it was observed that in the pandemic group, the duration between the onset of

their first complaints and the day they presented to the hospital was much longer, the duration between the moment they arrive at the hospital and when they were taken to the operating room was much longer, and they had a much longer length of stay in hospital.

Some recent publications have claimed that the number of complicated appendicitis cases has increased in adults during the pandemic (8,10,11). However, there are few publications about children. The results of this study are similar to the results of previous studies on adults (7).

Gunadi et al.(12) claimed that the number of complicated appendicitis cases did not increase in children in Indonesia during the pandemic. Similarly, Montalva et al. (13) reported that although there was an increase in the number of acute appendicitis cases in tertiary pediatric surgery centers in France compared to pre-pandemic numbers, there was no increase in complicated appendicitis cases. The same authors reported that they did not find a difference in the length of stay and complication rates of patients during the pandemic compared with the pre-pandemic period. On the contrary, we identified an increase in the length of stay and complications during the pandemic. Some authors have also reported an increase in the number of complicated appendicitis cases during the pandemic period. Snapiri et al. (7) attributed the increase in the number of complicated appendicitis cases to late admissions due to parental fears of COVID-19 transmission while in hospital and inadequate evaluation of patients by family physicians using the telemedicine method. Similar to our results, despite the increase in the actual number of complicated appendicitis cases, Snapiri et al. (7) did not identify a statistically significant difference between groups when comparing the pandemic era with the previous period ( $p = 0.06$ ). Raffaella et al. (6) in Italy reported similar results to our study. In their study, although the number of complicated appendicitis cases increased from 15% to 50% compared to the pre-pandemic period, no statistical difference was found ( $p = 0.05$ ). In the same study, it was determined that the time elapsed from the onset of the patients' symptoms to arrival at the hospital and the time spent for evaluation in the

emergency room increased. Our results are similar regarding these two parameters. However, they reported no increase in their patients' length of stay in hospital and complications rates (6). Our results regarding these two variables were different. Our patients' length of stay in hospital was longer during the pandemic, and the incidence of complications was higher (Tables I and II).

During the pandemic, most centers implemented their own independent policies and, unfortunately, did not act together. Therefore, it can be said that the pandemic process is not being managed properly. For example, some centers have instituted non-operative treatment (NOT) to treat uncomplicated acute appendicitis in both adults and children for reasons such as not consuming hospital resources and protecting healthcare professionals from possible contamination during surgery (6,14-18). However, it was not instituted in our center because of our doubts about NOT. After taking the necessary precautions for the safety of the healthcare professionals, all patients' treatments were performed surgically because it is still the gold standard for appendicitis. It was only in the first months of the pandemic that laparoscopic surgeries were suspended in line with national and international pediatric surgery associations' guidelines. Towards the end of April 2020, every hospitalized patient was tested for COVID-19." After that, except in emergency cases, clinicians waited for PCR results, and patients were treated as indicated. Accordingly, the open surgery technique was preferred in patients with signs of peritonitis and intrabdominal mass or abscess on imaging (ultrasound or abdominal computed tomography). Laparoscopic surgery was preferred in other patients. For this reason, our laparoscopic surgery ratio was higher during the pandemic than during the pre-pandemic period.

One of our study's remarkable results is the increase in the number of patients who presented directly to our hospital's emergency department with complaints of abdominal pain during the pandemic period. During the pre-pandemic period, only 19.6% (64/327) of these patients presented directly to the emergency department, while this rate increased to 38.6% during the pandemic. Contrary to our findings, Montalva et al. (13), working in a tertiary pediatric hospital similar to ours, noted an increase in the number of referred patients. Society's perception could be attributed to the thought that the surgeries stopped in the surrounding peripheral hospitals where families applied before and society's trust in tertiary hospitals.

COVID-19 infection in children may be asymptomatic or milder than in adults [19]. Thus, they can play a role in the rapid spread of the disease (20). For this reason, in our clinics, every patient who is hospitalized is isolated in a single room as if they are positive until there is a negative test result. This ensures the safety of healthcare professionals and prevents spread to other patients. Another reason to wait for the test result is the possibility that COVID-19 sometimes presents with acute appendicitis-like gastrointestinal symptoms (21-23). As a matter of fact, five

patients who presented to the emergency department with a complaint of abdominal pain and were consulted with a pre-diagnosis of acute appendicitis were diagnosed with MIS-C and were not operated on. Under normal circumstances, there are many examination and observation rooms in the emergency departments of our hospital. These areas enabled us to create COVID-19 examination and observation areas in the emergency department, separate from the normal emergency, beginning on the first day of the pandemic. Therefore, while patients with suspected COVID-19 were isolated from other patients, non-COVID-19 emergency examination areas continued to be used as they were before the pandemic. For this reason, our acute appendicitis numbers did not decrease much. Compared to 327 patients in the pre-pandemic period, 295 patients were operated on during the pandemic period. This slight decrease was attributed to the decreased number of children living in the province as a result of the introduction of restrictions and the transition of schools to online education, as many citizens returned to their rural cities.

There are some limitations of this study. The first is that it is a retrospective study. Another limitation is that it is a single-center study. Single-center studies may not give accurate results due to migration of the domestic population during the pandemic. While the number of patients in one center may increase, a noticeable decrease may be observed in another center in the same city. For example, studies conducted in two separate centers in New York City reported that while a significant decrease in cases was observed in one center compared to previous years, the number of cases did not change in the other (24,25). Therefore, multicenter studies at the national level should be conducted to understand whether complicated appendicitis is actually increasing or not.

## CONCLUSION

During the COVID-19 pandemic, both the delay in coming to the hospital due to parental fears of their child being exposed to the virus and the prolongation of the examination periods in the emergency departments due to screening for COVID-19 increased the time before the patient went to the operating room. As a result, it increased the number of complicated appendicitis cases, complication rates, length of hospital stay, and morbidity. Therefore, in light of our experiences gained during the pandemic, we have listed our suggestions to guide the hospitals:

1. During pandemics it should be acted on as other types of disasters. Therefore, every hospital should have an emergency action plan for pandemic periods.
2. Patients presenting with disease complaints that are consistent with the pandemic should be examined in separate areas. Emergency departments should be rearranged for this.



3. Family concerns about the issue should be alleviated by providing information through social media, television, and printed media, and delays should be prevented by informing parents that their children will be examined in non-pandemic areas.
4. The examination and testing processes in the emergency department should be accelerated, and unnecessary delay of time should be avoided.
5. Thus, the number of complicated appendicitis cases can be reduced by shortening the duration patients wait before surgery.

