

## Özgün Araştırmalar / Original Articles

- Hemanjiyomu Nedeniyle Propranolol Tedavisi Verilen Çocuklarda Tek Lokalizasyon veya Çoklu Lokalizasyon ile Prognoz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi  
*Evaluation of the Relationship Between Single Localization or Multiple Localization and Prognosis in Children with Hemangioma Given Propranolol Treatment*
- Demographic and Clinical Features of Patients with Pediatric Stroke: A Cross-Sectional Study  
*Pediyatrik İnme Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri: Kesitsel Bir Çalışma*
- Yenidoğan Sarılığında Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği  
*Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Neonatal Jaundice*
- Ebeveynlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutumlarının İncelenmesi  
*Investigation of Rational Drug Usage Attitudes of Parents*
- The Role of Biofeedback Treatment in Children with Lower Urinary Tract Dysfunction  
*Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Biyofeedback Tedavisinin Etkinliği*
- A Neglected Disease: Scabies a Retrospective Study On Children  
*İhmal Edilen Bir Hastalık: Uyuz, Çocuklar Üzerine Retrospektif Bir Çalışma*
- Evaluation of Clinical Features and Renal Replacement Therapy in Children with Typical Hemolytic Uremic Syndrome  
*Tipik Hemolitik Üremik Sendromlu Çocuklarda Klinik Özelliklerin ve Renal Replasman Tedavisinin Değerlendirilmesi*
- Frequency of Brain Death in Children and Donation Rate  
*Çocuklarda Beyin Ölümü Sıklığı ve Donasyon Oranı*
- Antibiotic Drug Resistance of Uropathogens Seen in the First Community-Acquired Pediatric Urinary Tract Infections  
*Toplum Kaynaklı İlk İdrar Yolu Enfeksiyonlarındaki Üropatojenlerin Antibiyotik Dirençleri*
- Evaluation of Long-Term Effects of Levetiracetam Monotherapy on Hematological and Liver Function Parameters in Children With Idiopathic Epilepsy  
*Levetirasetam Monoterapisi Alan İdyopatik Epilepsili Çocuklarda Hematolojik ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Uzun Dönem Etkilerinin Değerlendirilmesi*
- Autologous Blood Patch Pleurodesis: A Reliable Treatment Option For Prolonged Air Leakage in Children  
*Otolog Kan Yaması Plörodezisi: Çocuklarda Uzun Süreli Hava Kaçağı İçin Güvenilir Bir Tedavi Seçeneği*
- The Relationship Between Esophageal Corrosion and Dynamic Thiol-Disulfide and Ischemia Modified Albumin Levels in Children  
*Çocuklarda Özefagus Korozyonu ile Dinamik Tiyo-Disülfid ve İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri Arasındaki İlişki*

## Olgu Sunumları / Case Reports

- Kostmann Sendromu: Bir Vaka Sunumu  
*Kostmann Syndrome: A Case Report*
- Postoperative Diffuse Peritonitis Causing Adhesive Bowel Obstruction Possibly Due to Sars-Cov-19 Infection: Report of a Case  
*Sars-Cov-19 Enfeksiyonu Sonrası Adeziv Bağırsak Tıkanıklığına Neden Olan Cerrahi Sonrası Yaygın Peritonit: Olgu Sunumu*

## Derlemeler / Reviews

- Puberte Prekoksun Psikososyal Etkileri  
*Psychosocial Effects of Precocious Puberty*



# Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

## Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 16 • Sayı/Number 2 • Mart/March 2022

- Hemanjiyomu Nedeniyle Propranolol Tedavisi Verilen Çocuklarda Tek Lokalizasyon veya Çoklu Lokalizasyon ile Prognoz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi  
Hüseyin ÖZLÜ, İ. İlker ÇETİN, Derya ÖZYÖRÜK
- Demographic and Clinical Features of Patients with Pediatric Stroke: A Cross-Sectional Study  
Basak MANSIZ KAPLAN, Arzu YILMAZ, Meliha SEVİM, Barış NACIR
- Yenidoğan Sarılığında Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği  
Deniz YAPRAK, Ali Dinç BOZAT, Erhan ÇALIŞICI, Orhan GÜRSEL, Belma SAYGILI KARAGÖL
- Ebeveynlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutumlarının İncelenmesi  
Çiğdem KULOĞLU, Emine EKİCİ
- The Role of Biofeedback Treatment in Children with Lower Urinary Tract Dysfunction  
Emel İSİYEL, Elif COMAK, İlkay ER
- Evaluation of Clinical Features and Renal Replacement Therapy in Children with Typical Hemolytic Uremic Syndrome  
Tulin GUNGOR, Deniz KARAKAYA, Evrim KARGIN ÇAKICI, Fatma YAZILITAS, Mutlu UYSAL YAZICI, Evra CELİKKAYA, Ebru AZAPAGASI, Mehmet BULBUL
- Frequency of Brain Death in Children and Donation Rate  
Oktay PERK, Serhan OZCAN, Serhat EMEKSİZ, Emel UYAR, Tevfik CEVİRİCİ, Esra GURKAS
- Antibiotic Drug Resistance of Uropathogens Seen in the First Community-Acquired Pediatric Urinary Tract Infections  
Eyüp SARI, Fatma YAZILITAS, Fatma Zehra OZTEK CELEBİ, Meltem AKCABOY, Ozlem AKISOĞLU, Salha SENEL
- Evaluation of Long-Term Effects of Levetiracetam Monotherapy on Hematological and Liver Function Parameters in Children with Idiopathic Epilepsy  
Beril DILBER, Nihal YILDIZ, Hüseyin YAMAN, Tulay KAMASAK, Gulnur ESENLÜKU, Pınar KART OZKAN, Elif ARSLAN ACAR, Sevim SAHİN, Süleyman Caner KARAHAN, Ali CANSU



# 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>Ankara</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 Çağın DİNLEYİCİ, <i>Ankara</i> Figen DOĞU, <i>Ankara</i>	Aarif O EIFAN, <i>London</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> Pınar GÜMÜŞ BALÇIKOĞLU, <i>North Carolina</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> İbrahim KARNAK, <i>Ankara</i> Murat KIZILGÜN, <i>Ankara</i> Abdullah KOCABAŞ, <i>Antalya</i> Ülker KOÇAK, <i>Ankara</i> Chester J. KOH, <i>Texas</i> M. Hakan KORKMAZ, <i>Ankara</i> Gülşen KÖSE, <i>İstanbul</i> Serdar KULA, <i>Ankara</i> Zarife KULOĞLU, <i>Ankara</i> Selim KURTOĞLU, <i>Kayseri</i> Tezer KUTLUK, <i>Ankara</i> Prasad MATHEW, <i>New Mexico</i> Engin MELEK, <i>Adana</i> Levent MİDYAT, <i>Boston</i> Nurullah OKUMUŞ, <i>Ankara</i> Haşim OLGUN, <i>Muğla</i>	Akgün ORAL, <i>İzmir</i> Fahri OVALI, <i>İstanbul</i> Gönül ÖCAL, <i>Ankara</i> Utku Arman ÖRÜN, <i>Ankara</i> Ali ÖZDEK, <i>Ankara</i> Behzat ÖZKAN, <i>İzmir</i> Elif OZMERT, <i>Ankara</i> Şinasi ÖZSOYLU, <i>Ankara</i> Nergis SALMAN, <i>Ankara</i> S.Ümit SARICI, <i>Ankara</i> Ayşe SERDAROĞLU, <i>Ankara</i> Tülin R. ŞAYLI, <i>Ankara</i> Ayşe TANA ASLAN, <i>Ankara</i> Burak TANDER, <i>Samsun</i> Can TANELİ, <i>Manisa</i> M. Aysin TAŞAR, <i>Ankara</i> Cüneyt TAYMAN, <i>Ankara</i> Ayça TÖREL ERGÜL, <i>Kırıkkale</i> Ceyda TUNA KIRSACLIOĞLU, <i>Ankara</i> Engin TUTAR, <i>İstanbul</i> Münevver TÜRKMEN, <i>Aydın</i> Canan TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Zafer TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Tayfun UÇAR, <i>Ankara</i> F. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Sadi VİDİNLİSAN, <i>Ankara</i> Aydın YAĞMURLU, <i>Ankara</i> Ahmet Yağmur BAŞ, <i>Ankara</i> H. Neşe YARALI, <i>Ankara</i> Gonca YILMAZ, <i>Karabük</i> Hasan YÜKSEL, <i>Manisa</i> Murat YURDAKÖK, <i>Ankara</i>
<b>Biyostatistik Danışmanları Consultant in Biostatistics</b>	Ersoy CİVELEK	Yavuz SANISOĞLU	
<b>İngilizce Danışmanı English Consultant</b>	Zeynep GÖKER	Aslinur 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> 16.03.2022
<b>Kapak Resmi/Cover Picture</b>	Ömer YÖRÜK (13 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 <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresinden ücretsiz olarak ulaşılabilir. Abonelik işlemleri için lütfen <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresini ziyaret ediniz.

**Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu**

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

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

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

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

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

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

Journal is published on acid free paper.

**Subscription**

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

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nin açık erişimli bilimsel yayıdır. 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 götürecektir şekilde katkı sağlanması

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

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

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

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

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

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

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

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

Yazıların sonuçlarının rapor edilemesi sırasında genellikle istatistiksel analizler gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Tıp dergilerine katkıda bulunanlar için istatistiksel yönergeler. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi, Materyal ve Metod 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 gönderilmişse 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 x 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 listelendiği 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 şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

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

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

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

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

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

#### Düzeltilme istenmesi aşaması:

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

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

#### Yazar Listesi/Sırası Değişimi

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

#### Yazının Geri Çekilmesi Talebi

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

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

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

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

In the Turkish Journal of Pediatric Disease original articles, reviews, case reports, editorials, short reports, book reviews, biographies and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of pediatric surgery, dentistry, public health, genetics, 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 blind. Any information within the images that may indicate an individual or an institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

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

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

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

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

#### **REFERENCES**

While citing publications, the preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors should avoid using references that are older than ten years. The limit for the old reference usage is 20% in the journal. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference numbers should be indicated at the end of the sentences in the text as superscripts and references should be numbered consecutively

in the order that they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBİM/Turkish Medical Index". References should be typed in consistence with the following examples. Native references should be used as much as possible.

**If the reference is a journal;**

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

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

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

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

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

**If the reference is a book;**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Example:** Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature* 2008;451(7177): 397-9. Available from: URL:[www.nature.com/](http://www.nature.com/)

[nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html](http://www.nature.com/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 it's 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

- 86 **Hemanjiyomu Nedeniyle Propranolol Tedavisi Verilen Çocuklarda Tek Lokalizasyon veya Çoklu Lokalizasyon ile Prognoz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**  
Evaluation of the Relationship Between Single Localization or Multiple Localization and Prognosis in Children with Hemangioma Given Propranolol Treatment  
Hüseyin ÖZLÜ, İ. İlker ÇETİN, Derya ÖZYÖRÜK
- 93 **Demographic and Clinical Features of Patients with Pediatric Stroke: A Cross-Sectional Study**  
Pediatrik İnme Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri: Kesitsel Bir Çalışma  
Basak MANSIZ KAPLAN, Arzu YILMAZ, Meliha SEVİM, Barış NACIR
- 100 **Yenidoğan Sarılığında Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği**  
Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Neonatal Jaundice  
Deniz YAPRAK, Ali Dinç BOZAT, Erhan ÇALIŞICI, Orhan GÜRSEL, Belma SAYGILI KARAGÖL
- 107 **Ebeveynlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutumlarının İncelenmesi**  
Investigation of Rational Drug Usage Attitudes of Parents  
Çiğdem KULOĞLU, Emine EKİCİ
- 117 **The Role of Biofeedback Treatment in Children with Lower Urinary Tract Dysfunction**  
Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Biyofeedback Tedavisinin Etkinliği  
Emel İSİYEL, Elif COMAK, İlkay ER
- 121 **A Neglected Disease: Scabies a Retrospective Study On Children**  
İhmal Edilen Bir Hastalık: Uyuz, Çocuklar Üzerine Retrospektif Bir Çalışma  
Sinan OZCELİK
- 127 **Evaluation of Clinical Features and Renal Replacement Therapy in Children with Typical Hemolytic Uremic Syndrome**  
Tipik Hemolitik Üremik Sendromlu Çocuklarda Klinik Özelliklerin ve Renal Replasman Tedavisinin Değerlendirilmesi  
Tulin GUNGOR, Deniz KARAKAYA, Evrim KARGIN ÇAKICI, Fatma YAZILITAS, Mutlu UYSAL YAZICI, Evra CELIKKAYA, Ebru AZAPAGASI, Mehmet BULBUL

- 134** **Frequency of Brain Death in Children and Donation Rate**  
Çocuklarda Beyin Ölümü Sıklığı ve Donasyon Oranı  
Oktay PERK, Serhan OZCAN, Serhat EMEKSİZ, Emel UYAR, Tevfik CEVİRİCİ, Esra GURKAS
- 138** **Antibiotic Drug Resistance of Uropathogens Seen in the First Community-Acquired Pediatric Urinary Tract Infections**  
Toplum Kaynaklı İlk İdrar Yolu Enfeksiyonlarındaki Üropatojenlerin Antibiyotik Dirençleri  
Eyüp SARI, Fatma YAZILITAS, Fatma Zehra OZTEK CELEBİ, Meltem AKCABOY, Ozlem AKISOGLU, Saliha SENEL
- 144** **Evaluation of Long-Term Effects of Levetiracetam Monotherapy on Hematological and Liver Function Parameters in Children with Idiopathic Epilepsy**  
Levetirasetam Monoterapisi Alan İdyopatik Epilepsili Çocuklarda Hematolojik ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Uzun Dönem Etkilerinin Değerlendirilmesi  
Beril DILBER, Nihal YILDIZ, Huseyin YAMAN, Tulay KAMASAK, Gulnur ESENULKU, Pınar KART OZKAN, Elif ARSLAN ACAR, Sevim SAHİN, Suleyman Caner KARAHAN, Ali CANSU
- 150** **Autologous Blood Patch Pleurodesis: A Reliable Treatment Option For Prolonged Air Leakage in Children**  
Otolog Kan Yaması Plörodezisi: Çocuklarda Uzun Süreli Hava Kaçağı İçin Güvenilir Bir Tedavi Seçeneği  
Mujdem Nur AZILI, Dogus GUNEY, Gokhan DEMIRTAS, Suleyman Arif BOSTANCI, Elif Emel ERTEN, Ahmet ERTURK, Can Ihsan OZTORUN, Sabri DEMİR, Emrah SENEL
- 154** **The Relationship Between Esophageal Corrosion and Dynamic Thiol-Disulfide and Ischemia Modified Albumin Levels in Children**  
Çocuklarda Özefagus Korozyonu ile Dinamik Tiyol-Disülfid ve İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri Arasındaki İlişki  
Can Ihsan OZTORUN, Gokhan DEMIRTAS, Sabri DEMİR, Dogus GUNEY, Rabia DEMİR ATA, Suleyman Arif BOSTANCI, Ahmet ERTURK, Ali GUNGOR, Aysun KARA UZUN, Gamze AVCIOGLU, Salim NESELIOGLU, Emrah SENEL

Olgu Sunumları

Case Reports

160

**Kostmann Sendromu: Bir Vaka Sunumu**

Kostmann Syndrome: A Case Report

Mehmet KILIÇ, Mehmet Hazar ÖZCAN, Zeynep HÜZ, Erdal TAŞKIN, Saadet AKARSU, Aşkın ŞEN

165

**Postoperative Diffuse Peritonitis Causing Adhesive Bowel Obstruction Possibly Due to Sars-Cov-19 Infection: Report of a Case**

Sars-Cov-19 Enfeksiyonu Sonrası Adeziv Bağırsak Tıkanıklığına Neden Olan Cerrahi Sonrası Yaygın Peritonit: Olgu Sunumu

Tutku SOYER, Ozlem BOYBEYI TURER, Yasemin OZSUREKCI, Diclehan ORHAN, Mehmet CEYHAN, Feridun Cahit TANYEL

Derlemeler

Review

168

**Puberte Prekoksun Psikososyal Etkileri**

Psychosocial Effects of Precocious Puberty

Mukaddes TURAN MİRAL, Nevin Hotun ŞAHİN



# Hemanjiyomu Nedeniyle Propranolol Tedavisi Verilen Çocuklarda Tek Lokalizasyon veya Çoklu Lokalizasyon ile Prognoz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Relationship Between Single Localization or Multiple Localization and Prognosis in Children with Hemangioma Given Propranolol Treatment

Hüseyin ÖZLÜ<sup>1</sup>, İ. İlker ÇETİN<sup>2</sup>, Derya ÖZYÖRÜK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gümüşhane Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Gümüşhane, Türkiye

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

<sup>3</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** İnfantil hemanjiyomlar çocukluk çağının en sık görülen vasküler tümörleridir. Kendiliğinden küçülme özelliği izlemde avantaj sağlasa da yerleşim yerine bağlı olarak oluşturduğu komplikasyonlar nedeni ile %10-20 hastada tedavi gerekmektedir. Çalışmada propranolol tedavisi başlanan ve iç organ tutulumu açısından taranan hastalarda, propranolol tedavisinden fayda görme oranı ve tek veya çoklu tutulumun prognoza olan etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** İnfantil hemanjiyom nedeniyle 2015–2018 tarihleri arasında merkezimize başvuran ve oral propranolol tedavisi başlanan 60 hastanın demografik özellikleriyle birlikte başvuru anındaki, izlem sırasındaki ve son kontroldeki hemanjiyom boyutları, tedavi endikasyonları, tedavi süreleri, tedavi yanıtları ve tedavi öncesi kardiyak değerlendirme sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 37'si (%61.7) kızdı, lezyonların ortanca fark edilme yaşı 3 ay iken, tedavi başlama ortanca yaşı 5 aydı. İzlem süresi ortalama 21 aydı ve propranolol tedavisinin ortalama 8 ay süre ile verildiği saptandı. En sık %26.7 oranla baş yüz bölgesi yerleşimli hemanjiyom görüldü. Hemanjiyomlar en sık yüzeysel ve lokalize şekildedeydi. Ortalama hemanjiyom büyüklüğü 12.3 cm<sup>2</sup>, ortanca 3.50 cm<sup>2</sup> olarak saptandı. En küçük lezyon 0.25 cm<sup>2</sup>, en büyük lezyon 225 cm<sup>2</sup> olarak saptandı. 43 hastada (%71.6) lezyonlar tek sayıda iken, 17 hastada (%28.3) iki ve üzerinde lezyon vardı. Çalışmamızda farklı lokalizasyonlarda en fazla üç lezyonu olan hastalar mevcuttu. Multifokal hemanjiyom izlenmedi. Komplikasyon görülme oranı %33.3'tü ve kanama 12 hasta ile en sık görülen komplikasyon oldu. Tedaviye en sık ailenin kozmetik nedenli kaygısı (%30) nedeniyle başlanmıştı. Tedavi yanıtlarına göre 15 hastada tedaviye yanıtızsızlık veya minimal derecede regresyon (<%25), 45 hastada ise %25 üzerinde yanıt görüldü. Olguların hastanemizde rutin tedavi öncesi bakılan elektrokardiyografi ve risk faktörü durumunda bakılan ekokardiyografi sonuçları değerlendirildiği zaman hiçbir hastada propranolol tedavisi almasına engel durum oluşturacak patoloji saptanmadı.

**Sonuç:** İnfantil hemanjiyomlar sıklıkla saçlı deri-boyun ve yüz bölgesi olmak üzere vücudun çeşitli lokalizasyonlarında görülebilmektedir. Çoklu tutulumun propranolol tedavisi etkinliği üzerine yaptığımız bu çalışma, hemanjiyomun tek lokalizasyon veya çoklu lokalizasyon tutulumunun tedavi yanıtı üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluk çağı, İnfantil hemanjiyom, Prognoz, Propranolol, Vasküler anomaliler



ÖZLÜ H : 0000-0002-1505-1615  
ÇETİN İ : 0000-0001-9480-8278  
ÖZYÖRÜK D : 0000-0002-9615-6522

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018-191 numaralı protokol kodu ile onay alındı.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **ÖZLÜ H:** 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, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ÇETİN İ:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyirini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ÖZYÖRÜK D:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyirini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması. Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

**Atf yazım şekli / How to cite :** Özlü H, Çetin İ, Özyörük D. Hemanjiyomu Nedeniyle Propranolol Tedavisi Verilen Çocuklarda Tek Lokalizasyon veya Çoklu Lokalizasyon ile Prognoz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:86-92.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Hüseyin ÖZLÜ**  
Gümüşhane Devlet Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Gümüşhane, Türkiye  
E-posta: ozluseyin@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 07.01.2021  
Kabul tarihi / Accepted : 10.03.2021  
Elektronik yayın tarihi : 27.05.2021  
Online published  
DOI: 10.12956/tchd.855884



## ABSTRACT

**Objective:** Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors in childhood. Although spontaneous regression provides an advantage in clinical follow-up; treatment is required in %10-20 of the patients due to complications it creates depending on the location. In the study, it was aimed to determine the rate of benefit from propranolol treatment and the effect of single or multiple involvement on prognosis in patients who were started on propranolol treatment and were screened for internal organ involvement.

**Material and Methods:** The demographic characteristics of 60 patients who were admitted to our center for infantile hemangioma between 2015 and 2018 and were started on oral propranolol therapy, along with the hemangioma size at the time of admission, during follow-up and at the last control, treatment indications, treatment durations, treatment responses and pre-treatment cardiac evaluation results were evaluated.

**Results:** Thirty-seven (61.7%) of the patients were female, the median age of recognition of lesions was 3 months, and the median age of initiation of treatment was 5 months. The average follow-up period was 21 months and it was found that propranolol treatment was given for an average of 8 months. The most frequently %26.7 compared head of localized facial hemangioma was observed. Hemangiomas were mostly superficial and localized. The mean hemangioma size was 12.3 cm<sup>2</sup>, and the median was 3.50 cm<sup>2</sup>. The smallest lesion was 0.25 cm<sup>2</sup> and the largest lesion was 225 cm<sup>2</sup>. While 43 patients (%71.6) had an odd number of lesions, 17 patients (%28.3) had two or more lesions. In our study, there were patients with at most three lesions in different localizations. Multifocal hemangioma was not observed. Complication incidence rate was %33.3 and bleeding was the most common complication with 12 patients. The most common treatment was started due to the cosmetic concern of the family (%30). Response to treatment in 15 patients treated according to unresponsiveness or minimal regression (<%25) and response was seen in 45 patients over %25. When the electrocardiography results of the patients before routine treatment in our hospital and echocardiography results in the case of risk factors were evaluated, no pathology that would prevent the patients to receive propranolol treatment was found.

**Conclusion:** Infantile hemangiomas can be seen in various localizations of the body often in the scalp, neck and face. This study on the efficacy of propranolol treatment of multi-involvement showed that single localization or multiple localization involvement of the hemangioma had no effect on treatment response.

**Key Words:** Childhood, Infantile hemangioma, Prognosis, Propranolol, Vascular anomalies

## GİRİŞ

İnfanıl hemanjiyomlar (İH) çocukluk çağında en sık görülen görülen vasküler tümörler olup, gelişimsel olarak erken ve hızlı proliferasyon fazını spontan ve yavaş involüsyon fazı izler. Sıklıkla parlak kırmızı renkte yüzeysel lezyon şeklinde görülmesiyle birlikte bazen cildin dermis tabakasına ve iç organlara da yerleşebilen, oluşturduğu komplikasyonlar ve kalıcı deformite riski nedeniyle tedavi ihtiyacı olabilen iyi huylu kitlelerdir (1,2).

İnfanıl hemanjiyomlar karakteristik bir gelişim gösterirler. Genellikle erken neonatal dönemde ortaya çıkarlar. 1-3 haftalık latent periyottan sonra tipik olarak büyümeye başlar. Büyüme hızı doğrusal değildir. Özellikle ilk 3 ay boyunca hızlı bir büyüme gösterir ve yaşamın 5-8. ayları arasında maksimum boyuta ulaşırlar. Yaklaşık %80 oranında büyümesini bu dönemde tamamlamış olur. Segmental veya derin İH'u olan hastalarda yaşamın 9-12. ayına kadar ve nadiren 24. aya kadar büyüme devam edebilir. Genellikle kısmi stabilizasyon periyodunun ardından spontan küçülme başlar. Vakaların %90'ında 4 yaşına kadar küçülme tamamlanır, daha derin hemanjiyomu olan hastalarda 7-8 yaşlarına kadar devam edebilir (3).

Anatomik lokalizasyonuna göre hemanjiyomlar; yüzeysel, derin, mikst ve kavernoöz tip hemanjiyom olarak sınıflandırılmaktadır (3). Anatomik dağılıma göre yapılan diğer sınıflamada ise hemanjiyomlar lokal, segmental, multifokal ve belirsiz tip olarak isimlendirilir. Lokalize İH'lar en sık görülen tip olup, oval veya yuvarlak şekilli küçük bir alanda yerleşim gösteren lezyonlardır. Segmental İH'lar ise daha geniş bir anatomik bölgeyi (lokalize İH'lardan en az 4 kat daha geniş bir alanı) veya gelişimsel

bir birimi tutarlar. Multifokal infanıl hemanjiyom en az beş tane hemanjiyom olması durumudur. (Eskiden adlandırıldığı ismiyle benign/difüz neonatal hemangiomatozis). İndetermine hemanjiyom grubu ise diğer gruplara uymayan hemanjiyom tipidir. İH'lar en sık yüz (%40) ve boyun (%20) bölgesinde görülür. Ancak iç organlar da dahil olmak üzere vücudun her yerine lokalize olabilir (4).

İnfanıl hemanjiyomların büyük çoğunluğu 2-6. aylar arasında kendiliğinden küçülürler. Ancak %10-20 oranında komplikasyon gelişen veya komplikasyon gelişme riski nedeniyle tedavi ihtiyacı doğan hasta mevcuttur. Ülserasyon, kanama, fonksiyon kaybı ve şekil bozukluğu sık görülen komplikasyonlardır (5).

İnfanıl hemanjiyom tanısı çoğunlukla öykü ve klinik ile konulabilmektedir. Ancak subkutan yerleşim gösteren ve deri yüzeyinde bulgu vermeyen derin İH'ların tanınması zor olabilir. Bu durumda ultrasonografi (USG), doppler USG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanıda yardımcı olabilmektedir (6).

İnfanıl hemanjiyomların çoğu bekle ve gör yaklaşımı ile tedavi ihtiyacı olmadan kendini sınırlar. Bazı hemanjiyom tiplerinin ise hemen tedavi edilmesi gerekir (7). Medikal tedavi hemanjiyom anatomik olarak riskli bölgelerdeyse (perioküler, havayolu ve anogenital bölge) veya hızlı büyüme göstermesi obstrüksiyona, ülserasyona veya organ disfonksiyonuna neden olacaksa gereklidir (8).

Son on yılda İH'un patogenezi ve klinik seyri hakkında etkileyici ve temel değişiklikler olmasına rağmen, en belirgin değişiklikler tedavi standardında beta bloker tedaviye doğru tam bir kayma ile gerçekleşmiştir (9). Çalışmamızda hemanjiyom hastalarında yeni bir çığır açan propranolol tedavisinin çoklu lokalizasyon

tutulumu olan hastalardaki prognostik değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

İnfantil hemanjiyom nedeniyle 2015–2018 tarihleri arasında merkezimize başvuran ve oral propranolol tedavisi başlanan 60 hastanın demografik özellikleriyle birlikte başvuru anındaki, izlem sırasındaki ve son kontroldeki hemanjiyom boyutları, tedavi endikasyonları, tedavi süreleri, tedavi yanıtları ve tedavi öncesi kardiyak değerlendirme sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya alınan hasta kayıtlarına Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi hasta veri sistemi SARUS Klinik Portal (EES-Entegre Enformasyon Sistemleri Eğitim ve Danışmanlık Tic. A.Ş.) üzerinden ulaşıldı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018-191 numaralı protokol kodu ile onay alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk başvuru tarihi ve başvuru yakınması, fizik muayene bulguları, lezyonun anatomik lokalizasyonu, tipi, sayısı, başvuru anındaki, takip sırasındaki ve son kontroldeki hemanjiyom boyutları (fizik muayene, USG, MR), tedaviye başlama yaşı, tedavi başlama ve bitirme endikasyonları, tedavi süresi, tedavi başlamadan önce ve tedavi sırasındaki kardiyak değerlendirme sonuçları, tansiyon değerleri, hastanın ek hastalığı olup olmadığı ve ilaç etkileşimi açısından ek ilaç kullanımı kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden yararlanıldı. Veriler n (%) veya ortalama ± standart sapma veya ortanca (IRQ) olarak özetlendi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen altmış olgunun 37'si (%61.7) kız, 23'ü (%38.3) erkekti. Ortalama olarak hastalara 9 ay civarı, ortanca 5 aylıkken tedavi başlandığı görüldü. Hasta grubumuzda en erken 2 aylıkken, en geç 81 aylıkken tedaviye başlanmıştı. Propranolol tedavisinin ortalama 8 ay süre ile verildiği saptandı. Olguların başvuru sırasındaki ortalama yaşı 7 ay, ortanca yaş 3 ay (en küçük 1 ay, en büyük 80 ay) olarak ve izlem süresi ortalama 21 ay olarak saptandı.

Morfolojik özelliğine göre sınıflandırıldığı zaman 40 (%66.6) hastada yüzeysel tip, 10 (%16.6) hastada mikst tip, 5 (%8.3) hastada derin tip ve 5 (%8.3) hastada kavernöz tip hemanjiyom saptandı. Yüz, gövde ve perineal-gluteal bölgedeki lezyonların

daha çok yüzeysel tipte (n:16) ve karaciğerdeki lezyonların çoğunluğunun kavernöz tipte (n:5) olduğu görüldü. Hemanjiyom yerleşim yeri ile morfolojik özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.464). Ayrıca hemanjiyomun tek veya çoklu olması ile morfolojik özellik arasında da ilişki saptanmadı (p:0.622).

Olguların 16 (%26.7) 'sında hemanjiyom baş-yüz bölgesinde, 13 (%21.7)'ünde baş-saçlı deri boyun bölgesinde, 5 (%8.3)'inde gövde, 10 (%16.7)'unda perineal-gluteal bölgede, 7 (%11.7)'sinde karaciğer, 9 (%15)'unda da ekstremitelere yerleşimliydi (Grafik-1).

Anatomik dağılıma göre hemanjiyom tiplerini Tablo 1'de gösterildiği üzere değerlendirdiğimiz zaman 36 hastada (%60) lokalize, 19 hastada (%31.6) segmental ve 5 hastada (%8.3) belirsiz tipte hemanjiyom izlendi. 5 ve üzeri sayıda hemanjiyomu olan hasta olmadığı için multifokal hemanjiyom ise hiçbir hastada tanımlanamadı. Çalışmamızda lokalize tipte lezyonlar daha çok yüz (n:11), baş-boyun (n:7) ve perineal-gluteal (n:9) bölgede, segmental lezyonlar ise daha çok ekstremitelere (n:6), baş-boyun (n:5) ve yüzde (n:4) görüldü. Fakat lezyon yeri ile dağılıma göre hemanjiyom tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.570).

Çalışmamızda hemanjiyom boyutu iki dikey yüzey çapının esnek bir ölçüm bandı ile ölçülmesi ile elde edildi. Ölçülemeyecek lokalizasyonda olan lezyonlarda görüntüleme yöntemlerinden destek alındı. Çalışmamızdaki en küçük lezyon 0.25 cm<sup>2</sup>, en büyük lezyon 225 cm<sup>2</sup> olarak saptandı. Ortalama hemanjiyom büyüklüğü 12.3 cm<sup>2</sup>, ortanca hemanjiyom büyüklüğü 3.50 cm<sup>2</sup> olarak saptandı. Ortalama ile ortanca arasındaki bu fark büyük hemanjiyomların ortalama büyüklüğü artırması sonucunda oluşmuştur.

Hemanjiyomları büyüklüklerine göre sınıflandırdığımızda 48 lezyon (%57.8) 5 cm<sup>2</sup>'den küçük, 27 lezyon (%32.5) 5-25 cm<sup>2</sup> arasında ve 8 lezyon (%9.7) 25 cm<sup>2</sup>'den büyüktü. Baş-boyun, yüz, karaciğer ve gluteal-perineal bölgedeki hemanjiyomların genellikle 5 cm<sup>2</sup>'den küçük boyutlu olduğu ve 25 cm<sup>2</sup>'den büyük hemanjiyomların genellikle ekstremitelere yerleşimli olduğu görüldü (Tablo II).

Hemanjiyomlar lezyon sayısına göre değerlendirildiğinde 26'sı kız ve 17'si erkek olmak üzere toplam 43 hastada (%71.6) lezyonlar tek sayıda iken, 11 kız ve 6 erkek ile toplam 17 hastada (%28.3) ise iki ve üzerinde lezyon vardı. Lokalize hemanjiyomların daha çok tek sayıda olduğu görüldü (p:0.016).

Olguların hastanemizde rutin tedavi öncesi bakılan elektrokardiyografi (EKG) ve risk faktörü durumunda bakılan ekokardiyografi (EKO) sonuçları değerlendirildiği zaman hiçbir hastada propranolol tedavisi almasına engel durum oluşturacak patoloji saptanmadı. Olguların 33'ünün EKO'sunda herhangi bir patoloji saptanmadı. Patoloji saptanan 20 olgunun 7'sinde PFO, 6'sında ASD, 1 hastada VSD, 1 hastada MY, 1 hastada TY, 1 hastada MVP,

**Tablo I: Anatamik dağılıma göre hemanjiyom tipi ile lezyon yeri ilişkisi.**

Lezyon Yeri	Anatomik Dağılıma Göre Hemanjiyom Tipleri			
	Lokalize	Segmental	Belirsiz	Multifokal
Yüz	11	4	1	0
Baş-boyun	7	5	1	0
Gövde	3	2	0	0
Ekstremitte	1	6	2	0
Karaciğer	5	1	1	0
Perineal-gluteal bölge	9	1	0	0
Toplam (n,%)	36 (%60)	19 (%31.6)	5 (%8.3)	0

**Tablo II: Hemanjiyom büyüklük grupları ve yerlerine göre dağılımı.**

Lezyon Yeri	<5 cm <sup>2</sup> n (%)	5-25 cm <sup>2</sup> n (%)	>25 cm <sup>2</sup> n (%)	Toplam n (%)
Yüz	13 (27.1)	9 (33.3)	0	22 (26.5)
Baş-boyun	8 (16.7)	7 (25.9)	1 (12.5)	16 (19.3)
Ekstremitte	5 (10.4)	1 (3.7)	4 (50)	10 (12.0)
Gövde	1 (2.1)	4 (14.8)	2 (25)	7 (8.4)
Karaciğer	13 (27.1)	3 (11.1)	0	16 (19.3)
Perineal-gluteal bölge	8 (16.7)	3 (11.1)	1 (12.5)	12 (14.5)
Toplam	48 (100)	27 (100)	8 (100)	83 (100)

1 hastada PS (hafif derece), 1 hastada PDA ve 1 hastada ise LV'de hafif dilatasyon saptandı. 7 hastada ise EKO yapılmamıştı. EKG'de patolojik bulgu saptanan olgu olmadı.

Tedavi yanıtları, lezyon boyutlarının tedavi öncesi ve sonrasındaki boyutları karşılaştırılarak hemanjiyomun klinik yanıtına göre lezyonda küçülme ve yanıtız olmak üzere 2 ana grupta değerlendirildi. Lezyonda küçülme durumu ise boyutun küçülme yüzdesine göre 3 grupta değerlendirildi. %75 ve üzeri küçülmeler mükemmel derecede regresyon, %51-74 oranında küçülmeler iyi derecede regresyon, %26-50 oranında küçülmeler orta derecede regresyon ve %25 ve altındaki küçülmeler yanıtız veya minimal regresyon olarak tanımlandı. Çalışmamızda 22 hastada mükemmel derecede regresyon (boyutta küçülme oranı>%75) mevcuttu. Hastaların 11'inde iyi derecede regresyon (boyutta küçülme oranı %50-74), 12'sinde orta derecede regresyon (boyutta küçülme oranı %25-49), 15 hastada ise minimal derecede regresyon veya tedaviye yanıtızlık (boyutta küçülme oranı <%25) görüldü (Grafik-2). Tedavi yanıtları ile lezyon sayısı, lezyon yeri veya tedavi başlama yaşı (< 6 ay ve > 6 ay) arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmadı (sırasıyla p:0.343, p:0.404, p:0.315). Mükemmel derece regresyonun (> %75 küçülme) 5 cm<sup>2</sup>'den küçük lezyonlarda daha fazla görüldüğü saptandı (p:0.025).

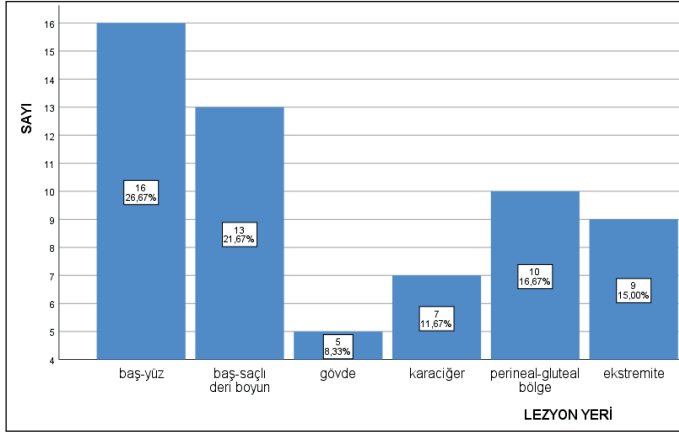
Tedavi 33 hastada (%55) küçülme olması, 8 hastada (%13.3) iyileşme olması ve 15 hastada (%25) yanıtızlık nedeni ile sonlandırılmıştı. 2 hastada bronşiolit (%3.3) ve 2 hastada (%3.3) huzursuzluk şikayetleri olması üzerine tedaviye ara verilmiş ve takiplerinde hemanjiyom boyutlarında spontan küçülme olması üzerine hastanın tedavilerine devam edilmemişti.

## TARTIŞMA

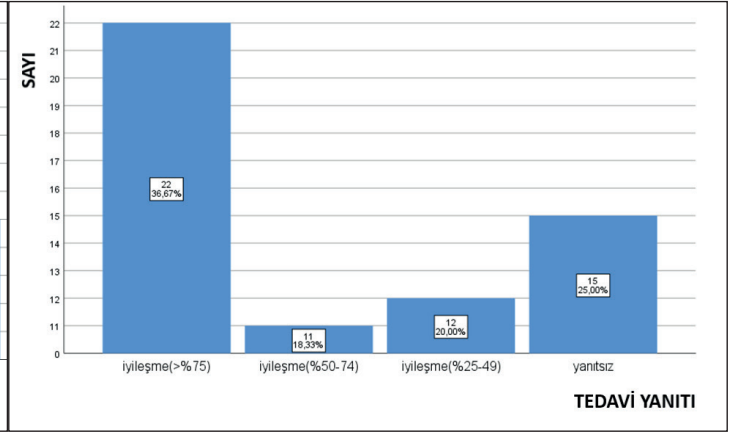
İnfanıl hemanjiyomlardaki kız üstünlüğü literatürdeki birçok yayında mevcuttur. Şen ve ark. (10) tarafından retrospektif olarak yapılan 50 olgulu bir çalışmada cinsiyet oranları %64 kız ve %36 erkek olarak sonuçlanmış. Chiller KG ve ark. (11) yaptıkları büyük bir çalışmada da %79 kız ve %21 erkek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kız-erkek oranı literatüre benzer şekilde kız üstünlüğü (%61.7) mevcuttu.

İnfanıl hemanjiyomlar, sıklıkla yüz-saçlı deri-boyun bölgelerinde görülür. Haggström ve ark. (2) tarafından bin elli sekiz infanıl hemanjiyom hastasının prospektif olarak değerlendirildiği büyük bir çalışmada hastaların %41.2'sinde hemanjiyomun yüz bölgesinde, %21'i saçlı deri-boyun bölgesinde, %23.3'ü gövdede, %18.4'ü ekstremitte ve %6.1'i perineal bölgede izlenmiş. Benzer şekilde birçok farklı çalışmada da baş-boyun yerleşim üstünlüğünün mevcut olduğu görülmüştür (12-14). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde yüz (%26.7) ve baş-saçlı deri boyun bölgesinde (%21.7) hemanjiyom görülme oranı daha yüksekti.

Hastane başvuruları genellikle hızlı büyümenin olduğu dönemde ilk 3 ay içerisinde gerçekleşir. Ülkemizde yapılan yuzonaltı olgunun yer aldığı bir çalışmada hemanjiyomların 1. ayda fark edilme oranı %84, 2-6 ay arasında fark edilme oranı %11 bulunmuştur (13). Çalışmamızda sıfır-bir ay arasında 6 hasta (%10), bir-üç ay arası 28 hasta (%46.7), üç-altı ay arasında 18 hasta (%30), altı-dokuz ay arasında 2 hasta (%3.3), dokuz ay ve üstünde 6 hasta



**Grafik 1:** Hemanjiyomların yerleşim yerlerine göre dağılımı.



**Grafik 2:** Tedavi yanıtlarının dağılımı.

(%10) mevcuttu. Hastaların yarısından fazlası ilk üç ay içerisinde tanı almıştı.

Hemanjiyomların büyük çoğunluğu kendiliğinden geriler. Ancak komplikasyon varlığı veya gelişebilecek komplikasyonlar nedeni ile tedavi ihtiyacı olabilmektedir (15). Çalışmamızdaki hastaların tedavi başlama endikasyonları incelendiğinde; 18 hastada (%30) ailenin kozmetik nedeni kaygısı, 11 hastada (%18.3) yaygın dağılım sonucu kalıcı şekil bozukluğu riski nedeniyle, 10 hastada (%16.6) kanama olması ve 4 hastada (%6.6) travmaya sekonder kanama riski yüksek olan bölgelerde yerleşmiş olması, 9 hastada (%15) hızlı büyüme olması, 3 hastada (%5) hemanjiyomun enfekte olması, 3 hastada (%5) solunum sıkıntısı yapması, 1 hastada (%1.6) pitozis ve 1 hastada (%1.6) beslenme güçlüğü olması nedeniyle başlanmıştı.

İnfantil hemanjiyomlar sıklıkla tek lezyon şeklinde görülürken segmental ve çoklu hemanjiyomlar 'PHACES' sendromu ve 'SACRAL/PELVİS' sendromu açısından, multifokal hemanjiyomlar da sistemik tutulum açısından değerlendirilmelidir (16). Sekiz Avrupa ülkesinde yapılan 1097 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hemanjiyomların %92.8'inin lokalize olduğu diğerlerinin segmental (%5.5), multifokal (%0.8) veya belirsiz (%0.9) karakterde olduğu saptanmış (17). Çalışmamızda 36 hastada (%60) lokalize, 19 hastada (%31.6) segmental ve 5 hastada (%8.4) belirsiz tip hemanjiyom izlendi. En fazla üç adet hemanjiyomu olan hastalar mevcuttu bu nedenle multifokal hemanjiyom izlenmedi. Lezyon yeri ile anatomik dağılıma göre hemanjiyom tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.570).

Horii ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada, bir ile dört arasında lezyonu olan hastalara yapılan abdominal USG'de karaciğer hemanjiyomu saptanmamıştı. Beş ve üzeri kütanöz İH'u olan yüz elli bir hastanın yirmi dördünde (%16) ise soliter veya çoklu karaciğer hemanjiyomu saptanmıştı. Çalışmamızda tarama amaçlı yaklaşık olarak tüm hastalarda ultrasonografik görüntüleme yapıldı. (Abdomen= n:13, abdomen+yüzeyel= n:15, abdomen + transfontanel= n:17, abdomen+ yüzeyel+ transfontanel= n:14). Bir hastada tedavi

yanıtının hızlı olması nedeni ile tarama yapılmadı. Bu taramalar sonucu 7 hastada karaciğerde hemanjiyom saptandı. Karaciğerdeki hemanjiyomların en büyüğü 4 cm<sup>2</sup> boyutundaydı. Tedavi ile hemanjiyomların tamamı iyileşti veya takiplerinde boyutu küçüldü. Lezyonun lokalizasyonu sağlamaştırarak, komplikasyonlar ve PHACES, LUMBAR/SAKRAL sendromları açısından değerlendirmek için 9 hasta kranial MR ve 4 hasta da ekstremiteler MR ile tetkik edilmişti.

Çalışmamızda hemanjiyomlar lezyon sayısına göre değerlendirildiğinde 43 hastada (%71.6) lezyonlar tek sayıda iken, 17 hastada (%28.3) ise iki ve üzerinde lezyon vardı. Denoyelle ve ark. (19) %80 ile tek lezyon üstünlüğü bildirmişlerdir. Haktanır ve ark. (20) da benzer şekilde rapor etmişlerdir.

Boyut, yerleşim yeri ve hemanjiyom alt tipi; komplikasyonları ve/veya tedaviye ihtiyacı öngören ana faktörlerdir (2). Haggström'ün çalışmasında ülserasyon 168 hasta (%16) ile en sık görülen komplikasyon olmuş. Daha az oranda görme tehdidi 59 (%5.6), hava yolu obstruksiyonu 15 (%1.4), işitme kanal tıkanıklığı 6 (%0.6) ve kalp yetmezliği 4 (%0.4) hastada görülmüş. Karaciğerde hemanjiyom ise 10 hastada izlenmiş (2). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak kanama 12 hasta ile en sık görülen komplikasyon oldu. Ayrıca 3 hastada solunum sıkıntısı, 3 hastada ülserasyon, 1 hastada enfeksiyon ve 1 hastada pitozis izlendi.

İH'lu hastaların takibinde en büyük zorluk, hangi hastaların komplikasyonlar için yüksek risk altında olduğunu ve sistemik tedavi ihtiyacı olduğunu saptamaktır. Medikal tedavi kişiselleştirilmeli ve oral propranolol ile tedavi komplikasyon veya olası komplikasyon durumlarında başlanmalıdır. İH için propranolol tedavisine başlamadan önce, propranolol kullanımına bağlı olası riskler için tarama yapılmalıdır. Öyküde önemli noktalar; beslenme azlığı, dispne, taşipne, hırıltılı, kardiyak üfürüm veya ailede kalp bloğu, aritmi öyküsü olmasıdır. Muayene kalp hızı, tansiyon ve kardiyak/pulmoner değerlendirmeyi içermelidir. Göreceli kontrendikasyonlar kardiyojenik şok, sinüs bradikardisi, hipotansiyon, 1.derece blok dışındaki bloklar, kalp yetmezliği ve astım-bronşittir. Yapısal ve işlevsel kalp hastalığı,

komplike olmayan İH ile ilişkilendirilmemiştir, anormal klinik bulguların yokluğunda propranololün başlamasından önce rutin bir tarama aracı olarak ekokardiyografi gerekli değildir (21).

Çalışmamızda da rutin olarak tedavi öncesi EKG ve risk faktörü olması durumunda EKO ile hastalarımız değerlendirildi. Her hastada EKG ile birlikte tansiyon ölçümü yapıldı. Hiçbir hastada tedaviye engel olacak EKO veya EKG bulgusu saptanmadı. Takip sırasında ve tedavi öncesinde bakılan tansiyon ölçümleri yaşları için normal sınırlar içerisindeydi. Benzer sonuçlar Frongia ve ark. (22) tarafınca da rapor edilmiştir.

Çalışmamızda tedavi yanıtı olarak 22 hastada mükemmel derecede regresyon saptandı. Hastaların 11'inde iyi derecede regresyon, 12'sinde orta derecede regresyon, 15 hastada ise minimal derecede regresyon veya tedaviye yanıtı saptandı. Benzer bir gruplama Turhan ve ark. (15) tarafından 34 hasta ile yapılmıştır. 30 hastada mükemmel derecede regresyon, 3 hastada iyi derecede regresyon, 1 hastada orta dereceli regresyon görülmüş ve yanıtı saptanmadığı veya minimal regresyon görülmemiştir.

Propranolol, müdahale gerektiren İH'larda güvenli ve etkili bir tedavidir. Propranolol tedavisi lezyon gerileme oranına göre uygun bir zamanda sonlandırılmalıdır. İdeal sonlandırılma zamanı tamamen regresyonun sağlandığı durumda gerçekleştirilmelidir. Genellikle parsiyel regresyon görüldüğü için tedaviler daha uzun süreli tutulmalıdır. Propranolol; 12 aydan büyük çocuklarda ve 3 aydan uzun süredir maksimum küçülme elde edildiğinde, belirgin bir lezyon kalmadığında, tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda veya tedavi ile ilgili komplikasyon gelişmesi durumunda sonlandırılmalıdır (12).