## REFERENCES

1. Coronavirus Update (Live) - <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>, Accessed December 12, 2020. Access time: 22.07 p.m. (2020) <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>. Accessed December 12, 2020, Access time: 22.07 p.m.
2. Svensson JF, Patkova B, Almstrom M, Eaton S, Wester T. Outcome after introduction of laparoscopic appendectomy in children: A cohort study. *J Pediatr Surg* 2016;5:449-53.
3. Dokumcu Z, Tokur Kurtmen B, Divarci E, Tamay PB, Kose T, Sezak M, Ozok G, Ergun O, Celik A. Retrospective Multivariate Analysis of Data from Children with Suspected Appendicitis: A New Tool for Diagnosis. *Emerg Med Int* 2018;4810730.
4. Dunn JCY. Appendicitis. In: Coran AG (ed) *Pediatric Surgery*. pp 2012;1255-1263.
5. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* 2020;15:27.
6. Raffaele A, Cervone A, Ruffoli M, Cereda E, Avolio L, Parigi GB, et al. Critical factors conditioning the management of appendicitis in children during COVID-19 Pandemic: experience from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Br J Surg* 2020;107:529-30.
7. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Krause I, Kravarusic D, Yulevich A, Balla U, Bilavsky E. Delayed diagnosis of paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr* 2020;109:1672-6.
8. Lee-Archer P, Blackall S, Campbell H, Boyd D, Patel B, McBride C. Increased incidence of complicated appendicitis during the COVID-19 pandemic. *J Paediatr Child Health* 2020;56:1313-4.
9. Turanlı S, Kızıltan G. Did the COVID-19 Pandemic Cause a Delay in the Diagnosis of Acute Appendicitis? *World J Surg* 2021;45:18-22.
10. Zhou Y, Cen LS. Managing acute appendicitis during the COVID-19 pandemic in Jiaxing, China. *World J Clin Cases* 2020;8:4349-59.
11. Orthopoulos G, Santone E, Izzo F, Tirabassi M, Perez-Caraballo AM, Corriveau N, et al. Increasing incidence of complicated appendicitis during COVID-19 pandemic. *Am J Surg* 2020; S0002-9610(20)30595-X.
12. Gunadi, Idham Y, Paramita VMW, Fauzi AR, Dwihantoro A, Makhmudi A. The Impact of COVID-19 pandemic on pediatric surgery practice: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;59:96-100.
13. Montalva L, Haffreingue A, Ali L, Clariot S, Julien-Marsollier F, Ghoneimi AE, et al. The role of a pediatric tertiary care center in avoiding collateral damage for children with acute appendicitis during the COVID-19 outbreak. *Pediatr Surg Int* 2020;36:1397-405.
14. Collard M, Lakkis Z, Loriau J, Mege D, Sabbagh C, Lefevre JH, et al. Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: Changes in treatment modalities related to the COVID-19 health crisis. *J Visc Surg* 2020;157:S33-S42.
15. Polites SF, Azarow KS. Perspectives on Pediatric Appendicitis and Appendectomy During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020;30:356-7.
16. Kelly ME, Murphy E, Bolger JC, Cahill RA. COVID-19 and the treatment of acute appendicitis in Ireland: a new era or short-term pivot? *Colorectal Dis* 2020;22:648-9.
17. Javanmard-Emamghissi H, Boyd-Carson H, Hollyman M, Doleman B, Adiamah A, Lund JN et al. Correction to: The management of adult appendicitis during the COVID19 pandemic: an interim analysis of a UK cohort study. *Tech Coloproctol* 2021;25:149.
18. Jones BA, Slater BJ. Non-operative management of acute appendicitis in a pediatric patient with concomitant COVID-19 infection. *J Pediatr Surg Case Rep* 2020;59:101512.
19. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:371-2.
20. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020;16:223-31.
21. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766-73.
22. 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:e472-3.
23. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:e19-e20.
24. Hassoun A, Kadenhe-Chiweshe A, Sharma M. New York's COVID-19 shelter-in-place and acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2020; S0022-3468(20)30611-4.
25. Kvasnovsky CL, Shi Y, Rich BS, Glick RD, Soffer SZ, Lipskar AM, et al. Limiting hospital resources for acute appendicitis in children: Lessons learned from the U.S. epicenter of the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Surg* 2020; S0022-3468(20)30444-9.

# Levetirasetam Kullanan Epilepsili Bir Çocuk Hastada Hipertransaminaseminin Nadir Bir Nedeni: Salmonella Hepatiti

## A Rare Cause of Hypertransaminasemia in a Child with Epilepsy Taking Levetiracetam: Salmonella Hepatitis

Mina MISIRLIGİL<sup>1</sup>, Melike ARSLAN<sup>2</sup>, Necati BALAMTEKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZ

Salmonella hepatiti, salmonella enteritinin karaciğeri tutmasıyla oluşan bir enfeksiyon hastalığı olup akut gastroenterit bulguları ve hipertransaminazemi ile seyrederek. Levetirasetam, GABA-glisin sistemini aktive ederek antiepileptik etki gösteren yeni nesil bir antiepileptik ajandır ve nadiren hipertransaminazemiye yol açabilmektedir. Epilepsi tanısıyla 15 aydır levetirasetam kullanmakta olan 11 yaşında bir kız hasta, bulantı-kusma, ateş, karın ağrısı şikayetleriyle birlikte hipertransaminazemi saptanması nedeniyle başvurdu. Salmonella hepatiti tanısı konulan hastada uygun antibiyoterapi ile klinik bulgular gerilemesine rağmen hipertransaminazeminin devamlılığı gözlemlendi. Persistan hipertransaminazemi etiyojisi araştırıldı. Etiyojide salmonella hepatitinin yanı sıra levetirasetam kullanımının yer aldığı görüldü ancak hasta ilaç kesilmeden izlendi. Salmonella enfeksiyonunu takiben 12. haftada normal karaciğer enzim seviyelerine ulaşıldı. Sonuç olarak, levetirasetam kullanan, akut gastroenterit ve hepatit bulgularıyla getirilen hastalarda ilaç tedavisi kesilmeden önce salmonella hepatitinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği değerlendirilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Hipertransaminazemi, Levetirasetam, Salmonella

### ABSTRACT

Salmonella hepatitis is an infectious disease caused by liver involvement of salmonella enteritis and characterized by acute gastroenteritis and hypertransaminasemia. Levetiracetam is a new generation antiepileptic agent that activates the GABA-glycine system and may rarely cause hypertransaminasemia. An 11-year-old girl with epilepsy who had been taking levetiracetam for 15 months was consulted because of hypertransaminasemia with nausea-vomiting, fever and abdominal pain. The patient was diagnosed with salmonella enteritis. The clinical findings regressed with appropriate antibiotherapy but hypertransaminasemia lasted. The etiology of persistent hypertransaminasemia has been investigated. In addition to salmonella hepatitis, the use of levetiracetam was seen as causes but the drug was not discontinued. Normal liver enzyme levels were reached in the 12th weeks following Salmonella infection. Consequently, it is considered that before discontinuation of medication, salmonella hepatitis may be in differential diagnosis in patients who have acute gastroenteritis and hepatitis findings and also receiving levetiracetam.

**Key Words:** Hypertransaminasemia, Levetiracetam, Salmonella



MISIRLIGİL M  
ARSLAN M  
BALAMTEKİN N

: 0000-0002-7922-5514  
: 0000-0002-0107-4699  
: 0000-0001-8665-5611

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

**Finansal Destek / Financial Disclosure:** Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Onay / Confirmation:** Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

**Atf yazım şekli / How to cite:** Misirliçil M, Arslan M, Balamtekin N. Levetirasetam Kullanan Epilepsili Bir Çocuk Hastada Hipertransaminaseminin Nadir Bir Nedeni: Salmonella Hepatiti. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:162-164.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**MİNA MISIRLIGİL**

SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Türkiye  
E-posta: drmisirliçil@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 22.02.2020

Kabul tarihi / Accepted : 14.07.2020

Elektronik yayın tarihi : 20.10.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.692952

## GİRİŞ

Salmonella, intestinal lenf dokuda hücre içi olarak çoğalarak ateş ile birlikte diyare, kabızlık, halsizlik, karın ağrısı gibi semptomlara yol açan bir bakteriyel enfeksiyondur. Hastalığın seyri sırasında nadiren mikroorganizmanın karaciğer, dalak gibi iç organlara ve kemiğe yayılımı görülmektedir (1).

Bu makalede, epilepsi tanısıyla 15 aydır levetirasetam kullanmakta olan 11 yaşında bir kız hastada gelişen akut gastroenterit ve hipertransaminazemi kliniği sunulmuş ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

On bir yaşında kız hasta beş gündür devam eden bulantı, kusma ve ishal yakınmaları ile acil servise getirilmiş ve burada yapılan incelemelerde subfebril ateş, akut mukozal tip ishal ve hipertransaminazemi saptanarak Çocuk Gastroenterolojisi polikliniğine yönlendirilmiştir.

Hastanın öyküsünde on sekiz ay önce epilepsi tanısı aldığı, üç ay sodyum valproat kullandığı ancak ilaca yeterli yanıt alınamaması nedeniyle levetirasetam tedavisine geçildiği ve on beş aydır bu ilacı kullandığı öğrenildi. Hastanın epilepsi dışında bilinen başka hastalığı bulunmamaktaydı. Soy geçmişinde özellik yoktu.

Fizik incelemesinde vücut ağırlığı 57 kg (%90-97), boy 160 cm (%90-97) olup vital bulguları; vücut sıcaklığı 36.5° C, kalp tepe atımı 88/dk (60-100 atım /dk), solunum sayısı 17 /dk (14-22 /dk) ve arteriyel kan basıncı 110/70 mmHg (100-120/60-75 mmHg) olarak ölçüldü.

Taniya yönelik yapılan laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 13.4 g/dl, beyaz küre 12 000 /mm<sup>3</sup>, trombosit 256.000/mm<sup>3</sup>, INR 1.04, c-reaktif protein (CRP), 8.51 mg/dl (0-5 mg/dl)'di. Rutin biyokimyasal incelemesinde aspartat transaminaz (AST) 197 U/L (15-35 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) 266U/L (7-35 U/L), gama glutamil transferaz (GGT) 217 U/L (0-38 U/L), laktat dehidrojenaz (LDH) 306 U/L (0-247 U/L) olarak ölçüldü, diğer parametreler normal sınırlardaydı. Gaita mikroskopik incelemesinde her sahada 5-6 lökosit saptandı ve gaita kültüründe Salmonella suşu üredi. Hastanın mevcut şikâyetlerinin salmonella enfeksiyonu nedeniyle olduğu değerlendirilerek, antibiyogramda mikroorganizmanın trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olması nedeniyle hastaya on gün süreyle trimetoprim-sülfametaksazol tedavisi verildi. Antibiyoterapinin üçüncü gününden itibaren hastanın tüm klinik şikâyetlerinde belirgin gerileme görüldü, akut faz reaktanları normal aralığa geriledi ancak AST, ALT artarak (336 U/L, 329 U/L sırasıyla) seyretti. Tedavi sonrası enzim yüksekliği devam ettiği için hasta hepatite neden olabilecek diğer hastalıklar yönünden de incelendi. Viral hepatitlere yönelik yapılan incelemelerde

hepatit A,B,C ve HIV antikorları negatifti. Toksoplazma, CMV, EBV ve Rubella antikor titreleri non-reaktifi. Etiyolojiye yönelik yapılan incelemelerde IgA 126 mg/dl (referans aralık 70-400 mg/dl), doku transglutaminaz IgA negatif, doku transglutaminaz IgG negatif, seruloplazmin 26 mg/gün (2-60 mg/gün), 24 saatlik idrarda bakır 65 mg/dl (22-58 mg/dl) saptandı. Otoimmün taramada ANA, anti ds DNA, ASMA, AMA, LKM-1, ANCA negatifliği görüldü. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Metabolik tarama amacıyla idrarda keton, tandem kitle spektrometrisi, idrarda organik asitler, idrarda redüktan madde tarandı ancak önem arz eden bir bulgu saptanmadı. Hastanın alfa 1 anti tripsin düzeyi 153 mg/dL (110-280 mg/dL), alfa fetoprotein düzeyi 3.44 ng/mL (0-9 ng/mL) ve ferritin 25.7 ng/mL (11-306.8 ng/mL)'di. Radyolojik incelemelerden ultrasonografik görüntülemelerde minimal steatoz, karaciğer uzun çapı 14 cm (8.5-14 cm) ve safra kesesi içinde lümenin yarısından fazlasını dolduran multipl milimetrik taşlar izlendi. MRCP görüntülemelerde safra kesesi lümeninde multipl milimetrik taşlar izlendi, karaciğer boyutu 153 mm olarak ölçüldü. Hipertransaminazeminin altıncı haftada devam etmesi üzerine karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopside minimal portal ödem, venüler konjesyon ile parankimde ve portal alanda seyrek lenfositler görüldü. İmmünohistokimyasal/histokimyasal olarak parankimde birikim saptanmadı ve fibrozis bulgusu izlenmedi. Bu bulgular ilaç toksisitesine özgül olmasa da hastanın mevcut hepatit tablosunun levetirasetam tedavisiyle ilişkili olabileceği ve anti-epileptik tedavisinde revizyona gidilmesi düşünüldükten, hastanın ilk başvurusundan on iki hafta sonra AST, ALT ve GGT değerlerinin normale dönmesi (18, 12, 13 U/L) üzerine levetirasetam tedavisi sürdürüldü.

## TARTIŞMA

Salmonella hepatiti nadir görülen bir hastalık olup kliniğe bulantı-kusma, diyare, ateş, hepatomegali, karın ağrısı, sarılık, baş ağrısı ve rölatif bradikardi ile yansımaktadır. Daha nadir olarak konstipasyon ve splenomegali görülebilmektedir (2). Salmonella hepatitinde transaminaz düzeylerinin hastalığın 2-3. haftalarında yükseliş gösterdiği, uygun antibiyotik tedavisini takiben iki veya üçüncü haftada klinik bulguların iyileşip, transaminaz düzeylerinin normale gerilediği bildirilmektedir (3,4). Hastaların üçte ikisinden fazlasında AST düzeyinin ALT düzeyinden daha fazla yükseldiği belirtilmektedir (2). Ülkemizden sunulan erişkin iki vakada ALT düzeylerinin AST düzeylerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Hastamızın klinik bulguları, literatürde bildirilen olgularla uyumluydu. Serum ALT düzeyleri daha önce ülkemizde bildirilen iki olgu gibi AST düzeylerine göre daha yüksekti.

Levetirasetam, sinaptobrevin 2a'ya tutunarak nöronların hipersenkronizasyonunu inhibe ederek, GABA-glisin sistemini aktive ederek antiepileptik etki göstermektedir. Levetirasetamın en bilinen yan etkileri nazofarenjit, sinirlilik, somnolans,

asteni/yorgunluk ve baş dönmesi olarak sıralanabilir (6). Hiperpigmentasyon, trombositopeni, lökopeni, anemi ve rabdomiyoliz ise olgu bazında bildirilen nadir yan etkileridir (7–9). Levetirasetamın karaciğer enzim düzeylerine etki etmemesi, klasik anti-epileptiklerden üstünlüğü olarak belirtilmektedir (10). Bununla birlikte, literatürde hipertransaminazemiye yol açtığı nadir olgular vardır. Levatirasetam kullandıktan bir süre sonra ALT yüksekliği daha belirgin olmak üzere hipertransaminazemi geliştiği ve ilacı kesmeyi takiben altıncı haftada transaminaz düzeylerinin normale gerilediği saptanmıştır (11,12). Sunduğumuz olguda da hipertransaminazemi paterni benzer şekildeydi fakat sürenin 12 haftaya kadar uzadığı görüldü. Persistan hipertransaminazemi bakımından etiyolojik değerlendirme yapıldı ancak neden saptanamadı. Nadir de olsa levetirasetamın hipertransaminazemi yaptığı göz önüne alındı ancak son değerlendirmede enzim düzeylerinin normale gerilemesi üzerine hipertansaminazemi levatirasetam kullanımı ile ilişkilendirilmedi.

Sonuç olarak; bulantı-kusma, ishal, ateş, karın ağrısı gibi akut gastroenterit bulgularıyla birlikte hipertransaminazemisi olan çocuk hastalarda ayırıcı tanıda nadir görülen bir hastalık olan salmonella hepatiti de düşünülmelidir. Sunulan vakada salmonella hepatitine sekonder hipertransaminazeminin on iki haftaya kadar uzayabileceği ve hipertransaminazemi nedeni olarak doğrudan ilaçların suçlanmaması ve gereksiz yere tedavinin kesilmemesi gerekliliği değerlendirilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bhatti, JM, Memon Y, Sarfaraz S, Salahuddin N. An Unusual Case of Extensively Drug Resistant Typhoid Fever. *Cureus* 2019;1:e4664.
2. El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TB. Salmonella hepatitis: Analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. *Hepatology* 1996;24:516–9.
3. Pramoolsinsap C, Viranuvatti V. Salmonella hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:745–50.
4. Khosla SN. Typhoid hepatitis. *Postgrad Med J* 1990;66:923–5.
5. Vatansev C, Gölcük M, Hüseyin Y, Pamukçu A. Salmonella hepatiti: Tikanma sarılığı ile karışan iki olgu. *Genel Tıp Derg* 2003;13:131–4.
6. Verrotti A, Prezioso G, Sabatino FD, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure* 2015;31:49–55.
7. Algahtani H, Marghalani S, Satti M, Shirah B. Levetiracetam-Induced Skin Hyperpigmentation: An Extremely Rare Undesirable Side Effect. *J Epilepsy Res* 2017;7:106-8.
8. Alzahrani T, Kay D, Algahtani SA, Makke Y, Lesky L, Koubeissi MZ. Levetiracetam-induced pancytopenia. *Epilepsy Behav. Case Reports* 2015;4:45-7.
9. Rastogi V, Singh D, Kaur B, Arora P, Gadikota JP. Rhabdomyolysis: A Rare Adverse Effect of Levetiracetam. *Cureus* 2018;10:8–11.
10. Bölükbaşı N, Akar F, Bir S. Antiepileptik İlaçların Lipit Profili ve Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi. *Noro psikiatri Arsivi* 2011;48:11-6.

11. Sethi NK, Sethi PK, Torgovnick J, Arsura E, Cukierwar F. Asymptomatic elevation of liver enzymes due to levetiracetam: A case report. *Drug Metabol. Drug Interact* 2013;28:123-4.
12. Rachamalla V, Song MM, Reed JM, Aligeti M. Levetiracetam-induced transaminitis in a young male with traumatic brain injury. *Oxford Med Case Reports* 2017;2017:omx067.