Birçok yapılan çalışmada propranolol dozu 2-3 mg/kg/gün arasında değişmektedir ve ortalama 6 aylık tedavi sonrası tam ve tama yakın tedavi yanıtı görülme oranı %60 civarındadır (17). Tedavi dozu ve süresi ile ilgili tam bir görüş birliği oluşmamıştır. Değişik çalışmalarda tedavi dozu ve süresi farklılık göstermekte ve bu da tedavi yanıt oranlarını etkilemektedir (23). Şanlıurfa'da Özyörük ve ark. (24) tarafınca yapılan retrospektif bir çalışmada da altmış hemanjiyomlu hasta incelenmiş; hastaların %23'üne (n=14) propranolol tedavisi yaklaşık 6 ay süre ile uygulanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda 0-6 ay tedavi alan 23 hasta (%38.3), 6 ay-1 yıl tedavi alan 28 hasta (%46.6), 1 yıldan uzun tedavi alan 9 hasta (%15) mevcuttu. Hastalarımıza uygulanan tedavi sonuçları olumlu olmakla birlikte tedavi süresi ile tedaviden fayda görme oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Sonuç olarak yayınlarda hemanjiyomların benign yapısını vurgulamış olmasına rağmen skar bırakması ve şekil bozukluğunun hayatı tehdit etmese bile hayat kalitesini değiştirebilecek kozmetik sorunlar oluşturma riski nedeni ile önemi giderek artmaktadır. Bu potansiyel yüz hemanjiyomlarında en yüksektir. İnternet üzerinden yayılan bilgiler, ailelerin iz kalması riski konusunda farkındalıklarını büyük ölçüde artırmıştır ve iz bırakma olasılığı düşük olan hemanjiyomlarda bile aşırı

endişe ile sonuçlanabilmektedir. Hemanjiyomlar özellikle yaşamın ilk birkaç haftasında hızla çoğaldığı için, kalıcı yara izi de dâhil olmak üzere komplikasyonları önlemek amacıyla yüksek riskli hemanjiyomlarda tedavi başlamak gerekebilir. Bu çalışmada, tedavi başlanan durumlarda propranolol tedavisinin yanıtı üzerine etkili olabilecek birçok faktörün (cinsiyet, boyut, lokalizasyon, sayı) etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Son yıllarda İH'un patogenezi ve klinik seyri hakkında etkileyici ve temel yeni keşifler olmasına rağmen, en belirgin değişiklik tedavide beta bloker tedaviye doğru tam bir kayma ile gerçekleşmiştir. Oral kortikosteroidler yerine daha güvenli ve daha iyi tolere edilen bir ilaç olarak kabul edilen propranolol tercih edilmeye başlanmıştır. Bu son değişimin uzun vadeli etkileri henüz tam olarak net değildir. Biz de çalışmamızda hemanjiyom hastalarında yeni bir çığır açan propranolol tedavisinin çoklu lokalizasyon tutulumu olan hastalardaki prognostik değerini belirlemeyi amaçladık.

## KAYNAKLAR

1. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J. A Randomized controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *J Vasc Surg* 2015;62:518-9.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118:882-7.
3. Léauté-Labrèze C, Harper JL, Hoeger PH. Infantile hemangioma. *Lancet* 2017;390:85-94.
4. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567-76.
5. Hoeger PH, Harper JL, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015;174:855-65.
6. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol* 2016;46:1494-506.
7. Bota M, Popa G, Blag C, Tataru A. Infantile hemangioma: a brief review. *Clujul Med* 2015;88:23.
8. Grzesiek P, Wu JK. Current perspectives on the optimal management of infantile hemangioma. *Pediatr Heal Med Ther* 2017;8:107-16.
9. Püttgen KB. Diagnosis and management of infantile hemangiomas. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:383-402.
10. Zeynep Ş, Özakpınar HR, Görkem S, Özdemir OM, Ersoy A. Kutanöz vasküler lezyonlarda klinik yaklaşımlarımız. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002;55:193-204.
11. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567-76.
12. Chang L, Gu Y, Yu Z, Ying H, Qiu Y, Ma G, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma. *Nat Publ Gr* 2017;7:43292.
13. Akyüz C, Yarış N, Kutluk MT, Büyükpamukçu M. Benign vascular tumors and vascular malformations in childhood: a retrospective analysis of 1127 cases. *Turk J Pediatr* 1997;39:435-45.

14. Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AN, Horii K, et al. Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study. *Arch Dermatol* 2008;144:1231–2.
15. Turhan AB, Bör Ö, Özdemir ZC. Treatment with propranolol for infantile hemangiomas: single-center experience. *J Cosmet Dermatol* 2016;15:296-302.
16. Uda K, Mph YO, Matsushima T, Sadahira C, Kono T, Hataya H. Multifocal infantile hemangioma. *J Pediatr* 2019;210:238-238.e1.
17. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, Neri I, Baselga E, Clayton TH, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangioma: lessons from the European propranolol in the treatment of complicated haemangiomas. *Br J Dermatol* 2016;174:594–601.
18. Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AN, Holland KE, Mancini AJ, Mccuaig CC, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2011;28:245–53.
19. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian E-N. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1168–72.
20. Turhan-Haktanir N, Haktanir A, Ayçiçek A. Hemanjiyom ve vasküler malformasyonların isimlendirme ve sınıflaması. *Cerrahi Sanatlar Derg* 2008;1:1–11.
21. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Nancy M, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference abstract. *Pediatrics* 2013;131:140.
22. Frongia G, Byeon JO, Arnold R, Mehrabi A, Günther P. Cardiac diagnostics before oral propranolol therapy in infantile hemangioma: retrospective evaluation of 234 infants. *World J Pediatr* 2018;14:254–8.
23. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013;30:182–91.
24. Özyörük D, Zengin E. Propranolol treatment of complicated hemangiomas. *Indian J Pediatr* 2014;81:368–7.

# Demographic and Clinical Features of Patients with Pediatric Stroke: A Cross-Sectional Study

## Pediatric İnmeli Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri: Kesitsel Bir Çalışma

Basak MANSIZ KAPLAN<sup>1</sup>, Arzu YILMAZ<sup>2</sup>, Meliha SEVİM<sup>3</sup>, Baris NACİR<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ankara Medipol University, School of Health Sciences, Department of Occupational Therapy, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Child Neurology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** In the pediatric age group, it is important to detect the risk factors of stroke and diagnose it early, and prevent the recurrence of the disease. This study aimed to conduct a descriptive analysis of demographic and clinical characteristics of pediatric stroke cases in the 0-18 age group and to evaluate the relationship between etiologic causes, risk factors and functional status of these cases.

**Material and Methods:** The medical files of the patients followed up by the Department of Pediatric Neurology of Ankara Training and Research Hospital were retrospectively examined. Cerebral magnetic resonance imaging and laboratory data were recorded. The Gross Motor Function Classification System, Box and Block Test, Nine-Hole Peg Test were used to evaluate the patients' current functional status.

**Results:** In 34 pediatric hemiplegic stroke cases, the median age of the onset of symptoms was one year (minimum 0, maximum 15 years). At the time of evaluation, hemiparesis was found in 73.5% of the cases and 41.2% had active seizures. Heterozygous factor V Leiden mutation was present in 17.6% of the patients, and homozygous MTHFR (c677c) mutation in 5.9%. When the etiologic factors were evaluated, there was a mass effect due to venous bleeding in 50%, arterial bleeding in 44.1%, and intracranial bleeding in 5.9% of the cases. Prophylaxis had been performed in 47.1% of the patients. There were no significant differences in functional parameters according to thrombophilic risk factors, whether the etiology was of arterial or venous origin, or whether they underwent prophylaxis ( $p>.05$ ).

**Conclusion:** Half of the patients had a stroke of venous origin, and hemiparesis was present in approximately two-third of the cases. Functioning levels seemed to be independent of the presence of etiologic source or thrombophilic risk factors of the disease.

**Key Words:** Cerebral palsy, Hemiplegia, Pediatric age group, Stroke

### ÖZ

**Amaç:** Çocukluk yaş grubunda inme risk faktörlerinin tespit edilerek erken teşhis edilmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesi önemlidir. Bu çalışmada, 0-18 yaş grubundaki pediatik inme olgularının demografik ve klinik özelliklerinin tanımlayıcı



MANSIZ KAPLAN B  
YILMAZ A  
SEVİM M  
NACİR B

: 0000-0002-1008-9470  
: 0000-0003-2550-9324  
: 0000-0002-9948-2972  
: 0000-0002-9163-2569

**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 Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee, dated 05.12.2019 and number 129.

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **MANSIZ KAPLAN B:** 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. **YILMAZ A:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **SEVİM M:** 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. **NACİR B:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Mansız Kaplan B, Yılmaz A, Sevim M, Nacı B. Demographic and Clinical Features of Patients with Pediatric Stroke: A Cross-Sectional Study. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:93-99.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Başak MANSIZ KAPLAN**  
Ankara Medipol University, School of Health Sciences,  
Department of Occupational Therapy, Ankara, Turkey  
E-posta: basakmansiz@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 11.01.2021

Accepted / Kabul tarihi : 11.03.2021

Online published : 21.06.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.858272

bir analizinin yapılması ve bu olguların etiyolojik nedenleri, risk faktörleri ve fonksiyonel durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bölümü tarafından takip edilen hastaların tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Serebral manyetik rezonans görüntüleme ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastaların mevcut fonksiyonel durumunu değerlendirmek için Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi, Kutu ve Blok Testi, Dokuz Delikli Peg Testi kullanıldı.

**Bulgular:** 34 pediatrik hemiplejik inme vakasında semptomların başlama yaşı ortanca bir yıldır (minimum 0, maksimum 15 yıl). Değerlendirme anında olguların % 73.5'inde hemiparezi bulundu ve % 41.2'inde aktif nöbet öyküsü vardı. Hastaların % 17.6'sında heterozigot faktör V Leiden mutasyonu, % 5.9'unda homozigot MTHFR (c677c) mutasyonu mevcuttu. Etiyolojik faktörler değerlendirildiğinde olguların % 50'sinde venöz kanamaya, % 44.1'inde arteriyel kanamaya ve % 5.9'unda intrakraniyal kanamaya bağlı kitle etkisi vardı. Hastaların % 47.1'ine profilaksi uygulanmıştı. Trombofilik risk faktörlerine göre, etiyolojinin arteriyel ya da venöz orijinli olmasına göre veya profilaksi uygulanıp uygulanmadığına göre fonksiyonel parametrelerde anlamlı farklılık yoktu ( $p > .05$ ).

**Sonuç:** Hastaların yarısında venöz kaynaklı inme vardı ve vakaların yaklaşık üçte ikisinde hemiparezi mevcuttu. İşlevsel düzeyler, hastalığın etiyolojik kaynağı veya trombofilik risk faktörlerinin varlığından bağımsız görünüyordu.

**Anahtar Sözcükler:** Serebral palsy, Hemipleji, Pediatrik yaş grubu, İnme

## INTRODUCTION

Pediatric stroke is an important cause of neurological morbidity in children. Sensorial and motor deficits, epilepsy, language problems, and behavioral problems can be seen in these children. Although the diagnosis and treatment guidelines are clearer in adults, there may be delays in diagnosis and treatment in pediatric cases due to the lack of clarity concerning childhood stroke (1, 2).

Cerebral palsy is a heterogeneous disease of the developing fetus or infant brain, which occurs due to non-progressive damage and affects movement and posture development. There are hemiplegic, diplegic and quadriplegic subtypes of the disease according to motor involvement (3). The most common cause of hemiplegic cerebral palsy is perinatal ischemic stroke. Pediatric strokes have been classified by age. Perinatal stroke is the name of a stroke that occurs between the 20<sup>th</sup> week of fetal life and 28<sup>th</sup> postnatal days as a result of the deterioration of cerebral blood flow due to arterial or venous thrombosis. Perinatal stroke has been classified as fetal, neonatal, and presumed (4). Presumed perinatal stroke symptoms are noticeable between 28 days and one year postnatally. The diagnosis of ischemic stroke is made retrospectively by the appearance of chronic infarction on neurological imaging (5). A stroke that develops between the 29<sup>th</sup> day and 18 years of life is considered as a childhood stroke (6).

Pediatric stroke can have hemorrhagic or ischemic origin with the latter being almost four times more frequent than the former (5). Ischemic strokes are further divided into the subtypes of arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis (7,8). The causes of pediatric stroke include arteriopathies, cardiac diseases, and thrombophilic factors. The most common cause of perinatal stroke is hypercoagulation. In addition to hypercoagulability, which is inherent in pregnancy, gene mutations, such as factor V Leiden and MTHFR may lead to the development of perinatal stroke (6). Although the causes and risk factors of pediatric stroke have been clearly defined in

the literature, the number of studies in the literature evaluating these risk factors and functional status is not sufficient. The current study aimed to evaluate the etiologic causes, risk factors, and functional status of patients with pediatric stroke.

## MATERIALS and METHODS

The study was planned prospectively, and approval was obtained from the ethics committee of the tertiary care hospital. Written consent was obtained from the parents of all children who participated in the study. Patients who were followed up with the diagnosis of pediatric hemiplegia at the Department of Pediatric Neurology of Ankara Training and Research Hospital between June 2018 and 2019 were evaluated. The exclusion criteria were as follows: pain in the upper extremity, severe cognitive impairment, severe visual or auditory problems, history of upper extremity surgery, and a history of botulinum toxin injection into the upper extremity within the last six months.

Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) and laboratory data showing the etiologic causes of the patients were retrospectively recorded. The systemic and neurological examinations of all cases were performed. The Gross Motor Function Classification System (GMFCS), Manual Ability Classification System (MACS), Box and Block Test (BBT), and Nine-Hole Peg Test (NHPT) were used to evaluate the patients' current functional status.

**GMFCS:** First developed for children with cerebral palsy, this system consists of five levels. **Level I:** Can walk without restriction. **Level II:** Can walk with restrictions without an assistive device. **Level III:** Can walk with assistive mobility devices, with restrictions walking outside home and in the community. **Level IV:** Self-movement is limited, children use powered mobility devices outside home and in the community. **Level V:** Extremely limited, even with the use of self-help assistive technology (9, 10). GMFCS can be applied to children between the ages of 0-18 years (11).



**MACS:** This system was developed for children with cerebral palsy to classify their ability to handle objects during their daily activities. It evaluates the participation of both hands in the activities together and cannot evaluate each hand individually. The description of the levels in this system is as follows: **Level I:** Handles objects easily and successfully. **Level II:** Handles most objects but with reduced quality or speed of achievement. **Level III:** Handles objects with difficulty; needs help to prepare or modify activities. **Level IV:** Handles a limited part of easily managed objects in adapted situations. **Level V:** Cannot handle objects and has severely limited ability to perform even simple actions. The validity and reliability of this system was previously investigated for children between four and 18 years, and the validity and reliability study of the Turkish version was undertaken by Akpınar et al. (12,13).

**BBT:** This test is used to evaluate the gross motor function of the upper extremity. It requires a 53.7 cm x 25.4 cm wooden box consisting of two sections, and 150 blocks with each edge being 2.5 cm. The patient is required to grasp the blocks one by one and pass them from one side of the box to the other. The number of blocks passed within one minute determines the score (14). This test can be used in children from three years of age (15).

**NHPT:** Developed to evaluate the fine motor function of the upper extremity and finger dexterity, this test involves the use of nine pegs with 9-mm width and 32-mm length and nine-hole test material appropriately sized for the pegs. The child is asked to place these pegs into the holes as quickly as possible, and this action is timed. This tool is used from age four. In this study, both BBT and NHPT were repeated three times, and the mean value was calculated. The tests were conducted using only one hand and applied for both upper extremities.

#### Statistical analysis:

SPSS v. 17.0 (Chicago Inc., 2008) was used for the statistical analyses. Categorical variables were expressed in frequency (n) and percentages (%), and continuous variables as a mean, standard deviation, median, minimum and maximum values. Normal distribution was evaluated by visual and statistical methods. Paired groups with normal distribution were analyzed using the independent samples t-test and those without normal distribution were analyzed by the Mann-Whitney U test. The chi-square and Fisher's exact tests were used for the analysis of categorical variables. The presence of correlations was assessed using the Spearman correlation test. Significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The study was completed with 34 pediatric hemiplegic stroke patients aged 0 to 18 years. The mean age at presentation was

**Table 1: Demographic and clinical characteristics of pediatric hemiplegic stroke patients.**

Variables	Outcome
Age at admission (years) <sup>a</sup>	10.2 ± 5.8 (0-18)
Age of onset of symptoms (years) <sup>b</sup>	1 (0-15)
Age at which rehabilitation started (years) <sup>b</sup>	2 (0.25-15)
Gender	
Male	23 (67.6)
Female	11 (32.4)
Presence of kinship between parents	
None	22 (64.7)
Second degree	8 (23.5)
Third and other degrees	4 (11.8)
Symptoms of admission	
Right hemiparesis	15 (44.1)
Seizures	7 (20.6)
Left hemiparesis	6 (17.6)
Loss of consciousness	3 (8.8)
Others	3 (8.8)
Presence of hemiparesis	
None	9 (26.5)
Yes	25 (73.5)
The presence of epilepsy-seizure	
None	20 (58.8)
Yes	14 (41.2)
Laboratory	
Factor 5 Leiden mutation	
Heterozygous	6 (17.6)
Negative	21 (61.8)
Not-applicable	7 (20.6)
MTHFR-c677c- mutation	
Homozygous	2 (5.9)
Heterozygous	10 (29.4)
Negative	15 (44.1)
Not-applicable	7 (20.6)
MTHFR-a1298c- mutation	
Heterozygous	11 (32.4)
Negative	15 (44.1)
Not-applicable	8 (23.5)
Etiological factors	
Venous	17 (50.0)
Arterial	15 (44.1)
Intracranial hemorrhage	2 (5.9)
Prophylaxis application	
None	18 (52.9)
Yes	16 (47.1)

**a:** Mean ± standard deviation (minimum – maximum), **b:** Median (minimum – maximum)

10.2 ± 5.8 years, and the median age of the onset of symptoms was one year (minimum 0, maximum 15 years). The median age at the time of the initiation of rehabilitation after diagnosis

**Table II: Analysis of variables according to the presence of hemiparesis.**

	Total (n=34)	Hemiparesis (n=25)	Not-hemiparesis (n=9)	p
Gender, *				
Male	23 (67.6)	18 (72.0)	5 (55.6)	.366
Female	11 (32.4)	7 (28.0)	4 (44.4)	
Epilepsy, *				
None	20 (58.8)	17 (68.0)	3 (33.3)	.116†
Yes	14 (41.2)	8 (32.0)	6 (66.7)	
Etiology, *				
Venous	17 (50.0)	11 (44.0)	6 (66.7)	.229‡
Arterial	15 (44.1)	13 (52.0)	2 (22.2)	
ICH	2 (5.9)	1 (4.0)	1 (11.1)	
Prophylaxis, *				
None	18 (52.9)	13 (52.0)	5 (55.6)	.855†
Yes	16 (47.1)	12 (48.0)	4 (44.4)	

\*: n(%), †: Fisher's exact test, ‡: Analysis after controlling intracranial hemorrhage, **ICH**: Intracranial hemorrhage

**Table III: Arterial versus venous origin of etiology and functional status parameters.**

	Total (n=32)	Venous (n=17)	Arterial (n=15)	p
GMFCS, n (%)				
Level I	11 (34.4)	8 (47.1)	3 (20.0)	.138*
Level II	13 (40.6)	4 (23.5)	9 (60.0)	
Not applicable	8 (25.0)	5 (29.4)	3 (20.0)	
MACS, n (%)				
Aged under four	3 (9.4)	1 (5.9)	2 (13.3)	.221*
I	4 (12.5)	4 (23.5)	0	
II	3 (9.4)	1 (5.9)	2 (13.3)	
III	8 (25.0)	4 (23.5)	4 (26.7)	
IV	3 (9.4)	0	3 (20.0)	
V	3 (9.4)	2 (11.8)	1 (6.7)	
Not applicable	8 (25.0)	5 (29.4)	3 (20.0)	
BBT (box/min)	42.0 (14.5)	40.3 (14.4)	41.8 (15.3)	.825
NHPT (second)	41.5 (9.6)	42.1 (10.2)	40.1 (9.3)	.655

**GMFCS**: The Gross Motor Function Classification System, **MACS**: The Manual Ability Classification System, **BBT**: The Box and Block Test, **NHPT**: Nine-Hole Peg Test, \*: Fisher's exact test

was two years (minimum 0.25, maximum 15 years). The clinical findings, laboratory data, etiologic factors, and prophylaxis rates of the patients are summarized in Table I.

In the analysis of the variables according to the presence of hemiparesis, no significant difference was found between the presence of hemiparesis and gender and epilepsy ( $p > .05$ ) (Table II). In the analysis performed excluding two hemiplegic cases due to intracranial hemorrhage, no significant difference was observed between etiologic factors and motor functions when arterial and venous causes of stroke and functional status (GMFCS, MACS, BBT and NHPT scores) were compared ( $p > .05$ ). Since three of the patients were under 4 years old, they were not evaluated with MACS (Table III). There was no significant difference in functional status according to whether the patients underwent prophylaxis ( $p > .05$  for all variables, see Table IV).

No significant correlation was found between the age of the onset of symptoms and functional parameters (GMFCS, MACS, BBT and NHPT scores) except for the presence of a positive

correlation between the age of symptom onset and age at the initiation of rehabilitation (Spearman  $\rho = .543$ ,  $p = .024$ ). There was no significant difference in the GMFCS, MACS, BBT and NHPT scores according to the presence of thrombophilic causes [factor V Leiden mutation, MTHFR (c677c) mutation and MTHFR (a1298c) mutation] ( $p > .05$ ).

When the patients were divided into two groups as perinatal stroke ( $n = 18$ , 53%) and childhood stroke ( $n = 16$ , 47%) and their results were compared, no significant difference was observed between the two groups in terms of the thrombophilic risk factors ( $p > .05$ ). Although there was a difference between etiologic causes, no statistical significance was found (Table V). There was also no significant difference between the two groups concerning the symptoms at presentation ( $p > .05$ ). Similarly, no significant difference was found in their functional status (GMFCS, MACS, BBT and NHPT scores) ( $p > .05$ ). The incidence of hemiparesis was calculated as 77.8% ( $n = 14$ ) in perinatal stroke cases and 75% ( $n = 75$ ) in childhood stroke cases.

**Table IV:** Comparison of the functional status parameters of patients that underwent prophylaxis and those that did not receive this treatment.

	Total (n=32)	Prophylaxis (n=15)	Not-prophylaxis (n=17)	p
<b>GMFCS, n (%)</b>				
Level I	11 (34.4)	4 (26.7)	7 (41.2)	.671*
Level II	13 (40.6)	7 (46.7)	6 (35.3)	
Not applicable	8 (25.0)	4 (26.7)	4 (23.5)	
<b>MACS, n (%)</b>				
Aged under four	3 (9.4)	2 (13.3)	1 (5.9)	.284*
I	4 (12.5)	1 (6.7)	3 (17.6)	
II	3 (9.4)	0	3 (17.6)	
III	8 (25.0)	3 (20.0)	5 (29.4)	
IV	3 (9.4)	3 (20.0)	0	
V	3 (9.4)	2 (13.3)	1 (5.9)	
Not applicable	8 (25.0)	4 (26.7)	4 (23.5)	
<b>BBT (box/min)</b>	42.0 (14.5)	39.2 (14.5)	42.5 (10.5)	.624
<b>NHPT (second)</b>	41.5 (9.6)	39.7 (10.5)	42.1 (9.2)	.593

**GMFCS:** The Gross Motor Function Classification System, **MACS:** The Manual Ability Classification System, **BBT:** The Box and Block Test, **NHPT:** Nine-Hole Peg Test, \*: Fisher's exact test

**Table V:** Comparison of the thrombophilic risk factors and etiological causes of perinatal stroke and childhood stroke patients.

	Perinatal stroke n = 18	Childhood stroke n = 16	p
Factor 5 Leiden*			0.38
Heterozygous	3 (16.7)	3 (18.8)	
Negative	14 (77.8)	7 (43.8)	
NA	1 (5.6)	6 (37.5)	
MTHFR-c677c*			0.39
Heterozygous	7 (38.9)	3 (18.8)	
Homozygous	1 (5.6)	1 (6.3)	
Negative	9 (50.0)	6 (37.5)	
NA	1 (5.6)	6 (37.5)	
MTHFR-a1298c*			0.59
Heterozygous	7 (38.9)	4 (25.0)	
Negative	10 (55.6)	5 (31.3)	
NA	1 (5.6)	7 (43.8)	
Etiology*			0.06
Arterial	11 (61.1)	4 (25.0)	
ICH	1 (0.5)	1 (6.2)	
Venous	6 (33.3)	11 (68.7)	

**NA:** not applicable, **ICH:** Intracranial hemorrhage, \*: n(%)

## DISCUSSION

In this study, the etiologic causes, risk factors and functional status of pediatric stroke patients were evaluated. It was concluded that venous or arterial origin or presence of thrombophilic causes did not have an effect on functional status. There was no difference between perinatal stroke and childhood stroke cases in terms of thrombophilic risk factors. Although there was no significant difference between the groups, arterial causes were the most common etiologic factors in perinatal stroke, whereas venous causes were higher in childhood stroke.

In a cohort study evaluating patients with perinatal stroke,

it was reported that perinatal arterial stroke was the most common cause (17). Golomb et al.(18) evaluated 22 patients with hemiparesis between two months and eight years of age and found arterial etiology in 22 patients. In another study that included 59 patients aged between 1.3 months and 77 months, arterial etiology was observed more frequently. While venous causes were etiologically determined in 12 patients, 47 patients had arterial etiology (5). In a more recent study, Kitau et al.(19) evaluated 156 patients with hemiplegic cerebral palsy and detected venous etiology at a rate of 60%. This higher rate of venous origin that was first reported in the literature was attributed by the authors to the genetic characteristics of the Japanese population. In the current study, arterial and venous causes were found to be etiologic factors of stroke at the

rates of 44% and 50%, respectively. In addition, perinatal and childhood stroke were evaluated separately for the first time, and those of arterial origin were seen more frequently (61%) in perinatal stroke cases similar to that found in the literature, whereas venous origin was found to be 68.7% in childhood stroke patients. No significant difference was found between the two groups, but this may be related to the sample size. This finding suggests that the frequency of venous etiologic causes may increase with age. Further studies with more patients can shed more light on this issue.

Prothrombotic factors are risk factors for pediatric stroke, and the literature indicates that they can be seen in 20-50% of these patients (6). In this study, a total of eight patients were found to have a prothrombotic risk factor, namely heterozygous factor V Leiden mutation in six and homozygous MTHFR-c677c-mutation in two cases. The overall rate of prothrombotic risk factors was 23.5%, which is consistent with the literature.

In the literature, hemiparesis has been reported in 55-61% of cases with childhood stroke (6,20). For perinatal stroke, this rate is around 58% (21, 22). In this study, the rate of hemiparesis was 77.8% for perinatal stroke and 75% for childhood stroke. Compared to the rate reported in the literature, the incidence of hemiparesis was slightly higher in the current study.

Kitai et al. (19) evaluated 156 children with hemiplegic cerebral palsy. Based on the MRI findings, they divided the patients according to the presence of arterial, venous and localized ischemic lesions and reported a difference at the intellectual level and in terms of epilepsy, but they found no difference in functional levels. It was concluded that epilepsy was more common in the presence of periventricular venous infarction. In our study, we observed that venous and arterial etiologic factors did not result in any difference in the functional status of patients. In addition, the presence of arterial or venous involvement did not affect the frequency of epilepsy.

In the literature, there are no studies investigating the relationship between functional status and prothrombotic factors. In our study, these risk factors were not associated with the presence of hemiparesis or that of epilepsy. There was also no significant difference in the functional status of cases with these risk factors.

There were some limitations of our study, with the most important being the small sample size. The reason for this was that the study was a single center study. We included all patients who were followed up and completed the inclusion criteria. This situation resulted in a further decrease in the number of patients when subgroup comparison was made. A reason for the lack of statistical difference in these subgroup analyzes may be the result of the small sample size. Multi-center studies may clarified on this situation. The second limitation concerns the cross-sectional design of the study, which may

not have allowed to sufficiently evaluate the effect of etiologic factors and risk factors on the functional status of patients. A prospective cohort study can explain the correlations between these parameters more clearly.

In conclusion, it can be stated that the presence of venous or arterial origin or the presence of thrombophilic causes has no effect on the functional status of pediatric stroke cases. While arterial causes are the most common etiologic factors in patients with perinatal stroke, venous causes are more common in childhood stroke.

## REFERENCES

1. Rafay MF, Pontigon AM, Chiang J, Adams M, Jarvis DA, Silver F et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:58-64.
2. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time Lag to Diagnosis of Stroke in Children. *Pediatrics* 2002;110:924-8.
3. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviyon A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:571-6.
4. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics* 2002;109:116-23.
5. Kirton A, deVeber G. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatric neurology* 2009;40:205-14.
6. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Emidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis* 2017;67:23-33.
7. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003;61:189-94.
8. Singh R, Cope WP, Zhou Z, De Witt ME, Boockvar JA, Tsiouris AJ. Isolated cortical vein thrombosis: case series. *J Neurosurg* 2015;123:427-33.
9. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
10. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2000;80:974-85.
11. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:744-50.
12. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Ohrvall AM, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:549-54.
13. Akpınar P, Tezel CG, Eliasson AC, İcagasioglu A. Reliability and cross-cultural validation of the Turkish version of Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil* 2010;32:1910-6.
14. Connell LA, Tyson SF. Clinical reality of measuring upper-limb ability in neurologic conditions. A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93: 221-8.

15. Jongbloed-Pereboom M, Nijhuis-van der Sanden MW, Steenbergen B. Norm scores of the box and block test for children ages 3-10 years. *Am J Occup Ther* 2013;67:312-8.
16. Poole JL, Burtner PA, Torres TA, McMullen CK, Markham A, Marcum ML, et al. Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. *J Hand Ther* 2005;18:348-51.
17. Wu YW, Lindan CE, Henning LH, Yoshida CK, Fullerton HJ, Ferriero DM, et al. Neuroimaging abnormalities in infants with congenital hemiparesis. *Pediatr Neurol* 2006;35:191-6.
18. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001;50:163-8.
19. Kitai Y, Haginoya K, Hirai S, Ohmura K, Ogura K, Inui T, et al. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology. *Brain Dev* 2016;38:267-73.
20. Steinlin M, Roellin K, Schroth G. Long-term follow-up after stroke in childhood. *Eur J Pediatr* 2004;163:245-50.
21. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, Boltshauser E, Mori AC, Datta AN, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2015;135:e1220-8.
22. Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, Metsvaht T, Lintrop M, Varendi H, et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke* 2007;38:2234-40.

# Yenidoğan Sarılığında Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği

## Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Neonatal Jaundice

Deniz YAPRAK<sup>1</sup>, Ali Dinç BOZAT<sup>1</sup>, Erhan ÇALIŞICI<sup>1</sup>, Orhan GÜRSEL<sup>2</sup>, Belma SAYGILI KARAGÖL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Çocuk Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği en çok görülen eritrosit enzim defekti olup, anemi ve sarılıkla karşımıza gelen heterojen bir hastalıktır. Çalışma G6PD eksikliğinin yenidoğan sarılığı üzerine etkisini araştırmak üzere planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Yenidoğan sarılığı nedeniyle tedavi edilen ve G6PD enzim düzeyine bakılmış 130 bebeğin demografik ve klinik özellikleri ile birlikte laboratuvar parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan olgularla olmayanlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 22 bebekte (%16.9) G6PD eksikliği saptandı. Bu hastalarda ortalama G6PD enzim düzeyi  $2.7 \pm 1.7$  U/g Hb (N: 8-16)'di. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda ortalama tepe bilirübin düzeyi daha yüksekti ( $21.6 \pm 4.1$  mg/dL vs  $19.04 \pm 3.5$  mg/dL,  $p=0.003$ ). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlara verilen fototerapi süresi olmayanlara göre daha uzundu ( $3.1 \pm 0.7$  vs  $2.5 \pm 0.7$  gün,  $p=0.001$ ). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan erkek bebeklerde G6PD düzeyi (Erkek:  $2.1$  U/g Hb vs Kız:  $4.04$  U/g Hb;  $p=0.010$ ) ile hemoglobin düzeyi (Erkek:  $16.4 \pm 1.9$  g/dL vs Kız:  $20.7 \pm 1.3$  g/dL;  $p<0.001$ ) ve hematokrit düzeyi (Erkek:  $\%49.3 \pm 4.7$  vs Kız:  $\%61.9 \pm 3.7$ ;  $p<0.001$ ) daha düşüktü. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan olgularda hemoglobin ( $r=0.62$ ,  $p=0.013$ ) ve hematokrit ( $r=0.54$ ,  $p=0.012$ ) düzeyleri ile serum G6PD düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı. Erkek bebeklerde fototerapi (Erkek:  $3.4 \pm 0.6$  gün vs Kız:  $2.4 \pm 0.5$  gün;  $p=0.002$ ) ve sarılık düzelme (Erkek:  $8.5 \pm 2.9$  vs Kız:  $6.4 \pm 1.2$  gün;  $p=0.002$ ) süreleri daha uzundu.

**Sonuç:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği yenidoğanlarda ciddi sarılığa yol açan ve fototerapi süresini uzatan bir durumdur. Ciddi sarılıkla gelen bir bebekte cinsiyet ayrımı gözetmeksizin akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Glukoz altı fosfat dehidrogenaz, Hemolitik anemi, İndirekt hiperbilirübinemi, Yenidoğan

### ABSTRACT

**Objective:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most common enzymatic disorder of erythrocytes and manifested by anemia and jaundice. This study planned to investigate the effect of G6PD deficiency on newborn jaundice in the neonatal period.

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Proje/karar no: 2020-108).

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **YAPRAK D:** 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 bütünüdür veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **BOZAT AD:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **ÇALIŞICI E:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması. **GÜRSEL O:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **SAYGILI KARAGÖL B:** 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 bütünüdür veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

**Atıf yazım şekli / How to cite :** Yaprak D, Bozat AD, Çalışıcı E, Gürsel O ve Saygılı Karagöl B. Yenidoğan Sarılığında Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:100-106.



YAPRAK D  
BOZAT AD  
ÇALIŞICI E  
GÜRSEL O  
SAYGILI KARAGÖL B

: 0000-0002-8130-7877  
: 0000-0003-0342-7109  
: 0000-0003-3461-867X  
: 0000-0002-2077-8093  
: 0000-0003-3728-9613

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Deniz YAPRAK**  
SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: denizyaprak@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received : 05.11.2020

Kabul tarihi / Accepted : 15.03.2021

Elektronik yayın tarihi : 18.06.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.821868

**Material and Methods:** Demographic and clinical characteristics, and laboratory parameters of 130 infants' who were treated for newborn jaundice and had G6PD enzyme tests further analyzed retrospectively. Cases with G6PD enzyme deficiency were compared to those without.

**Results:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency was found in 22 (16.9%) infants and their mean G6PD enzyme level was  $2.7 \pm 1.7$  U/g Hb (N: 8-16). Mean peak bilirubin level was higher in patients with G6PD deficiency ( $21.6 \pm 4.1$  vs  $19.04 \pm 3.5$  mg/dL,  $p=0.003$ ). Duration of phototherapy was longer in patients with G6PD deficiency than without ( $3.1 \pm 0.7$  vs  $2.5 \pm 0.7$  days,  $p=0.001$ ). The levels of G6PD (Male  $2.1$  vs Female:  $4.04$  U/g Hb;  $p=0.010$ ), hemoglobin (Male:  $16.4 \pm 1.9$  vs Female:  $20.7 \pm 1.3$  g/dL;  $p<0.001$ ) and hematocrit (Male:  $49.3 \pm 4.7$  vs Female:  $61.9 \pm 3.7$ ;  $p<0.001$ ) were lower in the male infants with G6PD enzyme deficiency. There was a positive correlation between hemoglobin ( $r=0.62$ ,  $p=0.013$ ) and hematocrit ( $r=0.54$ ,  $p=0.012$ ) and serum G6PD levels in the infants with G6PD enzyme deficiency. Duration of phototherapy (Male:  $3.4 \pm 0.6$  vs Female:  $2.4 \pm 0.5$  days;  $p=0.002$ ) and jaundice recovery (Male:  $8.5 \pm 2.9$  vs Female:  $6.4 \pm 1.2$  days;  $p=0.002$ ) were longer in the male infants.

**Conclusion:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is a condition lead to severe jaundice and prolong the phototherapy duration in the neonatal period. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency should be kept in mind in the infants with severe jaundice regardless of gender.

**Key Words:** Glucose 6 phosphate dehydrogenase, Hemolytic anemia, Indirect hyperbilirubinemia, Newborn

## GİRİŞ

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği X'e bağlı geçiş gösteren ve en sık görülen eritrosit enzim defektidir. Bu enzim hücre içinde heksozmonofosfat yolağında çok önemli bir görev üstlenerek kırmızı küreyi oksidatif stresten korumaktadır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde glutasyon eksikliği nedeniyle eritrositler hücre sel bütünlüğünü sağlayamamaktadır (1,2). Fetüsün göreceli olarak hipokside olduğu intrauterin hayattan, parsiyel oksijen basıncının daha yüksek olduğu ekstrauterin hayata geçişiyle, yenidoğan olarak büyük oksidatif stresle karşılaşması sonucu hemolize neden olabilen bir hastalıktır (3,4). Ayrıca karaciğerde üridindifosfat glukronil transferaz (UGT) enzim geninde polimorfizm nedeniyle, anemi olmaksızın ciddi sarılıkla karşılamıza gelebilir (5).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz geninde mutasyon nedeniyle 150'den fazla protein varyantı ve bunlara bağlı değişen oranlarda enzim aktivitesinden söz edilmektedir (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) G6PD enzim eksikliğini, enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır. Sınıf 1'de enzim aktivitesi %10 un altında olup kronik hemolitik anemi eşlik ederken, sınıf 2'de ağır enzim eksikliği ve genelde ilaç, enfeksiyon ve kimyasallarla tetiklenebilen hemolitik anemi görülmektedir. Sınıf 3'de orta derecede (%10-60) enzim eksikliği olup aralıklı hemolitik anemi eşlik etmektedir. Sınıf 4 ve 5'te ise enzim eksikliğinden söz edilmemektedir (6). Dünya üzerinde toplumlar arasında sıklığı değişkenlik göstermektedir. Ülkemiz, ciddi hemoliz ve sarılığa neden olan G6PD varyant genlerinin endemik olduğu bir coğrafyada konumlanmıştır (7). Dünya Sağlık Örgütü G6PD enzim eksikliği prevalansının %3-5'i geçtiği veya eksikliğin daha çok erkek bebeklerde görüldüğü bölgelerde, tüm yenidoğan bebeklerin bu açıdan taramasını önermektedir (8).

Bu çalışma G6PD enzim eksikliğinin yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde indirekt hiperbilirubinemi olan bebekler arasında sıklığını gözden geçirmek ve yenidoğan sarılığı üzerine etkisini araştırmak üzere planlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği'ne yenidoğan sarılığı nedeniyle, P59.9 kodu ile yatırılmış 320 bebek retrospektif olarak araştırıldı. Ünite protokolü olarak hastaların G6PD enzim düzeyine; fizyolojik değerlerin üzerinde sarılığı olan, sarılığı açıklayacak başka sebep bulunamayan, ciddi hiperbilirubinemi ( $>20$  mg/dL) veya uzamış sarılığı olan yenidoğanlarda bakılmaktadır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyine bakılan, 32. gebelik haftası ve 1500 gramdan büyük doğan bebekler çalışmaya dahil edildi. G6PD enzim düzeyine bakılmayan, doğuştan metabolik hastalık, kolestaz veya verileri eksik olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 130 bebeğin klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik ve gestasyonel özellikleri, akut bilirubin ensefalopatisine ait nörolojik bulgular ile dehidratasyon varlığı incelendi. Yenidoğan sarılığına neden olan etiyolojik faktörler, sarılık başlangıcı ve bu nedenle hastaneye başvurma zamanları, sarılığın tepe yaptığı gün, tedavi şekli ve süresi, sarılığın düzelme günü ve hastanede yatış süresi gibi klinik özellikleri kayıt altına alındı. Her hastanın anne ve bebek kan grubu, direkt Coombs testi, tepe serum bilirubin değeri, G6PD enzim düzeyi, tam kan parametreleri, akut faz reaktanları, sepsis veya uzamış sarılık durumlarında alınmış olan kan ve idrar kültürleri, tiroid fonksiyon testi gibi laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Yenidoğan kliniğine başvuru anında %15'in üzerinde kilo kaybı olan bebekler dehidrate olarak değerlendirildi. Direkt Coombs testi pozitifliği Rh uyumsuzluğunda tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilirken, ABO uyumsuzluğunda Direkt Coombs testi pozitifliği şartı aranmadı. Fizik muayene bulguları sepsis uyumlu ve akut faz reaktanları yüksek olan bebekler klinik sepsis olarak kabul edildi. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı sonda ile alınan idrar kültürü sonucuna göre koyuldu.

Olguların yaşı gün olarak hesaplandı, doğum günü sıfırinci gün olarak kabul edildi. Sarılık başlama günü ailenin sarılığı ilk fark ettiği gün olarak belirlenirken, yenidoğan yoğun bakıma yattığı

gün kliniğe başvuru günü olarak belirlendi. Sarılığın en yüksek bilirubin değerine ulaştığı gün tepe bilirubin düzeyinin olduğu gün olarak tanımlandı. Serum bilirubin değerinin  $\leq 12$  mg/dL'nin altına indiği gün sarılık düzelme günü olarak belirlendi. Bilirubin değeri total ve direkt bilirubin olarak çalışıldı. Kliniğimizde fototerapi ve kan değişimi kararları Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) önerdiği bilirubin eşik değerlerine göre alındı (9,10).

İstatistiksel incelemelerde total bilirubin değeri kullanıldı. Bilirubin düzeyleri indirekt-direkt ayrımı için ilk örnekte diazo yöntemiyle, izleyen örneklerde mikro pipete alınan kapiller kanın spektrofotometrik olarak incelenmesiyle saptandı. G6PD enzim düzeyi hastanemizin laboratuvarında standart ve aynı koşullarda yapıldı. Çalışmada hastanemiz biyokimya laboratuvarının normal G6PD enzim değerleri referans alındı (8-16 U/g Hb). Çalışmada Sigma Diagnostics Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase kiti kullanıldı. Uygulanan yöntem Lohr ve Waller yöntemlerinin bir modifikasyonuydu (11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre; normalin %1 altındaki enzim değerlerinde ciddi G6PD eksikliği, %1-10 arasında orta derecede G6PD eksikliği, %10-60 arasında hafif G6PD eksikliği, %60 üzerindeki değerlerde ise normal G6PD aktivitesi olarak kabul edilmektedir. G6PD enzim düzeyi  $<4.5$  U/g Hb olan olgular G6PD eksikliği olarak kabul edildi (6,8). Bu kriterlere göre G6PD enzim eksikliği olan bireylerle olmayanlar karşılaştırıldı. G6PD enzim eksikliğinin yenidoğan sararma zamanı ve hastaneye başvurma zamanı, sarılığın tepe yaptığı gün, tepe bilirubin değeri ile sarılık düzelme günü, fototerapi ve hastanede yatış süresi üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Proje/karar no: 2020-108)

### İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler SPSS for Windows version 21.0 (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) şeklinde, kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler olarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında ilişki varlığı Pearson korelasyon (r) testi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık için  $p < 0.05$  olması kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma süresince yenidoğan sarılığı tanısı ile tedavi edilen 320 bebeğin verileri incelendi. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim testi istenmemiş 174, G6PD test kiti olmadığından sonuçlanmamış 13, kolestazi saptanan 2, doğuştan metabolik hastalığı olan 1 bebek dışlandıktan sonra çalışma olguları elde

**Tablo I: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.**

Özellik	Sonuç
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	71 (54.6)
Kız	59 (45.4)
Doğum haftası, (hafta)	37.6 $\pm$ 1.6 (34-41)
Doğum kilosu, g (en düşük-en yüksek)	3070 $\pm$ 461 (1980-3980)
Başvuru zamanı, (gün)	5.0 $\pm$ 2.6 (1-17)
Tepe sarılık zamanı, (gün)	5.1 $\pm$ 2.6 (1-17)
Ciddi sarılık, n (%)	10/130 (%7.7)
Akut bilirubin ensefalopatisi, n (%)	4/130 (%3)
Kan değişimi, n (%)	5/130 (%3.8)
Tepe bilirubin düzeyi, (mg/dL)	19.4 $\pm$ 3.7 (10-31.1)
G6PD düzeyi, (U/g Hb)	13.7 $\pm$ 7.8 (0.2-34)
Hemoglobin, (g/dL)	17.7 $\pm$ 2.4 (11.9-29)
Hematokrit, (%)	51.7 $\pm$ 6.7 (35-68)

**Tablo II: Bebeklerin sarılık nedenleri.**

Sarılık nedeni	n (%)
Prematürite	62 (47.7)
G6PD eksikliği	22 (16.9)
Dehidratasyon	21 (16.2)
ABO uyumsuzluğu	20 (15.4)
Sepsis	12 (9.2)
Polisitemi	7 (5.4)
Rh uyumsuzluğu	5 (3.8)
Hipotiroidi	5 (3.8)
Kan ekstrevasyonu	3 (2.3)
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (0.8)
Nedeni bilinmeyen	17 (13.1)

edildi. Çalışma grubunu oluşturan 130 bebeğin %54.6'sı erkek, %45.4'ü kız bebektir. Hastaneye başvuru anında ortalama yaş 5.0 ( $\pm$ 2.6) gündü. Sarılığın tepe yaptığı günde ortalama yaş 5.1 ( $\pm$ 2.6) gündü. Sarılığın tepe yaptığı en düşük ve en yüksek bilirubin düzeyi 10-31.1 mg/dL arasında değişti. Onbir olguda (%7.7) tepe bilirubin değeri 25 mg/dL'nin üzerinde olup ciddi indirekt hiperbilirubinemi saptandı. Olguların G6PD enzim düzeylerinin 0.2-34 U/gHb arasında olduğu görüldü. Başvuru anında ciddi hiperbilirubinemi ve nörolojik muayenesi akut bilirubin ensefalopatisi ile uyumlu olan bebeklerin 2 tanesi G6PD enzim eksikliği olan erkek bebektir. Tablo I'de çalışmaya alınan bebeklerin genel özellikleri, sarılıkla ilgili verileri ve laboratuvar incelemeleri yer almaktadır.

Sarılık nedeni ile izlenen 130 bebeğin tanılarına göre dağılımları; prematürite (%47.7), G6PD enzim eksikliği (%16.9), dehidratasyon (%16.2), ABO kan grubu uyumsuzluğu (%15.4), enfeksiyon (%9.2), polisitemi (%5.4), Rh kan grubu uyumsuzluğu



**Tablo III: Sarılığı ve G6PD enzim eksikliği olan bebeklerin klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.**

Bulgular	Düşük G6PD (n=22)	Normal G6PD (n=108)	p
Erkek cinsiyet, n (%)	15 (68.2)	56 (51.9)	0.161
Sarılık başlama zamanı, (gün)	3.4±1.5	4.1±2.03	0.143
Başvuru zamanı, (gün)	4.6±2.4	5.1±2.7	0.468
Tepe sarılık zamanı, (gün)	4.8±2.3	5.1±2.7	0.627
Sarılık düzelme zamanı, (gün)	7.8±2.6	7.4±2.7	0.454
Fototerapi süresi, (gün)	3.1±0.7	2.5±0.7	0.001
Hastanede yatış süresi, (gün)	5.0±2.0	4.5±2.5	0.443
Hemoglobin, g/dL	17.7±2.7	17.7±2.4	0.936
Hematokrit, (%)	53.3±7.4	51.1±7.2	0.947
Tepe bilirubin düzeyi, mg/dL	21.6±4.1	19.0±3.5	0.003
G6PD düzeyi, U/gHb	2.7±1.7	15.9±6.6	<0.001
Ciddi sarılık, n (%)	4 (18.2)	7 (6.5)	0.072
Kan değişimi, n (%)	2 (%9.1)	3 (%2.8)	0.166
Akut bilirubin ensefalopatisi, n (%)	2 (%9.1)	2 (%1.9)	0.070
Sarılık başlama zamanı, (gün) <sup>o</sup>	3.5±1.7	4.4±1.9	0.041

<sup>o</sup>ABO ve Rh uyumsuzluğu olan bebekler çıkarıldıktan sonra

**Tablo IV: G6PD enzim eksikliği olan kız ve erkek olguların karşılaştırılması.**

Özellik (Ortalama±Standart Deviasyon)	Erkek (n=15)	Kız (n=7)	p
Sarılık başlama zamanı, (gün)	3.6±1.8	3.1±1.0	0.512
Başvuru zamanı, (gün)	5.0±2.6	3.7±1.7	0.226
Tepe sarılık zamanı, (gün)	5.2±2.7	4.0±1.2	0.214
Sarılık düzelme süresi, (gün)	8.5±2.9	6.4±1.2	0.032
Hastanede yatış süresi, (gün)	4.8±1.3	5.2±3.0	0.631
Fototerapi süresi, (gün)	3.4±0.6	2.4±0.5	0.002
Hemoglobin, (g/dL)	16.4±1.3	20.7±1.9	<0.001
Hematokrit, (%)	49.3±4.7	61.9±3.7	<0.001
Tepe bilirubin düzeyi (mg/dL)	22.5±4.3	19.7±3.1	0.125
G6PD enzim düzeyi, (U/gHb)	2.1±1.8	4.0±0.4	0.010

(%3.8), hipotiroidi (%3.8), kan ekstrevasyonu (sefal hematom) (%2.3), idrar yolu enfeksiyonu (%0.8), sarılık nedeni saptanamayanlar (%13.1) olarak belirlendi (Tablo II).