# Nadir bir olgu: Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu

## A Rare Case: Trisomy 8 Mosaicism Syndrome

Aslıhan SANRI

SBÜ, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Samsun, Türkiye



### ÖZ

Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu (T8MS) (Warkany Sendromu) insanlarda bazı hücrelerde ekstra bir 8. kromozom varlığıyla tanımlanan nadir bir kromozomal bozukluktur. T8MS, bir dizi gelişimsel anormallik ile ilişkili klinik olarak oldukça değişken bir sendromdur (1,5). Bu çalışmada çoklu konjenital anomalileri ve dismorfik yüz görünümü olan bir T8MS olgusu sunulmuştur. 3.5 aylık erkek çocuk atipik yüz görünümü nedeni ile genetik bölümüne refere edilmişti. Fizik muayenesinde mikrosefali, hipertelorizm, basık burun kökü, derin yerleşimli gözler, strabismus, displastik kulaklar, yarık damak, derin el ve ayak çizgileri, kamptodaktili ve hipotonisite mevcuttu. İşitme kaybı, sol gözde periferik noktasal katarakt, bilateral ileri evre vezikoureteral reflü, korpus kallozum disgenezisi gibi ek anomalileri mevcuttu. Hastanın kromozom analizinde trizomi 8 mozaisizmi tespit edildi (47,XY,+8[11]/46,XY[39]). Floresan in situ hibridizasyon analizi ile de mozaiklik doğrulandı. T8MS klinik olarak oldukça heterojen olup dismorfizm, ürogenital anomaliler, korpus kallozum agenezisi, kamptodaktili gibi bulgular sıklıkla eşlik eder. Derin el ve ayak çizgileri T8MS için oldukça karakteristiktir. Bizim hastamızda da daha önce literatürde bildirilmiş T8MS ile ilişkili konjenital anomalilere sahipti. Genetik anormalliklerin klinik fenotip ile korelasyonu, sendromik tanının konması için her zaman önemlidir. Sonuç olarak çok sayıda konjenital anomalilerin eşlik ettiği dismorfik hastalarda her zaman için kromozomal hastalıklar olabileceği ayrıntılı tanı düşünülmelidir ve öncelikle sitogenetik incelemeler yapılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Konjenital anomali, Mozaisizm, Trizomi 8

### ABSTRACT

Trisomy 8 mosaicism syndrome (T8MS) is a rare chromosome disorder caused by the presence of a extra chromosome 8 in some cells of the body. T8MS is a clinically variable condition associated with a number of developmental abnormalities. We report a of T8MS with dysmorphic features and congenital anomalies. A 3.5-month-old boy was referred to the genetic department because of his atypical facial appearance. Physical examination revealed microcephaly, hypertelorism, flattened nasal root, deeply located eyes, strabismus, dysplastic ears, cleft palate, deep hand and foot lines, camptodacty and hypotonicity. He had additional anomalies such as hearing loss, peripheral cataract in the left eye, bilateral advanced vesicoureteral reflux, and corpus callosum dysgenesis. Chromosome analysis revealed trisomy 8 mosaicism (47,XY,+8[11]/46,XY[39]). Mosaicism was also confirmed by fluorescence in situ hybridization analysis. T8MS is clinically quite heterogeneous and frequently associated with dysmorphism, urogenital abnormalities, corpus callosum agenesis and camptodacty. Deep hand and foot lines are very characteristic for the T8MS. Our patient also had congenital anomalies related to T8MS previously reported in the literature. Correlation of genetic abnormalities with clinical phenotype is always important for the diagnosis of syndromes. In conclusion, chromosomal anomalies should be considered in the differential diagnosis in the dysmorphic patients accompanied by multiple congenital abnormalities and cytogenetic studies should be performed first.

**Key Words:** Congenital anomaly, Mosaicism, Trisomy 8



SANRI A: 0000-0003-1898-0898

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

**Finansal Destek / Financial Disclosure:** Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Onay / Confirmation:** Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

**Atf yazım şekli / How to cite:** Sanrı A. Nadir bir olgu: Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:165-167.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aslıhan SANRI

SBÜ, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Samsun, Türkiye

E-posta: aslihanaltunoglu@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 16.07.2019

Kabul tarihi / Accepted : 07.09.2020

Elektronik yayın tarihi : 29.01.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.592584

## GİRİŞ

Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu (T8MS) (Warkany Sendromu); insanlarda bazı hücrelerde ekstra bir 8. kromozom varlığıyla tanımlanan nadir bir kromozomal bozukluktur. Komplet trizomi 8'in hayatta bağdaşmadığına ve bu nedenle ekstra 8. kromozomun bulunduğu olguların daima mozaik olduğuna inanılır (1-5). T8MS, postzigotik mitotik ayrışmama sonucu oluşur. İnsidansı 1/25.000 ile 1/50.000 arasında değişiklik göstermektedir. Şimdiye kadar literatürde yaklaşık 120 vaka bildirilmiştir (6).

T8MS; dismorfizm, gelişimsel gerilik, zihinsel yetersizlik, doğuştan kalp defektleri ve korpus kallosum agenezisi gibi bir dizi gelişimsel anormallik ile ilişkili klinik olarak oldukça heterojen bir sendromdur (1,2).

Bu çalışmada, çoklu konjenital anomalileri ve dismorfik yüz görünümü olan bir T8MS olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

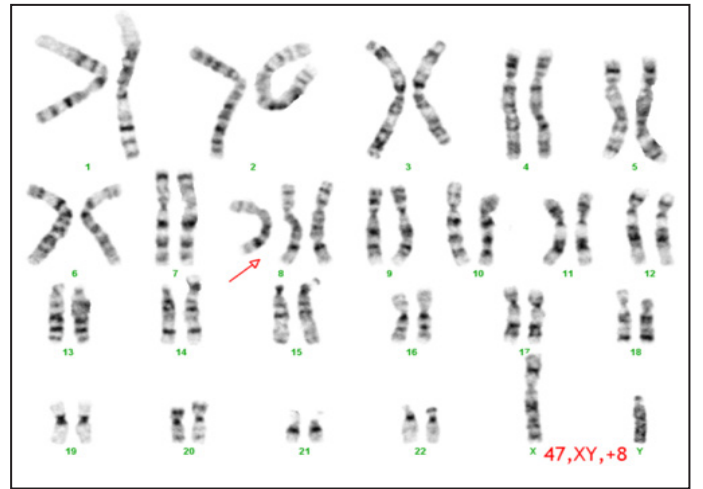
3.5 aylık erkek bebek, atipik yüz görünümü ve doğumsal anomalilerinin olması nedeni ile pediatrik genetik bölümüne refere edilmişti. Aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın 2. çocuğuydu. İlk kez 2 aylıkken nöbet geçirmiş ve antiepileptik tedavi başlanmıştı. Fizik muayenesinde boy ve kilosu 25-50. persentilde, baş çevresi 3 persentilin altındaydı. Hastada hipertelorizm, basık burun kökü, derin yerleşimli gözler, mikroftalmi, strabismus, displastik kulaklar, dolgun burun ucu, yarık damak, retromikrognati, ayrık meme başları, uzun gövde yapısı, derin el içi ve ayak çizgileri, her iki el birinci metakarpofalangeal eklem hareketlerinde kısıtlılık ve ayak dördüncü parmaklarda klinodaktili mevcuttu (Resim 1, 2). Etrafla ilgisizdi, obje takibi ve baş kontrolü yoktu, hipotonikti. İşitme testinden geçememişti. Kardiyak anomalisi yoktu. Oftalmolojik incelemede sol gözde periferik noktasal katarakt, renal ultrasonografide bilateral ileri evre veziköüretal reflü ile uyumlu görünüm, kraniyel görüntülemelerde korpus kallosum disgenezisi ve Elektroensefalografide epileptik aktivite saptandı. Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı, serum biokimya