Çalışma grubunu oluşturan 130 olgudan 22' sinde (%16.9) G6PD enzim düzeyi düşük olarak saptandı. Bu bebeklerde ortalama G6PD enzim düzeyi 2.7±1.7 U/g Hb olarak ölçüldü. Bu olgular 15 erkek ve 7 kız bebekten oluşmaktaydı. G6PD enzim eksikliği olan olgularla eksiklik olmayan olguların arasında erkek bebek oranı benzerdi. G6PD enzim eksikliği olan olgularda erkek bebek oranı %68.2, eksiklik olmayan olgularda bu oran %51.9'dü (p=0.161). G6PD eksikliği olan olgularla diğer olguların karşılaştırılması Tablo III'de verilmiştir. G6PD eksikliği bulunanlarla bulunmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada, enzim eksikliği bulunan grupta tepe bilirubin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. G6PD eksikliği olan olgularda ortalama tepe

bilirubin düzeyi 21.6±4.1 mg/dL, enzim eksikliği olmayanlarda 19.04±3.5 mg/dL'di (p=0.003). Serum tepe bilirubin değeri ile G6PD düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde bir bağlantı saptandı (r=0.22, p=0.012). Ayrıca G6PD enzim eksikliği olan olgulara verilen fototerapi süresi, enzim eksikliği olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu süre G6PD eksikliği olanlarda 3.1±0.7 gün, enzim eksikliği olmayanlarda 2.5±0.7 gündü (p=0.001). Çalışma grubundaki olgulardan ABO ve RH uyumsuzluğu nedeniyle izlenen olgular çıkartıldığında, G6PD enzim eksikliği olan ve olmayan olgular arasında sarılık başlangıcının, enzim eksikliği olanlarda anlamlı olarak daha erken zamanda olduğu görüldü. G6PD enzim eksikliği olanlarda sarılık başlama günü 3.5±1.7 gün, enzim eksikliği olmayanlarda 4.4±1.9 gündü (p=0.041). G6PD enzim eksikliği olan olgular arasında akut bilirubin ensefalopatisi oranı %9.1 olarak bulunurken, enzim eksikliği olmayanlarda %1.9

**Tablo V: Kan değişimi uygulanan olguların özellikleri.**

No	Cins	Yaş (gün)	Tepe TSB° (mg/dl)	Sarılık etiyojisi	Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları
1	Kız	17	31.1	Prematürite, Sepsis	+
2	Erkek	6	31	G6PD enzim eksikliği	+
3	Kız	5	30	Prematürite, Dehidratasyon	+
4	Erkek	2	30	G6PD enzim eksikliği, sefal hematoma	+
5	Kız	2	21.7	Rh uyumsuzluğu	-

°TSB: Total serum bilirubin

olarak bulundu. Ancak, akut bilirubin ensefalopatisi dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $\chi^2$ : 3.2,  $p=0.073$ ). Olgular arasında, yenidoğan kliniğine başvuru günü, sarılık tepe günü, sarılık düzelme günü, hastanede yatış süresi, hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark oluşmadı.

G6PD enzim düzeyi normalin altında olan olgular çeşitli parametreler yönünden karşılaştırıldı (Tablo IV). G6PD enzim eksikliği olan erkek bebekler kız bebeklerle karşılaştırıldığında, erkek hastaların G6PD enzim düzeyleri kız hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Erkek olgularda G6PD enzim düzeyi  $2.1\pm 1.7$  U/g Hb, kızlarda  $4.04\pm 0.41$  U/g Hb olarak ölçüldü ( $p=0.010$ ). G6PD eksikliği olan erkek olguların hemoglobin ve hematokrit değerleri de kızlarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. Erkek olgularda ortalama hemoglobin düzeyi  $16.4\pm 1.9$  g/dL ve hematokrit  $\%49.3\pm 4.7$ , kızlarda ortalama hemoglobin  $20.7\pm 1.3$  g/dL ve ortalama hematokrit  $\%61.9\pm 3.7$  olarak saptandı ( $p<0.001$ ). G6PD enzim eksikliği olan olguların hemoglobin ( $r=0.62$ ,  $p=0.013$ ) ve hematokrit ( $r=0.54$ ,  $p=0.012$ ) düzeyleri ile serum G6PD düzeyi arasında orta derecede pozitif yönde bir bağıntı görüldü. G6PD enzim eksikliği olan erkek olgularda fototerapi süresi  $3.4\pm 0.6$  gün, kız bebeklerde  $2.4\pm 0.5$  gün saptandı ( $p=0.002$ ). Yine G6PD enzim eksikliği olan erkek olgularda sarılık düzelme zamanı postnatal  $8.5\pm 2.9$  gün iken, kız olgularda bu süre postnatal  $6.4\pm 1.2$  gündü ( $p=0.032$ ). G6PD enzim eksikliği olan erkek ve kız olgular arasında sarılık başlangıç günü, hastaneye başvuru günü, tepe sarılık günü, serum tepe bilirubin düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Çalışmaya alınan olguların tamamı fototerapi aldı. Toplamda 5 (% 3) hastaya kan değişimi uygulanırken, G6PD enzim eksikliği olup kan değişimi uygulanan olguların oranı % 9.1, enzim eksikliği olmayanlarda ise bu oran %2.8 olarak bulundu. Gruplar arasında kan değişimi gereksinimi açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ( $\chi^2$ :1.9,  $p=0.161$ ) Kan değişimi uygulanan bebeklerden ikisi G6PD enzim eksikliği olan olgulardı. İlk bebek G6PD enzim düzeyi 0.2 U/gHb olan, aynı zamanda sefal hematoma olan bir erkek bebek, ikincisi ise G6PD enzim düzeyi 0.3 U/gHb olan erkek bebektir. Kan değişimi uygulanan diğer olgulardan iki tanesi prematüre ve bir tanesi de Rh uyumsuzluğu olan olgulardı. G6PD enzim eksikliği olan olgularla olmayan olgular arasında kan değişimi gereksinimi ve akut bilirubin

ensefalopatisi açısından anlamlı fark gözlenmedi. Tablo V'te kan değişimi yapılan olguların tanıları ve klinik özellikleri verilmiştir.

## TARTIŞMA

Yaşadığımız coğrafyada G6PD mediterranean varyant geni gibi mutasyonların endemik olması nedeniyle, hem daha düşük G6PD enzim düzeyleri hem de kan değişimi gerektirecek kadar yüksek bilirubin düzeyleri ile karşılaşmaktadır (12). Atay ve ark. (13) ülkemizin Marmara Bölgesinden yaptığı bir çalışmada, ağır hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda G6PD enzim eksikliği sıklığı %3.8 oranında bildirilirken, Bozkurt ve ark. (14) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yakın zamanda yaptığı bir başka çalışmada ise bu sıklığın %13 ve kan değişim yapılan olgular arasındaki sıklığın %20.9 olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda yenidoğan sarılığı olan bebekler arasında G6PD enzim eksikliği sıklığı %16.9 olarak ikinci sırada bulunmuştur. ABO ve Rh uyumsuzluğuna bağlı sarılıklar ise daha az oranda tespit edilmiştir.

Literatürde G6PD enzim eksikliğine bağlı yenidoğan sarılığının daha erken başlayıp daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (15). Ülkemizden Kılıçdağ ve ark. (16) çalışmasında da G6PD enzim düzeyi düşük olan bebeklerin daha uzun süre fototerapiye ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada G6PD enzim eksikliği olan bebeklerde yenidoğan sarılığının daha erken başladığı ve daha uzun sürdüğü saptandı. G6PD eksikliği olan bebeklerde bilirubin düzeylerinin eksiklik olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve bu duruma bağlı olarak bu bebeklerin daha uzun süre fototerapiye ihtiyaç duydukları gözlemlendi.

G6PD enzim eksikliği erkeklerde klinik olarak G6PD genindeki mutasyona göre ifade bulurken, kızlarda hem mevcut varyant gene hem de rastgele inaktivasyona uğrayan X kromozomun durumuna bağlı olarak kendini göstermektedir. Bu nedenle hemolizin şiddeti, indirekt hiperbilirubinemi ve eşlik eden anemi bireyler arasında heterojen seyretmektedir (17). Ülkemizden yapılan bir prevelans çalışmasında yenidoğan sarılığı olan bebekler arasında G6PD enzim eksikliğinin %78 oranında erkek bebeklerde görüldüğü bildirilmiştir (18). Çalışmamızda ise G6PD enzim eksikliği olan erkek olgular, kızlara oranla yaklaşık iki kat daha fazla saptandı. Ayrıca çalışmamızda, G6PD eksikliği olan grupta enzim düzeyinin erkek bebeklerde kız bebeklere

göre daha düşük olduğu, daha uzun süre fototerapiye ihtiyaç duydukları ve bu nedenle daha uzun süre hastanede yattıkları saptandı. Benzer durum dünyadan ve ülkemizden yapılan başka çalışmalarda da bildirilmiştir (19).

G6PD enzim eksikliği olan bireylerde bazı G6PD varyant genlerinin oksidatif stress sonrası akut hemolize ve sarılığa neden olduğu, bazı varyantların da hemolitik anemiye neden olduğu bilinmektedir (20). Çalışmamızda G6PD eksikliği ile izlenen bebeklerde anemisi olan olguya rastlanmadı. G6PD düzeyi normal olan grupla düşük olan grup, anemi parametreleri açısından karşılaştırıldığında farklılık görülmedi. Ancak, G6PD enzim eksikliği nedeniyle izlenen erkek bebeklerin ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kızlara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Üstelik G6PD enzim düzeyi ile hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Enzim eksikliği saptanan bireylere gen mutasyon analizi yapılmasının, daha aydınlatıcı sonuçlar verebileceği düşünüldü. Her ne kadar bu olguların mutasyon analizi yapılmamış olsa da, Akdeniz ve Ortadoğuda en sık görülen G6PD varyant mediterranean endemizmi bu bulguyu açıklayabilir (21). Bu konuda ülkemizden yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda en yüksek bilirubin düzeyine sahip olgular G6PD enzim eksikliği bulunan gruptaydı. En yüksek bilirubin değeri sahip iki olgudan ilki bir prematüre bebek iken, ikincisi enzim düzeyi 0.2 U/gHb olan ve G6PD eksikliği saptanan bir erkek bebektir. Weng ve ark. (22) çalışmasında G6PD enzim eksikliği saptanan bebekler arasında kern ikterus sıklığını %6.6 olarak rapor edilmiştir. Kaplan ve ark. (23) ise G6PD eksikliği olan bebeklerde kern ikterus sıklığının 4 kat arttığını bildirmiştir. Çalışmamızda akut bilirubin ensefalopatisi gelişimi açısından G6PD enzim eksikliği olan bebeklerde, olmayanlara göre anlamlı bir risk artışı saptanmadı. Ancak, kernikterus gelişimi açısından bu bebeklerin uzun dönem izlemlerinin yapılması zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Akut bilirubin ensefalopatisi olan ve kan değişimi yapılan olguların sayısı az olduğundan bunlarla ilgili ileri analiz yapılamamıştır.

G6PD eksikliğinin sık görüldüğü Asya, Afrika, Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde tüm yenidoğan bebekler G6PD eksikliği için taranmaktadır (24). Tarama programı uygulanan ülkelerde eksiklik saptanan bireylerin yakından izlenmesiyle kernikterus sıklığının azaldığı bildirilmektedir (25).

Yenidoğan yoğun bakım ünitemize ciddi sarılıkla gelen ve sarılığı açıklayacak sebebi olmayan bebeklerde G6PD enzim düzeyi istenmektedir. Çalışmamızda enzim düzeyi istendiği halde, 13 hastada teknik nedenlerle test sonuçlandırılmamış ve bu hastaların durumu açıklığa kavuşturulamamıştır. Ayrıca, G6PD enzim eksikliği saptanan hastaların mutasyon analizleri çalışılmamıştır. Bunlar çalışmamızın en önemli kısıtlılık noktalarını oluşturan durumlardır. Enzim düzeyi sonuçlandırılmayan hastalar da çalışmaya dahil edilebilse ve enzim eksikliği saptanan bireylerde gen analizi yapılabilsen, daha aydınlatıcı sonuçlara ulaşılabilirdi.

## SONUÇLAR

Her ne kadar G6PD enzim aktivitesi ve varyantı bireylerin yaşayacağı morbiditeler için daha belirleyici olsa da, düşük G6PD enzim aktivitesiyle yenidoğanlarda yüksek bilirubin düzeyleri, artmış fototerapi süresi, erkek bebeklerde düşük hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ilişkilidir. Ciddi sarılıkla gelen bir bebekte cinsiyet ayrımı gözlemlenmesiz G6PD enzim eksikliği akılda bulundurulmalıdır. Buna bağlı olarak yenidoğan sarılığında G6PD enziminin biyokimyasal olarak ölçülmesi, o toplumda enzim eksikliğinin nasıl hareket ettiği hakkında da fikir vermektedir. Sonuç olarak G6PD enzim eksikliği açısından yenidoğan bebeklerin erken tanınması için, ülkemizde yenidoğan tarama programıyla G6PD enzim aktivitesinin ölçülmesi faydalı olacaktır. Bu tarama sonuçlarına göre enzim eksikliği saptanan olguların, hiperbilirubinemi ile kernikterus açısından yakın izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Luzzatto L, Battistuzzi G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Adv Hum Genet* 1985;14:217-329.
2. Vulliamy T, Mason P, Luzzatto L. The molecular basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Trends Genet* 1992;8:138-43.
3. Shoji H, Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:324-8.
4. Frosali S, Di Simplicio P, Perrone S, Giuseppe DD, Longini M, Tanganelli D, et al. Glutathione recycling and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of term and preterm newborns at birth. *Biol Neonate* 2004;85:188-94.
5. Kaplan M, Renbaum P, Vreman HJ, Wong RJ, Lahad EL, Hammerman C, et al. (TA)n UGT 1A1 promoter polymorphism: a crucial factor in the pathophysiology of jaundice in G-6-PD deficient neonates. *Pediatr Res* 2007;61:727-31.
6. Cunningham AD, Hwang S, Mochly-Rosen D. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency and the need for a novel treatment to prevent kernicterus. *Clin Perinatol* 2016;43:341-54.
7. Oppenheim A, Jury CL, Rund D, Vulliamy TJ, Luzzatto L. G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. *Hum Gen* 1993;91:293-4.
8. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ* 1989;67:601-11.
9. Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1994;94:558-65.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
11. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42:267-78.

12. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:373-93.
13. Atay E, Bozaykut Abdulkadir, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Ped.* 2006;52:56-8.
14. Bozkurt Ö, Yücesoy E, Oğuz B, Akinel O, Palali MF, Ataş N. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the southeast region of Turkey. *Turk J Med Sci* 2020;50:103-9.
15. Kaplan M, Algur N, Hammerman C. Onset of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics* 2001;108:956-9.
16. Kilicdag H, Gokmen Z, Ozkiraz S, Gulcan H, Tarcan A. Is it accurate to separate glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in neonatal hyperbilirubinemia as deficient and normal? *Pediatr Neonatol* 2014;55:202-7.
17. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:148-56.
18. Albayrak C, Albayrak D. Red cell glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in the northern region of Turkey: is G6PD deficiency exclusively a male disease? *Ped Hematol Oncol* 2015;32:85-91.
19. Algur N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. *J Pediatr* 2012;161:197-200.
20. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood reviews* 2007;21:267-83.
21. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64-74.
22. Weng Y-H, Chiu Y-W. Clinical characteristics of G6PD deficiency in infants with marked hyperbilirubinemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:11-4.
23. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002;7:121-8.
24. Kosaryan M, Mahdavi MR, Jalali H, Roshan P. Why does the Iranian national program of screening newborns for G6PD enzyme deficiency miss a large number of affected infants? *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31:95-100.
25. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *J Perinatol* 2013;33:499-504.

# Ebeveynlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutumlarının İncelenmesi

## Investigation of Rational Drug Usage Attitudes of Parents

Çiğdem KULOĞLU<sup>1</sup>, Emine EKİCİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Beykent Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Radyoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Bu araştırma 0-12 yaş aralığında çocuğu olan ebeveynlerin akılcı ilaç kullanımı tutumlarını belirlemek ve ebeveynlerin akılcı ilaç kullanım tutumlarını etkileyen tanıtıcı özelliklerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma kesitsel-tanımlayıcı tipte olup, araştırma örneklemini İstanbul' da bir devlet ilkokulunda eğitim görmekte olan çocukların ebeveynleri (n=719) oluşturdu. Araştırmanın verileri Tanıtıcı Özellikler Formu ve Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Ebeveyn Tutum Ölçeği (AİKİYETÖ) kullanılarak toplandı.

**Bulgular:** Ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalaması 174.96±17.77, doğru ve bilinçli ilaç kullanım puan ortalaması 132.36±14.35, etkili ve güvenli ilaç kullanım puan ortalaması 42.59±8.20 olarak bulundu. Ebeveynlerin uzun süre yaşadığı yer, aile tipleri, gelir durumları, eğitim durumları, çocuk sayıları, çocuklarının yaşları, çocuk cinsiyetleri, hastalık durumlarında başvurdukları yer ve reçetesiz ilaç kullanma durumları ile AİKİYETÖ puan ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu bulundu (p<0.05). Ebeveynlerin en uzun süre yaşanan yer, aile tipleri, gelir durumları, eğitim durumları, çocuk sayıları, çocuklarının yaşları, çocuk cinsiyetleri, hastalık durumlarında başvurdukları yer durumlarına göre doğru ve bilinçli ilaç kullanımı alt ölçeği puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p<0.05). Ebeveynlerin çocuk sayıları, hastalık durumlarında başvurdukları yer ve reçetesiz ilaç kullanma durumlarının etkili ve güvenli ilaç kullanımı alt ölçeği puan ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu bulundu (p<0.05).

**Sonuç:** Ebeveynlerin akılcı ilaç kullanımı tutum puanlarının yüksek olduğu söylenebilir. Ancak çocuk sayısı fazla olan, yenidoğan çocuğu olan, kız çocuğa sahip olan, reçetesiz ilaç kullanan, geliri az olan, geniş ailede yaşayan, en uzun yaşadığı yer ilçe ve köy olan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları düşük olduğundan, akılcı ilaç kullanımı konusunda planlanacak eğitim programlarında bu durumun dikkate alınması önerilir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Ebeveyn, İlaç, Tutum

### ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted to determine the rational drug use attitudes of parents with children aged 0-12 and to investigate a reader study that reveals the rational drug use attitudes of parents.

**Material and Methods:** This study is cross-sectional-descriptive type, and the research sample was formed by the parents (n = 719) of children attending a public primary school in Istanbul. The data of the study were collected using the Descriptive Characteristics Form and the Parental Attitude Scale towards Rational Drug Use (AİKİYETÖ).

**Results:** Parents' mean score of AİKİYETÖ was 174.96±17.77, correct and conscious drug use mean score was 132.36±14.35, effective and safe drug use mean score was 42.59±8.20. It was found that there was a significant difference



KULOĞLU Ç : 0000-0001-2345-6789  
EKİCİ E : 0000-0001-7933-4107

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

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Çalışma için Üsküdar Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019-247 nolu, 26.04.2019 tarihli onay alınmıştır.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** KULOĞLU Ç: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini 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. EKİCİ E: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini 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.

**Atf yazım şekli / How to cite :** Kuloğlu Ç ve Ekici E. Ebeveynlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutumlarının İncelenmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:107-116.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Çiğdem KULOĞLU  
Beykent Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu,  
Radyoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye  
E-posta: cigdemkuloglu@beykent.edu.tr

Geliş tarihi/ Received : 13.01.2021

Kabul tarihi / Accepted : 22.03.2021

Elektronik yayın tarihi : 28.06.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.860536

between the place where parents lived for a long time, family types, income levels, educational status, number of children, ages of their children, gender of children, the place of application in case of illness, and the use of non-prescription drugs and AIKYETÖ score averages ( $p < 0.05$ ). It was found that there was a statistically significant difference between the mean scores of the correct and conscious drug use subscale according to the place where the parents lived for the longest time, family types, income levels, education levels, number of children, ages of their children, gender of children, and the place they applied in case of illness ( $p < 0.05$ ). It was found that there was a significant difference between the mean scores of the effective and safe drug use subscale of the parents' number of children, the place they applied in case of illness and the use of non-prescription drugs ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It can be said that the parents' rational drug use attitude scores are high. However, since the AIKYETÖ score average of parents with a large number of children, a newborn child, a daughter, a non-prescription drug use, a low income, an extended family, and the longest place of residence in districts and villages is low, education programs to be planned on rational drug use consideration of the situation is recommended.

**Key Words:** Child, Parent, Drug, Attitude

## GİRİŞ

İlaçla tedavi, günümüzde modern tıp uygulamaları arasında öncelikli tedavi yöntemlerindedir. İlaçların gereksiz, fazla, yanlış kullanılması, kıt kaynakların israfına ve yaygın sağlık tehlikelerine yol açan ve tüm dünyayı etkileyen bir halk sağlığı problemidir (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), akılcı ilaç kullanımını (AİK) "hastaların ilaçları klinik gereksinimlerine uygun biçimde, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almaları için uyulması gereken kurallar bütünü" olarak tanımlamıştır (3). Bu doğrultuda AİK ilkeleri; belirlenen doğru ilacın, doğru uygulama yoluyla, doğru miktarda, yeterli bilgilendirme yapılarak, doğru zamanda ve maliyet uygunluğu da dikkate alınarak kullanılmasıdır. Bu ilkelerin gerektirdiği kurallara uyulmaması, ilaçların kullanımını dolaylı veya doğrudan ilgilendiren yanlışlıklar Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı (AOİK) olarak tanımlanmaktadır (4-6).

AİK tüm toplumu ilgilendiren bir konudur. Özellikle riskli gruplar olarak nitelendirilen yaşlı ve çocuklarda AOİK kronik hastalıklarda ve çocukluk hastalıklarında mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır (1). Çocuklarda ilaç uygulamaları erişkinlerden farklıdır ve birçok sorumluluğu da beraberinde getirir. Çocuğun büyüme dönemine göre boy, kilo ve vücut kütle oranı farklılıkları, enzim ve hormon aktivitesinin yaşla giderek fonksiyon kazanması nedeniyle uygulanacak ilaç dozları yetişkinlerdeki gibi standart değildir. Çocuk ve yetişkin hastalar arasında ilaçların biyoyararlanımı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, etkinlikleri ve yan etkileri arasında gözle görülür farklılıklar vardır (7-9). Çocuklarda AOİK' yı önlemek için ailelerin ve sağlık personelinin sorumlulukları vardır (9,10). AİK'da aileye düşen görev ilaçların akılcı kullanılmasıdır (11,12).

Çocuklarda AOİK' nın önlenmesinde ebeveynlerin AİK ile ilgili yanlış bilgi, davranış ve inançlarının belirlenmesi önemlidir. Ülkemizde ebeveynlerin çocuklarına ilaç verirken yaptıkları hatalı uygulamalar; ilacın; fazla veya yetersiz dozda verilmesi, doz aralıklarının ayarlanamaması, uygun olmayan koşullarda saklanması, zamanından önce bırakılması, ishal olan çocukların antibiyotik ile tedavisi, fonksiyonel konstipasyon durumlarında laksatif alışkanlığı, yeni çıkmış ilaçların bilinçsiz şekilde kullanımı,

analjeziklerin yanlış kullanılması, etkileşime açık ilaçları kombine bir şekilde kullanmak, vitaminlerin gereksiz ve yanlış kullanılması, grip, nezle gibi hastalıklarda antibiyotik kullanılması gibi durumlardır (8,13-18). Yurt dışında ebeveynlerin çocuklarına ilaç verirken en sık yaptıkları hatalı uygulamalar; reçetesiz ilaç kullanımı, ebeveyn ve sağlık çalışanları arasında iletişim eksikliği olması, gereksiz antibiyotik kullanımı, ilaçların yanlış kullanımı, ilaç yazdırma talebi ve tedaviye uyum sağlamama gibi durumlardır (12,19-22).

Ebeveynlerle AİK konusunda yapılmış çalışmalar incelendiğinde; ebeveynlerin antibiyotik kullanımı konusunda bilgiye ihtiyaç duydukları görülmüştür (23). Yeniçeri ve Çelebi' nin ebeveynlerle yaptıkları çalışmada kendi kendine ilaç kullanımı sırasıyla %34 ve %97 olarak bulunmuştur (23,24). Chan ve ark. (12) çalışmasında ebeveynlerin %24'ünün daha önce benzer bulguları olan bir çocuğa verilen antibiyotiği çocuklarına verdikleri saptanmıştır. Literatür incelendiğinde; kullanılan tüm ilaçlara yönelik ebeveynlerin AİK tutumunu ölçen ve okulda yapılan çalışmaya rastlanmamıştır (16,23,25-28). Ayrıca bu çalışmada ebeveynlerin AİK tutumları geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracıyla değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın çocuklarda AOİK davranışlarının azaltılması ve ebeveynlerde AİK'nın geliştirilmesi konusunda farkındalık oluşturacağı düşünülmektedir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tanımlayıcı tipte yapılan çalışma, İstanbul'da bir devlet ilkokulunda eğitim gören 0-12 yaş aralığında çocuğu bulunan ve çalışmaya gönüllü olan 719 ebeveyn ile 2020 yılında gerçekleştirilmiştir. Evrenin %69.2'sine ulaşılmıştır. Veriler literatürden yararlanarak hazırlanan Tanıtıcı Özellikler Formu ve Çelebi tarafından geliştirilen AIKYETÖ aracılığıyla toplanmıştır (23).

Tanıttıcı Özellikler Formu; ebeveyn tanıtıcı bilgileri bölümünde 12 soru ve çocuk tanıtıcı bilgileri bölümünde 8 soru olmak üzere; iki bölüm ve 20 sorudan oluşmaktadır.

**AIKYETÖ:** Beşli likert tipte olan ölçek 40 maddeden ve Doğru ve Bilinçli Kullanım (29 madde), Etkili ve Güvenli Kullanım (11 madde) alt boyutlarından oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek

puanlar “Doğru ve Bilinçli Kullanım” alt boyutu için 29-145 arasında, “Etkili ve Güvenli Kullanım” alt boyutu için 11-55 arasında, ölçek toplamı için 40-200 arasındadır. Ölçekten alınan puan yükseldikçe ebeveynlerin AİK tutumları olumlu olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı ölçek toplamı için 0.887, doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu için 0.894, etkili ve güvenli kullanım alt boyutu için 0.771 bulunmuştur. Bu çalışmada ölçeğin tamamının iç tutarlılık katsayısı 0.91, “Doğru ve Bilinçli Kullanım” alt boyutu için 0.94, “Etkili ve Güvenli Kullanım” alt boyutu için 0.83 bulunmuştur. Çalışma için Üsküdar Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 2019-247 nolu, 26.04.2019 tarihli onay alınmıştır.

Araştırma verileri araştırmacı tarafından toplanmıştır. Okulun öğretmenlerine bilgi verilerek, her bir sınıfın öğrenci sayısı kadar veri toplama formu ve yazılı onam formu öğretmenler aracılığıyla ebeveynlere ulaştırılmış ve doldurulan anketler sınıf öğretmenlerinden teslim alınmıştır. Veriler SPSS 22.0 istatistik programında değerlendirilmiş, analizlerde tanımlayıcı istatistiksel testler, Student’s t test, Mann Whitney U, One Way Anova testi kullanılmıştır. Elde edilen bulguların anlamlılık seviyesi, güven aralığı ( $p < 0.05$ ) kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Araştırmaya 595 (%82.8) anne katılmıştır. Araştırmaya katılan ebeveynlerin %55.2 ( $n=397$ )’si 30-39 yaş aralığındadır. En uzun süre şehirde yaşayan  $n=59$  (%82.9) ebeveyn vardır. Araştırmaya katılan ebeveynlerin ( $n=543$ ) %75.5’ünün çekirdek aileye sahip oldukları bulunmuştur. Ebeveynlerin 374 (%52)’ünün ortaöğretim mezunu olduğu tespit edilmiştir. 469 (%65.3) ebeveynin çalışmadığı tespit edilmiştir. Ebeveynlerin %86.2’sinin ( $n=620$ ) sürekli kullandığı bir ilacı olmadığı ve %86.8’inin ( $n=624$ ) kronik bir hastalığı olmadığı, belirlenmiştir. Ebeveynlerin  $n=702$  (%97.6)’si daha önce akılcı ilaç kullanımı eğitimi olmadığını belirtmiştir (Tablo I).

Ebeveynlerin %44.4’ü ( $n=319$ ) tek çocuğa sahip olup %52.4’ünün çocuklarının 7-12 yaş aralığında olduğu, 317 (%44.1) ebeveynin hem kız hem erkek çocuğu olduğu tespit edilmiştir. Ebeveynlerin 598 (% 83.2)’inin reçetesiz ilaç kullanmadığı ve 619 (%86.1)’unun çocuğunun kronik bir rahatsızlığı olmadığı, belirlenmiştir (Tablo II).

Ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanımı alt boyutundan aldıkları puan ( $132.36 \pm 14.35$ ), etkili ve güvenli kullanım alt boyutundan aldıkları puan ( $42.59 \pm 8.20$ ) ve ölçek toplamından aldıkları puan ( $174.96 \pm 17.77$ )’dir (Tablo III).

### **Ebeveynlerin tanımlayıcı özelliklerine göre Doğru ve Bilinçli Kullanım alt boyutu puan ortalamalarının dağılımı:**

Ebeveynlerin en uzun süre yaşadıkları yer, aile tipi, gelir dağılımları, eğitim seviyeleri, sahip oldukları çocuk sayısı,

**Tablo I: Ebeveynlerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı.**

	n (%)
Yakınlık	
Anne	595 (82.8)
Baba	111 (15.4)
Diğer	13 (1.8)
Yaş	
20-29	38 (5.3)
30-39	397 (55.2)
40-49	276 (38.4)
50-59	8 (1.1)
En uzun süre yaşanan yer	
Şehir	596 (82.9)
İlçe	67 (9.3)
Köy	56 (7.8)
Aile Tipi	
Çekirdek	543 (75.5)
Geniş	176 (24.5)
Gelir Düzeyi	
Geliri Giderden Denk	500 (69.5)
Geliri Gidere Az	148 (20.6)
Geliri Giderden Fazla	71 (9.9)
Medeni Durum	
Evli	679 (94.4)
Bekâr	40 (5.6)
Eğitim Durumu	
Okur-Yazar Değil	12 (1.7)
İlköğretim	155 (21.6)
Ortaöğretim	374 (52.0)
Üniversite	165 (22.9)
Yüksek Lisans/Doktora	13 (1.8)
Çalışma durumu	
Çalışıyor	250 (34.7)
Çalışmıyor	469 (65.3)
Sürekli ilaç kullanımı	
Var	99 (13.8)
Yok	620 (86.2)
Kronik Hastalık Durumu	
Yok	624 (86.8)
Var	95 (13.2)
Akılcı İlaç Kullanım Eğitimi	
Yok	702 (97.6)
Örgün Eğitim İçinde	6 (0.9)
Halk eğitim merkezi v.b	11 (1.5)
Toplam	719 (100)

çocukların yaşları, cinsiyetleri, tedavi için başvuru merkezlerine göre doğru ve bilinçli ilaç kullanımı alt boyutu puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p < 0.05$ ).

Şehirde yaşayan ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanım alt boyutu puan ortalamaları ilçede yaşayan ebeveynlerden anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0.05$ ). Çekirdek aileye sahip olan ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanım alt boyutu puan ortalamaları geniş aileye sahip ebeveynlerinkinden anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0.05$ ). Geliri gidere denk ve geliri giderden fazla olan ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanım alt boyutu puan ortalamaları geliri giderden az olan ebeveynlerden

**Tablo II. Ebeveynlerin çocuklarına ilişkin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı.**

	n (%)
Çocuk Sayısı	
Bir	319 (44.4)
İki	301 (41.9)
Üç	70 (9.7)
Dört ve üzeri	29 (4.0)
Çocuk Yaşı	
0-6	91 (12.7)
7-12	377 (52.4)
Hem 0-6 hem 7-12	251 (34.9)
Çocuk Cinsiyeti	
Yalnız Kız Çocuk	205 (28.5)
Yalnız Erkek Çocuk	197 (27.4)
Hem Kız Hem Erkek Çocuk	317 (44.1)
Hastalık Durumunda Başvurulan sağlık kuruluşu	
Özel Hastane	185 (25.7)
Devlet Hastanesi	200 (27.8)
Aile Sağlığı Merkezi	324 (45.1)
Eczane	10 (1.4)
Reçetesiz Kullanılan İlaç Türü	
Hayır	598 (83.2)
Soğuk algınlığı	96 (13.4)
Antibiyotik	12 (1.6)
Diğer	13 (1.8)
Çocuğun Mevcut Hastalık durumu	
Var	619 (86.1)
Yok	100 (13.9)
Toplam	719 (100)

anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Lisansüstü, üniversite ve ortaöğretim mezunu ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanımı alt boyutu puan ortalamaları okuryazar olmayan ve ilköğretim mezunu ebeveynlerinkinden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Bir ve iki çocuğa sahip olan ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanım alt boyutu puan ortalamaları üç çocuğa sahip olan ebeveynlerinkinden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). 7-12 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanım alt boyutu puan ortalamaları hem 0-6 hem 7-12 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Yalnızca erkek çocuk sahibi olan ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanım puan ortalamaları hem kız hem erkek çocuk sahibi olan ebeveynlerden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Çocuğu hastalandığında özel hastaneye, devlet hastanesine ve aile sağlığı merkezine (ASM)'ye başvuran ebeveynlerin doğru ve bilinçli ilaç kullanım puan ortalamaları eczaneye başvuran ebeveynlerinkinden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ).

Ebeveyn yakınlık durumu, yaş, medeni durum, çalışma durumu, sürekli ilaç kullanımı, hastalık durumu, AİK eğitimi alma durumu, reçetesiz ilaç kullanımı, çocuğun hastalık durumuna göre doğru ve bilinçli ilaç kullanım puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark olmadığı bulunmuştur ( $p> 0.05$ ).

### **Ebeveynlerin tanımlayıcı özelliklerine göre Etkili ve Güvenli Kullanım alt boyutu puan ortalamalarının dağılımı:**

Ebeveynlerin sahip oldukları çocuk sayısı, tedavi için başvuru merkezler, çocukları hastalandığında kullandıkları reçetesiz ilaç varlığı/çeşidine göre etkili ve güvenli ilaç kullanımı alt boyutu puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark vardır ( $p<0.05$ ).

İki çocuğa sahip olan ebeveynlerin etkili ve güvenli ilaç kullanım puan ortalamaları dört ve üzeri çocuğa sahip olan ebeveynlerinkinden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Çocuğu hastalandığında özel hastaneye, aile sağlığı merkezine başvuran ebeveynlerin etkili ve güvenli ilaç kullanım puan ortalamaları devlet hastanesine başvuranlarinkinden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Çocuğu hastalandığında reçetesiz ilaç kullanmayan ebeveynlerin etkili ve güvenli ilaç kullanım puan ortalamaları, çocuğu rahatsızlandığında reçetesiz olarak soğuk algınlığı ilaçlarını kullanan ebeveynlerden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ).

Ebeveyn yakınlık durumu, yaş, en uzun süre yaşanan yer, aile tipi, ekonomik durum, medeni durum, eğitim, çalışma durumu, sürekli ilaç kullanımı, hastalık durumu, akılcı ilaç kullanımı eğitimi alma durumu, çocuğun hastalık durumu, çocuk yaşı ve çocuk cinsiyetine göre etkili ve güvenli ilaç kullanım puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark olmadığı görülmüştür ( $p> 0.05$ ).

### **Ebeveynlerin tanımlayıcı özelliklerine göre Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Ebeveyn Tutum Ölçeği puan ortalamalarının dağılımı:**

Ebeveynlerin en uzun süre yaşadıkları yer, aile tipi, gelir dağılımı, eğitim seviyeleri, çocukların yaşları, cinsiyetleri, çocuk sayısı, tedavi için başvuru merkezler, çocukları hastalandığında kullandıkları reçetesiz ilaç varlığı/çeşidine göre AİKİYETÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark vardır ( $p<0.05$ ).

Şehirde yaşayan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları ilçede yaşayan ebeveynlerden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Çekirdek aileye sahip olan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları geniş aileye sahip ebeveynlerden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Geliri gidere denk ve geliri giderden fazla olan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları geliri giderden az olanlardan anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Üniversite mezunu ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları, ilköğretim mezunu ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamalarından anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). 7-12 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları hem 0-6 hem 7-12 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Yalnızca erkek çocuk sahibi olan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları hem kız hem erkek çocuk sahibi olan ebeveynlerden anlamli derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Çocuğu hastalandığında özel hastaneye



**Tablo III: Ebeveynlerin akılcı ilaç kullanımına yönelik tutum ölçeğinden ve alt boyutlarından aldıkları puanların dağılımı.**

	n:719 Alınabilecek En Küçük - En Büyük Puanlar	En Küçük	En Büyük	Ortanca	SS
Doğru ve Bilinçli Kullanım	29-145	32	145	132.36	14.35
Etkili ve Güvenli Kullanım	11-55	11	55	42.59	8.20
AİKYETÖ	40-200	65	200	174.96	17.77

başvuran ebeveynlerin AİKYETÖ puan ortalamaları, ASM ve eczaneye başvuran ebeveynlerin puan ortalamalarından anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Yalnızca tek ve iki çocuk sahibi olan ebeveynlerin AİKYETÖ puan ortalamaları üç çocuk sahibi olan ebeveynlerden anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Çocuğu rahatsızlandığında reçetesiz ilaç kullanmayan ebeveynlerin AİKYETÖ puan ortalamaları, çocuğu rahatsızlandığında reçetesiz olarak soğuk algınlığı ilaçlarını kullanan ebeveynlerden anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.05$ ).

Ebeveyn yakınlık durumu, yaş, medeni durum, çalışma durumu, sürekli ilaç kullanımı, hastalık, akılcı ilaç kullanımı eğitimi alma durumu, çocuğun hastalık durumuna göre AİKYETÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmada AİKYETÖ için alınan puan ortalamasının  $174.96\pm 17.77$  olduğu, doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu için alınan puan ortalamasının  $132.36\pm 14.35$  olduğu, etkili ve güvenli kullanım alt boyutu için alınan puan ortalamasının  $42.59\pm 8.20$  olduğu belirlenmiştir (Tablo III). Çelebi' nin yapmış olduğu çalışmada AİKYETÖ için alınan puan ortalamasının  $157.13\pm 16.25$  olduğu, doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu için alınan puan ortalamasının  $120.62\pm 11.55$  olduğu, etkili ve güvenli kullanım alt boyutu için alınan puan ortalamasının  $36.51\pm 7.68$  olduğu bulunmuştur (23). Bu çalışmada AİKYETÖ ve alt ölçeklerinden alınan puanlar Çelebi' nin çalışmasındakinden yüksek bulunmuştur. Bu durumun çalışmanın yapıldığı yer ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda annelerin AİKYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamalarının babalarınınkinden yüksek olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ( $p>0.05$ ) (Tablo IV). Çelebi' nin yapmış olduğu çalışmada babaların AİK tutumu annelerden daha yüksek bulunmuştur (23). Ayada ve ark. (25) Kütahya' da ebeveynlerin antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada antibiyotik kullanımı konusunda annelerin daha bilinçli olduklarını bulmuşlardır. Bu çalışmada annelerin AİKYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamalarının babalarınınkinden yüksek olmasının sebebinin araştırmamıza katılan ebeveynlerin büyük çoğunluğunun ( $n=595$ ) anne olması ve annelerin bakım verme rolünü daha fazla üstlenmelerine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ebeveynlerin yaşlarına göre AİKYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo IV). Çalışmamıza benzer olarak Kenesarı ve Özçakar' ın (28) annelerin antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını inceledikleri araştırmada annenin yaşının antibiyotik kullanım tutumunu etkilemediğini bulmuşlardır.

Çalışmamızda şehirde yaşayan ebeveynlerin AİKYETÖ ve doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu puan ortalamalarının ilçede yaşayan ebeveynlerinkinden yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo IV). Çelebi' nin ebeveynlerin AİK' i ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada şehirde yaşayan ebeveynlerin akılcı ilaç kullanım tutumlarının yüksek olduğu bulunmuştur (23). Çınar' ın, annelerin AİK durumunu ve etkileyen faktörleri saptamak amacıyla yapmış olduğu çalışmada şehirde yaşayan ebeveynlerin daha akılcı ilaç kullandığı bulunmuştur (26). Çalışmamızda şehirde yaşayan ebeveynlerin ilçe ve köylerde yaşayan ebeveynlerden daha yüksek AİKYETÖ ve doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu puan ortalamasına sahip olmalarının sebebinin sağlık kuruluşlarına ulaşma ve bilgi edinme olanaklarının daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda çekirdek aileye sahip ebeveynlerin AİKYETÖ ve doğru ve bilinçli ilaç kullanımı alt boyutu puan ortalamalarının geniş aileye sahip ebeveynlerinkinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo IV). Ekenler ve Koçoğlu' nun, bireylerin AİK' na yönelik bilgi ve uygulamalarını incelediği çalışmada çekirdek ailede yaşayan ebeveynlerin doktor tavsiyesi olmadan ilaç kullanma oranının geniş ailede yaşayanlardan daha düşük olduğu bulunmuştur (27). Çınar' ın 5 yaşından küçük çocuğu olan annelerin AİK durumunu ve etkileyen faktörleri saptamak amacıyla yaptığı çalışmada çekirdek ailede yaşayan annelerin AİK tutumunun daha yüksek olduğunu bulmuştur (26). Çalışmamızda çekirdek ailede yaşayan ebeveynlerin AİKYETÖ ve doğru ve bilinçli kullanım alt ölçeği puan ortalamalarının geniş ailede yaşayan ebeveynlerin puan ortalamalarından yüksek olmasının sebebinin geniş ailede yaşayan ebeveynlerin, kültürel nedenlerle etkisiz geleneksel tedavi yöntemlerine daha fazla başvurmaları olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda geliri giderinden fazla olan ebeveynlerin AİKYETÖ ve doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu puan ortalamalarının, geliri giderine denk ve geliri giderinden az olan ebeveynlerden anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo

**Tablo IV:** Ebeveynlerin tanımlayıcı özelliklerine göre AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamalarının dağılımı.

	n	Doğru ve Bilinçli Kullanım		Etkili ve Güvenli Kullanım		AİKİYETÖ	
		Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
Yakınlık							
Anne	595	132.86	12.58	42.65	7.94	175.52	16.54
Baba	111	129.63	21.62	42.46	9.51	172.10	23.28
Diğer	13	132.69	10.83	41.00	8.38	173.69	17.08
		<sup>a</sup> F=2.380 p=0.093		<sup>a</sup> F=0.276 p=0.759		<sup>a</sup> F=1.769 p=0.171	
Yaş							
20-29	38	131.89	13.57	43.00	8.06	174.89	16.41
30-39	397	132.33	14.41	42.66	7.67	174.99	17.05
40-49	276	132.39	14.51	42.27	8.92	174.67	18.98
50-59	8	135.25	10.62	48.75	7.14	184.00	16.54
		<sup>a</sup> F=0.122 p=0.947		<sup>a</sup> F=1.685 p=0.169		<sup>a</sup> F=0.713 p=0.544	
En uzun süre yaşanılan yer							
Şehir	596	133.38	12.56	42.63	8.15	176.01	16.44
İlçe	67	125.47	24.62	42.56	9.80	168.04	26.86
Köy	56	129.82	13.35	42.30	6.64	172.12	15.99
		<sup>a</sup> F=10.347 p=0.000*		<sup>a</sup> F=0.041 p=0.960		<sup>a</sup> F=6.937 p=0.001*	
Aile tipi							
Çekirdek	543	133.21	14.19	42.82	8.11	176.03	17.11
Geniş	176	129.75	14.57	41.90	8.47	171.65	19.37
		<sup>b</sup> t=4.310 p=0.038*		<sup>b</sup> t=2.104 p=0.147		<sup>b</sup> t=7.226 p=.007*	
Gelir düzeyi							
Gelir giderden az	148	128.27	20.01	41.38	9.35	169.66	21.97
Gelir gidere denk	500	133.37	11.55	42.81	7.74	176.19	15.35
Gelir giderden fazla	71	133.77	16.61	43.60	8.64	177.38	21.67
		<sup>a</sup> F=7.732 p=0.000*		<sup>a</sup> F=2.338 p=0.097		<sup>a</sup> F=8.614 p=0.000*	
Medeni durum							
Evlü	679	132.27	14.57	42.59	8.19	174.87	17.92
Bekar	40	133.87	10.00	42.67	8.40	176.55	15.11
		<sup>b</sup> t=0.990 p=0.320		<sup>b</sup> t=0.001 p=0.982		<sup>b</sup> t=0.517 p=0.472	
Eğitim durumu							
Okur-yazar değil	12	119.25	18.88	40.00	13.0	159.25	28.07
İlköğretim	155	130.27	12.78	41.74	8.02	172.01	16.05
Ortaöğretim	374	132.29	15.17	42.69	8.14	174.98	18.05
Üniversite	165	135.15	13.07	43.49	7.90	178.64	17.22
Yİ-Doktora	13	136.07	7.77	41.23	10.0	177.30	11.84
		<sup>a</sup> F=5.230 p=0.000*		<sup>a</sup> F=1.316 p=0.262		<sup>a</sup> F=5.368 p=0.000*	
Çalışma durumu							
Çalışıyor	250	134.47	13.13	43.76	7.97	178.23	16.73
Çalışmıyor	469	131.24	14.85	41.98	8.26	173.22	18.08
		<sup>b</sup> t=2.898 p=0.089		<sup>b</sup> t=1.182 p=0.277		<sup>b</sup> t=1.224 p=0.269	
Sürekli ilaç kullanımı							
Var	99	133.25	11.22	41.64	9.13	174.89	15.71
Yok	620	132.22	14.79	42.75	8.04	174.97	18.09
		<sup>b</sup> t=0.594 p=0.441		<sup>b</sup> t=2.604 p=0.107		<sup>b</sup> t=0.139 p=0.709	

	n	Doğru ve Bilinçli Kullanım		Etkili ve Güvenli Kullanım		AİKYETÖ	
		Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
Ebeveyn kronik hastalık durumu							
Var	96	134.78	10.42	42.65	7.58	177.43	14.50
Yok	623	131.99	14.83	42.59	8.30	174.58	18.20
		U=26543.500 p=0.076		U=29160.500 p=0.694		U=27663.000 p=0.237	
AİK Eğitimi							
Yok	702	132.29	14.42	42.49	8.22	174.79	17.78
Örgün öğretim	6	130.83	11.72	46.66	4.58	177.50	15.83
Halk eğitim vb	11	137.72	10.58	47.09	6.99	184.81	16.55
		<sup>a</sup> F=0.809 p=0.446		<sup>a</sup> F=2.453 p=0.087		<sup>a</sup> F=1.788 p=0.168	
Çocuk sayısı							
1	319	134.34	12.21	42.88	8.49	177.22	16.00
2	301	132.25	15.00	43.11	7.32	175.37	17.52
3	70	127.12	14.33	40.65	8.58	167.78	17.35
4 ve üzeri	29	124.41	22.14	38.82	11.0	163.24	28.81
		<sup>a</sup> F=8.342 p=0.000*		<sup>a</sup> F=3.921 p=0.009*		<sup>a</sup> F=10.152 p=0.000*	
Çocuk yaş							
0-6 arası	91	131.75	20.89	42.21	8.06	173.97	20.83
7-12 arası	377	133.73	12.75	42.93	8.53	176.66	17.02
Hem 0-6 hem 7-12	251	130.53	13.54	42.23	7.74	172.76	17.49
		<sup>a</sup> F=3.855 p=0.022*		<sup>a</sup> F=0.668 p=0.513		<sup>a</sup> F=3.816 p=0.022*	
Çocuk cinsiyet							
Yalnız kız çocuk	205	133.22	13.82	42.68	7.91	175.90	18.20
Yalnız erkek çocuk	197	134.07	12.08	42.94	8.28	177.01	15.10
Hem kız hem erkek çocuk	317	130.75	15.78	42.33	8.35	173.08	18.86
		<sup>a</sup> F=3.785 p=0.023*		<sup>a</sup> F=0.353 p=0.703		<sup>a</sup> F=3.393 p=0.034*	
Tedavi başvuru							
Özel hastane	185	133.86	16.88	44.51	6.67	178.37	18.17
Devlet hastanesi	200	132.69	11.23	42.12	8.43	174.81	15.55
ASM	324	132.08	13.68	42.05	8.46	174.14	17.83
Eczane	10	107.20	18.54	34.40	12.17	141.60	14.00
		<sup>a</sup> F=11.474 p=0.000*		<sup>a</sup> F=7.590 p=0.000*		<sup>a</sup> F=15.089 p=0.000*	
Reçetesiz							
Hayır	598	132.81	14.79	43.31	7.71	176.12	17.91
Soğuk algınlığı	96	131.12	10.15	38.95	9.50	170.08	15.11
Antibiyotik	12	127.16	13.94	35.75	10.7	162.91	17.63
Diğer	13	125.61	18.48	43.07	7.92	168.69	20.07
		<sup>a</sup> F=1.927 p=0.124		<sup>a</sup> F=11.049 p=0.000*		<sup>a</sup> F=5.756 p=0.001*	
Çocuk hastalık durumu							
Var	100	134.82	10.84	42.93	8.23	177.75	14.00
Yok	619	131.97	14.81	42.54	8.20	174.51	18.28
		U=27867.500 p=0.109		U=30069.500 p=0.647		U=28470.000 p=0.198	

U: Man Whitney U, \*: One Way Anova, b: Student T Testi, \* p<0.05

IV). Çınar'ın, 5 yaşından küçük çocuğu olan annelerin akılcı ilaç kullanım durumunu ve etkileyen faktörleri saptamak amacıyla yaptığı çalışmada geliri giderinden fazla olan annelerin daha akılcı ilaç kullandığını bulmuştur (26). Çalışmamızda geliri giderinden fazla olan ebeveynlerin AİKYETÖ ve doğru ve bilinçli

kullanım alt boyutu puan ortalamalarının geliri giderine denk ve geliri giderinden az olan ebeveynlerinkinden yüksek olmasının sebebinin, gelir seviyesinin artmasıyla birlikte sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşmasının sebep olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ebeveynin medeni durumu ile AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo IV). Çınar'ın annelerin akılcı ilaç kullanım durumunu ve etkileyen faktörleri saptamak amacıyla yaptığı çalışmada medeni durumun annelerin akılcı ilaç kullanımına etkisinin olmadığı bulunmuştur (26). Çalışmamızda bekar ebeveynler ile evli ebeveynler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının sebebinin medeni durumun çocuk üzerindeki sorumlulukları değiştirmedeği düşünülmektedir.