**Resim 1:** Hastanın yüz ve genel görünümü.



**Resim 2:** Derin el içi ve ayak tabanı çizgileri.



**Şekil 1:** Hastanın karyotipi 47,XY,+8/46,XY

değerleri normal olarak tespit edildi. Dismorfik bulguları ve çoklu doğumsal anomalileri olması üzerine periferik kan lenfositlerinden kısa süreli hücre kültürü sonrası elde edilen metafazlardan G bantlama ile kromozom analizi yapıldı. Sitogenetik analizde, skorlanan metafazların %22'sinde trizomi 8 mozaisizmi tespit edildi (47,XY+8 (11)/46,XY(39)). Kromozom 8 için Vysis sentromerik probu kullanılarak yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizinde de %30 mozaiklik saptandı ve karyotip mozaik trizomi 8 olarak belirlendi (Şekil 1). Yayın ve fotoğrafların kullanılması için aileden yazılı onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

T8MS klinik olarak oldukça heterojen bir sendromdur. T8MS'in karakteristik fenotipik özellikleri arasında hipertelorizm, çıkık alın, basık burun kökü, kalın dudaklar, mikrognati, uzun gövde, iskelet anomalileri, derin el ve ayak çizgileri, ürogenital anomaliler, korpus kallosum agenezisi ve kamptodaktili yer alır. Hafiften ağıra zihinsel yetersizlik sık olup normal zeka da bildirilmiştir (1-3,7). Olguların yaklaşık %25'inde konjenital kalp anomalileri, %10'unda yarık damak-dudak bildirilmiştir. Literatürde bu hastalık ile ilişkilendirilmiş klinik bulguların çoğu olgumuzda da tespit edilmişti (Tablo I). Hastamızda hipotoni, nöbet, işitme kaybı gibi T8M'de daha nadir bildirilmiş bulgular da mevcuttu.

**Tablo I:** Olgumuzun fenotipik özelliklerinin Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu'nda sık görülen klinik bulgularla karşılaştırılması.

Klinik özellikler	Literatür	Olgu
<b>Mikrognati</b>	+	+
<b>Öne dönük ve belirgin burun delikleri</b>	+	-
<b>Derin yerleşimli gözler</b>	+	+
<b>Mikroftalmi</b>	+	+
<b>Strabismus</b>	+	+
<b>Hipertelorizm</b>	+	+
<b>Katarakt</b>	+	+
<b>Yarık damak/dudak</b>	+	+
<b>Dolgun dudaklar</b>	+	-
<b>Kulak anomalileri</b>	+	+
<b>Kalp anomalileri</b>	+	-
<b>Parmaklarda kamptodaktili, klinodaktili</b>	+	+
<b>Derin el ve ayak çizgileri</b>	+	+
<b>Pektus karinatum</b>	+	-
<b>Uzun gövde yapısı</b>	+	+
<b>Kanat skapula</b>	+	-
<b>Multipl eklem kontraktürleri</b>	+	-
<b>Vetebra anomalileri</b>	+	-
<b>Ürogenital anomaliler</b>	+	+
<b>Korpus kallozum agenezisi/disgenezisi</b>	+	+

Bazı yayınlarda hastalardaki klinik bulguların ağırlığı ile mozasizm oranı ile korele bulunmamıştır (8). T8MS olgularında mozaiklik oranı düştükçe tipik fenotipik bulguların ve zihinsel yetersizliğin gözlemlenmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Uzun ve ark. (9) %40 mozaiklik oranına sahip bir olguda T8MS'nin tipik fenotipik bulgularının görüldüğünü bildirmiştir. Mozaiklik oranı %5 olan başka bir hastada ise sadece derin el ve ayak çizgileri tespit edilmiştir. Neden bazı hastalarda daha hafif, bazı hastalarda daha ağır klinik tablo ile karşılaşıldığı tam olarak aydınlatılmamıştır (8). Bizim hastamızda mozaiklik oranı %22 olup T8MS'nin tipik fenotipik bulguları göstermektedir.

T8MS'nin önemli bir özelliği hematolojik anomalilerin görülme riskinin artmış olmasıdır. Hastaların %5-10'unda aplastik anemi, akut myelositer lösemi, myelodisplastik sendrom ve kronik myelositer lösemi gibi hastalıklar görülebilmektedir (10). Bu nedenle hastalar periyodik olarak hematolojik anomaliler açısından takip edilmelidir.

Sonuç olarak, çok sayıda konjenital anomalilerin eşlik ettiği dismorfik hastalarda her zaman için kromozomal hastalıklar olabileceği ayırıcı tanıda düşünülmelidir ve öncelikle sitogenetik incelemeler yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fineman RM, Ablow RC, Howard RO, Albright J, Breg R. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *Pediatrics* 1975;56:762-7.
2. Wisniewska M, Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet* 2002; 43:115-8.
3. Jordan MA, Marques I, Rosendorff J, de Ravel TJ. Trisomy 8 mosaicism: a further five cases illustrating marked clinical and cytogenetic variability. *Genet Couns* 1998;9:139-46.

4. Chen CP, Chen M, Pan YJ, Su YN, Chern SR, Tsai FJ, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: clinical report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50:331-8.
5. Beelengeanu V, Boia M, Farcas S, Popa C, Stoian M, Belengeanu A, et al. Trisomy 8 mosaicism with atypical phenotype features. *Jurnalul Pediatruilul* 2010;13:35-9.
6. Hale NE, Keane JF. Piecing together a picture of trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Am Osteopath Assoc* 2010;110:21-3.
7. Aksit S, Türker M, Yaprak I, Caglayan S, Dorak C, Kansoy S. A case of trisomy 8 mosaicism. *Turk J Med Sci* 1998;28: 107-9.
8. Udayakumara AM, Al-Kindy A. Constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome: case report and review. *J Pediatr Genet* 2013;2:197-201.
9. Uzun H, Şensan DA, Topçu B, Çavuşoğlu EU, Sılan F, Kocabay K. Çok Sayıda Konjenital Anomalinin Eşlik Ettiği Trizomi 8 Mozaisizm Olgusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18:324-7.
10. Narendran A, Hawkins LM, Ganjavi H, Vanek W, Gee M, Barlow J, et al. Characterization of bone marrow stromal abnormalities in a patient with constitutional trisomy 8 mosaicism and myelodysplastic syndrome. 2004. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:209-21.

# Çocuklarda Ağır Astım, Biyolojik Tedaviler ve COVID-19 Pandemisinde Güncel Yaklaşımlar

## Severe Asthma, Biological Treatments in Children and Current Approaches in the COVID-19 Pandemic

Ayşegül ERTUĞRUL, İlknur BOSTANCI

SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZ

Astım, çocukluk çağında gözlenen en sık kronik hastalıktır. Ağır astım, çocuklarda daha nadir görülen bir durumdur. Ağır astımda farklı mekanizmalar rol oynadığı için farklı fenotipler söz konusu olup tedavi hastaya göre kişiselleştirilmelidir. Hastanın ağır astım fenotipine katkıda bulunan faktörlerin değerlendirilmesi sonucunda, tip 2 astım olduğu belirlenen hastalara biyolojik tedavilerin uygulaması günümüzde ağır astım tedavisi yönetiminde önemli bir gelişme sağlamıştır. COVID-19 pandemisi sırasında güncel rehberler, biyolojik ajan uygunluk kriterlerini karşılayan ve bu tedavilerin etkili olduğu hastalarda biyolojik tedavilerin uygulanmasına devam edilmesini önermektedir. Aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonu durumunda klinik düzelme sağlanana kadar biyolojik tedavi durdurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Ağır astım, Biyolojikler, COVID-19, Çocuk

### ABSTRACT

Asthma is the most common chronic disease observed in children. Severe asthma is a relatively rare condition in children. As different mechanisms play role in severe asthma, there are different phenotypes and treatment should be individualized. The utilization of biological treatments to patients identified to have type 2 asthma, according to the evaluation of the factors that contribute to the patient's asthma phenotype, has led to a significant improvement in the management of severe asthma treatment today. During the COVID-19 pandemic, current guidelines recommend continuing the biological treatments to the patients meeting biological agent usage criteria and to whom these treatments are effective. In case of active SARS-CoV-2 infection, biological therapy should be stopped until clinical improvement is achieved.

**Key Words:** Severe asthma, Biologicals, COVID-19, Child



ERTUĞRUL A : 0000-0002-8146-3386  
BOSTANCI I : 0000-0001-6392-5877

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

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

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **ERTUĞRUL A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **BOSTANCI İ:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

**Atf yazım şekli / How to cite :** Ertuğrul A ve Bostancı İ. Çocuklarda Ağır Astım, Biyolojik Tedaviler ve COVID-19 Pandemisinde Güncel Yaklaşımlar. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:168-173.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Ayşegül ERTUĞRUL**

SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: aysegull.ertugrul@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 25.06.2020

Kabul tarihi / Accepted : 07.10.2020

Elektronik yayın tarihi : 18.03.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.758127



## GİRİŞ

Astım çocukluk çağıında gözlenen en sık kronik hastalıktır. On sekiz yaş altında tahmini olarak 6.1 milyon çocuğu etkilediği düşünülmektedir (1,2). Ağır astım, çocuklarda nispeten nadir görülen bir durumdur. Seçilen ağır astım tanımlama kriterlerine bağlı değişmekle birlikte çocuklarda ağır astım prevalansı astım popülasyonunun yaklaşık %5'ni oluşturmaktadır (3). Erişkinlere kıyasla çocuklarda ağır astım daha nadir görülmesine karşın, ağır morbidite ve bazen mortaliteye neden olabilir. (3,4) Çocukluk çağıında gözlenen ağır astım erişkin dönemde kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimi ile ilişkilidir. (5) Çocukluk çağı astımında sağlık kaynakları harcamalarının yaklaşık yarısından ağır astım sorumludur (3, 4).

### Ağır astım tanımı ve epidemiyolojisi

Ağır astım kavramını anlamak için öncelikle kontrolsüz astım ve tedavisi zor astım tanımını bilmek gerekmektedir. "Kontrolsüz astım" aşağıdaki koşulların herhangi birinin varlığında tanımlanır (6,7);

- Semptomların sık olması (sık gündüz semptomları, sık kurtarıcı ilaç ihtiyacı, astım nedeniyle aktivite kısıtlanması, astım nedeniyle gece uyanma),astım kontrol anketinin (ACQ)≥ 1.5 olması, astım kontrol testinin (AKT)< 20 olması
- Bir önceki yılda üç günden fazla sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ≥ 2 atak varlığı
- Bir önceki yılda hastane yatışı gerektiren, yoğun bakım veya mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulan astım atağı varlığı
- Uygun bronkodilatör tedavi sonrası FEV1'in (bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim) <%80 (hava akımı kısıtlılığı) olması

Uluslararası rehberlerden GINA (Global Initiative for Asthma) "tedavisi zor astımı" dördüncü ve beşinci basamak tedaviye (orta ya da yüksek doz inhale kortikosteroid ile birlikte ikinci bir kontrol edici ajan [ uzun etkili beta agonist ya da lökotrien reseptör antagonisti/teofilin]) rağmen astımı kontrolsüz olan ya da ancak bu basamaklarda kontrolü sağlanabilen astım olarak tanımlanmaktadır (8).

Ağır astım tedavisi zor astımın alt grubudur. Ağır astım tanısını koymadan önce hastada astım tanısı doğrulanmalı, astım kontrolünü bozabilecek ilaç uyumu, inhalasyon tekniği, tedavi gerektiren komorbid durumlar gözden geçirildikten sonra hasta ağır astım açısından değerlendirilmelidir. GINA rehberinde "ağır astım" uygun ve doğru tedaviye rağmen, astımın kontrol altında olmaması ya da ancak yüksek doz tedavi ile kontrol altına alınabilmesi, basamak azaltıldığı durumda astım kontrolünün bozulması olarak tanımlanır (8). Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS) rehberlerinde ise "ağır astım" bir önceki yılda yüksek doz inhale kortikosteroid ile birlikte ikinci bir kontrol edici ajan ile kontrol altına alınabilen ve/veya

bir önceki yılın ≥%50'sinde sistemik kortikosteroid kullanımı ile kontrol altına alınabilen ya da bu tedaviye rağmen kontrolsüz olan astım olarak tanımlanmıştır (6).

Kuzey Avrupa'da yapılan doğum kohort çalışmalarındaki veriler doğrultusunda ağır astım prevalansı her bin çocukta 2-5 olarak ya da astımlı çocuklarda %2-5 olarak öngörülmektedir (9, 10). Severe Asthma Research Program (SARP) çalışmasındaki 188 ağır astımlı çocuk ve Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes (U-BIOPRED) kohortundaki ağır astımı olan 99 çocuk incelendiğinde yaşların tipik olarak 11-12 yaş arasında dağılım gösterdiği ve %55-60'ının erkek olduğu saptanmıştır (4,11).

### Ağır astım yönetimi

Tedavisi zor astım tanımına uyan hasta, zor hasta anlamına gelmez. Çoğu durumda astımın zor tedavi olmasının nedeni değiştirilebilir faktörlerdir. Katkıda bulunan; ko-morbiditeler (obezite, gastroözefageal reflü, kronik rinosinüzit, nazal polip, obstrüktif uyku apne sendromu gibi), hastanın ilaç tedavi uyumsuzluğu, uygun olmayan inhaler kullanım teknikleri ve tetikleyicilerin ortadan kaldırılmaması (sigara, alerjen maruziyeti gibi) oluşturur. Ayrıca astım tanısının yanlış olabileceği öncelikle düşünülerek ayırıcı tanılar tekrar gözden geçirilmelidir (8) (Tablo I).

Ağır astım tedavisi yönetiminde ayırıcı tanılar dışlanıp, tanı doğrulandıktan sonra, semptomları ve atakları arttıran faktörler taranarak tedavi gözden geçirilmeli ve hasta için en uygun hale getirilmelidir. Tedavisi düzenlenen hastanın 3-6 aylık süre sonrası tedaviye yanıtı tekrar değerlendirilmelidir. Bu aşamada hastanın semptom kontrolü, son muayeneden itibaren atak sayısı ve gerekli tıbbi müdahaleleri, ilaç yan etkileri, inhaler teknik ve uyumu, solunum fonksiyon testi ve hastanın memnuniyet ve endişeleri ele alınır. Tüm düzenlemelere rağmen hasta kontrol altında değilse ya da yüksek doz tedaviden basamak inildiğinde şikayetleri tekrar başlıyorsa hasta ağır astım kliniğinde uzman hekim tarafından değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıların dışlanması için hastanın bulgularına göre belirlenen tetkikler standart tetkiklere ek olarak yapılabilir (8,12) (Tablo I).

Ağır astımlı hastalarda biyolojik ajanlar ile tedaviye başlamadan önce, kullanılan mevcut tedaviye (orta/yüksek doz inhale steroid ± uzun etkili beta agonist) ilave olarak tiotropium, lökotrien reseptör antagonisti, düşük doz makrolid tedavisi (endikasyon dışı kullanım ile) gibi alternatif tedaviler eklenerek basamak arttırılabilir. Düşük dozda ek oral kortikosteroid tedavisi kullanılabilir. Sistemik kortikosteroid tedavisi yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır, yan etkileri azaltmak için gün aşırı uygulama yapılabilir. Eklenen alternatif tedavilere klinik yanıt alınmadığında bu tedaviler basamak azaltılarak dikkatlice kesilmelidir. Eğer kullanıldıysa basamak azaltırken öncelikle sistemik kortikosteroid tedavisinden başlanmalıdır. Bronşiyal termoplasti erişkinlerde diğer bir seçenek olmakla birlikte

**Tablo I:** Ağır astımda ayırıcı tanı ve tanısal değerlendirme (13).

Ayırıcı tanı	Tanısal tetkikler
Vokal kord disfonksiyonu Trakeobronkomalazi Trakeoözefageal fistül Vasküler halka Mediastinal kitle Kistik fibrozis Primer silier diskinezi Bronşektazi Uzamış bakteriyel bronşit Tüberküloz Bronşiolitis obliterans Bronkopulmoner displazi Hipogamaglobulinemi Yabancı cisim aspirasyonu Konjenital kalp hastalıkları Panik atak	<b>Ağır astımı olan tüm çocuklarda standart değerlendirme</b> Solunum fonksiyon testi (reverzibilite) Hemogram ve hücre sayımı Total IgE Deri prik testi ya da spesifik IgE <b>Hastaya özel durumlarda yapılacak ilave değerlendirmeler</b> Akciğer volümlerinin ölçümü Ter testi Ig A, IgG, IgM Balgam indüksiyonu ve yayması Akciğer bilgisayarlı tomografi Sinüs bilgisayarlı tomografi Fleksible bronkoskopi Direkt laringoskopi Özefagogastroduodenoskopi

uzun vadede güvenli olduğuna dair kanıtlar kısıtlıdır. Bronşiyal termoplasti tedavisi 18 yaş altında uygulanmamaktadır (8,12).