Çalışmamızda literatüre benzer olarak üniversite mezunu ebeveynlerin ilkökul mezunu ebeveynlerden daha akılcı ilaç kullandıkları belirlenmiştir (25,26,29) (Tablo IV). Çalışmamızda eğitim seviyesi yüksek olan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamalarının eğitim seviyesi düşük olanlardan yüksek olmasının sebebinin, eğitim seviyesi yüksek ebeveynlerin sağlıklı ilgili doğru bilgiye ulaşma ve araştırma becerilerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ebeveynin çalışma durumuna göre AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) Çalışan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları çalışmayan ebeveynlerden yüksektir (Tablo IV). Çelebi' nin yaptığı çalışmada ebeveynlerin çalışma durumunun AİK tutum ortalama puanları üzerinde etkili olduğu, çalışmayanların puanlarının çalışanlardan düşük olduğu belirlenmiştir (23). Güdek ve ark. (16) annelerin evde ilaçları saklama koşullarıyla ilgili bilgi ve uygulamalarını belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada çalışan annelerin ilaçları saklama konusunda daha bilinçli oldukları belirlenmiştir. Çınar'ın annelerin akılcı ilaç kullanım durumunu saptamak amacıyla yaptığı çalışmada çalışan annelerin AİK konusunda daha bilinçli oldukları bulunmuştur (26). Çalışmamızda çalışan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamalarının çalışmayan ebeveynlerden yüksek olmasının sebebinin eğitim düzeyinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Eğitim seviyesi yüksek olan ebeveynlerin daha akılcı ilaç kullandıkları verisi bu düşünceyi desteklemektedir.

Ebeveynlerin hastalık durumlarına göre AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P>0.05$ ) (Tablo IV). Çınar'ın, 5 yaşından küçük çocuğu olan annelerin AİK durumunu ve etkileyen faktörleri saptamak amacıyla yaptığı çalışmanın sonuçları çalışmamızla benzer sonuçlar içermektedir ve annelerin sistemik veya kronik hastalığının bulunması ile AİK tutumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (26). Çalışmamızda kronik veya sistemik hastalığı olan ebeveynler ile hastalığı olmayan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının sebebinin çalışmamıza katılan ebeveynlerin %86.8 inin kronik bir hastalığı olmamasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Ebeveynlerin AİK eğitimi alma durumlarına göre AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo IV). Bu durumun AİK konusunda alınan

eğitimin niteliği ve süresinin kısa olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda bir çocuğu olan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamaları, iki çocuğu olan ve üç çocuğu olan ebeveynlerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo IV). Çelebi'nin yapmış olduğu çalışmanın sonucu çalışmamızla benzerlik göstermektedir ve çocuk sayısı arttıkça AİK bilincinin azaldığı görülmektedir (23). Lübnan'da yapılan çalışmada, 2 den fazla çocuğu olan ebeveynlerin 2 den az çocuğu olan ebeveynlere göre ilaç kullanımı konusunda daha bilinçsiz olduğu belirtilmiştir (9). Bu sonuçlardan farklı olarak Çınar'ın annelerin AİK durumunu ve etkileyen faktörleri saptamak amacıyla yaptığı çalışmada çocuk sayısının akılcı ilaç kullanımını etkilemediği bulunmuştur (26). Çalışmamızda 2 veya 3 çocuğu bulunan ebeveynlerin AİKİYETÖ puan ortalamalarının bir çocuğu olan ebeveynlerinkinden düşük olmasının nedeni çocuk sayısının artmasıyla birlikte ebeveynlerin geçmiş deneyim ve tecrübelerine bağlı olarak sonraki çocuklarında AOİK davranışlarına yönelmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 7-12 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamalarının hem 0-6 hem 7-12 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerin puan ortalamasından ve 0-6 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerin puan ortalamasından yüksek olduğu ve AİKİYETÖ ve doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo IV). Stålsby ve ark. (30) Çin'de ebeveynlerin çocukları için antibiyotik kullanımı hakkındaki algılarını araştırmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada ebeveynlerin reçetesiz ilaç kullanma durumlarının çocuğun yaşıyla orantılı olarak arttığı bulunmuştur. Conde ve ark. (31) Peru'da yaptıkları çalışmada 3 ve daha fazla çocuğu olan ve en büyük çocuğu 5 yaşında olan ebeveynlerin tutumlarının, daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda 7-12 yaşları arasında çocuğu olan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve alt ölçeklerinin puan ortalamalarının 0-6 yaşları arasında ve hem 0-6 hem 7-12 yaşları arasında çocuğu olan ebeveynlerden yüksek olmasının sebebinin, çocuk yaşının artmasıyla birlikte tecrübe ve buna paralel olarak bilginin arttığı düşünülebilir.

Çalışmamızda yalnızca erkek çocuk sahibi olan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve doğru ve bilinçli kullanım alt boyutu puan ortalamalarının, hem kız hem erkek çocuk sahibi olan ebeveynlerinkinden anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.05$ ) (Tablo IV). Çalışmamızda erkek çocuk sahibi olan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve doğru ve bilinçli ilaç kullanımı alt boyutu puan ortalamasının, hem kız hem erkek çocuğu olan ebeveynlerin AİKİYETÖ ve doğru ve bilinçli ilaç kullanımı alt boyutu puan ortalamalarından yüksek olmasının sebebinin, toplumumuzda kültürel olarak erkek çocuklarına kız çocuklarına göre daha fazla önem ve öncelik verilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda çocuğu hastalandığında özel hastaneye başvuran ebeveynlerin AİKİYETÖ ve alt boyutlarının puan ortalaması, çocuğu hastalandığında ASM'ye ve eczaneye başvuran

ebeveynlerinkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo IV). Akıcı ve ark. (32) yaptıkları çalışmada, ebeveynlerin çocukları hastalandığında ilk başvurdukları yerin devlet hastaneleri (%82.0) ve bunu ASM (%10.8) ile özel sağlık merkezlerinin (%7.2) takip ettiği ve çocukları rahatsızlandığında başvurdukları yerin AİK tutumunu etkilemediğini bulmuşlardır. Çelebi'nin yapmış olduğu çalışmada çocuğu hastalandığında en sık başvurdukları sağlık kuruluşlarının sırasıyla devlet hastanesi, ASM, üniversite hastanesi ve özel hastane olduğu belirlenmiş ve üniversite hastanesine başvuranların AİK tutum ortalama puanının devlet hastanesi ve ASM' ye başvuranlardan yüksek olduğu belirlenmiştir (23). Çalışmamızda çocuğu hastalandığında özel hastaneye başvuran ebeveynlerin AİK YETÖ puan ortalamasının ASM ve eczaneye başvuranlardan anlamlı derecede yüksek çıkmasının sebebinin sosyoekonomik durum ve sağlık hizmetlerine ulaşım olanaklarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda çocuğunun hastalık durumuna göre AİK YETÖ ve alt boyutlarının puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P>0.05$ ) (Tablo IV). Çelebi'nin çalışmasında çocuğunun kronik hastalığının varlığının AİK tutumuna etkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (23). Çınar'ın annelerin AİK durumunu ve etkileyen faktörleri saptamak amacıyla yaptığı çalışmada tanısı konulmuş bir hastalığı olan çocuğa sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir (26). Ahonen ve ark. (33) 12 yaşın altındaki çocuklarda reçetesiz ilaç kullanımının yaygınlığını belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada ise teşhis edilmiş bir hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin, sağlıklı çocuğa sahip olan ebeveynlerden daha az reçetesiz ilaç kullandığı bulunmuştur. Çalışmamızda çocuğu hasta olan ebeveynlerin (istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen) daha yüksek AİK YETÖ puan ortalamasına sahip olmasının sebebinin, hasta çocuğu olan ebeveynlerin hastalık ve ilaç konusunda daha çok bilgi sahibi olmasından ve çocuğuna zarar geleceğini düşünerek daha akılcı ilaç kullanmaya yönelmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ebeveynlerin %83.2' si reçetesiz ilaç kullanmadığını belirtmiştir. Reçetesiz en sık kullanılan ilaç grubu soğuk algınlığı ilaçlarıdır ve bunu antibiyotik grubu ilaçlar takip etmektedir. Okumura ve ark. (34) çalışmasında, annelerin en sık kullandıkları ilaç grubunun analjezik ve antibiyotikler olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara bakarak ebeveynlerin reçetesiz ilaç kullanmasına ebeveynlerin bilgi eksikliğinin olması, soğuk algınlığı ilaçlarını kolay temin edebilmeleri ve artık ilaçları tekrar kullanmalarının sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir.

## SONUÇ

Çalışmamızda ebeveynlerin akılcı ilaç kullanımı tutum puanlarının yüksek olduğu bulundu. Ayrıca çocuk sayısı fazla olan, yenidoğan çocuğu olan, kız çocuğa sahip olan,

reçetesiz ilaç kullanan, geliri az olan, geniş ailede yaşayan, en uzun yaşadığı yer ilçe ve köy olan ebeveynlerin AİK YETÖ puan ortalamaları düşük bulunmuştur. Bu nedenle AİK ile ilgili farkındalık çalışmalarının birinci basamak hizmetlerde özellikle ilçe ve köylerde yaygınlaştırılması ayrıca; geniş ailede yaşayan, sosyoekonomik durumu yetersiz olan ebeveynlerin çocuklarının AOİK yönünden izlenmesi ve bu bölgelerdeki ebeveynlere yönelik AİK eğitimlerinin artırılması, yenidoğan bebeklerin ailelerine yönelik AİK bilgilendirme eğitimlerinin hastanedeki taburculuk eğitimlerine dahil edilmesi önerilmektedir. AOİK davranışlarını etkileyebilecek diğer değişkenlerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için kapsamlı araştırmaların yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization(WHO). Promoting rational use of medicine: core components- who policy perspectives on medicines. 2002 September; Geneva. p.1-4.
2. World Health Organization(WHO). The pursuit of responsible use of medicines:sharing and learning from country experiences march Geneva [https://www.who.int/medicines/areas/rational\_use/en/], erişim tarihi: 8.03.2019.
3. World Health Organization(WHO). The rational use of drugs. Report of the conference of experts. 1985 November; Nairobi. P.25-29.
4. Akıcı A, Kalaça S. T.C. Sosyal güvenlik kurumu başkanlığı, topluma yönelik akılcı ilaç kullanımı 2013:11-63.
5. Beggi B, Aşık Z. Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Hastaların Akılcı İlaç Kullanımı Yönünden Değerlendirilmesi. Ankara Med J 2019;1:251-60.
6. Maxwell S. Rational prescribing the principles of drug selection. Clin Med 2009; 9:481-5.
7. Çavuşoğlu H. İlaçların uygulanması. Ln: Çavuşoğlu H (eds). Çocuk Sağlığı Hemşireliği. 2nd ed. Ankara: Sistem Ofset Basım Yayın San Tic Ltd Şti 2015:251-70.
8. Akıcı N, Başaran NF. Çocuklarda akılcı ilaç kullanımı. Türkiye Klinikleri J pharmacol- Special Topics 2015;3:50-6.
9. Zahreddine L, Hallit S, Shakaroun S, Al-Hajje A, Awada S, Lahoud N. Knowledge of pharmacists and parents towards antibiotic use in pediatrics: a cross-sectional study in Lebanon. Pharmacy Practice 2018;16:1194.
10. Sürmelioğlu N, Kiroğlu O, Erdoğdu T, Karataş Y. Akılcı olmayan ilaç kullanımını önlemeye yönelik tedbirler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2015;24:452-62.
11. Ovalı F. Hasta güvenliği yaklaşımları. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi 2010; 1:33-43.
12. Chan GC, Tang SF. Parental knowledge, attitudes and antibiotic use for acute upper respiratory tract infection in children attending a primary healthcare clinic in Malaysia. Singapore Med J 2006;47:266-70.
13. Yılmaz F, Arkan D, Baklacı Ö, Bilmez A, Bülbül D. 0-2 yaş çocuğa sahip annelerin oral ilaç kullanım davranışlarının incelenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;16:82-8.
14. Güngör A, Çakır B, Yalçın H, Çakır HT, Karauzun A. Çocuklarda antibiyotik kullanımı ile ilgili ebeveynlerin tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2019;13:203-7.

15. Uzun Ş, Arslan F. İlaç uygulama hataları. *Türkiye Klinikleri* 2008;28:217-22.
16. Küçükkoğlu S, Polat S, Güdek E. Annelerin evde ilaçları saklama koşullarıyla ilgili bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;16:212-8.
17. Kayaalp, SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1.Baskı. Ankara. Pelikan Yayınları 2009.
18. Özçelikay G. Akılcı ilaç kullanımı üzerinde bir pilot çalışma, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi 2001;30:9-18.
19. Mitsi G, Jelastopulu E, Basiaris H, Skoutelis A, Gogos C. Patterns of antibiotic use among adults and parents in the community: A questionnaire-based survey in A Greek Urban Population. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:439 -43.
20. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003;111:722-9.
21. Paluck E, Katzenstein D, Frenk CJ, Herbert CP, , Milner R, Speert D. Prescribing practices and attitudes toward giving children antibiotics. *Can Fam Physician* 2001;47: 521-7.
22. Palmer DA, Bauchner H. Parents' and physicians' views on antibiotics. *Pediatrics* 1997;99:1-5.
23. Çelebi A. Akılcı ilaç kullanımına yönelik ebeveyn tutum ölçeğinin geliştirilmesi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2018.
24. Yeniçeri Ş. Çocuk acil hastaları ebeveynlerinin akılcı ilaç kullanımı ve yetişkin sağlık okuryazarlığı. Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi, 2019.
25. Korkut Y, Emre A, Ayada C. Evaluation of the knowledge, attitudes, and behaviors of antibiotics usage at the parents living in the aegean part of Turkey. *Konuralp Tıp Dergisi* 2019;11: 350-5.
26. Çınar AS. Pınarhisar'da beş yaş altı çocuğu olan annelerin akılcı ilaç kullanım durumu ve etkileyen etmenler. Kırklareli: Kırklareli Üniversitesi, 2018.
27. Ekenler Ş, Koçoğlu D. Bireylerin akılcı ilaç kullanımıyla ilgili bilgi ve uygulamaları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2016;3:344-55.
28. Kenesari CK, Özçakar N. Annelerin çocuklarında antibiyotik kullanımına ilişkin yaklaşımları: kısa bilgilendirme ne kadar etkili? *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2016;20:16-22.
29. Köse E, Erdoğan N, Bedir N, Demirbaş M, İnci MB, Karabel MP ve ark. Taraklı ilçesindeki erişkinlerde akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bazı bilgi ve tutumlarının incelenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8:80-9.
30. Yu M, Zhao G, Stålsby LC, Zhu Y, Zhao Q, Xu B. Knowledge, attitudes, and practices of parents in rural china on the use of antibiotics in children: a cross-sectional study. *BMC Infec Dis* 2014;27:112.
31. Paredes J, Navarro R, Riveros M, Picon V, Conde F, Suito-Ferrand M. Parental antibiotic use in Urban and Peri-Urban health care centers in Lima a cross-sectional study of knowledge, attitudes, and practices. *Clin Med insights Pediatr* 2019;13:1-10.
32. Akıcı N, Gelal A, Gürbüz T, Ceran Ö, Akıcı A. Hastaneye başvuru öncesinde çocuklarda ilaç kullanımının araştırılması. *Anatol J Clin Investig* 2015; 9:10-8.
33. Hämeen - Anttila K, Lindell - Osuagwu L, Sepponen K, Vainio K, Halonen P, Ahonen R. Factors associated with medicine use among children aged under 12 years a population survey in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:400-7.
34. Okumura J, Wakai S, and Umenai T. Drug utilization and self-medication in rural communities in Vietnam. *Soc Sci Med* 2002;54:1875-86.

# The Role of Biofeedback Treatment in Children with Lower Urinary Tract Dysfunction

## Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Biyofeedback Tedavisinin Etkinliği

Emel İSİYEL<sup>1</sup>, Elif COMAK<sup>1</sup>, İlkay ER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Nephrology, Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey

<sup>2</sup>Department of Neonatology, Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** Lower urinary tract dysfunction is a wide clinical spectrum and according to the International Children's Continence Society, lower urinary tract dysfunction contains overactive bladder, voiding postponement, underactive bladder, infrequent voiding, extraordinary daytime only urinary frequency, vaginal reflux, bladder neck dysfunction, and giggle incontinence.

Biofeedback is a non-invasive therapy that can be applied easily and aims to activate relevant pelvic wall muscles for normal bowel and bladder functions. This study aimed to evaluate the efficacy of biofeedback treatment in children with lower urinary tract dysfunction.

**Material and Methods:** Twenty-nine patients who were diagnosed with lower urinary tract dysfunction and did not respond to standard therapy were included in the study. Biofeedback therapy was applied to these patients for 8 weeks.

**Results:** After animation biofeedback treatment, daytime symptoms improved in 13 patients (44.8%), and nighttime enuresis improved in two (6.8%) patients. Although 5 patients with constipation completely improved, there was no improvement in patients with encopresis. There was a decrease but not a complete improvement in complaints of six patients (20.7%). Mean urinary incontinence symptom score which was 16.19±7.69 before biofeedback treatment decreased to 9.52±6.4 after the treatment, with a statistically significant difference (p<0.001).

**Conclusion:** It was suggested that biofeedback treatment can be considered as a suitable alternative in children with dysfunctional urination who do not respond to standard treatment.

**Key Words:** Biofeedback treatment, Lower urinary tract dysfunction, Standard urotherapy

### ÖZ

**Amaç:** Alt üriner sistem disfonksiyonu geniş spektrumlu bir tanıdır ve Uluslararası Çocuk İşeme Topluluğuna göre aşırı aktif mesane, işemeyi erteleme, az aktif mesane, seyrek işeme, vajinal reflü, mesane boynu disfonksiyonu ve kıkırdama inkontinansını içerir.

Biyofeedback kolay uygulanabilen, girişimsel olmayan ve normal mesane ve barsak fonksiyonlarının sağlanmasında pelvik duvar kaslarını aktive etmek için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklarda biyofeedback tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



İSİYEL E : 0000-0001-9364-6473  
COMAK E : 0000-0002-2359-1961  
ER I : 0000-0003-4562-3829

**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 Hacettepe University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (approval number-date: GO 20/1177-15.12.2020).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **İSİYEL 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 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. **COMAK 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 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. **ER I:** 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.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** İsiyel E, Comak E and Er I. The Role of Biofeedback Treatment in Children with Lower Urinary Tract Dysfunction. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:117-120.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Emel İSİYEL**  
Department of General Pediatrics,  
Hacettepe University İhsan Doğramacı Children Hospital, Ankara, Turkey  
E-posta: eisiyel@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 12.01.2021

Accepted / Kabul tarihi : 29.03.2021

Online published : 18.06.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.858689

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya alt üriner sistem disfonksiyonu tanısı alan ve standart tedaviye yanıt vermeyen 29 hasta dahil edildi. Bu hastalara 8 hafta süre ile biyofeedback tedavisi uygulandı

**Bulgular:** Animasyon biofeedback tedavisinden sonra 13 hastada (%44.8) gündüz, iki (%6.8) hastada gece kaçırma şikayetleri düzeldi. Kabızlığı olan 5 hastada tamamen düzelme olmasına rağmen enkoprezisi olan hastalarda düzelme olmadı. Altı hastanın (% 20.7) şikayetlerinde azalma oldu ancak tam düzelme olmadı. Biofeedback tedavisi öncesi  $16.19 \pm 7.69$  olan ortalama işeme bozuklukları semptom skoru, tedavi sonrası  $9.52 \pm 6.4$ 'e geriledi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p < 0.001$ ) saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara ve literatür taramalarına göre standart tedaviden fayda görmeyen alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklarda biyofeedback tedavisi faydalı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Biyofeedback tedavisi, Alt üriner sistem disfonksiyonu, Standart tedavi

## INTRODUCTION

Normal development of voluntary bladder-sphincter function is an essential step for the regular lower urinary system function. This maturation is generally completed by the age of five years. When lower urinary tract symptoms (LUTS) continue beyond that age, the condition is referred to as lower urinary tract dysfunction (LUTD). Lower urinary tract dysfunction is a wide clinical spectrum and according to the International Children's Continence Society (ICCS), LUTD contains overactive bladder, voiding postponement, underactive bladder, infrequent voiding, extraordinary daytime only urinary frequency, vaginal reflux, bladder neck dysfunction, and giggle incontinence. All these conditions frequently intertwine with each other.

Diagnosis of LUTD is essentially based on clinical history, investigation of bladder storage, voiding symptoms (urinary frequency, daytime incontinence, enuresis, urgency), and constipation. There are many causes of LUTD, which are typically categorized into anatomic, neurogenic, and non-neurogenic. Most lower urinary tract symptoms in children have a functional origin, and few children have anatomical or neurological malformations (1-3). Children may be often referred to LUTD related urinary tract infections (UTIs) and vesicoureteral reflux (VUR).

Lower urinary tract dysfunction may also lead to emotional stress. Children with urinary incontinence have an increased risk of being refused by their peers and alienated by their teachers. Moreover, the probability of being exposed to violence by their family is also high (3).

According to the ICCS, non-invasive conventional urotherapy is used in the treatment of lower urinary tract dysfunction. There are five components of standard therapy, i.e. providing information on dysfunction and recognizing it, recommending lifestyle changes to the patient, determining a way to resolve dysfunction, training the patient on urination diary, helping the parents for supporting and encouraging the child. In addition to the components mentioned above, when standard therapy fails, retraining of pelvic wall, behavioral therapy, and psychotherapy may be added to standard treatment (1-3).

In the training of pelvic wall dysfunction in children, biofeedback is a non-invasive therapy that can be applied easily. Biofeedback, which is used as physical therapy, aims to activate relevant

pelvic wall muscles for normal bowel and bladder functions. There are two types of biofeedback, that is electromyography and uroflow, employed by therapists against bowel and bladder dysfunction. The treatment method of biofeedback is training the child with video-like games in order that contracted sphincters can relax during urination (4-6).

The aim of the present study was to evaluate the efficacy of biofeedback treatment in children with urinary dysfunction.

## MATERIAL and METHOD

Twenty-nine patients who were diagnosed with lower urinary tract dysfunction and did not respond to standard therapy were enrolled in the study. After standard therapy, biofeedback therapy was applied to these patients for 8 weeks. The study was approved by the local Ethics Committee (approval number-date: GO 20/1177-15.12.2020). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Diet, urination, and defecation habits of all patients and their structural urological anomalies were evaluated with a thorough history.

In physical examination, a complete system examination and detailed neurological, vertebral, genital, and rectal examinations were carried out. For each patient, BUN, creatinine, glucose, ALT, AST, and full automatic urinalysis and urine culture were ordered. A fluid input-output chart indicating urinary frequency and urination volume for two days was completed in all patients. Residual urine volume was measured with urinary system ultrasonography (USG). Urinary incontinence symptom scores (UISS) and uroflowmetry were evaluated before and after biofeedback treatment (7). In addition to the clinical history of urination-defecation and findings of physical examination; fluid input-output chart, UISS, and uroflowmetry results were used for the diagnosis of LUTD. Uroflowmetry is a crucial test for children with LUTD. It is simple to perform, non-invasive, and fast. Uroflowmetry supplies appropriate information on lower urinary tract function and the possible etiology of LUTD. The type of curve pattern identified at uroflowmetry may suggest specific conditions. Voided volume, voiding time, maximum flow, curve pattern, and rate of flow may be obtained from uroflowmetry. A bell-shaped curve is considered physiological. Conversely, a staccato-shaped pattern suggests dysfunctional voiding or



bladder and bladder neck dysfunction, while a tower-shaped curve is indicative of overactive bladder, a plateau is suggestive of a lower urinary tract obstruction and an interrupted curve is typical of an underactive bladder (1). In this study, uroflowmetry results were evaluated by two pediatric nephrologists.

The patients who had genitourinary anatomic abnormalities, neuropathic bladder, or a history of prior urinary tract surgery were excluded from the study.

As standard urotherapy, we recommended appropriate dietary and fluid intake, timed voiding, double voiding, spread leg voiding, management of constipation, and general urinary hygiene.

After two months of standard urotherapy; patients who had no response to the therapy underwent biofeedback therapy with an animation over eight weeks once weekly for 20 minutes. Biofeedback is a training system with a computer animation. In this study, EMG superficial electrodes were placed on the 3 and 9 o'clock positions of each patient's anus and they were instructed to contract and relax the muscles of the pelvic floor. When they contracted muscles (with the command to hold their urine), fish in computer animation moved upwards and when they relaxed muscles (with the command to let their urine go), it moved downwards. Before and after biofeedback treatment, daily frequency of voiding, the number of enuresis during the daytime, urination disorders, symptom score, and uroflowmetry results were evaluated to assess the efficacy of biofeedback treatment.

### Statistics

Descriptive statistics were calculated with data obtained (mean, standard deviation, median, percentage, etc.). The normality distribution of the quantitative data was evaluated with a histogram and Kolmogorov Smirnov test. The Paired Samples t-Test was used for the normally distributed mean values and the Wilcoxon sign test was used for the non-normally distributed mean values. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. SPSS version 23.0 was used in the evaluation of data.

## RESULTS

Twenty-nine patients who were diagnosed with LUTD were included in this study. 14 patients were girls, 15 were boys (48.3, 51.7 %), and the mean age of the patients was  $6.51 \pm 1.33$  (minimum-maximum, 5-10).

Six patients had urge incontinence before biofeedback treatment, and 4 patients had after biofeedback treatment; 8 patients had daytime enuresis with holding maneuvers before biofeedback treatment, 5 patients had after biofeedback treatment. Moreover, 8 patients had daytime enuresis without urgency or holding maneuvers before biofeedback treatment,

**Table I: Distribution of patients according to clinical symptoms and signs.**

	Before Biofeedback Treatment	After Biofeedback Treatment	p
Urge incontinence	6	4	
Daytime enuresis with holding	8	5	
Daytime enuresis without urgency or holding	9	5	
Day and night enuresis	6	2	
UISS	16.19±7.69	9.52±6.4	<0.001

**Table II: Uroflowmetry results of patients.**

Uroflowmetry pattern	Number of patients	
	Before biofeedback	After biofeedback
Staccato-shaped	14	8
Tower-shaped	2	3
Interrupted-shaped	4	3
Bell-shaped (normal)	9	15

5 patients had after biofeedback treatment; finally, 6 patients had day and night enuresis before biofeedback treatment, 2 patients had after biofeedback treatment. Clinical signs and findings are outlined in Table I.

None of the patients had abnormal physical examination findings. Also, liver and kidney function tests of all patients were normal.

Fifteen patients (51.7%) had urinary tract infections, seven of these (24.1%) had vesicoureteral reflux. Prophylactic antibiotic treatment was initiated in eight of the patients. Except for these eight patients, none of the patients received additional medical treatment. In addition, 15 patients had (51.7%) constipation and 4 patients (13.8%) encopresis. Thickening in the bladder wall was detected in the USG examination of 10 patients (34.4 %) and hydronephrosis in 5 (17.2%) patients.

All patients underwent a uroflowmetry investigation before and after biofeedback therapy. Before biofeedback treatment, staccato-shaped patterns in 14 patients, tower-shaped patterns in 4 patients, interrupted-shaped patterns in 2 patients, and bell-shaped patterns in 9 patients were detected in uroflowmetry tests. Although a statistically significant difference was not found; the number of patients with a bell-shaped pattern increased to 15 and the staccato-shaped pattern decreased to 8 after treatment. Uroflowmetry results of patients were summarized before and after biofeedback treatment in Table II.

After animation biofeedback treatment, daytime symptoms improved in 13 patients (44.8%) and nighttime enuresis improved in two (6.8%) patients. Although 5 patients with constipation completely improved, there was no improvement in patients with encopresis. There was a decrease but not a

complete improvement in complaints of six patients (20.7%). UISS score which was  $16.19 \pm 7.69$  before biofeedback treatment decreased to  $9.52 \pm 6.4$  after the treatment, with a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ).

## DISCUSSION

Biofeedback is a non-invasive treatment technique that can be readily applied in pelvic wall dysfunction in children. It was originally described by Mc Kenna et al. (8) as an animated computer game. Although the evidence level is limited, biofeedback treatment was beneficial especially in 4 to 6-years-old children with dysfunctional voiding (4,8,9). In the study of Zeng et al. (10), six patients receiving pharmacological treatment were compared with 16 patients receiving biofeedback treatment and it was reported that all patients recovered in the latter group. Similarly, in the study of Desantis et al. (11), it was stated that approximately 80% of children benefitted from biofeedback treatment and emphasized that this treatment is non-invasive and efficient. Likewise, in this study, after animation biofeedback treatment, daytime symptoms improved in 13 patients (44.8 %), nighttime enuresis improved in two (6.8 %) patients, and five patients with constipation completely improved. In the study of Ladi-Seyedran et al. (12), the mean of the UISS score was found  $9.5 \pm 4.7$  before biofeedback treatment, while it was found  $4.02 \pm 3.4$  at the sixth month of treatment, with a statistically significant difference ( $p:0.003$ ). We also found a statistically significant difference in the UISS score after the treatment ( $16.19 \pm 7.69$  before treatment,  $9.52 \pm 6.4$  after treatment,  $p < 0.001$ ).

In conclusion, biofeedback was underlined as a useful treatment method for dysfunctional voiding in the literature and further studies with larger patient series should be carried out to draw definitive conclusions about its effects.

In this study, it was suggested that biofeedback treatment can be considered as a suitable alternative for children with lower urinary tract symptoms who do not respond to standard treatment.

Being a retrospective study with a limited number of patients, no USG examinations and records of the rates of UTIs after biofeedback treatment can be stated as the limitations of this study.

## REFERENCES

1. Fuentes M, Magalhaes J, Barroso U. Diagnosis and Management of Bladder Dysfunction in Neurologically Normal Children. *Front Ped* 2019;7:29.
2. Taylor AS, Cabo JJ, Lauderdale C, Maskan N, Thomas CJ, Tanaka ST, et al. Pelvic floor biofeedback therapy in children: Assessment of symptom scores in responders and non-responders. *Neurourol Urodyn* 2019;38:254–60.
3. Nevéus T, Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176, 314-24.
4. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. T. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2014;191:1863-5.
5. Tigtepe H, Thomas DT, Ergun R, Abdullayev T, Kastarli C, Kaynak A, et al. Comparison of biofeedback therapy in children with treatment-refractory dysfunctional voiding and overactive bladder. *Urology* 2015; 85: 900-4.
6. Tremback-Ball A, Gherghel E, Hegge A, Kindig K, Marsico H, Scanlon R. The effectiveness of biofeedback therapy in managing Bladder Bowel Dysfunction in children: A systematic review. *J Pediatr Rehabil Med* 2018;11:161-73.
7. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Özden E, Tekgül S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005; 173:969-73.
8. McKenna PH. Current role of biofeedback for pediatric lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2015; 193:14-5.
9. Fazeli MS, Lin Y, Nikoo N, Jaggumantri S, Collet J-P, Afshar K. Biofeedback for nonneuropathic daytime voiding disorders in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2015; 193: 274-80.
10. Zeng F, Chen HQ, Qi L, Zhang XY, Li Y. Comparative study of pelvic floor biofeedback training and tolterodine for treatment of detrusor after-contraction in posturination dribbling in children. *J Int Med Res* 2012; 40: 2305-10.
11. Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, Barrowman NJ, Guerra LA. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: A systematic review. *J Pediatric Urol* 2011; 7: 342-8.
12. Ladi-Seyedran S, Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Shadgan B, Fan E. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with dysfunctional voiding by animated biofeedback: A randomized clinical trial. *Urology* 2015;85: 205-10.

# A Neglected Disease: Scabies a Retrospective Study On Children

## İhmal Edilen Bir Hastalık: Uyuz, Çocuklar Üzerine Retrospektif Bir Çalışma

Sinan OZCELİK

Department of Skin and Venereal Diseases, Balıkesir University School of Medicine, Balıkesir, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** Scabies is one of the diseases that can be minimized with preventive health measures. Accurate diagnosis of scabies is important for both patient and public health. Diagnosis of scabies in children can be challenging, since the clinical features in children may differ from those of adults. The aim of the present study was to investigate the demographic and clinical characteristics of the patients with scabies in childhood.

**Material and Methods:** The patients aged 0-18 years, who were diagnosed with scabies and presented to the dermatology outpatient clinic of our hospital, were included in the study. The demographic characteristics of the patients, time of admission, duration of symptoms, family history, the presence of specific lesions, and any lesions on the scalp, face, palmoplantar region, laboratory findings (if any), previous hospital admissions, treatment, and complications were recorded retrospectively.

**Results:** Fifty six of the 104 patients were male (53.8%) and 48 were female (46.2%). The mean age was 5.82±5.21 years. The mean duration of symptoms was 2.41±2.24 months. Eighty four patients had a family history of scabies (80.7%). Seventy patients (67.3%) had at least one specific lesion of scabies. Atypical sites of involvement were palmoplantar region (33.6%), head (6.7%), and face (2.8%). The most commonly used diagnostic tool was dermatoscopy. Forty-one patients were treated with permethrin 5% lotion (39.4%) and 63 with sulfur ointment (60.5%). Of all admissions to the hospital, admissions were highest in fall (40.4%), followed by winter (30.8%), summer (18.2%), and spring (10.6%). Eight patients developed complications (7.6%), including 5 with impetigo and 3 with paronychia.

**Conclusion:** Scabies is an important health issue that can be treated with an accurate and prompt diagnosis. It was observed that the head, face, palms, and soles often are involved in infants and very young children, unlike adults. Therefore, clinicians should consider the clinical differences between adults and children in the management of scabies in children. Also, dermatoscopy is a practical and effective diagnostic tool especially in infants and young children with scabies.

**Key Words:** Childhood, Dermoscopy, Scabies

### ÖZ

**Amaç:** Skabiyes, koruyucu sağlık önlemleri ile azaltılabilecek hastalıklardandır. Skabiyesin doğru teşhisi, hem hasta hem de halk sağlığı için önemlidir. Skabiyesin çocuklardaki klinik özellikleri yetişkinlerden farklı olabileceğinden çocuklarda skabiyes tanısı zor olabilir. Bu çalışma ile çocukluk çağında saptanan skabiyes olgularının demografik ve klinik özelliklerin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz dermatoloji polikliniklerine başvuran, 0-18 yaş arası skabiyes tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru zamanı, semptomların süresi, aile hikayesi, spesifik lezyon varlığı, saçlı deri, yüz, palmoplantar bölgede lezyon varlığı, varsa laboratuvar bulguları, önceki hastane başvurusu, tedavi ve komplikasyon gelişimi retrospektif olarak kaydedildi.

ÖZCELİK S :0000-0003-2115-276X

**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 for the study was obtained from Erzincan University, Clinical Research Ethics Committee (Decision number 3/303; 04.04.2017).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** OZCELİK 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

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Ozcelik S. A Neglected Disease: Scabies a Retrospective Study On Children. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:121-126.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Sinan OZCELİK**  
Department of Skin and Venereal Diseases,  
Balıkesir University School of Medicine, Balıkesir, Turkey  
E-posta: sinozc@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 12.01.2021

Accepted / Kabul tarihi : 31.03.2021

Online published : 15.09.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.859692

**Bulgular:** Yüz dört hastanın 56'si erkek (%53.8), 48'i kızdı (%46.2). Yaş ortalaması  $5.82 \pm 5.21$  yıldır. Hastaların ortalama semptom süresi  $2.41 \pm 2.24$  aydır. Seksen dört olgunun aile hikayesi vardı (%80.7). Yetmiş hasta en az bir spesifik lezyona sahipti (%67.3). Atipik tutulum bölgeleri palmoplantar bölge (%33.6), baş (%6.7) ve yüz (%2.8)'di. En sık kullanılan tanısız araç dermatoskopiydi. Kırk bir olgu permetrin %5 losyon (%39.4) ile 63 olgu sülfürlü merhemle (%60.5) tedavi edildi. Hastaneye yapılan başvuruların en yüksek olduğu dönem sonbahar (%40.4), ardından kış (%30.8), yaz (%18.2) ve ilkbahardı (%10.6). Beşi impetigo ve 3'ü paronişi olmak üzere 8 hastada komplikasyon (%7.6) gelişti.

**Sonuç:** Skabiyes, doğru ve hızlı bir tanı ile tedavi edilebilen önemli bir sağlık sorunudur. Yetişkinlerin aksine baş, yüz, avuç içi ve ayak tabanlarının sıklıkla bebeklerde ve çok küçük çocuklarda tutulduğu görülmüştür. Klinisyenler, çocuklarda skabiyesin yönetiminde erişkinler ve çocuklar arasındaki klinik farklılıkları dikkate almalıdır. Ayrıca dermatoskopi özellikle skabiyesli bebekler ve küçük çocuklarda pratik ve etkili bir tanı aracıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluk çağı, Skabiyes, Dermatoloji

## INTRODUCTION

Scabies is a contagious infestation of the skin caused by *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. The transmission of scabies can occur via two routes: primarily direct contact with an infested person or less commonly by contact with articles such as bedclothes, towels used by an infested person. Scabies can spread rapidly in crowded living conditions such as child care facilities, nursing homes, prisons, refugee camps. It seems that the incidence of scabies has been increasing significantly in recent years. Many physicians, especially dermatologists, pediatricians and family physicians, frequently encounter scabies in their daily clinical practice. The prevalence and clinical characteristics of scabies in children are different from adults. It is said that children are an underestimated source of scabies. The prevalence of scabies tends to be higher in children than in adults, and children are more likely to develop scabies with more numerous mites (1). Therefore, it was planned to attract attention to scabies as a neglected disease with this study and aimed to investigate the demographic and clinical characteristics of the patients with scabies in childhood.

## MATERIAL and METHODS

The patients aged 0-18 years who were diagnosed with scabies and presented to the dermatology outpatient clinic of our hospital in 2015 and 2016 years, were included in the study. The demographic characteristics of the patients, time of admission, duration of symptoms, family history, the presence of specific lesions, and any lesions on the scalp, face, palmoplantar region, laboratory findings (eosinophilia or serum total IgE elevation), previous hospital admissions, treatment, and complications were recorded retrospectively. It was considered as family history for her/him in case of at least one person other than herself/himself had scabies among household members. The diagnosis of scabies was made on the basis of severe itching, typical history and specific clinical findings. It was considered as the presence of specific lesion in case of a patient had any specific clinical findings such as burrow/silium and vesicle or any typical lesions (papules or nodules) on male genitalia (Figure 1, 2). Unlike adults, scabies usually involves



**Figure 1:** Burrow observed on the palm by dermatoscopy at X10 magnification. **Figure 2:** Scabies papules on the scrotum in a 16-year-old case.

the head, face, palms, and soles in infants and young children. In this regard, the presence of lesions on these areas was also recorded. Approval for the study was obtained from local ethics committee (Decision number 3/303; 04.04.2017).

## Statistical Analysis:

Statistical analyses were conducted using STATA (version 13, StataCorp LLC College Station, Texas, USA) program. Data obtained by counting are expressed as numbers and percentages, and data obtained by measurement are expressed as median and minimum and maximum values.

## RESULTS

Fifty six of the 104 patients were male (53.8%) and 48 were female (46.2%). The mean age was  $5.82 \pm 5.21$  (median 4, minimum 0.15, maximum 17) years. The mean age of the girls was  $6.08 \pm 5.43$  (median 5, minimum 0.15, maximum 17) and  $5.59 \pm 5.05$  (median 4, minimum 0.2, maximum 17) for the boys. The mean duration of symptoms was  $2.41 \pm 2.24$  (median 2, minimum 0.2, maximum 12) months. Sixty patients (57.6%) had previously presented to a hospital and received treatment for scabies. The mean duration of symptoms was  $3.49 \pm 2.42$  (median 3, minimum 1, maximum 12) in patients who had previously presented to another hospital, and  $0.95 \pm 0.48$  (median 1, minimum 0.2, maximum 2) months for those who

**Table I: Characteristics of the patients.**

	Median	Minimum	Maximum
Age (year)	4	0.15	17
Girls	5	0.15	17
Boys	4	0.2	17
Mean age of infants and young children*	1	0.15	6
Duration of symptoms (month)	2	0.2	12
Patients received a previous treatment	3	1	12
Patients without any previous treatment	1	0.2	2
Serum eosinophil count** (/mm <sup>3</sup> )	750	500	1400

\* for those whose lesions were also on the face, scalp, palms, and soles, \*\*for 10 patients

**Table II: Characteristics of the patients according to gender.**

	Female (n)	Male (n)	Total (n)
Patients	48 (46.2%)	56 (53.8%)	104 (100)
Mean of age $\pm$ SD * (year)	6.08 $\pm$ 5.43	5.59 $\pm$ 5.05	5.82 $\pm$ 5.21
Mean duration of symptoms $\pm$ SD (month)	2.31 $\pm$ 1.95	2.51 $\pm$ 2.48	2.41 $\pm$ 2.24
Family history	38	46	84
Presence of specific lesion	33	37	70
Previous treatment	27	33	60
Head	3	4	7
Face	1	2	3
Palmoplantar region	16	19	35
Treatment (P-S) **	23-25	18-38	41-63
Complication	2	6	8

\* Standard deviation, \*\* (permethrin – sulfur ointment)

were first presented to our hospital. Eighty four patients had family history of scabies (80.7%).

Seventy patients (67.3%) had at least one specific lesion of scabies. Of the locations for lesions, the palmoplantar region (33.6%) were mostly involved, followed by the head (6.7%), and the face (2.8%). According to the 2020 International Alliance for Scabies Control Consensus criteria (A-Confirmed, B-Clinical, and C-Suspected Scabies); 70 patients diagnosed with scabies on level B and 44 on level C were detected. Forty-one patients were treated with permethrin 5% lotion (39.4%) and 63 with sulfur ointment (60.5%). The mean eosinophil count was 770 $\pm$  283 (median 750, minimum 500, maximum 1400) in mm<sup>3</sup> of 10 patients, whose blood tests were performed. Serum total IgE levels of these cases were normal ( $\leq$ 100IU/mL). Of all admissions to the hospital, admissions were highest in fall (40.4%), followed by winter (30.8%), summer (18.2%), and spring (10.6%). Eight patients developed complications (7.6%), including 5 with impetigo and 3 with paronychia (Table I, II).

## DISCUSSION

Scabies affects approximately 300 million people around the world each year (2). Scabies, which affect people of all ages, races, and social classes, can spread easily in crowded living

conditions such as nursing homes, refugee camps, and schools. In 2017, scabies was included as Neglected Tropical Diseases by the World Health Organization (3). However, it is difficult to quantify the burden of scabies, because scabies is not a notifiable disease in our country and has considerable diagnostic issues that may cause over- or under-diagnosis of scabies.

In the literature, the incidence of scabies ranges from 0.2 to 71% (4). In recent years, the increasing incidence of scabies is remarkable in our country. While the incidence of scabies in the 1980s and 1990s ranged between 2.8–8.1% in the studies reported from Turkey, it was not reported higher than 1% by any studies in Turkey from 2000 to 2018 (5). In a recent study reported that an outbreak of scabies occurred in Turkey in 2018 and 2019 (5). Beside, the incidence of scabies varies in different ages according to the socio-economic status of the country. In low-income countries, the incidence of scabies in children is higher than in adults (6,7). The incidence of scabies in children in tropical countries is 5-10% according to the World Health Organization (4). However, scabies in developed countries is equally seen in all age groups (8). In our country, Çetinkaya et al. (9) reported that scabies was more common in patients aged 25-44 years. Turan et al.(10) found that scabies was more common in young adults (15-44 ages) (10). From another study from Turkey reported that scabies tends to shift

to younger ages from 2013 to 2018 (11). No difference was observed in the distribution of scabies prevalence according to different ages from 2014 to 2019 in a recent multicentre study conducted in distinct regions of Turkey (12). In our study, the incidence of scabies was 1%, consistent with the rate in the years mentioned above. It can be said that Turkey is in a place between developed countries where scabies is equally seen in all age groups, and underdeveloped countries where scabies is more prevalent in children than in adults.

Considering the gender distribution of patients, a slight male predominance was observed in the present study (Table II). In the literature, there were both female and male dominance observed in various studies investigating scabies (10-12). The population and geographical differences in the studies may explain the contradictory results.

The duration between symptom onset and hospital presentation may vary depending on the severity of the disease. Although there is limited data on this issue in the literature, one study reported that this duration was 98 days in one case (13). The mean duration of symptoms in the present study was 10 weeks (2.41 months). One of the reasons for the long duration may be more than half of our cases (57.6%) had a history of previous hospital presentation. Another reason may be the diagnostic issues in children with scabies (especially atypical presentation). There may be also other reasons such as treatment failure, allergic contact dermatitis due to treatment, cross-reactivity between ordinary household mites and *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, delusional parasitosis, and secondary infection.

The diagnosis of scabies is usually made based upon typical history and clinical findings. The presence of household members having itching raises suspicion of scabies and supports the diagnosis of scabies (6). Eighty four patients (80.7%) had family history of scabies in this study. A history of itching in the same household members should raise suspicion, but is not mandatory for the diagnosis of scabies.

The distribution of lesions in scabies differs in adults and children. Scabies in adults has lesions in a typical distribution involving the webbed spaces of the fingers, flexor surfaces of the wrists, extensor surfaces of the extremities, axillae, beltline, areolae in females, and scrotum in males (6,14). Unlike adults, scabies usually involves the head, face, palms, and soles in infants and young children (6). Lesions are often observed in a more generalized pattern including the head, face, palms, and soles in children less than two years of age (15). Similarly, in the present study infants and very young children (with a mean age of 1.59 years) had lesions on these parts of the body.