Ağır astımda farklı mekanizmalar rol oynadığı için farklı fenotipler söz konusu olup tedavi hastaya göre kişiselleştirilmelidir. Günümüzde astım tek bir kavram olarak kabul edilmemekte, birçok iç ve dış etken ile modifiye olan, birbiri ile etkileşim halinde immün-inflamatuvar yollardan oluşan karmaşık bir biyolojik ağ modeli olduğu düşünülmektedir (13-15). Ağır astım için majör immün-inflamatuvar yolları tip 2 yüksek, tip 2 düşük ve karma endotipler oluşturmaktadır. Bu yollar belirli genetik, epigenetik, metabolik, nörojenik ve remodelling özelliklere sahip olabilirler (16,17). Ağır astım hastalarının yaklaşık yarısında tip 2 inflamasyon gözlenir. Tip 2 inflamasyon, alerjenlerin adaptif immün sistem tarafından tanınması ile üretilen IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerle karakterizedir. Doğal bağışıklık sistemini, IL-33, IL-25, timik stromal lenfopoetin üretimiyle stimüle eden virüsler, bakteriler ve iritanlar tarafından da tetiklenir. Tip 2 inflamasyon genelde eozinofil ya da fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) artışı ile karakterizedir ve genellikle atopik eşlik eder. Non tip 2 inflamasyonda karakteristik olarak nötrofiller görülür (18). Çocuklarda erişkinlere kıyasla endotip ve ilişkili biyobelirteçlerle ilgili daha az bilgi bulunmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ağır astım, çoklu aeroalerjen duyarlılığı, alerjik rinit, besin alerjisi, eozinofilik hava yolu inflamasyonu, sigara dumanı maruziyeti ve hava yolu remodellingi ile ilişkilendirilmiştir (19,20).

Hastanın ağır astım fenotipine katkıda bulunan faktörlerin değerlendirilmesi sonucunda tip 2 astım olduğu belirlenen hastalara biyolojik tedavilerin uygulaması günümüzde ağır astım tedavisi yönetiminde önemli bir gelişme sağlamıştır (21). Non tip 2 astımda biyolojik tedavi mevcut değildir (8). Hasta yüksek doz inhale kortikosteroid ya da günlük oral kortikosteroid alırken kan eozinofilleri  $\geq 150/\mu\text{l}$  ve/veya FeNO  $\geq 20\text{ppb}$  ve/veya balgam eozinofilleri  $\geq \%2$  ise ve/veya hastada atopik astım olması durumunda dirençli tip 2 inflamasyon ihtimali

gözönünde bulundurulmalıdır (8). Ağır astımı olan çocukta tip 2 hedefli biyolojik tedavi başlanması düşünülüyorsa özellikle endemik bölgelerde kan eozinofilisine parazit enfeksiyonlarının yol açabileceği hatırlanmalı ve parazit enfeksiyonları için hasta değerlendirilmelidir. Parazit enfeksiyonu varlığında başlanan tip 2 hedefli tedavi paraziter hastalığın ilerlemesine neden olabilir (21).

#### Ağır astımda kullanılan biyolojik tedaviler

Uluslararası rehberler tarafından 18 yaş altında kullanımı önerilen biyolojik ajanları omalizumab, mepolizumab, benralizumab ve dupilumab oluşturur (8, 6, 21). Tip 2 hedefli biyolojik tedavileri seçerken, hastanın uygunluğu ve iyi yanıtı ön gören faktörlerin varlığı dışında, ulusal geri ödeme kriterlerinin karşılanıp karşılanmaması, maliyet ve hasta tercihi de göz önünde bulundurulmalıdır (8). Biyolojik tedavilerin depolanması, uygulama ve uygulama sonrası izlem süresi konusunda üreticinin talimatları takip edilmelidir (21).

Anti-IgE antikorunu omalizumab, ağır astımı olan 6-11 yaş arası çocuklarda 2009 yılından beri, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde ise 2003 yılından beri kullanılmaktadır (3). Omalizumab, serbest IgE'nin Fc parçasına bağlanarak IgE'nin Fc $\epsilon$ R1 reseptörlerine bağlanmasını engeller ve reseptör ekspresyonunun azalmasını sağlar. Plazmasitoid dendritik hücreler üzerinde IgE reseptörü çapraz bağlanması, anti-viral aktiviteyi baskılamaktadır. Bu nedenle, omalizumab uygulamasını takiben plazmasitoid dendritik hücreler üzerinde IgE reseptörlerinin azalması ve dolaşımdaki azalmış IgE, anti-viral bağışıklık tepkilerini güçlendirebilir (3,21). Mepolizumab ve benralizumab 12 yaş üstünde kullanılan anti-IL-5 ajanlardır. IL-5'in reseptörüne bağlanmasının engellenmesi ile eozinofillerin maturasyonu ve farklılaşması bloke olur (20). Anti-IL-4R $\alpha$  monoklonal antikorunu dupilumab da 12 yaş üstünde kullanılmaktadır. IL-4 reseptör  $\alpha$  subünitesine bağlanır; IL-4 ve IL-13 yolağını birlikte inhibe eder. Tablo II'de biyolojik ajanların

**Tablo II:** Çocuklarda ağır astım tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar (9,7,21).

İlaç	Uygun popülasyon (Son bir yılda belirtilen sayının üstünde astım alevlenmesi ile birlikte)	İyi yanıtı öngören faktörler	Klinik sonuçlar
<b>Anti-IgE Omalizumab</b>	Orta-ağır alerjik astım ≥6 yaş Pereniyal aeroalerjen duyarlılığı Serum IgE 30-1500 IU/ml	Kan eozinofil sayısı ≥260/μl FeNO ≥20 ppb Çocuklukta başlayan astım Alerjen ile tetiklenen klinik	Astım ataklarında ↓ Semptomlarda ↓ Yaşam kalitesinde ↑ IKS dozunda ↓ Kurtarıcı ilaç kullanımında ↓ 6-11 yaş arası viral enfeksiyonlarla indüklenen ataklarda ↓
<b>Anti-IL-5/IL-5R Mepolizumab / Benralizumab</b>	Ağır eozinofilik astım ≥12 yaş Kanda eozinofil sayısı ≥300 hücre/μl OKS bağımlı ağır astım hastalarında eozinofil sayısı ≥150 hücre/μl	Yüksek kan eozinofil sayısı Bir önceki yılda çok sayıda ağır atak Erişkin çağda başlayan astım Nazal polipozis Başlangıçta idame tedavi olarak OKS kullanılıyor olması	Astım ataklarında ↓ Semptomlarda ↓ Yaşam kalitesinde ↑ FEV1 ↑ OKS dozunda ↓
<b>Anti-IL4Ra Dupilumab</b>	Ağır eozinofilik astım, ağır tip2 astım ≥12 yaş Kanda eozinofil sayısı ≥300/μl FeNO≥25 ppb OKS idame tedavisine ihtiyaç	Yüksek kan eozinofil sayısı Yüksek FeNO	Astım ataklarında ↓ Semptomlarda ↓ Yaşam kalitesinde ↑ FEV1 ↑ OKS dozunda ↓

**IKS:** İnhalasyon kortikosteroid, **OKS:** Oral kortikosteroid, **FeNO:** Fraksiyonel ekshalasyon nitrik oksit

uygunluk kriterleri, iyi yanıtı öngören faktörler ve klinik faydaları gösterilmiştir (3, 21).

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) ağır astımda ko-morbiditeler varlığında tercih edilebilecek biyolojik ajanları rehberinde sunmaktadır. Buna göre kronik sinüzit ve nazal polip varlığında anti-IL-5 ajanlar veya dupilumab, atopik dermatit varlığında dupilumab, kronik ürtiker, alerjik rinit veya besin alerjisi varlığında omalizumab tercih edilebilir (21).

Hastaya biyolojik ajanlar başlandıktan sonra tedavi yanıtı 4 ay içinde değerlendirilmelidir. Ağır astımda biyolojik tedaviye iyi yanıt kriterleri net değildir. Ancak bunun için hasta semptom kontrolü, atak sıklığı, ihtiyaç duyduğu tedavi yoğunluğu, solunum fonksiyon testleri ile ilaç yan etkileri ve hasta memnuniyeti değerlendirilmelidir (8, 21). Biyolojik ajana yanıt yoksa tedavi durdurulmalı ve hasta fenotipi tekrar değerlendirilmelidir. Yanıt belirsizse tedavi 6-12 aya kadar uzatılabilir. İyi yanıt alınan hastalar, her üç ile altı ayda bir kontrol edilmelidir. Bu hastalarda hastanın klinik bulguları ve tercihi doğrultusunda almakta olduğu tedaviler azaltılarak kademeli olarak kesilebilir. Oral tedavilerden ilk olarak kortikosteroid tedavisinin kesilmesine öncelik verilmelidir. İnhalasyon tedavilerden inhale kortikosteroid dozunu azaltmak düşünülebilir ama bu tedavinin tamamen kesilmesi önerilmez. Bu konudaki ortak görüş en azından orta doz inhale kortikosteroidde devam etmek şeklindedir (3, 8, 21). Biyolojik ajanların ne zaman ve nasıl kesileceğine dair veriler kısıtlı olmakla birlikte, en az bir yıllık tedaviden sonra, astım kontrolü orta doz inhale kortikosteroid ile sağlanabiliyorsa ve atopik astımda

ortaya konan alerjene maruziyet ortadan kalkmışsa biyolojik tedavinin kesilmesi denenebilir. Biyolojik tedavilere ne kadar süre devam edileceği ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Tedavi kesildikten sonra kötüleşme veya ataklar ortaya çıkabilir (8, 21).

### COVID-19 Pandemisinde ağır astım ve biyolojiklerin kullanımı

COVID-19 (Koronavirüs hastalığı 2019) hastalığı ve pandemisi sırasında ağır astımın yönetimi, özellikle oral kortikosteroidlerin kullanımı ile güvenlik endişeleri olması nedeniyle zorlayıcı bir durumdur. Biyolojik tedavilerdeki son gelişmeler ve kullanımlarının onaylanması, ağır astımda umut verici ve daha kişiselleştirilmiş bir tedavi seçeneği sunmasına rağmen, SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirus-2) enfeksiyonu sırasında mevcut güvenlik durumları tamamen bilinmemektedir (22). Astım hastalarının SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskinin daha yüksek olduğuna dair açık bir kanıt yoktur, ancak ABD'den gelen son raporlar astımın COVID-19 olan çocuklarda ve yetişkinlerde Çin ve Avrupa'da daha önce bildirildiğinden çok daha yaygın olduğunu düşündürmektedir (23-25).

COVID-19 pandemisi döneminde astımı olan hastalarda inhale kortikosteroidlerin güvenliği hakkındaki anlayışı değiştiren ilgili veriler ortaya çıkmadıkça, klinisyenler semptom kontrolünü sağlamak ve alevlenmeleri önlemek için mevcut kanıta dayalı yönergelerin tavsiyelerine uymalıdır (7).

Biyolojikler, diğer tedavilerle kontrol altına alınamamış ağır astımda kullanılan tedavilerdir. Genel olarak güvenli kabul

edilmelerine karşın, uzun dönem güvenlik çalışmaları birkaç yıl ile sınırlıdır (7,22). COVID-19'un patogeneğinde tip 2 inflamasyon yanıtlarının rolü henüz tam olarak belirlenememiştir. Bu nedenle hastaların, tip 2 alerjik yanıt yollarını hedef alan biyolojikler konusunda rehberlik için veriler kısıtlıdır (26). Ağır COVID-19 hastalarında "sitokin fırtınası" ile ilişkili olarak organ hasarı, özellikle akut respiratuar distres sendromu, akut böbrek ve karaciğer hasarı, miyokardit ve disemine intravasküler koagülasyon gözlenebilir. Bu durum tip1 ve tip3 proinflamatuvar sitokinlerin normalin çok üstünde artışı ile ilişkilidir. Bu tip 1 ve tip 3 aracılı inflamatuvar yanıtlar potansiyel olarak anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi sitokinlerin yanı sıra potansiyel olarak tip 2 cevaplarla ile dengelenir (27, 28) .

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı immün yanıtın bozulduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. COVID-19 pandemisinde, potansiyel bir zararı gösteren veri gözlenmediği takdirde, uygun kriterlere sahip ve biyolojik tedavilere iyi yanıt veren hastalarda bu tedavilerin uygulamasına devam edilmesi tavsiye edilmektedir (22, 26, 29-32). COVID-19 salgını sırasında sosyal mesafe herkes için teşvik edilmeli ve mümkün ise biyolojikler evde uygulanmalıdır (26).

Astımlı hastalarda omalizumab, mepolizumab, benralizumab ve dupilumab ile günümüze kadar yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda enfeksiyon duyarlılığında artış veya immünsüpresif etki bildirilmemiştir. Omalizumab için ayrıca muhtemel anti-viral etki söz konusudur (22). Biyolojik tedavileri durdurmak, atak riskinin artmasına, oral kortikosteroid kullanımının artmasına ve SARS-CoV-2 maruziyeti / enfeksiyonu için risk faktörü olan acil servise başvuru ve hastanede kalma olasılığının artmasına neden olabilir. Bu nedenle, maliyetler ve faydalar dengelenirken, COVID-19 olmayan ağır astımı olan hastalar için mevcut pandemi sırasında biyolojik tedavinin kesilmesi önerilmez (22).

Ağır astımı olup biyolojik ajanlarla tedavi edilen hasta aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirirse kullanılan biyolojik tedaviye ara verilmelidir. Bu durumda hastanın tedavisine diğer kontrol edici ilaçlar ile devam edilir. Hastalık düzeldikten sonra (SARS-CoV-2 testinin negatifleşmesi ile) en az 2 haftalık bir süre sonra kullanılan biyolojik ajan tekrar başlanabilir (26).

## KAYNAKLAR

1. National Survey of Children's Health. NSCH 2011/12. Data query from the Child and Adolescent Health Measurement Initiative, Data Resource Center for Child and Adolescent Health website. Available from: <https://www.childhealthdata.org/learn-about-the-nsch/NSCH>. Accessed 23 June 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey, 2016. Analysis by the American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit using SPSS software. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhis/methods.htm>. Accessed 23 June 2020.
3. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children-a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:778-87.
4. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015;46:1322-33.
5. Selby L, Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:132-40.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
7. 2020 GINA Main Report. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed 23 June 2020.
8. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients Diagnosis and Management. GINA 2019. Available from: <https://ginasthma.org/severeasthma/>. Accessed 23 June 2020.
9. Nordlund B, Melen E, Schultz ES, Gronlund H, Hedlin G, Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir Med* 2014;108:1234-7.
10. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008;63:1054-60.
11. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:545-54.e4.
12. Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, Gaffin JM. A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc* 2018;1:399-408.
13. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights in to key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
14. Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy* 2019;74:1649-59.
15. Can D. Can Phenotypes be Recognized? *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2019;9:167-74.
16. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol* 2019;46:101301.
17. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Björner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
18. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
19. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Oratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1030-41.
20. Liu AH, Babineau DC, Krouse RZ, Zoratti EM, Pongracic JA, O'Connor GT, et al. Pathways through which asthma risk factors contribute to asthma severity in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1042-50.
21. Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAAACI Biologicals Guidelines - Recommendations for severe asthma [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. *Allergy* 2020;10.1111/all.14425.

22. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al. COVID-19, asthma, and biologic therapies: What we need to know *World Allergy Organ J* 2020;13:100126.
23. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection?. *Lancet Respir Med* 2020;8:436-8.
24. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:110-8.
25. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 *Weekly / April 17, 2020*;69:458–464. On April 8, 2020, this report was posted online as an MMWR Early Release. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>. Accessed 23 June 2020.
26. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on Biologicals for Patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI Statement. *Allergy* 2020;10.1111/all.14407.
27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
28. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoor CJ, Dierdorp BS, Dekker T, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy* 2019;74:1898-909.
29. COVID-19: GINA Answers to Frequently Asked Questions on asthma Management Release date: March 25, 2020 Follow GINA at @ginasthma. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/03/Final-COVID-19-answers-to-frequent-questions-25.3.2020-1.pdf>. Accessed 23 June 2020.
30. Important information about COVID-19 for those with asthma. From the American College of Allergy, Asthma and Immunology. ARLINGTON HEIGHTS, Ill (March 12, 2020) Available from: <https://acaai.org/news/important-information-about-covid-19-those-asthma>. Accessed 23 June 2020.
31. Important information about COVID-19 for those with asthma. From the American College of Allergy, Asthma and Immunology. ARLINGTON HEIGHTS, Ill (March 12, 2020). Available from: <https://acaai.org/news/important-information-about-covid-19-those-asthma>. Accessed 23 June 2020.
32. COVID-19: information for the respiratory community. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/>. Accessed 23 June 2020