Burrows (sillion/tunnel) is a specific sign and caused by the moving scabies mite. They appear as serpiginous, grayish or skin-colored, thin, thread-like elevations on the skin surface, ranging from 0.1-1 cm long (6,14). A pearl-like vesicle (vesicle perle) can sometimes be seen at the end of the tunnels (14).

However, it is not always possible to see specific lesions in patients with scabies. It is difficult to discriminate tunnels among vesicular and eczematous lesions of scabies in children, particularly infants. Therefore, only visually examining may not be distinctive enough to diagnose scabies in infants. A dermoscopic study of scabies in children found that there was a significant difference on comparing the number of children diagnosed with scabies with naked eye and dermoscopic examination (16). The scabies burrows in 70 patients in the present study were observed using dermatoscopy (Figure 1). Considering the challenges of detecting specific lesions in infants and young children, dermatoscopy is an efficient and sensitive tool for diagnosing scabies (16,17).

It is stated that no seasonal trend in incidence in tropical countries where scabies is prevalent. However, seasonal changes may affect the incidence of scabies in some countries. It was observed that most of the patients in this study presented in fall and winter (71.2%). A study investigating the seasonality trends of scabies has reported that the incidence of scabies was higher during colder seasons (18). A recent epidemiological study in Turkey also found that patients with scabies increased in fall (10). It can be easily said that the incidence of scabies increases in colder seasons when the increased person-to-person contact and overcrowding occur.

Increased blood eosinophil counts are known to be an expected finding of parasitic infections. However, it is stated that eosinophilia is not common in classic scabies (19). Peripheral eosinophilia has been reported, particularly in other clinical variants of scabies such as crusted or nodular scabies (19). Although blood tests are generally not necessary for the diagnosis of scabies, they were performed in a small number of patients with a mean eosinophil count of 770/mm<sup>3</sup> in the present study (Table I). We had not encountered any studies that focuses on eosinophilia in scabies. So, we could not compare any data due to the lack of data in both our study and the literature.

There are many scabicide agents (eg permethrin, phenothrin, sulfur, benzyl benzoate, crotamiton, ivermectin, malathion) used in the treatment of scabies (6). There are only topical permethrin and sulfur ointment available in our country. Permethrin is recommended as the first treatment option in the treatment of scabies in many guidelines (20). Although permethrin can be used in infants over 2 months of age, physicians need to be vigilant in the risk of causing toxicity in infants between 2-12 months (6,21). Sulfur ointments has been used in the treatment of scabies for a long time. Although it is recommended as the second treatment option in the European guidelines, sulfur ointments is the first agent to be used in permethrin-resistant cases due to the limited number of anti-scabietic drugs in our country (22). It was observed that most of the patients in this study were treated with sulfur ointment (60.5%). It is noteworthy that the patients who received treatment with sulfur ointments

were infants and very young children. It is understood that sulfur ointments were preferred in order to avoid a possible toxicity issue that permethrin may cause in infants and some young children.

Sixty patients (57.6%) had previously presented to a hospital and received treatment for scabies. In a way, it can be said that the scabies treatments of these patients were failed. Improper and inadequate application, reinfestation and drug resistance are the common reasons of treatment failure. It was found that the major cause of treatment failure in this study was patient non-adherence. It was observed that unfortunately some patients applied the treatment improperly, and mostly the same household members did not apply the treatment. All household members should be treated at the same time as the infested person. Unfortunately, "the non-compliant attitude of same household members" is an incident that most physicians are familiar with hearing from a scabies patient in her/his daily clinical practice. Therefore, one of the most important issues in the success of scabies treatment is the patient's compliance. Physicians should explain in detail how to apply the treatment to each patient. Otherwise, it is not possible to prevent reinfestation and the spread of the disease.

Scabies may be complicated by impetigo, ecthyma, paronychia, furuncle, residual eczematous dermatitis, and rarely generalized urticaria (6). In this study, 8 patients developed complications (impetigo and paronychia) and recovered with appropriate treatments. In a systematic review, impetigo was common, particularly in children with scabies (23). A study investigating scabies outbreak among school children reported that nearly 10% of the patients developed pyoderma (24). Although complications of scabies are rare, sometimes it can lead to serious health issues such as septicemia, chronic kidney disease, and rheumatic heart disease (23). Therefore, scabies is a preventable disease with serious complications that should not be neglected in children.

There are some limitations in the present study. The main limitation of this study is a single-center study having a retrospective design. We could not compare the data, particularly the incidence of scabies, between years since this study has data on scabies in only 2015 and 2016 years. Although our study encompassed the whole province, it included only patients who presented to the dermatology outpatient clinic. Data from other institutions such as primary care health centers were not included. Besides, socioeconomic status, living conditions, number of misdiagnosis in previous hospital presentations and errors in the applications of treatment were not evaluated.

## CONCLUSION

Scabies is a parasitic skin infestation that can be treated with an accurate and prompt diagnosis. It was observed that the

head, face, palms, and soles often are involved in infants and very young children, unlike adults. Children are more likely to develop scabies with atypical presentation than adults. Therefore, clinicians should consider the clinical differences between adults and children in the management of scabies. Dermoscopy is a practical and effective diagnostic tool especially in infants and young children with scabies.

## REFERENCES

1. Ariza L, Walter B, Worth C, Brockmann S, Weber ML, Feldmeier H. Investigation of a scabies outbreak in a kindergarten in Constance, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:373-80.
2. Hicks MI, Elston DM. Scabies. *Dermatologic Therapy* 2009;22:279-92.
3. Engelman D, Cantey PT, Marks M, Solomon AW, Chang AY, Chosidow O, et al. The public health control of scabies: priorities for research and action. *Lancet (London, England)* 2019;394:81-92.
4. World Health Organization. Neglected tropical diseases: Scabies 2020.
5. Baykal C, Atci T, Kutlay A, Baykut B, Türkoğlu Z. Scabies outbreak in Turkey in 2018-2019. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2021.
6. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, Chosidow O, Chang AY. Ectoparasites: Scabies. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:533-48.
7. Sardana K, Mahajan S, Sarkar R, Mendiratta V, Bhushan P, Koranne RV, et al. The spectrum of skin disease among Indian children. *Pediatric Dermatol* 2009;26:6-13.
8. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world--its prevalence, complications, and management. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:313-23.
9. Çetinkaya Ü, Şahin S, Ulutabanca R. The Epidemiology of Scabies and Pediculosis in Kayseri. *Türkiye Parazit Derg* 2018;42:134-7.
10. Turan Ç, Metin N, Utlu Z. Epidemiological Evaluation of Scabies Cases Encountered in the Last Three Years as a Tertiary Health Center. *Türkiye Parazit Derg* 2020;44:77-82.
11. Aktaş H, Cebecik A. Changes in Incidence and Age Distribution of Scabies: A Retrospective Cohort Study in A Tertiary Hospital. *Arch Clin Exp Med* 2019;4:21-4.
12. Özden MG, Ertürk K, Kartal SP, Yaylı S, Göktay F, Doğramacı CA, et al. An extraordinary outbreak of scabies in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e818-e20.
13. Wilson MM, Philpott CD, Breer WA. Atypical presentation of scabies among nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M424-7.
14. Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet (London, England)* 2000;355:819-26.
15. Engelman D, Yoshizumi J, Hay RJ, Osti M, Micali G, Norton S, et al. The 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies. *Br J Dermatol* 2020;183:808-20.
16. Srinivas S, Herakal K, Murthy S, Suryanarayan S. Dermoscopic study of scabies in children. *Indian J Paediatr Dermatol* 2019;20:46-51.
17. Walter B, Heukelbach J, Fengler G, Worth C, Hengge U, Feldmeier H. Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive

- tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting. *Arch Dermatol* 2011;147:468-73.
18. Mimouni D, Ankol OE, Davidovitch N, Gdalevich M, Zangvil E, Grotto I. Seasonality trends of scabies in a young adult population: a 20-year follow-up. *Br J Dermatol* 2003;149:157-9.
  19. Sluzevich JC, Sheth AP, Lucky AW. Persistent eosinophilia as a presenting sign of scabies in patients with disorders of keratinization. *Arch Dermatol* 2007;143:670-3.
  20. Sunderkötter C, Feldmeier H, Fölster-Holst R, Geisel B, Klinker-Rehbein S, Nast A, et al. S1 guidelines on the diagnosis and treatment of scabies-short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:1155-67.
  21. Porto I. Antiparasitic drugs and lactation: focus on anthelmintics, scabicides, and pediculicides. *J Hum Lact* 2003;19:421-5.
  22. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1248-53.
  23. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2015;15:960-7.
  24. Kaburi BB, Ameme DK, Adu-Asumah G, Dadzie D, Tender EK, Addeh SV, et al. Outbreak of scabies among preschool children, Accra, Ghana, 2017. *BMC Public Health* 2019;19:746.



# Evaluation of Clinical Features and Renal Replacement Therapy in Children with Typical Hemolytic Uremic Syndrome

## Tipik Hemolitik Üremik Sendromlu Çocuklarda Klinik Özelliklerin ve Renal Replasman Tedavisinin Değerlendirilmesi

Tulin GUNGOR<sup>1</sup>, Deniz KARAKAYA<sup>1</sup>, Evrim KARGIN ÇAKICI<sup>1</sup>, Fatma YAZILITAS<sup>1</sup>, Mutlu UYSAL YAZICI<sup>2</sup>, Evra CELIKKAYA<sup>1</sup>, Ebru AZAPAGASI<sup>2</sup>, Mehmet BULBUL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Nephrology, Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

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



### ABSTRACT

**Objective:** A subset of typical Hemolytic-uremic syndrome (HUS) patients requires initiation of renal replacement therapy (RRT) despite aggressive medical intervention. This study aims to evaluate the clinical and laboratory findings of patients diagnosed with typical HUS and efficacy and safety of peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD) were compared in managing these cases.

**Material and Methods:** Patients having a diagnosis of typical HUS were retrospectively determined, and assessment the effects of RRT modalities on renal survival.

**Results:** The present study included 49 children with typical HUS, and the mean age was  $2.99 \pm 1.88$  years. Neurological involvement was detected in 15 (30.6%) patients. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in the neurological involvement group [odds ratio (OR) 15.42, 95% CI (3.39-70.1),  $p = 0.005$ ]. In total, 43 (87.7%) patients received RRT and the median time from the first recorded symptom to RRT was six days (range 3-11). While throughout RRT, 10.2% of patients required mechanical ventilation. In this study, 26 (53.1%) patients were managed with PD, and 17 (34.6%) patients were managed with HD. During follow-up, 10.2% of all patients progressed to chronic kidney disease (CKD), proteinuria was detected in 6.1% and hypertension in 4.08%. The risk of CKD was significantly lower in the 3-month period in PD patients than in HD patients (odds ratio (OR) 7.69, 95% CI (0.77-76.07),  $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** We concluded that PD might be as effective and safer as HD concerning kidney recovery. Clinical features and inflammatory markers can predict neurological involvement in typical HUS cases.

**Key Words:** Children, Biomarkers, Renal replacement therapy, Typical Hemolytic uremic syndrome

### ÖZ

**Amaç:** Tipik hemolitik üremik sendrom (HÜS) hastalarının bazılarında, agresif tıbbi müdahaleye rağmen renal replasman tedavisi (RRT) gerekebilir. Bu çalışmanın amacı, tipik HÜS tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, HÜS tanılı hastalarda periton diyalizi (PD) ile hemodiyaliz (HD) etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılmasıdır.

15

0000-0002-5881-1565: GUNGOR T  
0000-0001-7720-4923: KARAKAYA D  
0000-0001-6483-8978: KARGIN ÇAKICI E  
0000-0001-6483-8978: YAZILITAS F  
0000-0001-7377-4718: UYSAL YAZICI M  
0000-0003-2695-2045: CELIKKAYA E  
0000-0002-0684-8219: AZAPAGASI E  
0000-0001-9007-9653: BULBUL M

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Study Sami Ulus Obstetrics, Gynecology and Child Health and Diseases Clinical Research Ethics Committee approved (Number: E-21/03-119-04.03.2021).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **GUNGOR T:** 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. **KARAKAYA D:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article. **KARGIN ÇAKICI E:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **YAZILITAS F:** 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. **UYSAL YAZICI M:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **CELIKKAYA E:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **AZAPAGASI E:** Taking responsibility in necessary literature review for the study. **BULBUL M:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Gungor T, Karakaya D, Kargin Cakici E, Yazilitas F, Uysal Yazici M, Celikkaya E, et al. Evaluation of Clinical Features and Renal Replacement Therapy in Children with Typical Hemolytic Uremic Syndrome. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:127-133.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Tulin GUNGOR**

Department of Pediatric Nephrology,  
Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training  
and Research Hospital, Ankara, Turkey  
E-posta: tulingungor84@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 02.11.2021

Accepted / Kabul tarihi : 08.12.2021

Online published : 10.02.2022

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.1018164

**Gereç ve Yöntemler:** Tipik HÜS tanısı olan hastalar retrospektif olarak belirlendi ve RRT modalitelerinin renal sağ kalım üzerindeki etkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya tipik HÜS tanılı 49 hasta dahil edildi ve ortalama yaşları  $2.99 \pm 1.88$  yılı. Nörolojik tutulum 15 (%30.6) hastada saptandı. Nötrofil/lenfosit oranı nörolojik tutulum olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu [olasılık oranı (OO) 15.42, %95 güven aralığı (GA) (3.39-70.1),  $p = 0.005$ ]. Toplamda 43 (%87.7) hastaya RRT uygulandı ve ilk kaydedilen semptomdan RRT'ye kadar geçen ortalama süre 6 gündü (aralık 3-11). RRT boyunca hastaların %10.2'sinde mekanik ventilasyon desteği gerekti. Yirmi altı (%53.1) hastada PD, 17 (%34.6) hastada HD yapılmıştı. Takipte tüm hastaların %10.2'si kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerledi, %6.1'inde proteinüri ve %4.08'inde hipertansiyon saptandı. PD yapılan hastalarda 3 aylık dönemde KBH riski HD yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü [ OO 7.69, %95 GA (0.77-76.07),  $p = 0.04$ ].

**Sonuç:** Böbrek iyileşmesi açısından PD'in HD kadar etkili hatta daha güvenli olabileceği sonucuna vardık. Tipik HÜS vakalarında klinik özellikler ve inflamatuvar belirteçler sayesinde nörolojik tutulum tahmin edilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuklar, Biyomarkerlar, Renal replasman tedavisi, Tipik Hemolitik üremik sendrom

## INTRODUCTION

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is one of the most common etiologies for acute kidney injury (AKI) and a critical cause of acquired chronic kidney disease (CKD) in children. Hemolytic uremic syndrome is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure that is generally classified into two main types: typical and atypical (aHUS). Hemolytic-uremic syndrome induced by Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) is the most common type of the disease and ordinarily has a good prognosis, but aHUS is rare that has a poor prognosis with a relapsing course. Extrarenal manifestations may be occurred in 25-30% of cases, including neurological, gastroenterological, cardiac and endocrine involvement (1-4).

Treatment of STEC-HUS is primarily supportive care consisting of volume expansion, antihypertensive therapy, regulation of hematological problems and renal replacement therapy (RRT). Renal replacement therapy is required in 50%–70% of cases in the acute phase of typical HUS. General indications for acute RRT in the management of AKI are applied. Oligoanuria, severe azotemia, electrolyte abnormalities and progressive metabolic acidosis are among the common indications for acute dialysis (5-8). There is no clear benefit for a specific type of RRT. The center experience, technical facilities and patient age are critical factors affecting the choice of RRT for children. End-stage renal disease (ESRD) or death occurs in approximately 12% of typical HUS cases. Studies evaluating the effects of RRT options on prognosis in children with typical HUS are limited (7-11).

The present study aims (1) to evaluate the clinical and laboratory findings of patients diagnosed with typical HUS, (2) assessment the effects of RRT modalities on prognosis and (3) to determine the utility of inflammation markers in predicting neurological involvement.

## MATERIALS and METHODS

Forty-nine pediatric patients, aged between 0 and 18 years, who had been diagnosed with typical HUS in Dr. Sami Ulus

Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Department of Pediatric Nephrology between 2005 and 2020, and who were also followed up for at least 12 months were assessed in this study. The complete triad of HUS is defined as hemolytic anemia characterized by a hemoglobin (Hb) level  $<10$  g/dL, detection of schistocytes in peripheral blood smear with a negative Coombs test confirming microangiopathic hemolysis, thrombocytopenia with a platelet count  $< 150 \times 10^9/L$ , and the presence of acute renal failure. Patients with aHUS such as inherited forms of HUS and HUS secondary to organisms other than STEC were excluded (1,2).

Nonspecific indications for RRT in the context of AKI were applied, the most common being persistent oliguria or anuria, clinical manifestations of uremia, hyperkalemia, severe metabolic acidosis, persistent and symptomatic hyponatremia unresponsive to conservative treatment, whereas these indications are nonspecific and the general consensus in our center is that RRT should be offered early (12-14).

The new Schwartz formula ( $K = 0.413$ ) was used to calculate the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (15). Proteinuria was defined when urinary protein creatinine ratio is above 0.2 mg/mg or 24-h protein excretion was  $>4$  mg/m<sup>2</sup>/h in at least two consecutive evaluations (16). Hypertension was defined as a systolic blood pressure and/or diastolic blood pressure  $\geq 95$ th percentile, according to age, gender, and height (17).

Neurological involvement was defined as encephalopathy, focal neurological deficit, and/or seizure activity (5,7). The groups with and without neurological involvement were compared concerning inflammatory markers. The neutrophil to lymphocyte ratios and platelet to lymphocyte ratio were calculated using the data obtained from the hemogram analyses. Systemic immune-inflammation index (SII) was calculated from the equation  $SII = \text{Platelet} \times \text{neutrophil count} / \text{lymphocyte count}$ .

Dialytic management and therapeutic decisions in our children were individualized based on the patient's age, specific clinical and hemodynamic status. RRT available in our center includes PD, intermittent hemodialysis (IHD), or continuous renal replacement therapies. Temporary vascular access was established (HD catheter insertion into the internal jugular,

subclavian or femoral vein) or peritoneal access was established by placing a double-cuff tunneled Tenckhoff catheter inserted.

Patients were followed up closely for 30 days after beginning RRT. Dialysis was interrupted when there was partial renal function recovery, defined as the restoration of diuresis associated with a progressive fall in serum values for creatinine and urea. At the 3-month follow-up, we categorized all surviving patients as per the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease (CKD) classification (18).

Patients' medical records, including such clinical and demographic characteristics as age, gender, physical examination findings, including blood pressure, and such laboratory findings as routine blood and urine test, complement C3, C4, Coombs test, DIC (disseminated intravascular coagulation), blood and specific stool culture test, lactate dehydrogenase (LDH) level and C-reactive protein (CRP), were retrospectively reviewed. Data on respective RRT therapies, procedure complications, the necessity for mechanical ventilation, and their prognosis were reviewed retrospectively through patient files.

The protocol for this study was approved by the Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital Ethics Committee (Number: E-21/03-119-04.03.2021).

**Statistical analyses**

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows v.22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of the distribution of the study variables. Parametric variables were shown as mean ± SD, and nonparametric variables were shown as median (range). Categorical variables were presented as numbers and percentages. The student's t-test was used to compare parametric variables and the Mann-Whitney U test was used to compare nonparametric variables. The χ<sup>2</sup> test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. Kaplan–Meier survival analysis was performed and the renal survival probability was compared between the study arms using log-rank test. A value of p < 0.05 was accepted as being statistically significant.

**RESULTS**

The present study included 49 children with typical HUS, and the mean age was 2.99 ± 1.88 years. The male-to-female ratio was 1:1.2. At presentation, 43/49 (87.7%) children had diarrhea, of whom 9/49 (18.3%) had bloody diarrhea. At admission, 24 (49%) patients had oliguria, and 20 (40.8%) patients had anuria. Other main clinical manifestations included edema, vomiting, and dehydration (87.7%, 48.9%, 10.2%, respectively). At the presentation time, the mean serum creatinine level was 3.9 ± 1.93 mg/dL, and the mean eGFR was 20.37 ± 19.11 mL/

min/1.73 m<sup>2</sup>. C<sub>3</sub> complement was low in 12.2% of the patients, C4 complement was low in 10.2%. All patients had high LDH levels. Thirty (61.2%) patients were hypertensive at admission or during hospitalization. Concomitant hematuria and proteinuria were detected in 23 (46.9%) of the patients (Table I).

Neurological involvement was detected in 15 (30.6%) patients. The most common presentation was seizures and encephalopathy for neurological involvement. Electroencephalogram and neuroimaging were performed in all these children during the acute illness for diagnosis. Patients with neurological involvement required significantly more mechanical ventilation (p = 0.01). The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in the neurological involvement group [odds ratio (OR) 15.42, 95% CI (3.39-70.1), p = 0.005], whereas white blood cell count (WBC), neutrophil, platelet counts, platelet/lymphocyte ratio (PLR) and SII values were not significantly different between the groups. Lactate dehydrogenase concentration was no significant difference in the groups (p > 0.05) (Table II). Of the 15 children with neurological involvement, 14 (93.3%) achieved a complete neurological recovery.

In total, 43 (87.7%) patients received RRT. While throughout RRT, 10.2% of patients required mechanical ventilation. The median time from the first recorded symptom to RRT was six

**Table I: Baseline characteristics of children with typical HUS.**

Female gender,*	27 (55.1)
Patient age, years,†	2.99±1.88
Mechanical ventilation,*	5 (10.2)
Anuria,*	20 (40.8)
Baseline hemoglobin (g/dl),†	8.02±1.7
Baseline platelet count (x10 <sup>9</sup> /L),†	63.81±39.19
Baseline white blood count was (x10 <sup>9</sup> /L),†	14.56±7.65
Baseline lactate dehydrogenase (U/L),†	2322.2±712.64
Baseline serum BUN (mg/dl),†	85.27±38.76
Baseline serum creatinine (mg/dl),†	3.9±1.93
Baseline eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ),†	20.37±19.11
Baseline serum sodium (mEq/L),†	131.14±4.13
Baseline serum potassium (mEq/L),†	4.94±1.08
Baseline blood pH,†	7.32±0.05
Baseline HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,†	15.76±3.33
Dialysis indication,*	43 (87.7)
Oligouria-anuria	36 (83.7)
Electrolyte imbalances	5 (11.6)
Others	2 (4.7)
Time to start of RRT (days), median, (range)	6 (3-11)
Renal insufficiency,*	5 (10.2)
Hypertension in survivors,*	2 (4.1)
Proteinuria in survivors,*	3 (6.1)

\* n(%), † mean ± SD

**Table II: Clinical characteristics and laboratory parameters of patients with and without neurological involvement.**

	Patients with Neurological involvement (n = 15)	Patients without Neurological involvement (n = 34)	p
Sex (F/M)	8/7	19/15	0.800
Age, mean, years	4.08±2.68	2.51±1.16	<b>0.006</b>
WBC, mean x 10 <sup>9</sup> /L	14.31±7.71	14.67±7.74	0.800
ANC, mean x 10 <sup>9</sup> /L	10.22±6.65	8.26±5.59	0.200
Platelet, mean x 10 <sup>9</sup> /L	60.46±30.57	65.29±42.78	0.600
NLR	4.81±4.62	2.09±1.83	<b>0.005</b>
PLR	28.01±22.94	19.83±26.34	0.300
SII, mean x 10 <sup>9</sup> /L	199.44±161.18	124.26±113.60	0.060
CRP, mean, mg/L	37.9±35.23	27.92±23.85	0.200
LDH, mean, U/L	2398.87±578.46	2288.38±770	0.600
Creatinine, mean, mg/dl	3.97±1.32	3.87±2.16	0.800
eGFR, mean, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	14.48±8.7	22.97±21.82	0.100

**WBC:** white blood cell count, **ANC:** absolute neutrophil count, **NLR:** neutrophil/lymphocyte ratio, **PLR:** platelet/lymphocyte ratio, **SII:** Systemic immune-inflammation index, **CRP:** C-reactive protein, **LDH:** lactate dehydrogenase, **eGFR:** estimated glomerular filtration rate

days (range 3-11). Twenty-six (53.1%) patients were managed with PD, and 17 (34.6%) patients were managed with HD. Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) was started at admission in six patients who were septic and hemodynamically unstable and then continued with IHD. The internal jugular vein is the most common vascular access site for extracorporeal dialysis in 76.4% of the centers, followed by the femoral vein (23.5%). Peritoneal access was established by placement of a double-cuff tunneled Tenckhoff catheter inserted. The characteristics of the two cohorts were not different, except that children selected for PD were significantly younger than those recruited for IHD ( $p = 0.01$ ). The main indications for dialysis were oliguria and anuria in both groups.

The median number of IHD sessions was seven (range 3-35); the mean session duration was  $137.70 \pm 16.37$  min. The post/pre-BUN ratio was 0.58 in the first IHD session. Bicarbonate, potassium, and sodium dialysate concentrations were adjusted according to individual requirements. The fluid extraction requirement was specified as 10-15 ml/kg/h per dialysis session, and the weight loss did not exceed 5% of the patient's body weight. The mean blood flow rate was  $5.71 \pm 1.16$  ml/kg/min, and the mean dialysate flow rate was 500 ml/min. Low-molecular-weight heparin (LMWH) was used for anticoagulation in 59.1% of IHD sessions. The median duration of PD was four (range 10-25) days. The mean holding volume was  $676.92 \pm 89.70$  ml/m<sup>2</sup>. PD solution containing 1.36, 2.27, and 3.86% glucose was used in 76.92%, 26.92% and 3.84% of children, respectively.

Although blood volume was monitored during IHD sessions, three patients (17.6%) had transient hypotensive episodes, and two patients (11.7%) had transient hypertensive episodes during or within one hour of IHD sessions. In contrast, there were no transient hypertensive or hypotensive episodes

with PD. Catheter occlusion (11.7%) was the most common complication during IHD; resolved with catheter replacement, catheter infection was detected in 5.88% of the patients. Peritonitis occurred in four patients with PD (15.3%) and the PD effluent turned sterile in all cases with intraperitoneal antibiotic therapy. Catheter leak and migration were the main mechanical complications in PD, resolved by catheter repositioning and reducing the volume of dialysate per cycle. Mechanical complications occurred with similar frequency in both treatment modalities (PD 11.5% vs. IHD 11.7%).

Renal function returned to normal in 24.4% of the patients after two weeks, in 67.3% of the patients at the end of the first month. The rate of patients with complete kidney recovery (eGFR > 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) was 89.7% in the third month. Except for patients who developed CKD, the need for dialysis continued for a median of 9 days (range 3-35), and renal failure continued for a median of 22 days (range 7-84). During the follow-up, hypertension was detected in 4.08% and proteinuria was present in 6.1% of all patients. Albeit the follow-up of the patients is still carried on in our department, there was one patient (2.04%) with ESRD, and four patients (8.16%) were assessed as stage 2 or stage 3 CKD.

In the HD group, the renal function returned to normal in 23.5% of the patients after two weeks and in 58.8% of the patients after first month. In the PD group, the renal function returned to normal in 15.3% of the patients after two weeks and in 65.3% of the patients after the first month. When two groups were compared, no significant difference was found between normalization of renal function at the end of two weeks and first month ( $p = 0.3$ ,  $p = 0.4$ , respectively). The mean biochemical indices of renal function were better in patients who received PD at three months than those who received HD ( $p = 0.04$ ). The choice of RRT modality (PD vs. HD) significantly affected CKD

**Table III: Comparison of clinical and laboratory characteristics of patients received hemodialysis and peritoneal dialysis.**

	Peritoneal dialysis (n=26)	Hemodialysis (n=17)	P
Female gender,*	18 (69.2)	9 (52.9)	0.200
Patient age, years, mean ± SD	2.45 ± 1.04	4.05 ± 2.62	<b>0.008</b>
Mechanical ventilation,*	1 (3.8)	4 (23.5)	<b>0.040</b>
Anuria,*	11 (42.3)	9 (52.9)	0.300
Time to start of RRT (days), median, (range)	6.5 (4-11)	6 (3-11)	0.500
Serum creatinine (mg/dl), median, (range)	4.13 ± 2.09	4.44 ± 1.2	0.500
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), median, (range)	17.93 ± 16.29	11.58 ± 16.29	0.100
Hemoglobin (g/dl), mean ± SD	7.5 ± 1.33	8.35 ± 2.01	0.100
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L), mean ± SD	68.8 ± 46.21	55.82 ± 30.17	0.300
Lactate dehydrogenase (U/L), mean ± SD	2350.88 ± 540.96	2547.06 ± 775.11	0.300
Renal insufficiency,*	1 (3.8)	4 (23.5)	<b>0.040</b>
Hypertension,*	1 (3.8)	1 (5.8)	0.700
Proteinuria,*	1 (3.8)	2 (11.7)	0.300

**RRT:** renal replacement therapy, **eGFR:** estimated glomerular filtration rate, \* n (%)

risk at the end of the three months (odds ratio (OR) 7.69, 95% CI (0.77-76.07),  $p = 0.04$ ) (Figure 1). The need for mechanical ventilation was significantly higher in the CKD group ( $p = 0.04$ ) (Table III).

## DISCUSSION

A subset of typical HUS patients requires initiation of RRT despite aggressive medical intervention. Based on data from observational studies and comparative clinical studies, there is no consensus on the best dialysis technique and optimal dialysis dose in HUS (8-10). In this study, we analyzed the efficacy and safety of PD and HD were compared in managing typical pediatric HUS. The CKD rate was significantly higher in the HD group than in the PD group ( $p = 0.04$ ). In addition, we determined the utility of inflammation markers in predicting neurological involvement, which is one of the most severe complications of typical HUS. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in the neurological involvement group [odds ratio (OR) 15.42, 95% CI (3.39-70.1),  $p = 0.005$ ].

The present study evaluated the clinical and laboratory findings of patients diagnosed with typical HUS. In the literature, the male-to-female ratio was 1.7-1.4, and the median age was 17 months (range 10-108) of typical HUS. The most common complaints of the cases were diarrhea (30-60%) and bloody diarrhea (25-40%). Anuria development rate was 40-80% (19,20). Hypertension was found in 40-50% and proteinuria in 50% of the cases. Proteinuria persisted for a long time in 4-10% of cases (19-21). Zhao et al. (22) showed a 20% decrease in C<sub>3</sub>. Our study included 49 children with typical HUS, and the mean age was 2.99±1.88 years. The male-to-female ratio was 1:1.2. At presentation, 43/49 (87.7%) patients had diarrhea, of whom 9/49 (18.3%) had bloody

diarrhea. At the time of admission, 20 (40.8%) patients had anuria. C<sub>3</sub> complement was low in 12.2% of the patients. Thirty (61.2%) patients were hypertensive at admission or during hospitalization. Concomitant hematuria and proteinuria were detected in 23 (46.9%) of the patients.

Typical HUS is not specific for indications for initiating RRT in children, management of oliguria, metabolic acidosis, and electrolyte abnormalities. However, there is a common consensus that RRT should correct any biochemical abnormalities while maintaining adequate fluid and electrolyte balance to ensure organ function and functional recovery. Dialytic management of these patients is challenging because of multiple organ dysfunction and associated hemodynamic instability. The most appropriate RRT choice for children with typical HUS is based on the patient's age, characteristics, dialytic modality performance, and institutional resources and local practice (7,8,23,24). In this study, RRT management and treatment decisions in our children were individualized according to the patient's age, specific clinical and hemodynamic status. In this study, 43 (87.7%) patients received RRT. Twenty-six (53.1%) patients were managed with PD, and 17 (34.6%) patients were managed with HD. Continuous venovenous hemodialysis was started at admission in six patients who were septic and hemodynamically unstable and then continued with IHD. The most common indication for dialysis was oliguria-anuria (88.3%) and electrolyte disturbances (11.6%).

In typical HUS, all tissues and organs may be affected due to thrombotic microangiopathy, and signs of neurological involvement can be seen in 25-30% of cases. Lethargy, irritability and seizure are the most common findings. In studies conducted so far, markers to predict neurological involvement in patients have not been determined; some clinical scorings have been used. Rapid treatment of neurological involvement in typical HUS provides recovery without sequelae (25,26). In

our study, neurological involvement was detected in 15 (30.6%) patients. Patients with neurological involvement required significantly more mechanical ventilation ( $p = 0.01$ ). The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in the neurological involvement group [odds ratio (OR) 15.42, 95% CI (3.39-70.1),  $p = 0.005$ ], whereas WBC, neutrophil, platelet counts, PLR and SII values were not significantly different between the groups. Of the 15 children with neurological involvement, 14 (93.3%) achieved a complete neurological recovery.

PD is frequently used in treating typical pediatric HUS and remains the method of choice in infants and young children for whom vascular access is a limiting factor. In addition to avoiding central venous puncture and anticoagulation, technical simplicity, relatively low cost, and low risk of treatment-related fluid-electrolyte imbalances in hemodynamically unstable patients are considered significant advantages of PD. On the other hand, the availability of significant technological advances in IHD and CVVHD in children is decreasing the use of PD for children who need RRT (7,8,19,20). When HD and PD groups were compared, no significant difference was found between normalization of renal function at the end of two weeks and the first month ( $p = 0.3$ ,  $p = 0.4$ , respectively). The mean biochemical indices of renal function were better in patients who received PD at three months than those who received HD ( $p = 0.04$ ). The choice of RRT modality (PD vs. HD) significantly affected CKD risk at the end of the three months (odds ratio (OR) 7.69, 95% CI (0.77-76.07),  $p=0.04$ ). This finding may be because, in more severe and hemodynamically unstable patients, continuous RRT was started and then continued with hemodialysis.

In studies comparing HD and PD, transient hypotensive and hypertensive episodes were higher and mechanical complications were similar who received HD (12,13). The findings showed that three patients (17.6%) had transient hypotensive episodes, and two patients (11.7%) had transient hypertensive episodes during or within an hour of IHD sessions. In contrast, there were no transient hypertensive or hypotensive episodes with PD. Mechanical complications occurred with similar frequency in both treatment modalities (PD 11.5% vs. IHD 11.7%).

Our study had some limitations. The present study reflected single-center data, the number of patients was limited, and it was designed as a retrospective study. However, our study will contribute to the literature, given that this is one of the few studies evaluating the effects of RRT modalities on renal survival and determining the utility of inflammation markers in predicting neurological involvement.

In conclusion, this study represents a valuable contribution to the modest existing evidence supporting the use of PD in children with typical HUS who need RRT. We evaluated the mean

biochemical indices of renal function that were better in patients who received PD at three months than those who received HD. Hence, we concluded that PD might be as effective and safer as HD concerning kidney recovery. The use of clinical features and inflammatory markers to predict neurological involvement in typical HUS cases can be developed in further studies.

## REFERENCES

- Viteri B, Saland JM. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Rev* 2020;41:213-5.
- Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. European Paediatric Research Group for HUS: A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423-31.
- Fakhouri F, Zuber J, Fre ´meaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;390:681-96.
- Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013;2:56-76.
- Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 2018;103:285-91.
- Talarico V, Aloe M, Monzani A, Miniello R, Bona G. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr* 2016;68:441-55.
- Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:231-9.
- Bitzan M. Treatment options for HUS secondary to Escherichia coli O157:H7. *Kidney Int Suppl* 2009;(112):S62-6.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-86.
- Trachtman H, Cnaan A, Christen E, Gibbs K, Zhao S, Acheson DWK, et al. Investigators of the HUS-SYNSORB Pk Multicenter Clinical Trial. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1337-44.
- Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, Jungtraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 2012;54:1413-21.
- Basu B, Mahapatra TK, Roy B, Schaefer F. Efficacy and outcomes of continuous peritoneal dialysis versus daily intermittent hemodialysis in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1681-9.
- Bunchman TE. Treatment of acute kidney injury in children: from conservative management to renal replacement therapy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:510-4.
- Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-72.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
- Ariceta G. Clinical practice: proteinuria. *Eur J Pediatr* 2011;170:15-20.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines

- for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-920.
18. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
  19. Micheletti M V, Lavoratti G, Materassi M, Pela I. Hemolytic Uremic Syndrome: Epidemiological and Clinical Features of a Pediatric Population in Tuscany. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:399-404.
  20. Balgradean M, Croitoru A, Leibovitz E. An outbreak of hemolytic uremic syndrome in southern Romania during 2015-2016: Epidemiologic, clinical, laboratory, microbiologic, therapeutic and outcome characteristics. *Pediatr Neonatol* 2019;60:87-94.
  21. Jenssen GR, Vold L, Hovland E, Bangstad HJ, Nygard K, Bjerre A. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect Dis* 2016;16:285.
  22. Zhao SA, Ning BT, Mao JH. Clinical characteristics of children with hemolytic uremic syndrome in Hangzhou, China. *World J Pediatr* 2017;13:183-5.
  23. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008;23:1749-60.
  24. McKee RS, Schnadower D, Tarr PI, Xie J, Finkelstein Y, Desai N, et al. Predicting hemolytic uremic syndrome and renal replacement therapy in Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-infected children. *Clin Infect Dis* 2020;70:1643-51.
  25. Costigan C, Raftery T, Carroll AG, Wildes D, Reynolds C, Cunney R, et al. Neurological involvement in children with hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr* 2022;181:501-12.
  26. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1218-28.

# Frequency of Brain Death in Children and Donation Rate

## Çocuklarda Beyin Ölümü Sıklığı ve Donasyon Oranı

Oktay PERK<sup>1</sup>, Serhan OZCAN<sup>1</sup>, Serhat EMEKSİZ<sup>1</sup>, Emel UYAR<sup>1</sup>, Tefvik CEVİRİCİ<sup>2</sup>, Esra GURKAS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Intensive Care, Ankara City Hospital, Children's Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric, Ankara City Hospital, Children's Hospital, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department of Pediatric Neurology, Ankara City Hospital, Children's Hospital, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the frequency of patients diagnosed with brain death after admission to the pediatric intensive care unit and the organ donation rate.

**Material and Methods:** The study was carried out as a retrospective analysis. Patients diagnosed with brain death in the pediatric intensive care unit of the Ankara City Hospital were recorded in the patient form. The study was limited to patients admitted to the hospital between 1 December 2019 and 1 December 2021.

**Results:** The data of the patients who died in the PICU (n= 325) were evaluated. A total of 17 (5.2%) of these patients were diagnosed with brain death (BD). The underlying diseases of brain death in 7 (42%) patients was central nervous system disorders (cerebral palsy, meningocoele, hydrocephalus, etc.), head trauma (such as traffic accidents and falls) in 5 others (29%), and hypoxic-ischemic injury owing to cardiopulmonary arrest in the remaining 5 (29%) patients. Cranial CT angiography was performed to all patients as an ancillary test. Six (35%) patients with hypernatremia were diagnosed with Central Diabetes Insipidus (DI). Only one patient became an organ donor.

**Conclusion:** The diagnosis of brain death should be made more frequently. People should be informed about organ donation, Many attempts should be made to influence public opinion about the benefits of the organ transplantation.

**Key Words:** Brain death, Central diabetes insipidus, Children, Organ transplantation

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, çocuk yoğun bakıma yattıktan sonra beyin ölümü tanısı alan hastaların sıklığını ve donasyon oranını tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Geriye dönük bir çalışma olarak yapıldı. Otuz iki yataklı Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde beyin ölümü tanısı konan hastalar hasta formuna kaydedildi. 01.12.2019 ile 01.12.2021 tarihleri arasında beyin ölümü tanısı almış hastalar dahil edildi.

**Bulgular:** Çocuk yoğun bakım ünitesinde (n= 325) ölen hastalar tarandı. Bu ölen hastalardan 17 (%5.2)'sında beyin Ölümü (BÖ) tanısı kondu. Beyin ölümüne neden olan altta yatan hastalıklar, 7 (%42) hastada santral sinir sistemi patolojileri (serebral palsy, meningosel, hidrosefali vb.) olan hastalardı, 5 (%29)'inde kafa travması (trafik kazaları ve düşme gibi nedenler), 5 (%29) hasta kardiyopulmoner arrest sonrası olmasıdır. Tüm hastalara ek test olarak Kranial BT anjiyo uygulandı. Hipernatremi olan 6 (%35) hasta Santral Diyabetes Insipidus (DI) tanısı aldı. BÖ tanısı konan hastalardan sadece biri (%6) donör olmayı kabul etti.



0000-0002-2586-5954: PERK O  
0000-0003-4465-6063: OZCAN S  
0000-0002-8951-4774: EMEKSİZ S  
0000-0002-8265-0618: UYAR E  
0000-0003-3841-6020: CEVİRİCİ T  
0000-0003-3942-5105: GURKAS E

**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 No. 2 Clinical Research Ethics Committee (E2-22-1244 /1244).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **PERK O:** 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 patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **OZCAN S:** 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. **EMEKSİZ S:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **UYAR E:** Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **CEVİRİCİ T:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article. **GURKAS E:** Planning methodology to reach the Conclusions.

**How to cite / Atıf yazım şekli:** Perk O, Ozcan S, Emeksiz S, Uyar E, Cevirici T and Gurkas E. Frequency of Brain Death in Children and Donation Rate. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:134-137.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Oktay PERK**  
Department of Pediatric Intensive Care,  
Ankara City Hospital, Children's Hospital, Ankara, Turkey  
E-posta: droktayperk@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 11.01.2022

Accepted / Kabul tarihi : 21.02.2022

Online published : 01.03.2022

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.1056391



**Sonuç:** Beyin ölümü tanısı daha sık konulmalıdır. Organ bağıışı için halk bilgilendirilmelidir. Organ nakli için kamuoyu oluşturulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Beyin ölümü, Santral diabetes İnsipidus, Çocuklar, Organ nakli

## INTRODUCTION

The brain death (BD) status is defined as an irreversible coma in which the brain and brain stem lose all functions, apnea persists, and there is a loss of supraspinal reflexes. Patient with BD does not show any reflexes and there is no spontaneous respiratory effort during a 3-minute disconnection from the ventilator, the patient is completely unresponsive. Patients diagnosed with brain death are considered clinically and legally dead (1). The organ donation rate in Turkey is lower than in other countries (2). Majority of the pediatric patients waiting for an organ transplant succumb to their sickness due to the insufficient organ donation. Therefore, it is crucial to diagnose BD and the care of the patients who donate organs is important.

The most remarkable sign of brain death is central diabetes insipidus (CDI). CDI is characterized by polyuria, hypernatremia and hyperosmolar dehydration due to antidiuretic hormone deficiency (3). Intoxication (alcohol), drugs including central nervous system (CNS) depressant muscle relaxants, primary hypothermia, hypovolemic shock, as well as metabolic and endocrine disorders should be excluded before diagnosing BD. Hypernatremia and high blood sugar levels are consequences rather than causes of brain death (4). The clinical diagnosis of brain death should be made in three steps: Establishing the etiology; excluding potentially reversible syndromes that may produce symptoms similar to brain death; and detecting clinical signs of brain death, including coma, brain stem areflexia, and apnea (1-3,5).

To declaration of brain death, the following should be assessed: presence of irreversible coma and absence of spontaneous breathing confirmed by apnea tests; absence of pupillary light reflexes, corneal reflexes, doll's eye movements, gag reflex, cough reflex (tracheal), eye movements on bilateral caloric test, motor response in any cranial nerve distribution, and absence of motor response upon facial/limb/trunk stimulation. Hypotension, hypothermia, and metabolic disorders should be corrected before an assessment of brain death in infants and children. Although the diagnosis of brain death is clear, there is still no consensus on the follow-up of the patients.

The aim of this study was to define the demographic and clinical characteristics of patients that were diagnosed with brain death and to determine the frequency of organ donation.

## MATERIALS and METHODS

This retrospective study was carried out in the 32-bed capacity tertiary pediatric intensive care unit of the Ankara City Hospital.

The hospital database was used to collect data. All deaths in the PICU during the 2-year period between December 2019 and December 2021 were screened. Patients aged one month to 18 years old that were diagnosed with BD were identified and evaluated. Demographic information, cause of BP, evaluation of BP, and length of hospital stay were included in the study. The diagnosis of BD requires confirmation of a known, irreversible cause of coma with apnea, brain stem areflexia and cerebral unresponsiveness, and a lack of clinical functions of the brain as assessed by an ancillary test for children. Two examinations are required, each separated by an observation period, including the apnea test. In the diagnostic criteria of infants and children, an observation period of 48 hours for babies under 2 months old, 24 hours for those between 2 months and 1 year of age, and 12 hours for children between 1 and 18 years old is required. A known cause of irreversible coma was combined with an ancillary test in children and the diagnosis of BD was finally made, with brain stem areflexia and cerebral unresponsiveness. The final decision regarding a diagnosis of BD had to be approved by a group of doctors. The determination of BD was then explained by the PICU physician to the relatives of the patient. The organ donation request was made by the hospital's organ donation coordinator. Cranial CT angiography was used as an ancillary test in all patients. Tests were repeated by a pediatric neurologist until brain stem reflexes and supraspinal reflexes were coherent with brain death.

CDI, polyuria (urine output > 4 mL/kg/hr for children, 300 mL/hr for adults  $\geq$  70 kg for adults) for at least two consecutive hours, hypernatremia (Serum Na > 145 mmol/L), high serum osmolality (> 300 mOsm/kg) and low urine osmolality (< 300 mOsm/kg) at the time of diagnosis were taken as diagnostic criteria (6,7).

The study was approved by the Ankara City Hospital No. 2 Clinical Research Ethics Committee (E2-22-1244 /1244).

## Statistical analysis and method

First, the descriptive properties (mean, median, number, and percentage) of the variables were determined. The numeric variables were checked for fit with normal distribution. While comparing the two groups, the Student's t-test was used for numeric variables with normal distribution. The Mann-Whitney U test was performed for numeric variables not normally distributed. The chi-square test was performed to compare categorical variables. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17 (Chicago, Illinois, USA) software was used to analyze the results.

## RESULTS

The data of the patients who died in the PICU (n= 325) between December 2019 and December 2021 were screened. BD was diagnosed in 17 (5.2%) of these patients. Among the patients diagnosed with BD, 9 (53%) patients were male and 8 (47%) were female. The median age of the patients was 10.5 years (IQR: 3-16). The primary cause of brain death in 7 (42%) patients was central nervous system disorders (cerebral palsy, meningocele, hydrocephalus, etc.), head trauma (such as traffic accidents and falls) in 5 (29%), and hypoxic-ischemic injury owing to cardiopulmonary arrest in the remaining 5 (29%) patients. In one of the patients, the COVID-19 test was positive during screening. The median length of hospital stay was 12.5 days (IQR: 7-19.75). The median time for brain death assessment was 3 days (IQR: 2-7). Demographic data and laboratory findings of patients with brain death are given in Table I.

Cranial CT angiography was applied to all patients as an ancillary test. These were interpreted by an experienced radiologist and were evaluated as congruent with BD. Cranial CT angiography was repeated twice at one-week intervals in 3 (18%) patients, and the diagnosis was made. The first cranial CT angiography was not congruent even though it was clinically congruent with BD

The apnea test was applied to all patients. It supported BD diagnosis in only 9 (53%) patients. In the other 8 (47%) patients, the test was terminated because bradycardia and hypotension occurred.

Hypernatremia (over 145meq/L) was present in 14 (82%) of the patients with a clinical diagnosis of BD, 2 (12%) had normonatremia (135-145 meq/L), and 1 (6%) had hyponatremia. A total of 6 (35%) patients with hypernatremia were diagnosed with Central Diabetes Insipidus (DI) and all of them were given desmopressin and their polyuria and sodium levels improved.

**Table I: Demographic data and laboratory findings of patients with brain death.**

Demographic data	n (%) or Median (IQR)
Brain Death (%)	(5.2%)
Age (years)	10.5 (3-16)
Sex (male)	9 (53%)
Hospital stay duration	12.5 days (7-19.75)
Median duration of BD assessment	3 (2-7)
Hypernatremia	164.5 meq/L (158.0-174.0)
Central DI	6 (35%)
Organ Transplant	1 (6%)
Hospital Admission Diagnosis	
Central nervous system pathologies	7 (42%)
Head trauma	5 (29%)
Cardiopulmonary arrest	5 (29%)

After the PICU doctor declare the BD diagnosis with the family, the organ donation team gave information and let the family choose whether or not to donate. Only one family (6%) approved the donation of their child's organs. The heart, liver and kidney of this donor patient were used for organ transplantation.

## DISCUSSION

In this study, the frequency of brain death was found to be 5.2%. This frequency rate varies between 10-37% in the literature (8-10). Also religious reasons may play a role in the low level of donation rates. Additionally, the transport of these patients for radiologic ancillary tests may not be suitable due to the unstable status of the patients.

In the this study, the most important causes of BD were central nervous system , disorders, head trauma, and hypoxic-ischemic injury owing to cardiopulmonary arrest. Brain injuries leading to brain death can be precipitated by extracranial or intracranial events. The main extracranial event leading to brain death is delayed or inadequate cardiopulmonary resuscitation following cardiopulmonary arrest, resulting in prolonged and severe disruption of blood flow to the brain. Following this, hypoxia and ischemia cause disruption in cellular osmoregulation, which leads to increased water entry into the brain parenchyma and causes cerebral edema. Since the brain is surrounded by a rigid skull, this swelling will eventually cause blood flow disturbances and more hypoxia, resulting in increased edema. The detrimental result of this ongoing edema of the brain, if high enough, will compress the entire brain and brain stem or cause herniation or complete cessation of cerebral circulation, aseptic necrosis of brain tissue, and eventually brain death with increased intracranial pressure. Hypoxic ischemic brain damage occurs when oxygen and nutrients do not reach the brain tissue as a result of impaired circulation. Brain edema develops and brain death occurs when brain stem functions are lost (11).

Five studies published exclusively on pediatric patients showed that collectively 145 (52%) of 279 patients had CDI (12-16). In the present study, 6 (35%) patients with hypernatremia were diagnosed with Central Diabetes Insipidus (DI), and all of them were given DDAVP. Their polyuria and sodium levels improved. Hypernatremia (over 145mg/dl) was present in 14 (82%) of the patients, but 8 of these patients were not diagnosed with CDI since they received 3% NaCl treatment. After the 3% NaCl treatment was discontinued, their sodium values returned to normal. The reason why some patients do not develop CDI may be due to the functioning of the hypothalamic osmoregulation system.

An absence of cerebral circulation is an important confirmatory test for brain death. In cases of brain death, cerebral angiography usually shows a lack of blood flow at the carotid bifurcation or the Circle of Willis or beyond. There should be no intracerebral filling at the level of the skull entrance of the carotid or vertebral

artery. Conventional 4-vessel cerebral angiography remains the “gold standard” imaging method and is widely used as an ancillary test for brain death (17). In Turkey, the law requires an additional test to be performed together with the apnea test for the diagnosis of BD in children. Cerebral angiography was performed as an additional test in all patients who were clinically diagnosed with BD in our study. This test was repeated until it correlated with BD. In this way, the diagnosis of BD was made.

In this study, only 1 (6%) family donated the child’s organs. In a Canadian study, the approval rate for organ donation was 64%. The organs of 47% of these donors were used (18). The reasons for refusing organ donation were religious reasons (87%) and ethnic origin (13%).

Prejudices can be broken in terms of organ donation by increasing the communication between families and doctors, and providing more information about the patient’s disease. Organ donation can also be promoted through the social media. If necessary, support can be obtained from the religious officials for organ donation in religious matters.

## CONCLUSION

The ability to make a diagnosis of BD is extremely necessary. Families should be informed about organ donation and preliminary preparation ought to be made. The diagnosis should be confirmed quickly with ancillary tests for the patients whose clinical findings are compatible with BD.

## REFERENCES

1. Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20–5.
2. Gündüz RC, Şahin Ş, Uysal-Yazici M, Ayar G, Yakut HI, Oden Akman A, et al. Brain death and organ donation of children. *Türk J Pediatr* 2014;56:597–603.
3. Varelas PN, Rehman M, Abdelhak T, Patel A, Rai V, Barber A, et al. Single brain death examination is equivalent to dual brain death examinations. *Neurocrit Care* 2011;15:547–53.
4. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344:1215–21.
5. Haupt WF, Rudolf J. European brain death codes: A comparison of national guidelines. *J Neurol* 1999;246:432–7.
6. Wise-Faberowski L, Soriano SG, Ferrari L, McManus ML, Wolfsdorf JI, Majzoub J et al. Perioperative management of diabetes insipidus in children. *J Neurosurg Anesteziol* 2004 16:220–25.
7. Mishra G, Chandrashekhar SR. Management of diabetes insipidus in children. *Hint J Endokrinol Metab* 2011;15 S180–7.
8. Lago PM, Piva J, Garcia PC, Troster E, Bousso A, Sarno MO, et al. Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:133–40.
9. Joffe AR, Shemie SD, Farrell C, Hutchison J, McCarthy-Tamblyn L. Brain death in Canadian PICUs: demographics, timing, and irreversibility. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:1–9.
10. Goh AY, Mok Q. Clinical course and determination of brainstem death in a children’s hospital. *Acta Paediatr* 2004;93:47–52.
11. Machado C. Diagnosis of brain death. *Neuro Int* 2010;2:e2.
12. Fackler JC, Troncoso JC, Gioia FR. Age-specific characteristics of brain death in children. *Am J Dis Child* 1988;142:999–1003.
13. Staworn D, Lewison L, Marks J, Turner G, Levin D. Brain death in pediatric intensive care unit patients: incidence, primary diagnosis, and the clinical occurrence of Turner’s triad. *Crit Care Med* 1994;22:1301–5.
14. Alharfi IM, Stewart TC, Foster J, Morrison GC, Fraser DD. Central diabetes insipidus in pediatric severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:203–9.
15. Outwater KM, Rockoff MA. Diabetes insipidus accompanying brain death in children. *Neurology* 1984;34:1243–6.
16. Finfer S, Bohn D, Colpitts D, Cox P, Fleming F, Barker G. Intensive care management of paediatric organ donors and its effect on post-transplant organ function. *Intensive Care Med* 1996;22:1424–32.
17. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR* 2009;30:1566–70.
18. Nair-Collins M, Northrup J, Olcese J. Hypothalamic-Pituitary Function in Brain Death: A Review. *J Intensive Care Med* 2016;31:41–50.

# Antibiotic Drug Resistance Pattern of Uropathogens Seen in The First Episode of Community-Acquired Pediatric Urinary Tract Infections At A Tertiary Care Hospital

## Üçüncü Basamak Bir Hastanede Görülen Toplum Kaynaklı İlk İdrar Yolu Enfeksiyonlarındaki Üropatojenlerin Antibiyotik Direnç Paternleri

Eyup SARI<sup>1</sup>, Fatma YAZILITAS<sup>2</sup>, Fatma Zehra OZTEK CELEBI<sup>1</sup>, Meltem AKCABOY<sup>1</sup>, Ozlem AKISOGLU<sup>3</sup>, Saliha SENEL<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric nephrology, Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Departments of Microbiology, Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Departments of Pediatrics, Yildirim Beyazit University School of Medicine, Turkey

### ABSTRACT

**Objective:** Increased antibiotic resistance is a significant problem associated with higher morbidity, mortality, and costs in managing urinary tract infections (UTI). This study aims to analyze the antimicrobial resistance profile of uropathogens isolated from children with the first attack of community-acquired UTI.

**Material and Methods:** This retrospective cohort study was conducted between January 2010-December 2016, with the patients aged one month to 18 years diagnosed with the first attack of community-acquired UTI at the pediatric outpatient clinic of a tertiary care hospital. Patients' age, sex, UTI history, clinical findings at admission, urine analysis, urine culture, and antibiogram results were recorded.

**Results:** A total of 1086 patients and 1086 cultures were included in the study. The male/female ratio was 1/5.3. The mean age of the children was 73.7±47.1 (0.4-215.9) months. 16.0% were aged 1-24 months. *E. coli* was the most common causative agent found to be 85.1% in frequency. The overall antimicrobial resistance was found to be highest for ampicillin, followed by piperacillin and trimethoprim-sulfamethoxazole (63.5, 41.6 and 38.1%, respectively). Imipenem, amikacin, and tobramycin had the least resistance (0.5, 0.5, and 7.6%, respectively). The overall antimicrobial resistance against amoxicillin-clavulanate, ampicillin-sulbactam, cefuroxime, ceftriaxone was 19.4, 24, 25.9 and 21.1%; respectively. Extended-spectrum beta-lactamase positivity was detected in 5.6% (n=61) of samples.

**Conclusion:** Our study showed significant increase in antimicrobial resistance to the most common antibiotics which are prescribed before urine culture results and antibiotic sensitivities are available. The resistance rates for amoxicillin-clavulanate, ampicillin-sulbactam, cefuroxime, ceftriaxone was almost 20% or above in children with the first UTI attack in an outpatient setting.

**Key Words:** Antimicrobial resistance, Antimicrobial susceptibility, Urinary tract infection



0000-0003-3020-5632 :SARI E  
0000-0001-6483-8978 :YAZILITAS F  
0000-0002-2203-5904 :OZTEK CELEBI FZ  
0000-0002-0862-3961 :AKCABOY M  
0000-0001-9155-185X :AKISOGLU O  
0000-0001-7203-5884 :SENEL S

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Ankara Hematology-Oncology Hospital Ethics Committee approved the study (2017-021/10.04.2017).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **SARI 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, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **YAZILITAS 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 the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **OZTEK CELEBI FZ:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **AKCABOY M:** 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. **AKISOGLU O:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **SENEL 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 necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Sari E, Yazilitas F, Oztek Celebi FZ, Akcaboy M, Akisoglu O and Senel S. Antibiotic Drug Resistance Pattern of Uropathogens Seen in The First Episode of Community-Acquired Pediatric Urinary Tract Infections At A Tertiary Care Hospital. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:138-143.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Eyup SARI**  
Department of Pediatrics,  
Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey  
E-posta: doctoreyup@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 11.02.2022

Accepted / Kabul tarihi : 02.03.2022

Online published : 09.03.2022

Elektronik yayın tarihi

DOI:10.12956/tchd.1071855

## ÖZ

**Amaç:** Artan antibiyotik direnci, idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) yönetiminde daha yüksek morbidite, mortalite ve maliyetlerle ilişkili önemli bir sorundur. Bu çalışma, ilk kez toplum kökenli İYE geçiren çocuklardan izole edilen üropatojenlerin antimikrobiyal direnç profilini analiz etmeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif kohort çalışması, Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında, üçüncü basamak bir çocuk hastanesinin polikliniklerinde ilk toplum kökenli İYE atağı tanısı konan bir ay ile 18 yaş arasındaki hastalarla yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, İYE öyküsü, başvuru klinik bulguları, idrar analizi, idrar kültürü ve antibiyogram sonuçları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 1086 hasta ve 1086 kültür dahil edildi. Erkek/kadın oranı 1/5.3'dü. Çocukların yaş ortalaması 73.7±47.1 (0.4-215.9) aydı. %16'sı 1-24 aylıktı. *E. coli* sıklık olarak %85.1 ile en sık etken etkendi. Genel antimikrobiyal direncin ampisilin için en yüksek olduğu, ampisilini piperasilin ve trimetoprim-sülfametoksazolün (sırasıyla %63.5, %41.6 ve %38.1) takip ettiği bulundu. İmipenem, amikasin ve tobramisin en düşük dirence sahipti (sırasıyla %0.5, 0.5 ve %7.6). Amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, seftriakson'a karşı genel antimikrobiyal direnç oranı sırasıyla %19.4, 24, %25.9 ve %21.1'di. Örneklerin %5.6'sında (n=61) geniş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamız, idrar kültürü ve antibiyotik duyarlılık sonuçları belirlenmeden önce reçete edilen en yaygın antibiyotiklere karşı antimikrobiyal dirençte önemli artış olduğunu göstermiştir. Amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, seftriakson için direnç oranları, ayakta tedavi ortamında ilk İYE atağı olan çocuklarda neredeyse %20 veya üzerindedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotik direnci, Antibiyotik duyarlılığı, Üriner sistem enfeksiyonu

## INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial infections in children (1). *Escherichia coli* is the most common bacterial pathogen responsible for UTI (1,2). Following a UTI there is concern with recurrences which can lead to renal scarring associated with long-term complications, hypertension, and renal failure (1-4). Clinical guidelines about UTI in children encourage rapid diagnosis and early treatment with an appropriate agent to prevent kidney scarring and long-term complications (4-7). Antibiotic resistance is strikingly increasing among the uropathogens, and bacterial resistance causes problems for clinicians due to limited treatment options (1,2,6,7). Data are available on the antimicrobial susceptibility patterns of endemic uropathogens in different countries of the world, but it is necessary to update the changing patterns of resistance to determine the appropriate treatment plans (1,2,6-9). Since treatment to reduce UTI-related morbidity is usually started early before the results of urinary microbiology are obtained, current data on the most common uropathogens and local antibiotic resistance patterns will help to choose accurate empirical therapy.

This study was conducted to determine the antimicrobial resistance patterns of uropathogens isolated from patients with the first episode of community-acquired urinary tract infections to choose appropriate empirical UTI treatment in children.

## MATERIAL and METHODS

This observational study was conducted between January 2010-December 2016, with children aged one month to 18 years diagnosed with their first episode of UTI at pediatric outpatient polyclinics at Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital. Ankara Hematology-

Oncology Hospital Ethics Committee approved the study (2017-021/10.04.2017).

Urine samples for microbial examination were collected by midstream clean-catch method in the toilet-trained and urethral catheterization method in non-toilet-trained children. No samples in the study were collected by the bag or suprapubic aspiration. A positive urine culture (UC) was defined as the growth of a single pathogen of at least 10<sup>5</sup> colony forming units (CFU)/ml for midstream sampling, and 10<sup>4</sup> colonies/ml for catheter specimens (10).

Only a single positive culture per patient was included in the analysis. The diagnosis of UTI was then based on only clinical findings and positive UC. Abnormal urine tests (nitrite and/or leucocyte esterase positivity) and/or abnormal urine microscopy but a negative UCs were not diagnosed as UTI.

Children with urinary tract abnormalities, recurrent UTIs, vesicoureteral reflux (VUR), urolithiasis, complicated urinary tract infections, known chronic or other medical disorders, polymicrobial culture results, culture results defined as contamination by medical microbiology expert and using antibiotics before admission or already on antibiotic treatment and hospitalized children were excluded from the study.

All urine samples were tested using standard procedures and were cultivated into MacConkey agar and incubated at 37 °C for 48 h. The VITEK 2 automated microbial identification system was used to identify uropathogens and antimicrobial "susceptible" or "resistant" status.

Bacterial identification and the determination of sensitivity and resistance patterns of these microorganisms were assessed by the criteria established by the Clinical Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards) guidelines (11). Patients' sex, age, clinical findings,

urine analysis (UA), urine culture and susceptibility rates of etiologic agents to different antimicrobials were recorded retrospectively. The patients' previous UTI history was asked to parents and checked by hospital records if they had applied to our hospital before. Patients were classified as *E. Coli* and non-*E. Coli* UTI, according to urine culture results. Statistical analysis was performed in SPSS for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics are given as mean, the standard deviation for continuous variables, and frequency, the percentage for categorical variables. Comparisons were performed using the t-test, Mann-Whitney u test, and chi-squares test, where  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

## RESULTS

### Clinical and demographic characteristics

The 1086 cultures of 1086 patients with first UTI episodes were enrolled in the study. Of these patients; 15.8% (n=172) were male, 84.2% (n=914) were female. The male/female ratio was 1/5.3. The number of girls was significantly higher than boys ( $p < 0.001$ ). The mean age was  $73.7 \pm 47.1$  (0.4-215.9) months. Of the 1086 positive UCs, 16.0% (n=174) were from children aged 1-24 months. 82.4% of UCs were obtained by midstream clean catch. 17.6% were obtained by catheterization. Demographical and clinical characteristics were shown in Table I. UTI with non-*E. Coli* isolates were younger than patients with UTI with *E. coli* isolates, more seen in males, and had more normal urinalysis (Table II).

**Table I: Demographic characteristics of the patients.**

	n (%)
The mean age (months)*	73.7±47.1
Age groups	
<2 years	174 (16.0)
2-5 years	296 (27.3)
6-10years	467 (43.0)
11-18 years	149 (13.7)
Sex	
Male	172 (15.8)
Female	914 (84.2)
Symptoms	
Fever	789 (72.7)
Urinary complaints	293 (27.0)
Abdomen/flunk pain	67 (6.1)
Vomiting	38 (3.4)
Irritability	48 (4.4)
Other (malnutrition, prolonged jaundice)	35 (3.2)
Urine analysis	
Positive nitrite	557 (52.0)
Positive leukocyte esterase (LE)	846 (77.6)
Nitrite and LE positivity	452 (42.2)
Normal urine microscopy	134 (12.5)
Normal results in urinalysis and microscopy	84 (7.8)

\* mean±SS

**Table II: Demographic and clinical characteristics of *E. Coli* and non-*E. Coli* groups.**

Characteristics	<i>E. Coli</i>	Non- <i>E. Coli</i>	p
Mean age (years)	6.3±3.7	4.7±4.4	< 0.01
< 2 years of age (%)	13.1	32.3	< 0.01
Male sex (%)	9.8	49.3	< 0.01
Fever positive (%)	21.4	14.8	0.056
Normal urinalysis	5.8	19.3	< 0.01

**Table III: Antibiotic resistance frequencies according to isolated uropathogens.**

Antibiotics	<i>E. Coli</i> n (%)	<i>Proteus</i> n (%)	<i>Klebsiella</i> n (%)	Total UCs n (%)
Ampicillin	561 (62.7)	33 (41.8)	68 (95.8)	668 (63.5)
Piperacillin	182 (44.5)	3 (9.1)	13 (39.4)	198 (41.6)
Amoxicillin-clavulanate	173 (19.4)	6 (7.5)	23 (33.3)	208 (19.8)
Ampicillin-sulbactam	216 (24.6)	4 (5.2)	25 (36.2)	248 (24)
Piperacillin-tazobactam	67 (11.1)	1 (1.7)	9 (17.3)	78 (10.9)
Aztreonam	107 (19.3)	0/37 (0)	17 (35.4)	124 (19.4)
Cephazolin	94 (16.5)	5 (9.3)	13 (27.7)	114 (16.9)
Cephalotin	142 (29.2)	5 (11.9)	12 (30)	161 (28.2)
Cefepime	64 (12.3)	0/40 (0)	5 (13.5)	69 (11.4)
Cefuroxime	156 (25.4)	5 (11.4)	18 (38.3)	184 (25.9)
Cefixime	10 (18.9)	0/20 (0)	-	10 (17.5)
Ceftriaxone	37 (21.5)	0/46 (0)	19 (35.2)	157 (21.1)
Cefotaxime	55 (10.7)	0/40 (0)	12 (30.8)	67 (11.3)
Ceftazidime	128 (21.1)	0/46 (0)	18 (36.7)	146 (20.7)
Nitrofurantoin	22 (5.5)	33 (94.3)	10 (33.3)	68 (14.4)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	336 (37.5)	41 (52.6)	23 (32.9)	400 (38.1)
Gentamicin	86 (9.5)	4 (5.1)	10 (14.1)	100 (9.5)
Amikacin	4 (0.5)	2 (2.4)	1 (1.4)	5 (0.5)
Tobramycin	33 (7.7)	1 (2.6)	4 (11.4)	38 (7.6)
Imipenem	2 (0.4)	0/39 (0)	1 (2.6)	3 (0.5)
Ciprofloxacin	68 (9.1)	1 (1.5)	5 (8.1)	74 (8.4)

### Isolated uropathogens

*E. coli* (85.1%, n=924) was the most common causative agent in all age groups followed by *Proteus species* (7.6%, n=82), and *Klebsiella species* (6.5%, n=71). Other isolates (*M. morgagni*, *Enterobacter*, *Streptococsp*, *S. aureus*) were 0.8% (n=9) in frequency (Table III).

### Antibacterial susceptibility

Among all isolates, the overall antimicrobial resistance was found to be highest for ampicillin, followed by piperacillin and TMP-SMX (63.5, 41.6, and 38.1%, respectively). The overall antimicrobial resistance against amoxicillin-clavulanate,

ampicillin-sulbactam, cefuroxime, ceftriaxone was 19.4, 24, 25.9, and 21.1%; respectively. Imipenem, amikacin, and tobramycin had the least resistance (0.5, 0.5, and 7.6%, respectively). The antimicrobial resistance patterns of the uropathogens were shown in Table III.

*E. coli* demonstrated high resistance to ampicillin, piperacillin, and TMP/SMX (62.7, 44.5, and 37.5%, respectively). The least resistance was for imipenem and amikacin and nitrofurantoin (0.4, 0.5, 5.5%, respectively) (Table III).

*Proteus spp* represented high resistance to nitrofurantoin, TMP-SMX, and ampicillin (94.3, 52.6, and 41.8%, respectively). *Proteus spp* had no resistance against third-generation cephalosporins and imipenem (Table III).

*Klebsiella spp* had the highest resistance to ampicillin (95.8%). Cephalosporins other than cefepime and cephazolin had a resistance frequency of  $\geq 30\%$ . The least resistance was for amikacin, imipenem, and ciprofloxacin. (1.4, 2.6, 8.1%, respectively) (Table III). The extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producer isolates were detected in 61 samples (5.6%,  $n=61/1086$ ). Of these,  $n=55$  were among *E. coli* isolates,  $n=6$  were among *Klebsiella species*. Extended-spectrum beta-lactamase positive strains showed high resistance to ampicillin (100%), ceftriaxone (96.5%), and nitrofurantoin (33.3%). They revealed the least resistance for amikacin (8.5%) and imipenem (7.1%).

## DISCUSSION

Uropathogens are showing a rising trend in the antimicrobial resistance throughout the world (2,7,8,12-20). Oral 3rd-generation cephalosporins such as cefixime are considered to be the treatment of choice for oral outpatient therapy. For

hospitalized children, parenteral treatment with ceftriaxone or cefepime or cefotaxime is a reasonable choice until culture results are back to determine (21). Our study showed a significant increase in antimicrobial resistance to the most common antibiotics prescribed for UTI in childhood with the first UTI attack even in an outpatient setting. The resistance rates for amoxicillin-clavulanate, ampicillin-sulbactam, cefuroxime, ceftriaxone were almost 20% or above in our study. This result is striking because the frequency of cephalosporin resistance was nearly half in the previous study conducted at our center between 2004-2008 years, which included all positive UCs by not taking into consideration the comorbid factors, including urinary tract anomalies, recurrent UTI which assumed to increase the frequency of antimicrobial resistance (19). A comparison of antimicrobial resistance against uropathogens in consecutive (2004-2008, 2010-2016) periods in our center was shown in Figure 1. These results indicate that UTI treatment will be troublesome in the future, even in an outpatient setting. These results are important because of heralding the risk of UTI complication burden. The significant increase in resistance to third-generation cephalosporins also harbors significant risks not only in UTI but also in other childhood disease treatments.

Ghadageet al. (22) reported increased resistance to commonly used empirical therapy -ampicillin and co-trimoxazole- for UTI in India. Kothari and Sagar (23) also reported low susceptibility to amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ciprofloxacin, co-trimoxazole in uropathogens. Prais et al. (24) reported that empirical treatment with co-trimoxazole or cephalexin as the initial drug is inadequate in approximately one-third of UTI cases, but that nitrofurantoin and nalidixic acid maintained their very high efficacy against urinary pathogens in Israel. The European Centre for Disease Prevention and Control reported the increasing resistance to antibiotic treatments,

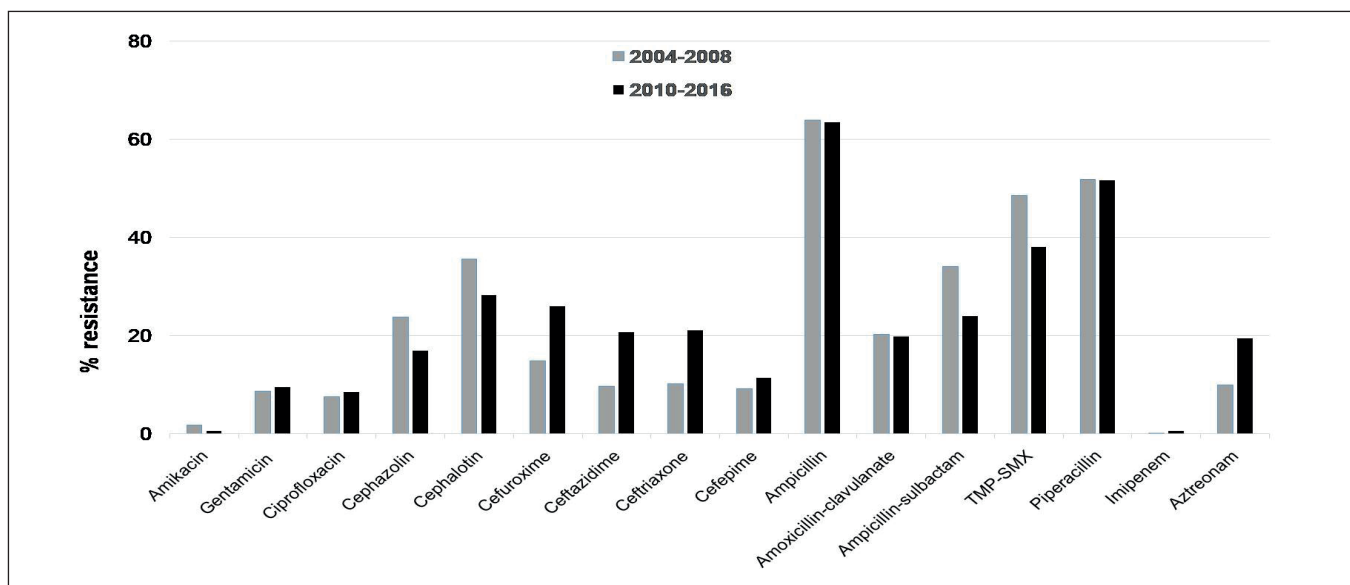


Figure 1: Comparison of antimicrobial resistance against uropathogens in two consecutive period in the same center.

including carbapenems (25). Imipenem-resistant *E. coli* rates were reported at 1.4-3.5% in Turkey (8,26). In our study, while resistance to ampicillin, piperacillin, and TMP-SMX was high among all isolates, imipenem, amikacin, and tobramycin had the lowest resistance. All *Klebsiella* isolates are sensitive to imipenem and amikacin in our study, as in a study by Abuhandan et al. (27) However, Wang et al.(6) reported resistance to imipenem and amikacin at a frequency of 21.12% and 6.83%, respectively. These results may vary because of the different patient inclusion criteria in different studies. *Proteus* isolates also revealed no resistance to third-generation cephalosporins and imipenem in our study. The overall ESBL positivity has been reported to be 5% in Europe, 39% in Asia, and 30% -50% in Turkey (28,29). Kurt-Şükür et al. (8) reported a prominently increase in overall ESBL positivity from 7.8% to 23.5% within ten years. ESBL positivity in our study was 5.6% in frequency, which is lower than the reports of other studies. This may be because all of our patients had the first UTI episode without comorbid conditions and frequent antibiotic usage for UTI treatment. The increase of resistant strains can be attributed to either availability of the drugs for unnecessary and improper use of many antimicrobials, or by empirical treatment (30,31). Therefore, continuous surveillance, new strategies, and multidisciplinary actions should be developed against over consumption and unnecessary antibiotic treatments. Recently, in this context, the Turkish Ministry of Health restricted antibiotic intake without prescription and planned projects to improve rational antibiotic use, such as public education campaigns, to increase awareness about this topic. Studies in the future will show the results of these precautions. Our study has the following limitations. The major limitation was its retrospective nature. The history of previous UTI episodes was limited to the family expression and the investigations performed in our hospital. Another limitation relates to in vitro susceptibility testing, which may not be fully reflected in clinical outcomes, as in-vivo sensitivity may be different. Also, the results obtained from our study may not be valid for other patients in different regions.

## CONCLUSION

The present study showed that initial empirical treatment with amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and first-generation cephalosporins are no longer appropriate, but fluoroquinolones, cefepime, imipenem, amikacin and nitrofurantoin (for *E. Coli*) maintained their high efficacy against urinary pathogens in Turkey. Almost one in five children have antimicrobial resistance against antimicrobials which are the ones likely to be prescribed before culture results and antibiotic sensitivities are available to the clinician. This result reveals upcoming future challenges in the successful treatment of pediatric UTI, even in an outpatient

setting. The present results may be of significant value to assist physicians in the appropriate choice of antibiotics, and to prevent the misuse or excessive use of antibiotics.

## REFERENCES

1. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37:273-9.
2. Konca C, Tekin M, Uckardes F, Akgun S, Almis H, Bucak IH, et al. Antibacterial resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infection: Overview. *Pediatr Int*. 2017;59:309-15.
3. Tullus K. Outcome of post-infectious renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1375-7.
4. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr* 2016;170:848-54.
5. Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, Tsentidis C, Haliotis FA, Stefanidis CJ. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr* 2017;106:149-54.
6. Wang J, He L, Sha J, Zhu H, Huang L, Zhu X, et al. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Pediatr Int* 2018;60:418-22.
7. Erol B, Culpun M, Caskurlu H, Sari U, Cag Y, Vahaboglu H, et al. Changes in antimicrobial resistance and demographics of UTIs in pediatric patients in a single institution over a 6-year period. *J Pediatr Urol* 2018;14:176.e1-176.e5.
8. Kurt-Şükür ED, Özçakar ZB, Doğan Ö, Öztürk M, Karaman M, Çakar N, et al. The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. *Pediatr Int* 2020;62:1058-63.
9. Raupach T, Held J, Prokosch HU, Rascher W, Zierk J. Resistance to antibacterial therapy in pediatric febrile urinary tract infections—a single-center analysis. *J Pediatr Urol* 2020;16:71-9.
10. Subcommittee on urinary tract infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics* 2016;138:e20163026.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twelfth Informational Supplement. NCCLS document M100-S12. Wayne, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
12. Rasamiravaka T, Shaista Sheila HS, Rakotomavojaona T, Rakoto-Alson AO, Rasamindrakotroka A. Changing profile and increasing antimicrobial resistance of uropathogenic bacteria in Madagascar. *Med Mal Infect* 2015;45:173-6.
13. Wu CT, Lee HY, Chen CL, Tuan PL, Chiu CH. High prevalence and antimicrobial resistance of urinary tract infection isolates in febrile young children without localizing signs in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:243-8.
14. Robinson JL, Le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:809-16.
15. Rezaee MA, Abdinia B. Etiology and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Pathogenic Bacteria in Children Subjected to UTI: A Referral Hospital-Based Study in Northwest of Iran. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1606



16. Moore CE, Sona S, Poda S, Putchhat H, Kumar V, Sopheary S, et al. Antimicrobial susceptibility of uropathogens isolated from Cambodian children. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36:113-7.
17. Sharef SW, El-Naggari M, Al-Nabhani D, Al Sawai A, Al Muharmmi Z, Elnour I. Incidence of antibiotics resistance among uropathogens in Omani children. presenting with a single episode of urinary tract infection. *J Infect Public Health* 2015;8:458-65
18. Akhtar MS, Mohsin N, Zahak A, Ain MR, Pillai PK, Kapur P, et al. Antimicrobial sensitivity pattern of bacterial pathogens in urinary tract infections in South Delhi, India. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9:271-5.
19. Senel S, Karacan C, Erkek N, Gol N. A single-center experience of antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Medical Principles and Practice* 2010; 19:359-63.
20. Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, Çaltık A, Köksoy AY, Çizmeci Z, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int* 2016;58:467-71.
21. Jerardi KE and Jackson EC. Urinary Tract Infections. In Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM (eds). *Nelson textbook of pediatrics* 21. ed. Elsevier Health Sciences 2020: 2789-95.
22. Ghadage DP, Nale SS, Kamble DS, Muley VA, Wankhade AB, Mali RJ, et al. Study of Aetiology and Anti-biogram of Uropathogens in Children-A Retrospective Analysis. *J Clin Diagn Res* 2014;8:20-2.
23. Kothari A, Sagar V. Antibiotic resistance in pathogens causing community-acquired urinary tract infections in India: A multicenter study. *J Infect Dev Ctries* 2008;2: 354-8.
24. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community-acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003;88: 215-8.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe in 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf> (accessed May 2019).
26. Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;20:68-73.
27. Abuhandan M, Güzel B, Oymak Y, Çiftçi H. Antibiotic sensitivity and resistance in children with urinary tract infection in Sanliurfa. *Turk J Urol* 2013;39:106-10.
28. Tseng MH, Lo WT, Lin WJ, Teng CS, Chu ML, Wang CC. Changing trend in antimicrobial resistance of pediatric uropathogens in Taiwan. *Pediatr Int* 2008;50:797-800.
29. Flammang A, Morello R, Vergnaud M, Brouard J, Eckart P. Profile of bacterial resistance in pediatric urinary tract infections in 2014. *Arch Pediatr* 2017;24:215-24.
30. Mueller T, Östergren PO. The correlation between regulatory conditions and antibiotic consumption within the WHO European Region. *Health Policy* 2016;120:882-9.
31. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i939.0

# Evaluation of Long-Term Effects of Levetiracetam Monotherapy on Hematological and Liver Function Parameters in Children with Idiopathic Epilepsy

## Levetirasetam Monoterapisi Alan İdyopatik Epilepsili Çocuklarda Hematolojik ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Uzun Dönem Etkilerinin Değerlendirilmesi

Beril DILBER<sup>1</sup>, Nihal YILDIZ<sup>1</sup>, Huseyin YAMAN<sup>2</sup>, Tulay KAMASAK<sup>1</sup>, Gulnur ESENULKU<sup>1</sup>, Pinar KART OZKAN<sup>1</sup>, Elif ARSLAN ACAR<sup>1</sup>, Sevim SAHIN<sup>1</sup>, Suleyman Caner KARAHAN<sup>2</sup>, Ali CANSU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Neurology, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

<sup>2</sup>Department of Clinical Biochemistry, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey



### ABSTRACT

**Objective:** We aimed this study, investigated the changes in pre- and post-treatment hematological parameters, liver and kidney function parameters in children that were diagnosed with epilepsy and initiated on levetiracetam (LEV) therapy.

**Material and Methods:** The study population consisted of 114 children (6-18 years) had normal growth percentiles, that were treated for new-onset epilepsy with LEV monotherapy. In each patient, hematological parameters, B12, ferritin, liver and kidney function parameters were measured before and one/three years after the initiation of the therapy.

**Results:** The hemoglobin (Hgb) and hematocrit (Htc) levels showed a significant increase and the absolute lymphocyte count (ALC), absolute neutrophil count (ANC) ( $p=0.000$ ), monocyte percentage ( $p=0.032$ ), and mean platelet volume (MPV) ( $p=0.000$ ) levels showed a significant decrease. The ALC levels decreased significantly in 6 (5.3%) children. The mean drug dose at three years of treatment was  $30.0 \pm 5.6$  mg/kg/day. No significant difference was found between pre- and post-treatment platelet (PLT) counts and no significant correlation was found between gender and hematological parameters ( $p>0.05$  for both).

**Conclusion:** Although LEV monotherapy led to changes in the hematological parameters of the epilepsy patients, no significant change was observed in liver function. We suggest that when evaluating the hematological parameters in children with epilepsy, the community's predisposition should be considered and also children should be examined for iron deficiency and vitamin B12 deficiency anemia before initiating the LEV therapy. It was also revealed that long-term LEV monotherapy is a safe treatment in children with epilepsy.

**Key Words:** Creatinine, Epilepsy, Hematological, Levetiracetam, Liver function tests



0000-0002-7633-0060 : DILBER B  
0000-0003-0989-842X : YILDIZ N  
0000-0003-4440-3912 : YAMAN H  
0000-0002-5212-0149 : KAMASAK T  
0000-0002-9423-6078 : ESENULKU G  
0000-0001-5726-737X : KART OZKAN P  
0000-0002-3284-107X : ARSLAN ACAR E  
0000-0001-5415-5874 : SAHIN S  
0000-0001-5091-081X : KARAHAN S  
0000-0002-1930-6312 : CANSU A

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. A written consent was obtained from the parent/guardian of each patient and the study was approved by the local ethics committee, Karadeniz Technical University, (2020/95).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **DILBER B:** 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. **YILDIZ N:** 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. **YAMAN 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. **KAMASAK T:** Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **ESENKULU G:** Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KART OZKAN P:** Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **ARSLAN ACAR E:** Taking responsibility in necessary literature review for the study. **SAHIN S:** Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **CANSU A:** 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.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Dilber B, Yıldız N, Yaman H, Kamasak T, Esenulku G, Kart Ozkan P et al. Evaluation of Long-Term Effects of Levetiracetam Monotherapy on Hematological and Liver Function Parameters in Children With Idiopathic Epilepsy. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:144-149.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Beril DILBER**  
Karadeniz Technical University,  
Department of Pediatric Neurology, Trabzon, Turkey  
E-posta: beriltem@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 28.07.2021

Accepted / Kabul tarihi : 17.11.2021

Online published : 09.02.2022

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.975416

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada epilepsi tanısı ile levetirasetam (LEV) tedavisi başlanan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreler, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametrelerindeki değişiklikleri araştırmayı amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma popülasyonu 6-18 yaş arasında normal büyüme hızına sahip yeni tanı epilepsisi olan, LEV monoterapisi başlanan 114 çocuktan oluşuyordu. Her hastada hematolojik parametreler, B12, ferritin, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametreleri, tedavi başlangıcından önce ve bir/üç yıl sonra ölçüldü.

**Bulgular:** Hemoglobin (Hgb) ve hematokrit (Htc) seviyelerinde anlamlı artış ve mutlak lenfosit sayısı (ALC), mutlak nötrofil sayısı (ANC) ( $p=0.000$ ), monosit yüzdesi ( $p=0.032$ ) ve ortalama trombosit hacmi görüldü. (MPV) ( $p=0.000$ ) seviyelerinde anlamlı düşüş görüldü. ALC seviyeleri 6 (%5.3) çocukta önemli ölçüde azaldı. Üç yıllık tedavide ortalama ilaç dozu  $30.0\pm 5.6$  mg/kg/gündü. Tedavi öncesi ve sonrası trombosit (PLT) sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ve cinsiyet ile hematolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (her ikisi için  $p>0.05$ ).

**Sonuç:** LEV monoterapisi epilepsi hastalarının hematolojik parametrelerinde değişikliklere yol açsa da karaciğer fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Epilepsili çocuklarda hematolojik parametreler değerlendirilirken toplumun yatınlığının göz önünde bulundurulması ve ayrıca LEV tedavisine başlanmadan önce demir eksikliği ve B12 vitamini eksikliği anemisi olan çocukların da muayene edilmesi gerektiğini öneriyoruz. Ayrıca epilepsili çocuklarda uzun süreli LEV monoterapisinin güvenli bir tedavi olduğu ortaya çıktı.

**Anahtar Sözcükler:** Kreatinin, Epileps, Hematolojik, Levetiresetam, Karaciğer Fonksiyon Testleri

## INTRODUCTION

Epilepsy disorders are the most common treatable neurological disorders in childhood. Diagnosis and treatment of these disorders has improved over time and antiepileptic drugs (AEDs) are commonly as the first line of treatment for seizure disorder (1). Levetiracetam (LEV) is a well-tolerated drug that is commonly used in the treatment of epilepsy due to its broad spectrum, low side-effect profile, and practicality (2-4). To date, there have been very few studies investigating long-term changes in hematological parameters in epilepsy patients receiving LEV therapy (5,6). Although controversial findings have been presented in those studies, long-term effects of LEV on other systems have been rarely examined (2,3). On the other hand, patients receiving LEV monotherapy have been shown to have significantly reduced platelet (PLT) counts and absolute lymphocyte counts (ALCs) (6). The present study, for the first time in the literature, investigated the changes in pre- and post-treatment hematological parameters, liver and kidney function parameters, and creatinine levels in children that were newly diagnosed with epilepsy and were initiated on LEV therapy.

## MATERIALS and METHODS

A total of 277 children aged 6-18 years were newly diagnosed with epilepsy and received LEV monotherapy in our Pediatric Neurology department between 2015 and 2020. Exclusion criteria included ongoing treatment for anemia, blood transfusion, recent infections, progressive metabolic disease, and previous drug use due to febrile seizure. Hemogram parameters, AST, ALT, GGT, albumin, creatinine values and vitamin B12 and ferritin levels were examined in 277 patients enrolled in the study. 26 patients who had iron deficiency anemia (IDA) (ferritin<20 ml/ng), 33 patients had vitamin B12 deficiency (<200 pg/ml), 10 patients who used a secondary

drug antiepileptic due to persistent seizures, and 8 patients who had abnormal findings on cranial computed tomography (CT) scan (cortical dysplasia, hydrocephalus, cyst, or mass), comprising 86 patients who were lost to follow-up were excluded from the study. The remaining 114 patients were included in the study. Of these, 114 children who had normal growth percentiles for body height and weight and had no anemia, no liver or renal insufficiency, no active drug use, and no progressive neurological diseases were included in the study. In each patient, hematological parameters, liver and kidney function parameters, electrolytes, and creatinine levels were measured before and three years after the initiation of the therapy.

Blood samples were obtained from each patient between 08.00 and 10.00 AM after 8-12 hours of fasting. Two ml of blood sample were collected in tubes containing ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as an anticoagulant. Five ml of blood sample was collected into an EDTA-containing vacutainer and then injected to a serum separator tube with gel. In each patient, hematological parameters including hemoglobin (Hgb), hematocrit (Htc), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean platelet volume (MPV), lymphocyte count, neutrophil count, white blood cell count (WBC), absolute lymphocyte count (ALC), absolute neutrophil count (ANC), PLT count, vitamin B12, ferritin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyltransferase (GGT), and albumin were measured both before and one/three years after treatment. These parameters were evaluated based on the reference ranges for age and the parameters of hemogram that were below the 3<sup>rd</sup> percentile for age were accepted as low. Blood parameters were measured using a Sysmex XN-1000 auto analyzer with original kits. ALT, AST, and GGT levels were measured using the enzymatic method and the albumin and creatinine levels were measured on a Beckman Coulter AU5800 auto analyzer using the colorimetric method with the original kits. In each patient, LEV therapy was initiated at a dose

of 10 mg/kg/day and the dosage was increased up to 45 mg/kg/day until complete seizure control.

The normal reference ranges for age were as follows: Hgb: 6-12 years, 11.5-15.5 g/dl, 12-18 years (female) and 12.0-16.0 years (male), 13.0-16.0 g/dl; Htc: 6-12 years, 35-45%, 12-18 years (female), 36-46%, 12-18 years (male), 37-49%; MCV: 6-12 years, 77-95 fL, 12-18 years (female), 78-98 fL, 12-18 years (male), 78-102 fL; MPV: 6.5-12.0 fL; WBC: 8-13 years, 4.5-13.510<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, >13 years 4.5-11.0 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; lymphocyte count: 1.500-3.000 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, neutrophil count: 3.000-5.800 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, monocyte percentage: 285-500%; ANS: <1.500 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, and ALS: <1.500 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>.

For both genders, AST: 1-9 years, 15-55 IU/L, 10-19 years: 5-45 IU/L; ALT: 1-19 years, 5-45 IU/L; GGT: 10-15 years, 5-24 IU/L; albumin: 5-19 years, 4.0-5.3 g/dL; creatinine, 0.5-1.0 mg/dL were accepted as the normal reference ranges (7).

A written consent was obtained from the parent/guardian of each patient and the study was approved by the local ethics committee, Karadeniz Technical University, (2020/95).

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armonk, NY: IBM Corp.). Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD), minimum (min), and maximum (max) and categorical variables were expressed as frequencies (n) and percentages (%). Normal distribution of continuous variables was assessed by One-Sample Kolmogorov Smirnov test and the all variables showed non-normal distribution. Dependent groups were compared using Wilcoxon test since the data did not show normal distribution. Chi-square test was used in the analysis of qualitative data. A p value of less than 0.05 was considered to show a statistically significant result.

## RESULTS

Comparison of 277-height-healthy children with normal under the levetiracetam treatment and patients with anemia have been shown in Table I. The 114 children comprised 57 (50%) boys and 57 (50%) girls with a mean age of 10.95±2.84 (range, 6-16) years. Sixty-nine (60.5%) children had a history of focal seizures and 45 (39.5%) of them had a history of generalized seizures. Twenty-eight (24.6%) children had no family history of epilepsy. No patient had abnormal cranial findings on computed tomography (CT) (Table I).

No significant difference was found between pre- and post-treatment AST, ALT, GGT, albumin, and creatinine levels (p>0.05). Similarly, no increase was observed in liver and kidney function parameters, no significant difference was found among the LEV doses administered, and no significant difference was found between the genders (p>0.05 for all) (Table II).

**Table I: Demographic and clinical characteristics.**

	Patients that started LEV therapy	Patients continuing LEV therapy	p
n	219	114	
Age (years)	11.85±1.96	10.95±2.84	>0.05
Body weight (kg)	42.36±12.84	39.58±15.47	>0.05
Body height (cm)	142.15±16.42	140.21±22.10	>0.05
Gender (F/M) (n)	96/123	57/57	>0.05
Family history of epilepsy	32	28	>0.05
Seizure type (n)			
Focal	126	69	0.018
Generalized	93	45	0.016
Vitamin B12 level (pg/ml)	185.28±22.16	238.96±36.29	0.010
Ferritin level (ml/ng)	28.93±22.65	35.25±19.98	0.025

**Table II: Pre- and post-treatment liver and kidney function parameters.**

	Pretreatment (n=114)	Posttreatment (n=114)	p
AST (IU/l)	24.1±8.32	25.3±10.4	>0.05
ALT (IU/l)	23.1±6.32	30.1±6.32	>0.05
GGT (IU/l)	13.1±2.57	14.0±3.9	>0.05
Albumin (g/dl)	4.4±0.32	4.4±0.31	>0.05
Creatinine (mg/dl)	0.86±0.38	0.75±0.59	>0.05

**AST:** Aspartate aminotransferase, **ALT:** Alanine aminotransferase, **GGT:** Gamma glutamyl transferase

However, a significant difference was found between pre- and post-treatment Hgb (p=0.000), Htc (p=0.002), ALC (p=0.000), ANC (p=0.000), monocyte percentage (p=0.032), and MPV (p=0.000) levels. Of these, the Hgb and Htc levels showed a significant increase while the ANS, ALS, monocyte percentage, and MPV levels showed a significant decrease (Table III). There was no found between pretreatment and post-treatment after one year.

No significant correlation was found between LEV dosage and the hematological and other parameters (p>0.05). Although the ALC levels were within the normal reference range for age before the treatment, they decreased significantly in 6 (5.3%) children, including 5 girls and 1 boy with an ALC level of 0.83-1.41 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (7). No patient had a history of frequent infections. The mean drug dose at three years of treatment was 30.0±5.6 mg/kg/day. On the other hand, no significant difference was found between pre- and post-treatment PLT counts and no significant correlation was found between gender and hematological parameters (p>0.05 for both).

**Table III: Pre- and post-treatment hematological parameters.**

	Pretreatment (n=114)	Posttreatment after one year (n=114)	Posttreatment after three year (n:114)	p
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	13.18±0.92	13.12±1.06	13.53±1.36	<0.001 <sup>2</sup>
Hematocrit (Hct) (%)	41.70±2.81	41.98±3.00	42.82±3.42	0.002 <sup>2</sup>
WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /µl)	8.63±3.36	7.98±2.05	8.04±2.50	>0.05
Neutrophil count (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /µl)	5.36±3.98	5.35±3.99	5.63±3.69	>0.05
Lymphocyte (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /µl)	4.28±2.78	4.88±2.08	4.95±2.36	>0.05
PLT (10 <sup>3</sup> / µl)	302.2±81.8	295.8±72.54	297.7±70.52	>0.05
Eosinophil (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /µl)	0.75±0.23	0.98±0.49	0.92±0.50	>0.05
Monocyte (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /µl)	0.63±0.28	0.60±0.42	0.33±0.27	<0.001 <sup>2</sup>
MCV (fl)	88.28±12.24	87.14±11.02	89.12±11.12	>0.05
ALC (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /µl)	2.78±1.04	2.70±0.54	2.50±0.64	0.032 <sup>2</sup>
ANC (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /µl)	4.60±2.63	3.99±0.99	2.87±1.33	<0.001 <sup>2</sup>
MPV	9.48±7.42	8.96±2.55	6.40±3.23	<0.001 <sup>2</sup>
RDW (%)	13.77±0.94	12.98±0.90	13.18±0.92	>0.05

**WBC:** White blood cell count, **PLT:** Platelet, **MCV:** mean corpuscular volume, **ALC:** Absolute lymphocyte count, **ANC:** Absolute neutrophil count, **MPV:** Mean platelet volume, **RDW:** Red blood cell distribution width. **p<sup>1</sup>:** between pretreatment and posttreatment after one year groups, **p<sup>2</sup>:** between pretreatment and posttreatment after three year groups.

## DISCUSSION

New-generation antiepileptics have become first-line therapies in pediatric patients due to their practicality, effective seizure control, low systemic effects, and low side-effect profiles (2). LEV is a broad-spectrum drug that has recently emerged as a popular drug in numerous seizure types. Moreover, LEV can be used comfortably and has been shown to provide effective seizure control (3,4). The effects of commonly used antiepileptic drugs have been extensively investigated in the literature (2,4). The present study, unlike previous studies, investigated the hematological parameters, liver and kidney function parameters, electrolytes, and creatinine levels in epilepsy children before and one/three years after treatment the LEV therapy. At three years of treatment, the Hgb and Htc levels showed a significant increase and the ALS, ANS, monocyte percentage, and MPV levels showed a significant decrease, whereas no significant difference was found in liver function parameters and creatinine levels.

Dinopoulos et al. (6) evaluated newly diagnosed epilepsy patients aged 2-15 years and reported that among the parameters measured before and after 2 and 6 months of the LEV therapy, only ALC showed a significant decrease at 6 months of the treatment. Attilakos et al. (5) evaluated 22 newly diagnosed epilepsy patients that received LEV monotherapy and indicated that the lymphocyte count showed a significant decrease, three children had lymphocyte counts below 10<sup>th</sup> percentile for age, the neutrophil counts and the MCV and HTC levels showed significant increase, the PLT counts showed a significant decrease, and no significant difference was found in other parameters at 12 months of treatment. In our study,

the mean age of the patients was higher and the patients were followed up for a longer period when compared to those reported in the studies mentioned above. Our findings indicated that although the ALC and ANC levels of the patients were significantly lower, the patients had no clinical complaints and their Hgb and Htc levels decreased at three years of treatment.

French et al. (4) evaluated adult patients that received LEV therapy and reported that the Hgb and Htc levels decreased significantly during the first month of the treatment than the second period in the patient group compared to the placebo group. The authors also noted although the WBC, neutrophil, lymphocyte, eosinophil, and monocyte levels decreased, they showed no significant difference and then returned to normal at three years of follow-up (4). Iron and vitamin B12 deficiencies are commonly seen in the development countries (8,9). Vitamin B12 is an essential vitamin naturally found in animal products, and people of any age can be deficient in this essential nutrient (9). In a study conducted in Turkey, vitamin B12 deficiency was detected in 60.8% of the neonates and in 76.7% of the mothers (9). However, there are controversial reports regarding the Hgb, Htc, WBC, and MPV levels in who used LEV for epilepsy treatment (5,6). The present study evaluated the hematological parameters in children aged 6-18 who received LEV monotherapy and had no anemia and, to our knowledge, this study is the first of its kind to investigate the vitamin B12 and ferritin levels in such patients. Bauer et al. evaluated 505 epilepsy patients that received LEV therapy and were followed up for a period of more than three years and reported that the laboratory parameters were highly stable and 4.6% of the patients had anemia, 4.8% had leukopenia, and 5.3% had elevated GGT (10). Although pancytopenia has

been reported in some patients receiving LEV therapy, there is no study reporting on the occurrence of pancytopenia during the long-term follow-up of the patients (11). Moreover, although LEV-induced eosinophilic pneumonia and B cell aplasia have been reported, there have been no reports of LEV-induced monocytic change (12,13). Our findings indicated that the patients had no anemia and had increased Hgb and Htc levels at three years of LEV therapy; however, their MPV and WBC levels showed no significant difference, which could be associated with the hemoconcentration induced by LEV. Interestingly, the monocyte levels of the patients decreased at three years of treatment.

Levetiracetam therapy has been shown to change the PLT function and count (6,14). Bachmann et al.(14) reported that the PLT counts decreased significantly in the patients receiving LEV therapy compared to control subjects at six months of treatment. In our study, however, no significant difference was found in the PLT counts of the patients while the MPV levels decreased significantly. Reduced PLT counts may be associated with vitamin B12 deficiency while reduced MPV levels may implicate that LEV leads to changes in PLT behavior.

Levetiracetam has a favorable pharmacological profile, can be completely absorbed after oral administration, and its metabolism is not dependent on the liver cytochrome P450 enzyme (15,16). In patients receiving LEV therapy, liver function tests performed during the long-term follow-up are highly important for the assessment of the side effects and also for drug selection (16). The side effects of LEV on liver functions have been investigated in numerous studies (4,14,17-20). French et al. (4) reported that 4.6% of the patients receiving LEV therapy had elevated liver enzyme levels compared to control subjects, although all the other parameters were within normal ranges. In another study, Bauer et al. detected elevated GGT levels in 5.3% of the patients (10). In some other studies, LEV has been shown to be associated with fulminant hepatitis, though in a limited number of patients (19). In our patients, however, no significant change was observed in liver function parameters throughout the three-year follow-up period. Meaningfully, the significant decrease reported in other studies could be associated with the increased body weight of the patients. Moreover, those studies did not provide any information regarding the anthropometric measurements of the patients. In our study, no child had a body weight above the 97<sup>th</sup> percentile. Accordingly, we suggest that children's body weight should be considered when evaluating their liver function parameters.

Levetiracetam is not extensively metabolized, and is predominantly excreted unchanged by the kidneys (21-23). Accordingly, dose adjustment is needed in patients with renal insufficiency (21). Moreover, LEV has been shown to cause interstitial nephritis and renal insufficiency (22). Contrariwise, in our study, the creatinine levels showed no significant change over the three-year follow-up period, which implicates that LEV has no renal side effects and thus LEV is a safe drug.

## CONCLUSION

The results indicated that although LEV monotherapy led to changes in the hematological parameters of the epilepsy patients, it had no significant change on liver function parameters and creatinine levels and the patients had no clinical complaints. Based on these findings, we suggest that when evaluating the hematological parameters in children with epilepsy, the community's predisposition should be considered and also children with a normal growth percentile should be examined for iron deficiency anemia/B12 deficiency before initiating the LEV therapy. Additionally, it was also revealed that long-term LEV monotherapy is a safe treatment in children with epilepsy. Further studies are needed to substantiate our findings.

## REFERENCES

1. Kaeberle J. Epilepsy Disorders and Treatment Modalities. *NASNSch Nurse* 2018; 33: 342-4.
2. Tekgul H, Gencpinar P, Cavusoglu D, Dundar Olgac N. The efficacy, tolerability and safety of levetiracetam therapy in a pediatric population. *Seizure* 2016;36:16-21
3. Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:415-24.
4. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001;47:77-90.
5. Attilakos A, Dinopoulos A, Paschalidou M, Tsirouda M, Karalexi M, Prasouli A, et al. Long-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Res* 2018;145: 160-2.
6. Dinopoulos A, Attilakos A, Paschalidou M, Tsirouda M, Garoufi A, Moustaki M, et al Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: a prospective study. *Epilepsy Res* 2014;108: 820-3.
7. Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Jenson Hal B. Nelson textbook of pediatrics. 17 th ed. Elsevier, Philadelphia 2003;p:2393-420.
8. Çoban S, YılmazKeskin E, İğde M. Association between Maternal and Infantile Markers of Cobalamin Status during the First Month Post-Delivery. *Indian J Pediatr* 2018;85:517-22.
9. Moy RJ. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: A child public health perspective. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:291-8.
10. Bauer J, Ben-Menachem E, Krämer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 169-76.
11. Aydoğan H, Yalçın S, Karahan MA, Büyükfrat E. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment in Lafora's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:175
12. Ozdemir H, Sumer S, Karabagli H, Akdemir G, Caliskaner AZ, Artac H. B cell aplasia and hypogammaglobulinemia associated with levetiracetam. *Ann Saudi Med* 2018; 38:65-8.
13. Fagan A, Fuld J, Soon E. Levetiracetam-induced eosinophilic pneumonia. *BMJ Case Rep* 2017: 2017:bcr2016219121.

14. Bachmann T, Bertheussen KH, Svalheim S, Rauchenzauner M, Luef G, Gjerstad L, et al. Haematological Side Effects of Antiepileptic Drug Treatment in Patients With Epilepsy. *Acta Neurol Scand Supp* 2011;191: 23-7.
15. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011; 71: 489-514.
16. Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007;16:345-50.
17. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic Drugs and Liver Disease. *Pediatr Neurol* 2017;77:23-36.
18. 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.
19. Broli M, Provini F, Naldi I, Bisulli F, Sama C, Baruzzi A, et al. Unexpected gamma glutamyltransferase rise increase during levetiracetam monotherapy. *Epileptic Disord* 2010; 12: 81-2.
20. Tan TC, de Boer BW, Mitchell A, Delriviere L, Adams LA, Jeffrey GP, et al. Levetiracetam as a possible cause of fulminant liver failure. *Neurology* 2008; 71: 685-6.
21. Hurwitz KA, Ingulli EG, Krous HF. Levetiracetam induced interstitial nephritis and renal failure. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 57-8.
22. Nau KM, Divertie GD, Valentino AK, Freeman WD. Safety and efficacy of levetiracetam for critically ill patients with seizures. *Neurocrit Care* 2009; 11: 34-7.
23. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 507-23.

# Autologous Blood Patch Pleurodesis: A Reliable Treatment Option For Prolonged Air Leakage in Children

## Otolog Kan Yaması Plörodezisi: Çocuklarda Uzun Süreli Hava Kaçağı İçin Güvenilir Bir Tedavi Seçeneği

Mujdem Nur AZILI<sup>1,2</sup>, Dogun GUNEY<sup>1,2</sup>, Gokhan DEMIRTAS<sup>3</sup>, Suleyman Arif BOSTANCI<sup>1</sup>,  
Elif Emel ERTEN<sup>1</sup>, Ahmet ERTURK<sup>1</sup>, Can Ihsan OZTORUN<sup>1,2</sup>, Sabri DEMIR<sup>1</sup>, Emrah SENEL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Surgery, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department of Pediatric Urology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

**Objective:** Persistent air leaks remain one of the most complications that delay chest tube removal and prolonged hospitalization. In literature, there are limited but favorable results about autologous blood patch pleurodesis (ABPP) for prolonged air leaks (PAL). We aimed to describe our experiences with ABPP for PAL regarding its effectiveness and reliability in children.

**Material and Methods:** A retrospective single-center study was performed on patients under 18 years of age with PAL. PAL was defined as the presence of alveolar-pleural fistulas lasting longer than 5 days. The etiological causes including previous thoracic surgery, thoracic trauma, and spontaneous pneumothorax of PAL were included. The study took into account patients from January 1, 2016, to December 1, 2021. Autologous blood patch pleurodesis (ABPP) was performed through a pre-existing chest tube. 1-2 cc/kg of fresh whole blood that was taken from a peripheral vein and instilled through the existing chest tube on day 1. The procedure was repeated on days 2 and 4 if the air leak persisted with a maximum limit of three. During the follow-up period, complications of the procedure were evaluated. Complete success was considered as resolving air leaks.

**Results:** Of 11 children, males were more common (n=7, 63.9%). The mean age of children who underwent ABPP for PAL was 13.4±2.1 years (IQR 10-17). The mean number of repeating procedures was 1.8 ranging from 1 to 3 applications. In our study group, thoracic procedures secondary to spontaneous pneumothorax were the most common etiologic cause. Most of the patients had PAL during forced expiration only (n=6, 54.5%), and the mean number of ABPP applications was found 1.7 in this group. But the patients having continuous PAL required 3.1 applications for improvement (mean value). Complete recovery was possible in six cases after the first application (54.5%). PAL improved in all cases after repeating ABPP procedures (100% healing). We had seen no complications in terms of respiratory distress due to the application of ABPP or infection.

**Conclusion:** We report about our experiences of autologous blood patch pleurodesis (ABPP) in children as an alternative treatment option for PAL. ABPP is an easily applicable therapy with high effectiveness and being away from complications and, the use of ABPP for PAL was successful in all patients of our series.

**Key Words:** Air leak, Autologous blood patch, Children



0000-0002-5137-7209: AZILI MN  
0000-0001-7168-2123: GUNEY D  
0000-0003-0787-2330: DEMIRTAS G  
0000-0002-7512-3895: BOSTANCI SA  
0000-0002-3666-295X: ERTEN EE  
0000-0002-8156-5665: ERTURK A  
0000-0002-5408-2772: OZTORUN CI  
0000-0003-4720-912X: DEMIR S  
0000-0002-0383-4559: SENEL E

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. The study was approved by Ankara City Hospital, No. 2 Clinical Research Ethics Committee (05.05.2021/E2-21-431).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **AZILI MN:** 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. **GUNEY D:** 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. **DEMIRTAS G:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **BOSTANCI SA:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **ERTEN EE:** 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. **ERTURK A:** 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. **OZTORUN CI:** 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. **DEMIR S:** 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. **SENEL E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

**How to cite / Atıf yazım şekli :** Azili MN, Guney D, Demirtas G, Bostanci SA, Erten EE, Erturk A, et al. Autologous Blood Patch Pleurodesis: A Reliable Treatment Option For Prolonged Air Leakage in Children. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:150-153.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Mujdem Nur AZILI**  
Department of Pediatric Surgery, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey  
E-posta: drmujdemazili@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 18.02.2022

Accepted / Kabul tarihi : 08.03.2022

Online published : 11.03.2022

Elektronik yayın tarihi

DOI:10.12956/tchd.1075688



## ÖZ

**Amaç:** İsrarcı hava kaçakları, göğüs tüpü çekilmesini geciktiren ve uzun süreli hastanede yatışa neden olan sık komplikasyonlardan biridir. Literatürde uzun süreli hava kaçakları (UHK) için otolog kan yaması plörodesisi (OKYP) yapılması hakkında sınırlı ancak olumlu deneyimler mevcuttur. Çocuklarda etkinliği ve güvenilirliği konusunda OKYP'nin UHK için uygulanması konusunda deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** UHK'li 18 yaş altı hastalarda geriye dönük tek merkezli bir çalışma yapılmıştır. UHK, 5 günden uzun süren alveolar-plevral fistüllerin varlığı olarak tanımlandı. Geçirilmiş göğüs cerrahisi, göğüs travması ve UHK 'nin spontan pnömotoraksa gibi etiyolojik nedenleri dahil edildi. Çalışmaya 1 Ocak 2016'dan 1 Aralık 2021'e kadar olan hastalar dahil edildi. Otolog kan yaması plöredezi (OKYP) önceden var olan bir göğüs tüpü aracılığıyla gerçekleştirildi. 1. günde periferik venden alınan 1-2 cc/kg taze tam kan mevcut göğüs tüpünden verildi. Hava kaçağının devam etme durumunda işlem 2. ve 4. günlerde tekrarlandı. Kaçak devam etse de maksimum üç uygulama hedeflendi. Takip süresi boyunca işlem ilişkili komplikasyonlar değerlendirildi. Tam başarı, hava kaçaklarının giderilmesi olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Erkek çocukların daha sık olduğu toplam 11 hasta değerlendirildi (n=7, %63.9). UHK için OKYP uygulanan çocukların yaş ortalaması 13.4±2.1 yıldır (IQR 10-17). Ortalama tekrarlanan prosedür sayısı, 1 ila 3 uygulama arasında değişmekle beraber 1.8 saptandı. Çalışma grubumuzda en sık etiyolojik nedeni spontan pnömotoraksa ikincil yapılan torasik girişimlerdi. Altı olguda ilk uygulamadan sonra (%54.5) tam iyileşme mümkün oldu ve tüm olgularda OKYP prosedürleri tekrarlandıktan sonra UHK düzeldi (%100 iyileşme). OKYP'e bağlı herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Çocuklarda PAL için alternatif tedavi seçeneği olan otolog kan yaması plörodesisi (ABPP) ile ilgili deneyimlerimizi paylaşmak istiyoruz. ABPP, etkinliği yüksek, komplikasyonlardan uzak, kolay uygulanabilir bir tedavi olup, serimizin tüm hastalarında PAL için ABPP kullanımı başarılı olmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Hava kaçağı, Otolog kan yaması, Çocuk

## INTRODUCTION

An alveolar-pleural fistula can be defined as pathological communication between the alveoli and the pleural space. Although pneumothorax is a common clinical presentation, it may cause air bubbling in a patient who had already had a chest tube. If the air leak persists, it may interfere with the lung expansion and can lead to serious respiratory distress (1). The most common etiologic causes of air leaks are spontaneous pneumothorax, chest trauma, and lung infection (2). Air leaks persisting beyond 5 days are termed prolonged air leaks (PAL) and associated with high morbidity and prolonged hospitalization (3,4). Until today, surgical treatment has been accepted as the gold standard. Besides, PAL is one of the most common complications after thoracic surgery (5). Thus, a new surgical procedure may be problematic after recent thoracic surgery or where surgery is contraindicated. For this reason, an appropriate approach should be planned according to the underlying pathology.

To date, chemical pleurodesis (CP) using sclerosant agents was the preferred treatment option. Although the success rates were reported between 60 and 90 percent, malignant pleural effusion is the most commonly accepted indication for CP. Because there are rare but serious complications related to the instilled sclerosant agents, especially talc and doxycycline. Thus, CP is sometimes used for nonmalignant pleural effusions. Nowadays, autologous blood patch pleurodesis (ABPP) is defined as an alternative treatment option for PAL. The technique is well-tolerated and easily applicable as well as having a high success rate. In addition, the relatively low recurrence rates (0.4-2.3%) in ABPP should be taken into account, as compared to the recurrence rates of tetracycline or talc pleurodesis (6-8). But there is no consensus for the main principles of ABPP

in the pediatric age group. This study aimed to evaluate our preliminary results of ABPP for PAL in children.

## MATERIAL and METHODS

This is a retrospective single-center study that was performed in patients under 18 years of age with prolonged air leakage. PAL was defined as the presence of alveolar-pleural fistulas lasting longer than 5 days. The etiological causes of PAL were recorded including previous thoracic surgery due to spontaneous pneumothorax and lung biopsy, thoracic trauma, etc. The study took into account patients from January 1, 2016, to December 1, 2021. Thirteen patients were evaluated for PAL, and 11 patients who met the criteria were included in the study. Autologous blood patch pleurodesis (ABPP) was performed through a pre-existing chest tube. 1-2 cc/kg of fresh whole blood that was taken from a peripheral vein was immediately instilled through the chest drain to avoid clotting in the syringe. The tube was clamped for three hours by making sure that all amount of blood drained to the chest cavity. No anticoagulant agent was added. If the fistula persisted, the procedure was repeated in 24 hours (2<sup>nd</sup> instillation) and 48 hours (3<sup>rd</sup> instillation) after the previous application if necessary. A maximum limit of three applications was planned. All patients were monitored with pulse/oximetry for a possible respiratory compromise. Following three hours, the chest drain was placed to water seal. But in the presence of respiratory distress, placing the chest tube to negative pleural pressure suction was planned. The follow-up was done with chest X-rays and clinical signs. The decision not to continue ABPP was a collapsed lung accompanying a persistent air leak. Air leak classification was used to identify the degree of air leakage. The number of ABPP applications

was recorded. Complete success was considered as resolving air leaks. After PAL was resolved, the chest tube was removed over days. During the follow-up period, complications of the procedure were evaluated.

The study was approved by Ankara City Hospital, No. 2 Clinical Research Ethics Committee (05.05.2021/E2-21-431).

## RESULTS

Of 11 children, males were more common (n=7, 63.9%). The mean age of children who underwent ABPP for PAL was 13.4±2.1 years (IQR 10-17). The mean number of repeating procedures was 1.8 ranging from 1 to 3 applications. The demographics and etiologic causes are given in table I. In our study group, thoracic procedures secondary to spontaneous pneumothorax was the most common etiologic cause. The mean time of PAL before

**Table I: The demographics and etiologic causes of patients with PAL.**

Demographic and etiologic features	Persistent air leak (PAL) n (%)
Age/Years (mean.±.SD.)	14.3±2.1 (10-17)
Gender	
Girls	4 (36.1)
Boys	7 (63.9)
The etiology of PAL	
After thoracic procedures	
Video-assisted thoracoscopic surgery due to spontaneous pneumothorax	5 (63.6)
Thoracoscopic lung biopsy	2 (63.6)
Thoracic trauma with chest tubes	
Penetrating thoracic trauma	2 (36.4)
Blunt thoracic trauma	2 (36.4)

**Table II: The data of ABPP for PAL.**

The data of ABPP	n (%)
The rate of recovery	
After 1 <sup>st</sup> ABPP	6 (54.5)
After 2 <sup>nd</sup> ABPP	3 (27.2)
After 3 <sup>rd</sup> ABPP	2 (18.3)
After all ABPP	11 (100)
Total (mean value, range)	1.9 (1-3)

**Table III: The mean number of ABPP according to air leak classification.**

Cerfolio Classification of PAL	n (%)	The mean number of ABPP
Grade 1. During forced expiration only	6 (100)	1.7
Grade 2. Expiratory only	3 (100)	2.1
Grade 3. Inspiratory only	0	0
Grade 4. Continuous bubbling present in the air leak	2 (100)	3.1

the first application of ABPP was 8.2 days (IQR 5-10). Complete recovery was possible in six cases after the first application (54.5%) and in three cases after two applications (27.2%), in two cases after three applications (18.3%). PAL improved in all cases after repeating ABPP procedures (100% healing). The mean number of ABPP according to air leak classification is given in table II. We had seen no complications in terms of respiratory distress due to the application of ABPP or infection.

## DISCUSSION

Prolonged air leaks remain a common complication, whether it is due to primary or secondary causes. Although surgical correction has been accepted as gold standard therapy, every surgical intervention carries its risks (9,10). Herein, we report about our experiences of autologous blood patch pleurodesis (ABPP) in children as an alternative treatment option for PAL. ABPP is an easily applicable therapy with high effectiveness and being away from complications and, the use of ABPP for PAL was successful in all patients of our series.

The exact mechanism of the "blood patch" is still unknown, but it is thought that the instilled blood seals the region of air leak by clotting. Another possible mechanism is thought to be related to pleurodesis. In true pleurodesis, the healing process occurs with the development of pleural adhesions, which is a time-consuming condition. But the recovery time in ABPP is much shorter. In this situation, fibrin development is more likely to close air leaks than pleurodesis (2,11). In our series, the recovery rate of 54.5% after the 1<sup>st</sup> application of ABPP is an example of rapid healing with no further requirement. Also, the mean success of blood pleurodesis after the initial application was reported 76.6% in PAL in a review of large clinical series (2,12). Therefore, ABPP should be considered as a method that can provide improvement both in a fast time and maybe with a single attempt. Nevertheless, it is noteworthy that pediatric studies achieved excellent recovery rates with multiple instillations (13,14).

The overall success was found 92% to 100% in adults with PAL (13,15,16). Despite its use in adults, there is still limited experience in childhood. While previous pediatric reports have provided lower resolution rates after ABPP, recent experience in the pediatric population indicates higher success rates. This indicates that ABPP can be used successfully in the child age group, and we were able to achieve improvement in all patients with multiple administrations (9,13).

Autologous blood for pleurodesis was first described in the late 1980s for primary and secondary pneumothorax (17). ABPP is found superior to conservative treatment for pneumothorax-related PAL (16,18). Also, successful results of ABPP have been reported in resolving persistent air leaks following thoracic surgeries (5,12). Despite the more widespread use of ABPP, the technique and basic principles in children have

not been fully defined. The ABPP is a simple technique without the requirement of advanced equipment. In adults, the main principles of ABPP include instillation of 50-150 cc venous blood sample into the thoracic cavity, monitoring the chest tube for 3-4 hours without free drainage, repeating the procedure after 24 hours if necessary, with a maximum limit of three applications (2,5). Infusion of 10 ml saline after administration of venous was recommended to prevent clotting (2,12,16). The appropriate amount of blood for ABPP is 1-2 ml/kg in children (9,13,14). In a recent review, it was recommended that ABPP can be safely repeated every 24 hours if the previous application did not work. Although we did not have a patient who required more than three interventions, the a maximum limit of three ABPP procedures is recommended (16).

Among the important complications related to ABPP, infections and fever should be considered. No serious complications were noted in our study. Presence of fever should be taken into account in patients undergoing ABPP. Because fever can be a preliminary sign of infection, as well as an inflammatory response in the pleura caused by blood given to the thorax (5, 16). While the incidence of serious complications related to ABPP has been reported very rare, we did not see any complications in our series either (13,16,18). This condition can be related to our limited number of patients.

The principal limitation of this study is that the study had a retrospective design. The study included very limited sample size due to the rarity of the condition.

## CONCLUSION

We recommend using ABPP for PAL, and we believe that ABPP is an easily applicable therapy with high effectiveness and being away from complications. ABPP was successful in all patients of our series, with no experiences of complications.

## REFERENCES

1. Sakata KK, Reisenauer J, Kern RM and Mullan JJ. Persistent air leak-review. *Respir Med* 2018;137:213-8.
2. Rinaldi S, T Felton, and A Bentley. Blood pleurodesis for the medical management of pneumothorax. *Thorax* 2009;64:258-60.
3. Henry M, Arnold T and Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003;58: ii39-52.
4. Cerfolio RJ and Bryant AS. The management of chest tubes after pulmonary resection. *Thorac Surg Clin* 2010;20:399-405.
5. Shackcloth MJ, Poullis M, Jackson M, Soorae A, Page RD. Intrapleural instillation of autologous blood in the treatment of prolonged air leak after lobectomy: a prospective randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1052-6.
6. Halifax R, Yousuf A, Jones HE, Corcoran JP, Psallidas I and Rahman NM. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review. *Thorax* 2017;72:1121-31.
7. Györik S, Erni S, Studler U, Wuerz RH, Tamm M and Chhajed PN. Long-term follow-up of thoracoscopic talc pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2007;29:757-60.
8. Light RW, Hara VSO, Moritz TE, McElhinney Aj, Butz R, Haakenson CM et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *JAMA* 1990;264:2224-30.
9. Lillegard JB, Kennedy RD, Ishitani MB, Zarroug AE, Feltis B. Autologous blood patch for persistent air leak in children. *J Pediatr Surg* 2013;48:1862-6.
10. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S and Hogarth DK. Management of persistent air leaks. *Chest* 2017;152: 417-23.
11. Dumire R, Crabbe MM, Mappin FG and Fontenelle LJ. Autologous "blood patch" pleurodesis for persistent pulmonary air leak. *Chest* 1992;101:64-6.
12. Lang-Lazdunski L and Coonar AS. A prospective study of autologous 'blood patch'pleurodesis for persistent air leak after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:897-900.
13. Pruitt LC, Kastenber ZJ, Fenton SJ and Short S. Early use of autologous blood patch pleurodesis in children is successful in resolving persistent air leaks. *J Pediatr Surg* 2021;56:629-31.
14. Mingorance AN, Pastor Vivero MD, Leon MC, Dominguez SBR and Soler JL. Autologous "blood patch"pleurodesis: A safe and useful treatment for persistent pneumothorax in children. *An Pediatr (Barc)* 2016;85:157-8.
15. de Andrés JJR, Blanco S and de la Torre M. Postsurgical pleurodesis with autologous blood in patients with persistent air leak. *Ann Thorac Surg* 2000;70:270-2.
16. Campisi A, Dell Amore A, Gabryel P, Ciarrocchi AP, Sielewicz M, Zhang Y, et al. Autologous Blood Patch Pleurodesis: A Large Retrospective Multicenter Cohort Study. *Ann Thorac Surg* 2021; S0003-4975(21)01386-2.
17. Robinson CL. Autologous blood for pleurodesis in recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Can J Surg* 1987;30:428-9.
18. Ibrahim IM, Abd Elaziz ME and El-Hag-Aly MA. Early autologous blood-patch pleurodesis versus conservative management for treatment of secondary spontaneous pneumothorax. *Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67: 222-6.

# The Relationship Between Esophageal Corrosion and Dynamic Thiol-Disulfide and Ischemia Modified Albumin Levels in Children

## Çocuklarda Özefagus Korozyonu ile Dinamik Tiyol-Disülfid ve İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Can Ihsan OZTORUN<sup>1</sup>, Gokhan DEMIRTAS<sup>2</sup>, Sabri DEMİR<sup>2</sup>, Dogus GUNEY<sup>1</sup>, Rabia DEMİR ATA<sup>3</sup>, Suleyman Arif BOSTANCI<sup>2</sup>, Ahmet ERTURK<sup>2</sup>, Ali GUNGOR<sup>4</sup>, Aysun KARA UZUN<sup>5</sup>, Gamze AVCIOGLU<sup>6</sup>, Salim NESELIOGLU<sup>6</sup>, Emrah SENEL<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Ankara City Hospital Children's Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Sırnak State Hospital, Department of Pediatric Surgery, Sırnak, Turkey

<sup>4</sup>Ankara Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

<sup>5</sup>Ankara City Hospital Children's Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

<sup>6</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt University, School of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

**Objective:** Corrosive burns of esophagus occurring in childhood has life-threatening complications. Its detection via biochemical substrates instead of performing esophagoscopy is crucially important for children. Determination of oxidative stress markers including thiol/disulfide homeostasis and ischemia modified albumin levels may provide valuable information for corrosive esophageal burns. The study aims to investigate the relation between esophageal corrosion and thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels in children.

**Material and Methods:** Eighteen patients who underwent esophagoscopy due to corrosive substances intake (esophagoscopy group) and age and gender-matched 18 volunteers (control group) were included study. Blood levels of native thiol (-SH), total thiol (SH+SS), dynamic disulfide (SS), albumin and ischemia modified albumin (IMA) were measured in both groups. SPSS 17.0 was used for analyses and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Laboratory results of cases with esophageal burn ( $n = 13$ ) and without burn ( $n = 5$ ) and control ( $n = 18$ ) were compared. There was a significant decrease in levels of dynamic disulfide ( $p=0.03$ ), and dynamic disulfide/total thiol ratio ( $p=0.01$ ) of children with esophageal burn compared with that of children with no burn or were found to be statistically significant.

**Conclusion:** Decreased levels of disulphide and dynamic disulfide/total thiol ratio would be used as a laboratory test to show corrosion in the esophagus. However, randomized, multicentric studies with larger samples are needed.

**Key Words:** Children, Corrosive esophageal burns, Ischemia Modified Albumin, Oxidative stress, Thiol/disulfide homeostasis



0000-0002-5408-2772: OZTORUN Cİ  
0000-0003-0787-2330: DEMIRTAS G  
0000-0003-4720-912X: DEMİR S  
0000-0001-7168-2123: GUNEY D  
0000-0001-7979-5317: DEMİR ATA R  
0000-0002-7512-3895: BOSTANCI SA  
0000-0002-8156-5665: ERTURK A  
0000-0003-3508-5684: GUNGOR A  
0000-0002-1028-5949: KARA UZUN A  
0000-0003-0819-528X: AVCIOGLU G  
0000-0002-0974-5717: NESELIOGLU S  
0000-0002-0383-4559: SENEL E

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

**Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı:** This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Approval of the Ethics Committee was taken from the ethics committee of Ankara Children Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital (with decision number of 2017/02 dated with 27/03/2017).

**Contribution of the Authors / Yazarların katkısı:** **OZTORUN Cİ:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, 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. **DEMIRTAS G:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **DEMİR S:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **GUNEY D:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **DEMİR ATA R:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study. **BOSTANCI SA:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **ERTURK A:** responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **GUNGOR A:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **KARA UZUN A:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **AVCIOGLU G:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **NESELIOGLU S:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, 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. **SENEL E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, 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 :** Oztorun Cİ, Demirtas G, Demir S, Guney D, Demir Ata R, Bostanci SA, et al. The Relationship Between Esophageal Corrosion and Dynamic Thiol-Disulfide and Ischemia Modified Albumin Levels in Children. Turkish J Pediatr Dis 202X;

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

**Can Ihsan OZTORUN**  
Ankara Yıldırım Beyazıt University, School of Medicine,  
Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey  
E-posta: drcan-oz@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 06.05.2021

Accepted / Kabul tarihi : 06.07.2021

Online published : 10.09.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.933755

## ÖZ

**Amaç:** Çocukluk çağında özoagusun korozif yanıkları hayatı tehdit eden ciddi bir durumdur. Çocuklarda korozif tanısı koymada özefagoskopi yapmak yerine biyokimyasal marker ile saptamak çok önemlidir. Oksidatif stres belirteçlerinden tiyol / disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albümin seviyelerinin belirlenmesi, korozif özofagus yanıkları için tanısız bilgiler sağlayabilir. Çalışma, çocuklarda özofagus korozyonu ile tiyol / disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albümin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, korozif madde alımı nedeni ile özofagoskopi yapılan 18 hasta (özofagoskopi grubu) ve yaş ve cinsiyet uyumlu 18 gönüllü (kontrol grubu) dâhil edildi. Her iki grupta nativ tiyol (-SH), toplam tiyol (SH+SS), dinamik disülfid (SS), albümin ve iskemi modifiye albümin (IMA) kan seviyeleri ölçüldü. Analizler için SPSS 17.0 kullanıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Özofagus yanığı olan ( $n = 13$ ) ve yanık olmayan ( $n = 5$ ) olguların ve kontrol grubunun ( $n = 18$ ) laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Özofagus yanığı olan çocukların dinamik disülfid düzeylerinde ( $p=0.03$ ) ve dinamik disülfid / toplam tiyol oranında ( $p=0.01$ ) yanık olmayan çocuklara göre azalma görüldü veya istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Disülfid seviyesi ve dinamik disülfid / total tiyol oranının azalmasından dolayı özefagus korozyonu göstermek için bir laboratuvar testi olarak kullanılabilir. Ancak, çok merkezli, randomize, daha fazla örneklemlili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Korozif özofagus yanıkları, İskemi Modifiye Albümin, Oksidatif stres, Tiyol / disülfid dengesi

## INTRODUCTION

Corrosive substances that are accidentally drunk in childhood may cause serious esophageal burns and life-threatening complications. Therefore, it is extremely important to diagnose and treat accurately. Therefore, it is extremely important to diagnose damage early and treat appropriately (1). Although there is a consensus that upper gastrointestinal endoscopy should be performed within the first 24 to 48 hours to determine the depth and extent of the burn and order the treatment according to these findings, in the asymptomatic cases, routine upper gastrointestinal endoscopic examination was found to be not useful and reported that accurate evaluation can be made by considering clinical and laboratory findings to estimate the degree of esophageal injury (2-7). Still there is no specific laboratory test to show burn formation in the esophagus. If there was a specific laboratory test indicating whether the esophagus was damaged, there would be no need for esophagoscopy in children after the ingestion of corrosive substances.

Biological damage caused by the harmful effects of free radicals is called oxidative stress. In the living organism, there is a very delicate balance between the production of free radicals and antioxidant-based defense mechanism (8). This balance is essential for the survival and state of health of living organisms (9). It is generally known that oxidative stress increases as a result of activation of neutrophils and macrophages and overproduction of free oxygen radicals in inflammatory events (10-12). In the early period of corrosive esophageal injuries, reactive oxygen metabolites and activated neutrophils are thought to have important roles (13,14). Production of reactive oxygen species (ROS) that occur in the first damage cause mechanical, pathological changes and cell signal changes in the affected organ. In one study, lipid peroxidation products remained high in corrosive esophageal burns for 72 hours at the highest level in the first 24 hours. According to this result, it has been suggested that esophagitis due to caustic damage may be related to free radicals (14).

Thiols, also known as mercaptans are compound that contains the functional group composed of a sulfur atom and a hydrogen atom (-SH) (15,16). Plasma thiols have prooxidant or antioxidant effects on physiological events, but they are generally considered to be antioxidants. Whether the thiols will act as anti- or pro-oxidant will be determined by the concentration of oxidative stress, physiological conditions and the concentration of sulfur-containing amino acids (cysteine and methionine) in the medium. Prooxidant effects induced by thiol compounds have been reported in renal ischemia, liver failure, and diseases of the cardiovascular and cerebrovascular tissues. Via oxidative reactions, thiols (RSH) can form covalent disulfide bonds (RSSR). In oxidative stress, oxidation of cysteine residues may cause the formation of reversible mixed disulfides between protein thiol groups and low molecular weight thiols. These disulfide bonds can be reduced again to the thiols. Corrosive substances that are accidentally drunk in childhood may cause serious esophageal burns and life-threatening complications. Therefore, it is extremely important to diagnose and treat accurately.

Maintaining dynamic thiol-disulfide homeostasis plays a critical role in the regulation of antioxidant protection, detoxification, signal transduction, apoptosis, enzymatic activity, transcription factors, and cellular signaling mechanisms (12). In addition, it has been shown that the disturbances of the dynamic thiol-disulfide homeostasis plays a role in the pathogenesis of many diseases such as diabetes, cardiovascular diseases, cancer, rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, AIDS, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Friedrich ataxia, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis and liver diseases (15). Therefore, the determination of dynamic thiol/disulfide homeostasis may provide valuable information about various normal or abnormal biochemical processes. Automatic measurement of plasma serum thiol/sulfide homeostasis by colorimetric method was made possible by a newly developed method (15).

IMA is an FDA-approved test among the newly investigated cardiac markers (17). The principle of the test is based on

measuring the cobalt binding capacity of albumin, leading to chemical changes in the albumin during oxidation. This new albumin molecule is called ischemia-modified albumin. The formation of this new albumin molecule, which has lost its ability to cobalt, is one of the earliest markers of ischemia (18). However, recent studies suggest that IMA, which stands out as a marker of cardiac ischemia, may also increase in other pathologies (19-21).

The aim of this study is to investigate the relationship between esophageal corrosion and dynamic thiol-disulfide and ischemia-modified albumin levels in children and to find out whether there is a specific laboratory test in the esophagus.

## MATERIAL and METHOD

Thirty-six volunteers children under the age of 15 were included in the study and divided into two groups as esophagoscopy group (EG) and control group (CG). A total of 18 patients included EG who had admitted pediatric surgery clinic in Ankara Children Health and Disease Hematology Oncology Training and Research Hospital for corrosive substances ingestion and underwent esophagoscopy, between 1st March 2017 and 1st September 2017. The CG was formed of 18 volunteers whose were similar in age and sex to EG, who applied for circumcision and inguinal hernia repair and had no other disease. The study was designed prospectively. Approval of the Ethics Committee was taken from the ethics committee of Ankara Children Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital (with decision number of 2017/02 dated with 27/03/2017). An informed consent form was obtained from the parents of both groups included in the study. Esophagoscopy examination was performed with rigid esophagoscope in all patients.

Two mL of venous blood sample was taken from the patients undergoing esophagoscopy, into the yellow-capped gel tubes (BD Vacutainer plastic SST II tube ®) 1-2 hours before performing esophagoscopy and 24 hours after the procedure. Blood samples were taken from the volunteers in the CG when preoperative tests were performed. All samples were centrifuged for 10 minutes at 3600 rpm in the biochemistry laboratory and two mL serum were obtained. Serum samples were stored at -80 °C. After all the samples were collected, all of them were thawed at the same time and the blood thiol-disulfide homeostasis parameters were determined by automatic measurement method invented by Erel and Neselioglu (15) and IMA levels were determined by Bar-Or et al. (22) within Roche Hitachi Cobas c501 automatic analyzer. The levels of native thiol (-SH), total thiol (SH+SS), dynamic disulfide (SS), albumin and ischemic modified albumin (IMA) were measured. The study flow diagram was shown in Figure 1.

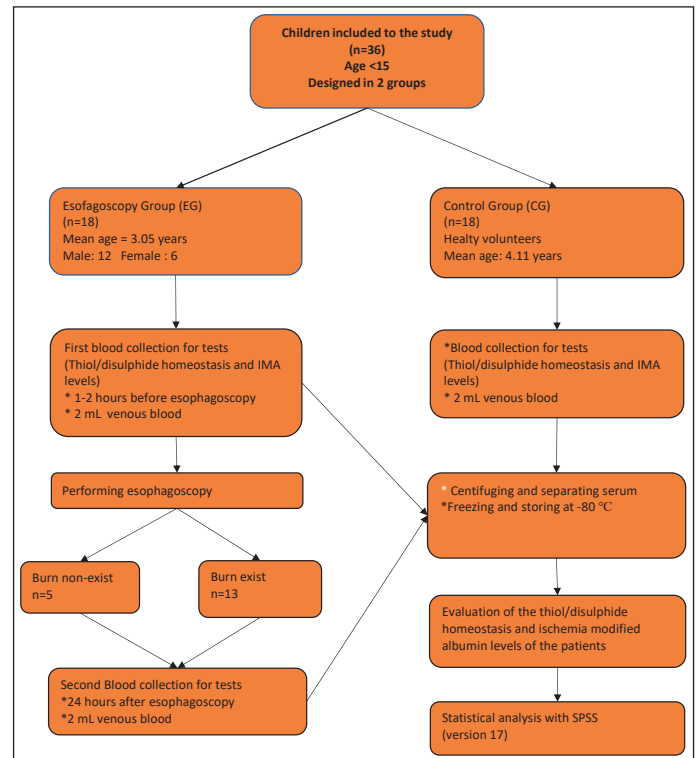


Figure 1: Flow diagram of the study.

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software (version 16, SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Normal distribution of the continuous variables were tested via visual variables (histogram and probability graphs) and analytical methods (Shapiro-Wilk test). While the native thiol (SH), total thiol, albumin values of the groups were found to have normal distribution, IMA, dynamic disulfide (SS) and percentage of dynamic disulfide (SS)/total thiol (SS+SH) values did not fit the normal distribution. Normally distributed variables were analyzed by One-Way ANOVA test whereas variables which did not was analyzed by Kruskal-Wallis H Test. Dynamic disulphide (SS), native thiol, total thiol, percentage of dynamic disulfide (SS)/total thiol (SS+SH), IMA and albumin values were analyzed by paired correlation test in the patient group.  $p < 0.05$  was considered as significant.

## RESULTS

In the study, 18 cases who underwent esophagoscopy due to corrosive substance ingestion were evaluated and their data were compared with control group.

The mean age of the CG was 4.11 years with standard deviation of 1.93 (range: 1-7 years) and it was 3.05 years in EG with standard deviation of 1.79 (range: 1-7 years). There was similarity between groups in terms of age ( $p = 0.62$ ) (Table I).

**Table I: Demographics of esophagoscopy and control groups.**

	Esophagoscopy group n=18	Control group n=18	Student t p
Gender (n), Male/Female	12/6	12/6	
Age (years), Mean (SD), min-max	3.05 (1.79), 1-7	4.11 (1.93), 1-7	0.62

n: frequency, SD: standard deviation, min-max: minimum-maximum

**Table II: The distribution of the burn degrees seen in rigid esophagoscopy.**

Burn degree	n
None (burn negative)	5
Grade 1	3
Grade 2a	6
Grade 2b	2
Grade 3	2

**Table III: The comparisons of laboratory variables among three groups.**

Variables	Group	n	Mean	Median	SD	Min-Max	p
Native thiol (SH)	Burn (+)	13	391.3231	393.0000	44.92769	327.50-467.10	0.553*
	Burn (-)	5	400.4600	399.2000	23.19317	375.50-438.10	
	Control	18	407.5500	393.5500	40.63690	339.80-525.70	
Total thiol (SH+SS)	Burn (+)	13	421.7846	426.7000	51.11037	332.00-508.70	0.299*
	Burn (-)	5	439.7200	447.1000	34.33689	403.50-479.00	
	Control	18	448.0444	444.4000	43.96178	373.90-525.70	
Disulfide (SS)	Burn (+)	13	15.0769	15.0000	7.60988	2.00-31.00	0.037†
	Burn (-)	5	19.6000	20.0000	11.71751	3.00-32.00	
	Control	18	20.2222	18.0000	3.76603	16.00-28.00	
Disulfide/ Total Thiol, %	Burn (+)	13	3.5079	3.3905	1.73705	0.60-7.94	0.018†
	Burn (-)	5	4.3534	4.1754	2.49358	0.74-6.90	
	Control	18	4.5142	4.3599	0.71	3.47-6.19	
Ischemia modified albumin	Burn (+)	13	0.6493	0.6750	0.09457	0.38-0.74	0.477†
	Burn (-)	5	0.7024	0.6930	0.03357	0.67-0.75	
	Control	18	0.6613	0.6705	0.21027	0.26-1.32	
Albumin	Burn (+)	13	4.3923	4.4000	0.31215	3.90-5.00	0.759*
	Burn (-)	5	4.4800	4.5000	0.17889	4.20-4.70	
	Control	18	4.4778	4.4000	0.36711	3.70-5.20	

SD: Standard deviation, Min-Max: Minimum-maximum, \*: One-Way ANOVA, †: Kruskal-Wallis

**Table IV: Pre-op and post-operative 24 hours laboratory findings of cases with esophageal burn.**

Variables	Mean	Std. Deviation	Std. Error	p*
IMA (pre-op)	0.6906	0.01936	0.00732	0.144
IMA (post-op 24 hours)	0.7206	0.04500	0.01701	
Albumin (pre-op)	4.2857	0.26095	0.09863	0.111
Albumin (post-op 24 hours)	4.3857	0.25448	0.09619	
Native thiol (pre-op)	381.2143	40.89435	15.45661	0.693
Native thiol (post-op 24 hours)	391.3857	39.34596	14.87138	
Total thiol (pre-op)	411.4286	38.59938	14.58920	0.594
Total thiol (post-op 24 hours)	424.9714	46.44358	17.55402	
Disulfide (pre-op)	14.8571	7.62515	2.88203	0.440
Disulphide (post-op 24 hours)	16.8571	5.66947	2.14286	
Disulfide/Total thiol, % (pre-op)	3.6295	1.95842	0.74021	0.685
Disulfide/Total thiol, % (post-op)	3.9220	1.11106	0.41994	

Std: Standard, IMA: Ischemia modified albumin, \*: paired sample test

The distribution of patients according to the degree of burns seen in esophagoscopy was shown in Table II.

The patients of EG were divided into two groups as burn negative (n=5) and burn positive (n=13) and their ischemia-modified albumin (IMA), albumin, native thiol (SH), total thiol (SH+SS), dynamic disulfide (SS), percentage of dynamic disulfide (SS)/

total thiol (SH+SS) levels were compared with that of CG (n=18) and shown in Table III.

There was a decrease in levels of native thiol (p=0.55), total thiol (p=0.29), dynamic disulfide (p=0.03), percentage of dynamic disulfide/total thiol (p=0.01), IMA (p=0.47) and albumin (p=0.75) of children with esophageal burn compared to that of children

with had not burn or with control, and decrease in dynamic disulfide and dynamic disulfide / total thiol ratio were found to be statistically significant (Kruskal-Wallis test).

The comparison of laboratory results in children with esophageal burn before and after esophagoscopy was shown in Table IV. There were no statistical differences between the results of patients before esophagoscopy and after 24 hours, in terms of native thiol, total thiol, dynamic disulfide, % dynamic disulfide/total thiol, albumin and IMA levels ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSSION

Serious complications such as esophageal strictures or perforations can develop as a result of esophageal burns caused by the ingestion of corrosive substances in childhood. Therefore, early and accurately diagnosis and initiation of proper treatment are crucial in these patients. The necessity of endoscopy is controversial in children with suspicion of corrosive substance ingestion especially in patients without signs and symptoms. Studies related to this issue suggest that esophagoscopy is the preferred method to determine the degree of esophageal injury and to prevent the formation of corrosive stricture and to accurately select patients for initiating treatment, and it has also been suggested that assessment of injury by esophagoscopy constitutes the basis of the treatment plan (23,24). In contrast, especially in developed countries, there are those who argue that clinical follow-up and laboratory findings may predict the degree of injury and that esophagoscopy should not be performed to each patient (5). However, some authors suggest that the absence of clinical symptoms cannot rule out esophageal burns (5,7).

By now, there is no specific laboratory test for the diagnosis of esophageal burns due to corrosive substance ingestion in children. Several studies were pointed out the relationship between oxidative stress markers and a different spectrum of diseases. However, there is no study regarding the relation between esophageal corrosion and oxidative stress in children. This study is the very first to show the relationship between esophageal corrosion and thiol-disulfide and IMA levels in children.

In our study, dynamic disulfide and percentage of dynamic disulfide/total thiol levels were found to be significantly low in children with esophageal burn compared to children without burn or controls. Although a decrease in total and native thiol levels of patients with burns was also detected in two groups, there was no statistically significant difference. Albumin and IMA levels of the cases with burns were found to be low compared to that of children without burn or controls, but there was no statistical significance. These results suggest that disruption of the thiol-disulfide homeostasis in children may be a laboratory test indicating possible damage in esophageal corrosion, but IMA will not have a suitable laboratory finding to demonstrate esophageal injury.

This study has some limitations which have to be pointed out. The number of patients included in our study was low and the study was not randomized. Studies involving large numbers of patients and randomization are needed to confirm the effectiveness of the test.

## CONCLUSION

It is tough to diagnose esophageal burns due to ingestion corrosive substances in children without esophagoscopy. Since there is no specific test for diagnosis, esophagoscopy is performed in all suspicious cases. Invention of a specific laboratory test to diagnose the esophagus burn will prevent unnecessary esophagoscopy and reduce the complications associated with the procedure and the length of hospital stay. In our study, it is shown that the disturbing in the balance of thiol-disulfide homeostasis, which is an indicator of increased oxidative stress, can be used as a laboratory finding to show corrosion in the diagnosis of esophageal burns as a result of corrosive substance ingestion. However, due to the small number of patients in our study, randomized, multicentric studies with larger samples are needed.

### What is already known?

There is no specific, non-invasive laboratory test for diagnosis in children who ingest corrosive substance.

### What this study adds?

The evaluation of disturbing in the balance of thiol-disulfide homeostasis can be used as a laboratory finding to show corrosion in the diagnosis of esophageal burns as a result of corrosive substance ingestion.

## REFERENCES

1. de Jong AL, Macdonald R, Ein S, Forte V, Turner A. Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;57:203-11.
2. Huang YC, Ni YH, Lai HS, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int* 2004;20:207-10.
3. Chiu HM, Lin JT, Huang SP, Chen CH, Yang CS, Wang HP. Prediction of bleeding and stricture formation after corrosive ingestion by EUS concurrent with upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:827-33.
4. Boskovic A, Stankovic I. Predictability of gastroesophageal caustic injury from clinical findings: is endoscopy mandatory in children? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:499-503.
5. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, Pane A, Dall'Oglio L, de Angelis GL, et al. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointest Endosc* 2008;68:434-9.
6. Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Is esophagogastroduodenoscopy necessary in all caustic ingestions? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:50-3.



7. Havanond C, Havanond P: Initial signs and symptoms as prognostic indicators of severe gastrointestinal tract injury due to corrosive ingestion. *J Emerg Med* 2007;33:349-53.
8. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996;85:1-4.
9. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
10. Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Aslan M, Celik H, Erel O. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC Infect Dis* 2005;5:95. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-95>.
11. Ozdogan M, Devay AO, Gurer A, Ersoy E, Devay SD, Kulacoglu H, et al. Plasma total anti-oxidant capacity correlates inversely with the extent of acute appendicitis: a case control study. *World J Emerg Surg* 2006;1:6. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-1-6>.
12. Serefhanoglu K, Taskin A, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H, Erel O. Evaluation of oxidative status in patients with brucellosis. *Braz J Infect Dis* 2009;13:249-51.
13. Ozel SK, Dagli TE, Yuksel M, Kiyan G, Kotiloglu E. The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. *J Pediatr Surg* 2004;39:1381-5.
14. Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Akillioglu I. Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1999;34:405-7.
15. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
16. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:653S-69S.
17. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiol Pol* 2010;68:431-7.
18. Aran T, Unsal MA, Guven S, Kart C, Cetin EC, Alver A. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces systemic oxidative stress: a clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:80-3.
19. Ma SG, Wei CL, Hong B, Yu WN. Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1677-80.
20. Mastella AK, Moresco RN, da Silva DB, Becker AM, Duarte MM, Giovelli LL, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother* 2009;63:762-6.
21. Lippi G, Montagnana M. Ischemia-modified albumin in ischemic disorders. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:137.
22. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
23. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, Chicoine L, Lovejoy FH, Jr. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983;71:767-70.
24. Temiz A, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A. Predictability of outcome of caustic ingestion by esophagogastroduodenoscopy in children. *World J Gastroenterol* 2012;18:1098-103.

# Kostmann Sendromu: Bir Vaka Sunumu

## Kostmann Syndrome: A Case Report

Mehmet KILIÇ<sup>1</sup>, Mehmet Hazar ÖZCAN<sup>2</sup>, Zeynep HÜZ<sup>2</sup>, Erdal TAŞKIN<sup>3</sup>, Saadet AKARSU<sup>4</sup>, Aşkın ŞEN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>3</sup>Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>4</sup>Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>5</sup>Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye



### ÖZ

Ağır konjenital nötropeniler (AKN), nadir görülen olgun nötrofillerin eksikliği ile karakterize primer bir immün yetersizlik hastalığıdır. Klinik özellikler arasında doğumdan itibaren azalmış mutlak nötrofil sayısı, tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar vardır. Ayrıca miyelodisplastik sendrom, akut miyeloblastik lösemi riskinde artış vardır.

Dört yaş kız çocuğu sık tekrarlayan ağız içi yaraları, tonsillofarenjit, yumuşak doku ve akciğer enfeksiyonları ile başvurdu. Hastanın şikâyetleri nedeniyle bir kez yoğun bakımda olmak üzere birçok kez hastaneye yatışları olmuş. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle bir yılda yaklaşık 15 kez intravenöz veya oral antibiyotik ihtiyacı olduğu öğrenildi. Hasta ateş, halsizlik ve frontal bölgede şişlik, kızarıklık şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde, bir yıl önce de frontal bölgede apse gelişen hastaya drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulandığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Ailede benzer şikâyetleri olan bireyler yoktu. Hastamızın genetik analizinde *HAX1* (*HCLS1 ilişkili protein X-1*) geninde homozigot mutasyon saptandı ve AKN tip 3 tanısı konuldu. Anne ve baba da aynı heterozigot mutasyon vardı.

Özellikle tekrarlayan enfeksiyonlar ve nötropeni tespit edilen hastalarda nadir görülen bir hastalık olan Kostmann sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla bu vakayı sunduk.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluk çağı, Kostmann Sendromu, Nötropeni, Sık enfeksiyon

### ABSTRACT

Severe congenital neutropenia (SCN) is a primary immune deficiency disease characterized by a rare deficiency of mature neutrophils. Clinical features include recurrent and life-threatening infections and a reduced absolute neutrophil count from birth. There is also an increased risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia.

A four-year-old girl has recurrent oral aft, tonsillopharyngitis, soft tissue, and lung infections. Due to the complaints of the patient, she was hospitalized several times, once in intensive care. She needed intravenous or oral antibiotics about 15 times a year due to recurrent infections. The patient applied to our clinic with fever, fatigue, swelling, and redness in the frontal region. In her history has the patient was administered drainage and antibiotic therapy one year ago due to an abscess in the frontal region. There was a kinship between the parents. There were no individuals with similar complaints in the family. In our patient's genetic analysis, there was a homozygous mutation in the *HAX1* (*HCLS1-associated protein X-1*) gene, and SCN type 3 was diagnosed. The heterozygous same mutation was present in the mother and father.

We reported this case to emphasize that Kostmann Syndrome as a rare disease in children with recurrent infections and neutropenia.

**Key Words:** Childhood, Kostmann Syndrome, Neutropenia, Recurrent infections



0000-0002-1089-1316: KILIÇ M  
0000-0002-5483-4727: ÖZCAN MH  
0000-0001-6387-1741: HÜZ Z  
0000-0002-2701-4301: TAŞKIN E  
0000-0002-2673-8842: AKARSU S  
0000-0002-3534-5477: ŞEN A

**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:** Kılıç M, Özcan MH, Hüz Z, Taşkın E, Akarsu S, Şen A. Kostmann Sendromu: Bir Vaka Sunumu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:160-164.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Mehmet KILIÇ**

Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
E-posta: drmkilic@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 28.02.2021

Kabul tarihi / Accepted : 27.04.2021

Elektronik yayın tarihi : 15.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.886720

## GİRİŞ

Ağır konjenital nötropeni (AKN), bebeklik döneminde yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlarla kendini gösterir. Ağır konjenital nötropeni, tek bir hastalık tipi olmayıp, birden fazla klinik alt tipinin olduğu ve birden fazla genin sorumlu olduğu bir hastalık grubudur. Bu genlerde görülen mutasyonlar, hastalığa sebep olabilmektedir. Ağır konjenital nötropeni'nin görülme insidansı yaklaşık 1-2/1.000.000'dir. Kalıtım şekilleri otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif olabilir. Çeşitli mutasyonlar kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde matürasyon duraklamasına yol açarak AKN'ye neden olmaktadır (1). AKN'nin prototipi Kostmann Sendromu'dur (AKN tip 3). AKN tip 1 en sık görülen form olup, *ELANE/ELA-2* (nötrofil elastaz) geninde mutasyon olması nedeniyle ortaya çıkmaktadır ve otozomal dominant kalıtım gösterir. Aynı gendeki mutasyonlar siklik nötropeniye de neden olur (2, 3). AKN tip 2, *GFI1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım gösterir. AKN tip 4, *G6PC3* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır, otozomal resesif kalıtım gösterir ve yapısal kardiyak anormallikler, ürogenital malformasyonlar, primer pulmoner hipertansiyon, solunum yetmezliği, hepatomegali, aralıklı trombositopeni ve yüzeysel venlerin belirginleşmesi ile ilişkilidir (4). AKN tip 5 ise *VPS45* genindeki otozomal resesif bir dizi mutasyondan kaynaklanır. Klasik Kostmann hastalığının aksine, AKN tip 5'de defektif trombosit agregasyonu (trombasteni) ve miyelofibroz vardır. Ayrıca bu tip granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)'e dirençlidir (5). Son olarak, X'e bağlı AKN tip 6, Xp11'deki *WASP* genindeki mutasyonlarına bağlı gelişir (6).

Kostmann sendromu (KS) veya hastalığı, ilk kez İsveçli Rolf Kostmann tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. Kostmann, promiyelosit/miyelosit evrede miyelopoeziste blok gelişen ciddi nötropeni olan altı hasta bildirdi. Bu yeni sendromu "infantil genetik agranülositoz" olarak isimlendirdi (8). Aradan geçen 20 yıldan sonra aynı bilim adamı 1975'te 10 olgu daha tanımladı. Daha sonraki yıllarda KS AKN tip 3 olarak isimlendirildi. Hastalığın patogenezinde olgun nötrofillerin perifere salınımında bozukluk vardır. Otozomal resesif geçişlidir. Kız ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olan bu sendromun görülme sıklığı 1-12/1.000.000 arasında değişir. *HAX-1* (*HS1-ilişkili protein X-1*) genindeki homozigot mutasyonlara veya bilesik heterozigot mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar (8,9). Kostmann sendromu vakalarının öncelikle Orta Doğu (Türkiye, İran), Avrupa (İsveç, İngiltere, İtalya) ve Japonya'da görüldüğü rapor edilmiştir (8-10).

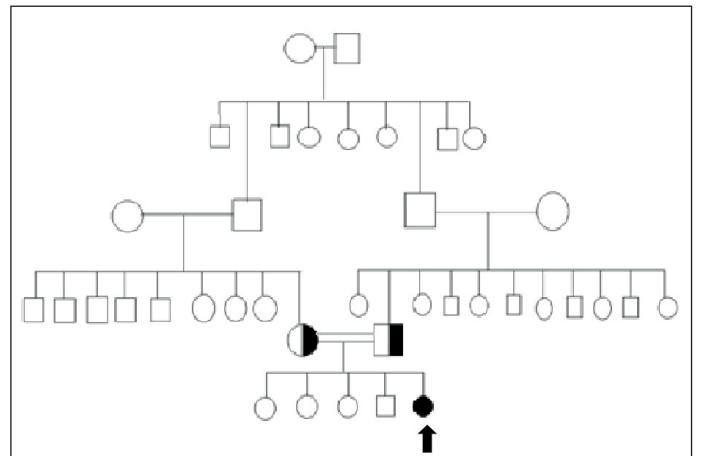
Biz, tekrarlayan enfeksiyon şikayeti olan ve KS tanısı alan dört yaşında kız olgunun klinik ve laboratuvar bulgularını, tanı ve mevcut tedavi yöntemlerini literatür bilgileri ışığında gözden geçirdik.

## OLGU SUNUMU

Dört yaş kız hasta; alın bölgesinde şişlik, kızarıklık, halsizlik ve ateş şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde tekrarlayan boğaz enfeksiyonu, 10-15 günde bir tekrarlayan ağız içi aftöz lezyonları vardı. Bu enfeksiyonlar nedeniyle hastanın yılda 8-10 kez hastanede tedavi edildiği öğrenildi. Ek olarak, bir yıl önce başka bir sağlık kuruluşunda alın bölgesinde apse gelişen hastaya drenaj ile birlikte antibiyotik tedavisi verilmiş, ancak bu döneme ait hastanın laboratuvar verilerine ulaşamadı. Ayrıca hasta iki yaşında iken zatürre nedeniyle bir kez de yoğun bakım ünitesine yatırılmıştı. Bir yıl önce hastaya tekrarlayan enfeksiyonları nedeniyle altı ay boyunca antibiyotik (trimetoprim/sulfametoksazol) profilaksisi başlandığı ve olgunun enfeksiyon sıklığında azalma olduğu öğrenildi.

Olgunun özgeçmişinde normal spontan vajinal yol ile 3500 gr olarak, miyadında doğduğu öğrenildi. Anne baba arasında 2.dereceden akrabalık vardı. Annenin ölü doğum ve abortus öyküsü yoktu. Dört kardeşi olan hastanın kardeşlerinin sağ, sağlıklı ve benzer şikâyetlerinin olmadığı öğrenildi. Olgunun akrabalarında tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan birey yokmuş. Hastanın soyağacı Şekil 1'de verilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde; ağırlık: 15 kg (25-50), boy: 100 cm (25-50), arteriyel kan basıncı: 90/60 mmHg, solunum sayısı: 24/dakika, ateş: 37.8 °C, nabız: 100/dakikaydı. Genel durumu orta, bilinci açıktı. Frontal bölgede yaklaşık 7x10 cm boyutlarında, eritemli, hassas, fluktuasyon veren lezyon mevcuttu (Şekil 2A,B). Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar testlerinde; beyaz küre sayısı: 4270/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 8.7g/dL, trombosit sayısı: 685000/mm<sup>3</sup>, mutlak nötrofil sayısı (MNS): 210/mm<sup>3</sup> (takiplerimiz sırasındaki en düşük ve en yüksek değerler 210/mm<sup>3</sup> ve 1670/mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü), mutlak lenfosit sayısı (MLS): 1650/mm<sup>3</sup>, ortalama eritrosit volümü (mean corpuscular volume; MCV): 55.3 femtolitre (fL), periferik eozinofil sayısı: 350/mm<sup>3</sup> saptandı. Şekil 3'te hastanın izlemindeki mutlak sayıları verilmiştir. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastada etiyojolojiyi araştırmak amacıyla yapılan;



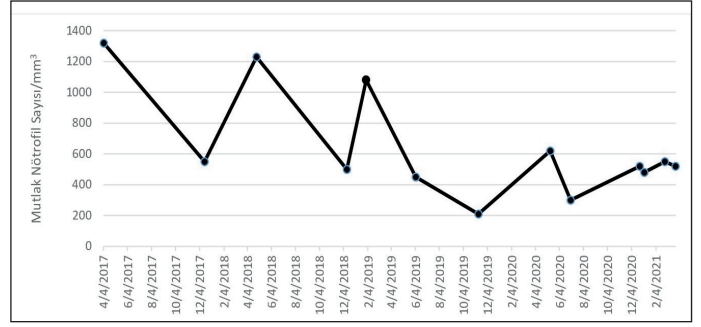
Şekil 1: Kostmann Sendromu teşhisi konan hastanın soyağacı.



**Şekil 2 A,B:** Hastanın frontal bölgesinde yaklaşık 7x10 cm boyutlarında, eritemli, hassas, fluktuasyon veren apse görünümü.

serum IgG: 2460 mg/dl (463-1236), IgM: 275 mg/dl(43-196), IgA: 549 mg/dl (25-154), total IgE: 101(1.07-68.9) IU/mL, IgG1:154 mg/dl (350-790), IgG2: 825 mg/dl (50-260), IgG3:88 mg/dl (9-98), ve IgG4:86 mg/dl (5-180) olarak ölçüldü. Periferik yayma incelemesinde % 48 lenfosit, %20 nötrofil, %22 monosit (normal <%5), %5 eozinofil vardı. C-reaktif protein (CRP) : 60 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 44mm/h, CH50: 25 U/ml, C3: 49 mg/dl (86-166), C4:12 mg/dl (13-32), dihidrorodamin 123 testi: normal olarak sonuçlandı, vitamin B12 düzeyi: 251 pg/ml, folik asit düzeyi:16.1 ng/ml, serum demiri: 20 ug/ml, demir bağlama kapasitesi: 189 ug/ml, ferritin düzeyi: 164.3 ng/ml, direkt coombs testi negatif ölçüldü. Akım sitometride lenfosit subgrup analizinde: CD3+: %59.7 (55-79), CD4+: %27.1 (28-51), CD8+: %25.3 (16-42), CD3-CD16+CD56+: %15.2 (5-28), CD19+: %15.8 (11-31), CD20+: %13.8 (11-29), HLADR+: %15.5 (18-38), CD45+RA: %61.8 (72-97), CD45+RO: %28.9 (16-38) olarak saptandı. Enfeksiyon etkenlerine antikor yanıtları değerlendirildiğinde; anti Hbs IgG: pozitif, anti kızamık IgG: negatif, anti kızamıkçık IgG: pozitif, anti kabakulak IgG: negatif, anti varisella IgG: pozitif, anti tetanoz IgG: negatif, ve anti pnömokok IgG: negatifti. Hastanın kan grubu: A Rh+, anti B titresi: 1/2 olarak (normal titre:  $\geq 1/8$ ) ölçüldü. Ek olarak, olgunun rutin biyokimyasal testleri, koagülasyon parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri, viral serolojik testleri, antinükleer antikor, romatoid faktör testi ve tam idrar tahlili normal olarak değerlendirildi. Öyküde tekrarlayan enfeksiyon olan hastada ayırıcı için inhalen alerjenler ve besinler ile yapılan deri prik testinde duyarlanma saptanmadı. Phadiatop testi negatif idi. G-CSF tedavisi öncesi yapılan kemik iliği aspirasyonunda %72 lenfosit, %16 promyelosit, %7 eozinofil, %5 monosit tespit edildi. Kemik iliği incelemesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, nötrofil olmadığı görüldü. Nötropeni etiyolojisini araştırmak için yapılan genetik analizde; hastanın *HAX1* geninde homozigot mutasyon (p.W44\*) (p.Trp44Ter) olduğu, ebeveynlerin ise aynı mutasyon açısından heterozigot (p.W44\*) olduğu tespit edildi. Ayrıca, vakamızda hemoglobin beta (*HBB*) (p.K9Wfs\*14) (p.Lys9ValfsTer14) ve ailevi akdeniz ateşi (mediterranean fever; *MEFV*) genlerinde heterozigot mutasyon (p.M694V) (p.Met694Val) saptandı.

Hastaya yumuşak doku enfeksiyonu için vankomisin, meropenem ve 5 mikrogram/kg/gün dozunda granülosit koloni



**Şekil 3:** Hastanın klinik seyirindeki mutlak nötrofil sayıları.

stimüle edici faktörün (G-CSF) başlandı. Tedavinin 2. gününde hastanın mutlak nötrofil sayısı 1170/mm<sup>3</sup>'ye yükseldi ve ateşleri düştü. Tedavinin 17. günü lökosit sayısı 6640/mm<sup>3</sup>, MNS 1670/mm<sup>3</sup>'dü. Olgumuz hastanemiz çocuk alerji-immünoloji ve çocuk hematoloji-onkoloji kliniklerinde izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Kostman sendromunda, yaşamın ilk yılında başlayan ve persistan omfalit tekrarlayan oral aftlar, gingivitis, peridontit, mukozit, tonsillofaranjit, deri apseleri, iç organ apseleri, mastoidit, otitis media, pnömöni, perineal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis ile karşımıza çıkabilmektedir. Sık hastane yatışı ve yaşamı tehdit eden ağır sistemik enfeksiyonlar görülür. Etken patojenler genellikle stafilkokoklar, streptokok, psödomonas ve mantarlardır (11-13). Laboratuvar bulguları incelendiğinde MNS genellikle 200/mm<sup>3</sup>'ün altındadır. Periferik yaymada nötrofeninin yanı sıra monosit ve eozinofil sayısında artış gözlenir. Hemoglobin normal veya kronik enfeksiyon anemisine bağlı olarak azalmış olabilir, trombosit sayısı normal veya artmıştır. Tekrarlayan enfeksiyon atakları nedeniyle serum immunoglobulin düzeylerinde yükseklik görülebilmektedir (10,13). Kemik iliği incelemesinde, myeloid farklılaşmanın sıklıkla promyelosit/myelosit evresinde duraksadığı, immatür myeloid prekürsör hücrelerinde ise hiperplazi olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca kemik iliğinde dikkat çeken bir oranda eozinofili gözlenir (9-12). Olgumuzda MNS en düşük 210/mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. Periferik yayma incelemesinde; monosit ve eozinofil sayısı artmıştı. Hastanın anemisi olup, trombositopeni tespit edilmemiştir. Kemik iliği incelemesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, nötrofil olmadığı görüldü. Serum IgA, IgM, IgE, IgG, IgG1 düzeyleri yaşa göre artmıştı. Ayrıca hastanın anti B titresi düşük saptandı. Hastanın serum immunoglobülin değerlerinin ve lenfosit alt gruplarının normal olması nedeniyle immün yetmezlik lehine yorumlanmadı, takip esnasında anti B titresinin izlemi planlandı.

Kostmann hastalığının tanısı; öykü, laboratuvar bulguları ve kemik iliği incelemesi ile birlikte moleküler genetik analiz ile konur. Kalıtsal hastalıkların tekrarlama riskleri nedeniyle bu olgulara genetik danışma verilmesi ve kalıtsal hastalığa sahip bireylerin sonraki gebeliklerinde prenatal tanı hakkında bilgilendirilmeleri

önemlidir (1,8-10). Hastamızda kinik bulgular ile birlikte kemik iliği incelemesinde tipik bulguların görülmesi ve genetik analizde *HAX1* geninde homozigot mutasyon saptanması üzerine KS tanısı konuldu. Aile genetik danışmanlık konusunda bilgilendirildi.

Ağır konjenital nötropenin ayırıcı tanısında postenfeksiyöz nötropeni, ilaçlara bağlı otoimmün nötropeni, immün yetmezliklere bağlı gelişen nötropeni (WHIM sendromu, X'e bağlı agammaglobulinemi, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, Wiskott-Aldrich sendromu, Schimke'nin immün osseoz displazisi, kıkırdak-saç hipoplazisi, hiper-IgM sendromu), veziküler transport bozuklukları (Chediak-Higashi sendromu, Cohen sendromu, Griscelli tip 2 sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu tip 2, P14 eksikliği), metabolik hastalıklarla birlikte görülen nötropeniler (Barth sendromu, glikojen depo tip 1b hastalığı, Pearson sendromu), sendromik nötropeniler (ribozomal disfonksiyon, Shwachman-Diamond sendromu, diskeratozis konjenita), nütrisyonel eksikliklerle görülen nötropeni (B12 vitamini, folat, bakır eksikliği), miyelodisplazi, aplastik anemi, siklik nötropeni, neonatal alloimmün/otoimmün nötropeni, kronik benign nötropeni, kronik idiyopatik nötropeni araştırılmalıdır (1,9,10). Hastamızın periferik yayma incelemesinde hipersegmente nötrofillerin olmaması, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin saptanmaması nedeniyle megaloblastik anemi tanısı düşünülmeydi. Olgumuzda Schwachman Diamond sendromunun bulguları olan ekzokrin pankreas yetmezliği, uzun süreli ishaller, boy kısalığı, gelişme geriliği, immün disfonksiyon, hepatomegali, karaciğer hastalığı, iskelet anomalileri yoktu. Ek olarak, hastamızda saptanan nötropenin tekrarlayan ataklar şeklinde değil de, süreklilik göstermesi nedeniyle siklik nötropeni tanısından uzaklaşıldı. Ayrıca, olgumuzda otoimmünite, metabolik hastalıklar ve sendromik hastalıklara ait klinik ve laboratuvar bulgular yoktur.

Son çalışmalarda KS'lu hastalarda epilepsi ve gelişimsel gecikme gibi nörolojik semptomların yaşamın 2. dekadında geliştiği bildirilmiştir (8,9). Yapılan çalışmalarda KS tanısı almış bireylerin yaklaşık 1/3'ünde konvülsiyon, öğrenme güçlükleri veya gelişimsel gecikme gibi nörolojik bulgular saptanmıştır. Ayrıca, hastalık ilerledikçe olguların yaklaşık %12'sinde G-CSF reseptör mutasyonları ve %50'sinde monozomi 7 biçiminde sitogenetik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (14,15). Bu sitogenetik anomali, hastalarda malign transformasyon (miyelodisplastik sendrom, akut miyeloblastik lösemi) gelişmesine neden olur (15). Dört yaşındaki hastamızda herhangi bir nörolojik patoloji saptanmadı. Olgumuzun yaşının küçük olmasının bu durumda etkili olduğunu düşünüyüz.

Konjenital nötropenili olgularda, enfeksiyon atakları esnasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ve granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) uygulanması başlıca tedavi seçenekleridir. G-CSF 5-10 mcg/kg/gün dozuyla başlanır ve MNS 1000-1500/mm<sup>3</sup> arasında tutacak G-CSF dozu hedeflenir. Hastaların büyük bir çoğunluğu düşük doz G-CSF'ye yanıt vermektedir, ancak hastaların %10 kadarı bu tedaviye yanıt vermemektedir. GM-CSF kullanımı ise daha az

etkili görünmektedir (1,8,9,13). G-CSF tedavisinin sonucunda görülen yan etkiler, osteoporoz, osteopeni, kemik ağrıları, hepatomegali, hematüri, trombositopeni ve splenomegalidir. Bu tedavinin önemli diğer bir yan etkisi ise miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) gelişme riskindeki artıştır (9,15). Bazı merkezler MDS/lösemi riskinden dolayı uygun donörü olan her AKN vakasına kemik iliği nakli önermektedir. Buna karşın, bazı merkezler de ise yüksek doz (>8 mcg/kg) G-CSF gereksinimi olanlar, G-CSF tedavisine direnç geliştirenler veya G-CSF'ye yanıtız olan vakalara kemik iliği nakli, diğer vakalara konservatif yaklaşım önermektedir (1,13,14). Olgumuz G-CSF tedavisine yanıt verdiği için kemik iliği nakli için izlenmesi planlandı.

Ağır konjenital nötropenili infantlarda prognoz kötüdür. Koloni stimüle edici faktörlerin kullanımından önce bu hastalık sıklıkla fatal seyretmekteydi ve hastaların %50'si bir yaşından önce enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekteydi ve 5 yıllık sağ kalım oranı %30 oranında rapor edilmiştir. G-CSF tedavisinin kullanıma girmesiyle enfeksiyon sıklığında belirgin azalma ve yaşam süresinde belirgin artış bildirilmiştir. Ancak, G-CSF kullanan hastaların %7-13 ünde myelodisplazi ve akut miyelositik lösemi geliştiği bilinmektedir (1,13,15). Bu nedenle, G-CSF tedavisi başlanmadan önce ve sonrasında düzenli olarak G-CSF tedavisi alan hastalara yılda bir kez kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik değerlendirme yapılması önerilir (11). On yılın sonunda hastaların %8'i sepsisten, %22'si MDS/AML'den kaybedilir, 15 yıl sonunda MDS insidansı %40 civarındadır (1,6,13).

Sonuç olarak yaşamın ilk yılı içinde sık tekrarlayan ciddi enfeksiyonu olan çocuklarda ayırıcı tanıda KS'nun da düşünülmesi gerektiği, tam kan sayımında ve periferik yaymada mutlak nötrofil sayısının değerlendirilmesinin önemini vurgulamak amacıyla bu vaka sunuldu.

## KAYNAKLAR

1. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
2. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* 2013;34: 905-14.
3. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;144:459-67.
4. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* 2009;360:32-43.
5. Stepensky P, Saada A, Cowan M, Tabib A, Fischer U, Berkun Y, et al. The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood* 2013;121: 5078-87.

6. Boztug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 21-6.
7. Carlsson G, Fasth A, Berglöf E, Lagerstedt-Robinson K, Nordenskjöld M, Palmblad J, et al. Incidence of severe congenital neutropenia in Sweden and risk of evolution to myelodysplastic syndrome/leukaemia. *Br J Haematol* 2012;158:363-9.
8. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Pediatr Scand* 1956; 45:1-78.
9. Carlsson G, van't Hooff I, Melin M, Entesarian M, Laurencikas E, Nennesmo I, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: Neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008; 264:388-400.
10. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, Abdollahpour H, Yetgin S, Rezaei N, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008; 111:4954-7.
11. Karaca NE, Aksu G, Gülez N, Azarsız E, Kavaklı K, Klein C, ve ark. Clinical, Laboratory and Molecular Approach to Ten Children with Congenital Neutropenia. *J Pediatr Res* 2016;3:7-12.
12. Öncel MY, Metin A, Özcan C, Çay Ü, Çelikel E, Yakut Hİ, ve ark. The case of congenitale neutropenia which is presented with staphylococcal omphalitis. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2013;10: 1596-8.
13. Akbayram S, Akgün C, Özkan M, Değer İ, Gündoğdu M, Yeşilmen O, ve ark. Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları ile Başvuran Bir Kostmann Olgusu. *Van Tıp Dergisi* 2010; 17 : 58-61.
14. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006;3:220-31.
15. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony stimulating factor. *Semin Hematol* 2002; 39:134-40.

# Postoperative Diffuse Peritonitis Causing Adhesive Bowel Obstruction Possibly Due to Sars-Cov-19 Infection: Report of a Case

## Sars-Cov-19 Enfeksiyonu Sonrası Adeziv Bağırsak Tıkanıklığına Neden Olan Cerrahi Sonrası Yaygın Peritonit: Olgu Sunumu

Tutku SOYER<sup>1</sup>, Ozlem BOYBEYI TURER<sup>1</sup>, Yasemin OZSUREKCI<sup>2</sup>, Diclehan ORHAN<sup>3</sup>, Mehmet CEYHAN<sup>3</sup>, Feridun Cahit TANYEL<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Hacettepe University, Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Infectious Disease, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Hacettepe University, Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Pathology, Ankara, Turkey



### ABSTRACT

Aim is to discuss diagnostic and therapeutic difficulties in COVID-19 related postoperative outcomes. A 5-year-old boy operated for jejunal atresia in neonatal period admitted with recurrent bilious vomiting. The upper GI series revealed dilated jejunum and absence of mechanical obstruction. The dilated jejunal segment was excised and anastomosis was performed. Later, he developed peritonitis without signs of anastomotic leaks. The second surgical exploration revealed diffuse peritonitis causing thickened and fibrous bowel loops causing hardly lysable adhesions. Then, his grandmother was learned to be COVID-PCR positive. Therefore, patients with atypical postoperative course should be investigated for possible COVID-19 during pandemics.

**Key Words:** Adhesive obstruction, Children, Peritonitis, Postoperative, SARS-CoV-2

### ÖZ

Amacımız cerrahi sonrası sonuçlarda COVID-19 ilişkili tanı ve tedavi güçlüklerini tartışmaktır. Yenidoğan döneminde jejunal atrezi nedeniyle ameliyat olan 5 yaşında erkek hasta tekrarlayan safralı kusma nedeniyle başvurdu. Üst GIS tetkikinde mekanik tıkanıklık olmadan jejunal segment dilatasyonu izlendi. Dilate jejunuma rezeksiyon ve anastomoz yapıldı. Sonrasında, anastomoz kaçacağı olmayan hastada peritonit bulguları gelişti. İkinci cerrahi eksplorasyonda zor ayrılabilen adeziv bantlara neden olan kalınlaşmış fibröz bantlar ve yaygın peritonit izlendi. Hastanın tekrarlanan öyküsünden büyükannesinde cerrahi öncesinde COVID-PCR pozitifliği olduğu öğrenildi. Dolayısıyla, pandemi süreci boyunca atipik post-operatif seyir yaşayan hastalarda COVID-19 araştırması yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Adeziv tıkanıklık, Çocuk, Peritonit, Postoperatif, SARS-CoV-2

### INTRODUCTION

Although respiratory system appears to be main target of SARS-CoV-2 infection, which is later called COVID-19, gastrointestinal involvement can be seen in 20% of children (1). Diarrhea and vomiting are the most common symptoms in pediatric age group and are seen in 8-9% of all infected patients (2). The presenting symptoms and clinical course of COVID-19 is atypical in children and high index of suspicion is needed in asymptomatic

patients. Although there is no evidence of viral replication in gut epithelial cells, COVID-19 may cause appendicitis and intussusception in children (3, 4). Lei et al. (5) reported that asymptomatic infection on admission for elective surgical procedures was associated with the evidence of increased inflammatory response and more adverse outcomes in adults. To the best of our knowledge, there is no information exists regarding the postoperative outcomes in children undergoing elective surgery with asymptomatic COVID-19. Therefore, we

0000-0003-1505-6042: SOYER T  
0000-0002-0465-7793: BOYBEYI TURER O  
0000-0001-8662-6909: OZSUREKCI Y  
0000-0003-3637-5392: ORHAN D  
0000-0002-2318-3394: CEYHAN M  
0000-0002-8301-3012: TANYEL FC

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

**Financial Disclosure / Finansal Destek:** The authors declared that this case has received no financial support.

**Confirmation / Onay:** The written consent was received from the patient who was presented in this study.

**How to cite / Atıf Yazım Şekli :** Soyer T, Boybeyi Turer O, Ozsurekci Y, Orhan D, Ceyhan M, Tanyel FC. Postoperative Diffuse Peritonitis Causing Adhesive Bowel Obstruction Possibly Due to Sars-Cov-19 Infection: Report of a Case. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:165-167.

Correspondence Address / Yazışma Adresi :

**Ozlem BOYBEYI TURER**

Hacettepe University, Faculty of Medicine,  
Departments of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey  
E-posta: ozlembey80@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 18.06.2021

Accepted / Kabul Tarihi : 02.08.2021

Online published : 16.11.2021

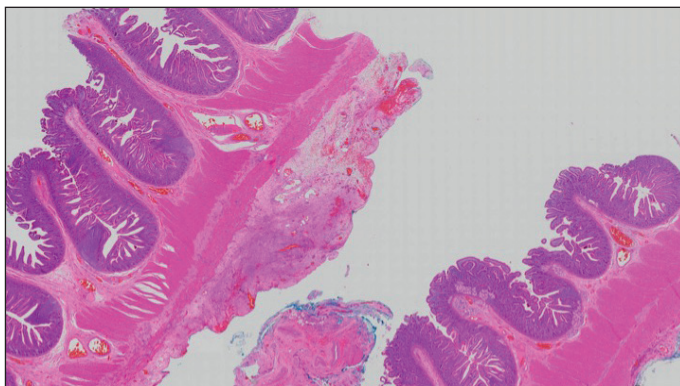
Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.954207

aimed to present the first case of diffuse peritonitis causing adhesive bowel obstruction due to COVID-19 in children.

## CASE PRESENTATION

The patient's anonymity is protected and informed consent was obtained from the parents. A 5-year-old boy operated for jejunal atresia in neonatal period admitted to our department with recurrent episodes of bilious vomiting and abdominal pain. The upper GI series revealed dilated jejunal segments with low transit time, but without mechanical obstruction. Elective surgical exploration of jejunal anastomosis was planned. On admission, body temperature was 36.5 °C, blood pressure was 90/60 mmHg, respiratory rate was 14/minutes, and heart rate was 90/min. The laboratory investigations including total blood count and liver and renal function tests were within normal limits. There was no sign of inflammation and C-reactive protein (CRP) level was 0.11 mg/dl (normal range; 0-0.5 mg/dl) at admission. Polymerase chain reaction (PCR) testing for COVID-19 was also negative. Surgical exploration with right upper transvers incision revealed extremely dilated jejunum proximal to anastomotic site. The dilated jejunal segment was excised and end-to-end duodenojejunal anastomosis was performed. The histopathology of the excised bowel showed no microorganisms in bowel epithelium and revealed increased fibrosis and lymphocyte infiltration on thickened bowel wall (Figure 1). After an uneventful four postoperative day, he developed peritonitis and adhesive bowel obstruction without signs of anastomotic leaks and/or bowel perforation. Abdominal x-ray revealed large air fluid levels (Figure 2). A nasogastric tube was inserted and oral feedings were stopped. The patient developed diarrhea while nasogastric tube drained more than 1000 ml daily. He developed decreased levels of lymphocytes ( $0.95 \times 10^3 \mu\text{l}$ ) and signs of peritonitis. The CRP level (0.56 mg/dL, normal range:0-0.8 mg/dL) was normal. The control COVID-19 PCR test obtained from nasopharyngeal swab was still negative. The signs of peritonitis were progressed and general condition of the patient become unstable. The

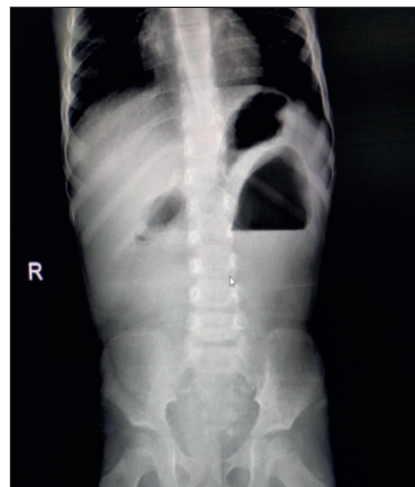


**Figure 1:** Histopathology of excised bowel reveals increased fibrosis and lymphocyte infiltration on thickened bowel wall (Hematoxylin & eosin, x 40).

second surgical exploration revealed diffuse peritonitis causing thickened and fibrous bowel loops. This thickened and inflamed intestinal serosa caused hardly lysable adhesions between bowel loops. Broad spectrum of antibiotics covering both aerobic and anaerobic bacteria was continued for three weeks. Three weeks after the second exploration, patient tolerate oral feedings. When medical history of the patient detailed, the parents report that the grandmother of the patient was positive for COVID-19 before the surgical treatment. Then, we evaluated Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA Ig-G in serum and found positive ( $> 1.5$ , normal range;  $<0.5$ ). The patient was diagnosed as postoperative diffuse peritonitis causing adhesive bowel obstruction due to COVID-19. No other treatment regimen was ordered. He was discharged uneventfully with full oral-feedings.

## DISCUSSION

At the beginning of COVID-19 pandemics, it has been observed that the disease has milder symptoms and low mortality in younger age groups (6). As the pandemics advances, large number of children becomes symptomatic with toxic shock syndrome including severe cutaneous, gastrointestinal and cardiac problems, which is called pediatric multi system inflammatory syndrome (MIS-C). Although diarrhea and vomiting are common gastrointestinal symptoms, gastrointestinal manifestations of COVID-19 may mimic and/or cause acute abdominal findings such as appendicitis, intussusception, gastrointestinal bleeding, and pneumatosis intestinalis in children (3,4). Herein, we report the first case of postoperative diffuse peritonitis causing adhesive obstruction due to COVID-19 in children. Moreover, the diagnosis of MIS-C was excluded because of the absence of persistent fever, rash, conjunctivitis, and any other organ involvement but gut with normal acute phase response. Therefore, this rare clinical presentation let us consider the possible role of isolated direct and/or immune-mediated gastrointestinal system involvement of SARS-CoV-2.



**Figure 2:** Abdominal x-ray showing air-fluid levels at the time of diffuse peritonitis.



The PCR test for COVID-19 infection obtained from nasopharyngeal swabs revealed 21% positivity in children with gastrointestinal symptoms (8). Since gastrointestinal system is considered as a route for viral entry, nasopharyngeal PCR tests can be negative in the absence of respiratory symptoms. In our case, nasal swabs were negative in both operations. The patient diagnosed COVID-19 with positive antibody test in postoperative period. Wang et al. (8) reported that 85% of patient's had positive fecal nucleic acid testing and 71.2% of them continue to be positive after the respiratory PCR test turned to negative. Therefore, it is difficult to diagnose gastrointestinal involvement in children with COVID-19 especially in patients with previous gastrointestinal surgery. In our patient, the clinical findings of COVID-19 mimic postoperative adhesions by causing diffuse peritonitis. The physical examination of the patient revealed abdominal tenderness and signs of peritonitis. Despite adhesive obstruction findings in abdominal X-ray and high volume of nasogastric drainage, patient developed watery diarrhea during clinical follow-up. This atypical presentation suggested that a systemic inflammatory problem might complicate the postoperative period. Although, we suggest that COVID-19 may cause the clinical scenario, negative PCR tests did not confirm our diagnosis. However, we confirmed the diagnosis 30 days after the surgical treatment with positive Ig G levels. This case suggests that the analyses of fecal nucleic acid test in cases with gastrointestinal involvement are of great importance to understand the possible nature of extra pulmonary organ involvements.

In patients with gastrointestinal surgery, early postoperative peritonitis is likely secondary to previous surgery and anastomotic leaks and bowel perforation are responsible for the clinical findings. Adhesive obstructions after abdominal surgery seldom need re-exploration in early postoperative period and resolves with conservative management with bowel rests and nasogastric decompression. Despite diffuse peritonitis, antibiotic treatment with conservative management is adequate in most cases and surgical intervention is needed in the presence of complications such as perforation. In our patient, it was difficult to differentiate the cause of peritonitis. Since, the patient had resection and anastomosis, a secondary peritonitis due to leak or perforation was suggested. However, surgical exploration revealed primary peritonitis due to COVID-19.

In adult studies, it has been reported that asymptomatic infection on admission for elective surgical procedures was associated with increased inflammatory response and more adverse outcomes (5). There is no information regarding the effect of COVID-19 on response to surgery and its impact on postoperative outcomes. Therefore, we suggest that diffuse postoperative peritonitis due to COVID-19 should be kept in mind in patients with atypical postoperative course in children.

In conclusion, COVID-19 may cause diffuse postoperative peritonitis causing adhesive obstruction and misdiagnosed as acute abdomen in children. Patients with atypical postoperative

course and signs of diffuse peritonitis should be investigated for possible COVID-19 during pandemics. The PCR tests obtained from either nasal or fecal swabs cannot be positive in all cases but may avoid unnecessary surgical exploration in positive cases.

## REFERENCES

1. Chiappini E, Licari A, Motisi MA, Manti S, Marseglia GL, Galli L, et al. Gastrointestinal involvement in children with SARS-COV-2 infection: An overview for the pediatrician. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 92-5.
2. Matthai J, Shanmugam N, Sobhan P. Coronavirus disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children. *Indian Pediatr* 2020; 57: 533-5.
3. Malhotra A, Sturgill M, Whitley-Williams P, Li YH, Esochaghi C, Rajasekhar H, et al. Pediatric COVID-19 and Appendicitis: A Gut Reaction to SARS-CoV-2? *Pediatr Infect Dis J* 2020; 40: 49-55.
4. Makrinioti H, MacDonald A, Lu X, Wallace S, Jobson M, Zhang F, et al. Intussusception in Children with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 17: 504-6.
5. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *E-Clinical Medicine* 2020; 5: 100331.
6. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis* 2020; 14: 319-26.
7. Foster CE, Marquez L, Davis AL, Tocco E, Koy TH, Dunn J, et al. A Surge in Pediatric Coronavirus Disease 2019 Cases: The Experience of Texas Children's Hospital from March to June 2020. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 593-8.
8. Wang JG, Cui HR, Tang HB, Deng XL. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 20:17846.

# Puberte Prekoksun Psikososyal Etkileri

## Psychosocial Effects of Precocious Puberty

Mukaddes TURAN MİRAL<sup>1</sup>, Nevin Hotun ŞAHİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye



### ÖZ

Puberte prekokssta çocuk, yaştlarından çok daha önce fiziksel, psikolojik, sosyal ve bilişsel değişimi yaşayarak adaptasyon sağlamak zorunda kalır. Puberte prekoks bir yandan iskelet olgunlaşmasını hızlandırarak epifizlerin erken kapanmasına ve sonuçta erişkin boy kısalığına neden olur. Diğer yandan da seks steroidlerinin artışına neden olarak sekonder seks karakterlerinin erken gelişmesine, sonuç olarak da davranışsal ve psikososyal sorunlara yolaçar. Puberte prekoks kızlar çevresel etkilere karşı daha kırılgan ve savunmasızdır. Puberte prekoks aynı zamanda kız çocuğunun annesinde de psikososyal sorunlara neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Puberte prekokssta çocuğun; düşük benlik saygısı, içe kapanma, sosyal izolasyon, saldırganlık, stres, anksiyete, depresyon, okul sorunları, erken yaşta cinsel aktivite, cinsel istismar, madde kullanımı risklerinde artış, çocuğun annesinde ise anksiyete, stres, baskı ve suçluluk duygusunda artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu dönemde özellikle kız çocukları konusunda hassas davranılması, çocuk ile birlikte ebeveynlerin özellikle de annenin bakıma dahil edilmesi, hem pubertal değişikliklere hem de tedaviye adaptasyonu kolaylaştırır.

**Anahtar Sözcükler:** Anneler, Kızlar, Psikososyal yönleri, Puberte prekoks

### ABSTRACT

In precocious puberty, the child has to adapt by experiencing physical, psychological, social and cognitive changes long before her peers. On the one hand, precocious puberty accelerated skeletal maturation, causing premature closure of the epiphysis and consequently short adult stature. On the other hand, it causes an increase in sex steroids, leading to early development of secondary sex characters, and consequently behavioral and psychosocial problems. Girls with puberty precocious are more vulnerable and defenceless to environmental influences. There are studies showing that precocious puberty causes psychosocial problems but also in her mother. In puberty precocious there are studies indicating that the child has risk of early sexual activity, sexual abuse, substance use, low self-esteem, introversion, social isolation, aggression, stress, anxiety, depression, school problems, and her mother has anxiety, stress, pressure, guilt. This situation increases the disease burden. In this period, being sensitive to girls, including to care the parents, especially the mother, facilitates the adaptation to both pubertal changes and treatment.

**Key Words:** Girls, Mothers, Precocious puberty, Psychosocial aspects



0000-0002-0696-8923 : TURAN MİRAL M  
0000-0002-6845-2690 : ŞAHİN NH

**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.

**Atf yazım şekli / How to cite :** Turan Miral M ve Şahin NH. Puberte Prekoksun Psikososyal Etkileri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:168-173.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Mukaddes TURAN MİRAL**  
İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Hemşirelik Bölümü İstanbul, Türkiye  
E-posta: m.miral@iku.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 21.02.2021

Kabul tarihi / Accepted : 05.04.2021

Elektronik yayın tarihi : 12.11.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.884513

## GİRİŞ

Puberte prekoks; pubertenin erkekler için dokuz, kızlar için sekiz yaşından önce görülmesidir (1,2). Çocuk, yaşlılarından çok daha önce fiziksel, psikolojik, sosyal ve bilişsel değişimi yaşayarak adaptasyon sağlamak zorunda kalır. Puberte prekoksun kız çocuklarında görülme oranı erkek çocuklarına göre 3 ila 23 kat daha fazladır (3-7). Puberte prekoksun kız çocuklarında erkek çocuklarına göre daha fazla olumsuz etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8). Puberte prekokslu kızlar çevresel etkilere karşı daha kırılgan ve savunmasızdır. Destek ve müdahale açısından sağlık personeli bu dönemin öneminin farkında olmalıdır. Puberte prekoks sadece kız çocuklarında değil aynı zamanda kız çocuğunun annesinde de psikososyal sorunlara neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9-11). Puberte prekoks olgularının tedavi ve bakımında hem kızın hem de anne üzerindeki etkilerinin göz önüne alınarak bakımın bütüncü olarak yürütülmesi önemlidir (12).

### Puberte Prekoks'un Kız Çocuklar Üzerine Etkileri

Ergenlik dönemi fiziksel, bilişsel, nöroendokrin, psikososyal değişikliklerin olduğu bir dönem olup, ergenler bu geçiş dönemi ile farklı şekillerde başa çıkmaya çalışmaktadır. Bir kısmı rahatlıkla bu dönemi aşarken, bir kısmı da ciddi psikososyal ve davranışsal sorunlar yaşayabilir (13). Puberte prekoks bir yandan iskelet olgunlaşmasını hızlandırarak epifizlerin erken kapanmasına ve sonuçta erişkin boy kısalığına neden olur (4). Diğer yandan da seks steroidlerinin artışına neden olarak sekonder seks karakterlerinin erken gelişmesine, sonuç olarak ta davranışsal ve psikososyal sorunlara yolaçar (14).

Çocukların fiziksel görünümü olgunlaştıkça sosyal normlar ve beklentiler de değişir. Kızlar bu sosyal değişimlerle, kendilerinden çok daha sonra olgunlaşacak akranlarına göre daha az kaynakla yetinmeye zorlanır (15). Ergenler kendilerinde meydana gelen bedensel değişikliklere özellikle duyarlıdır. Beden imajının oluşturduğu ergenliğe geçiş yıllarında daha çok fiziksel görünümle ilgilidir. İdeal beden imajı; özellikle akranları, ailesi ve toplumdaki aldığı mesajlar doğrultusunda belirlenir. Oktan ve Şahin (16) yapmış oldukları çalışmada beden imajı yüksek olan kızların benlik saygılarının da yüksek olduğunu, beden imajı düşük ise benlik saygılarının da düşük olduğu sonucuna ulaşmıştır. Puberte prekokssta beden imajı olumsuz etkilenmektedir. Erken pubertal zamanlama kız çocukları için beden imajı ve cinsiyet rol beklentileri üzerinde olumsuz bir etki ortaya çıkarabilir (17).

Puberte prekokssta hormonal değişimler de psikososyal alanı etkilemektedir. Özellikle östradioldeki artış çevreye duyarlılığı arttırmaktadır. Akran ve ebeveynlerinden aldıkları cesaret kırıcı geribildirimler ergenlerde olumsuz duygulanıma neden olmaktadır. Bu durum ergenin akranları tarafından yanlış anlaşılmasına ve izole edilmesine yol açabilir. Çatışma ve

sosyal problemlere neden olabilir. Pubertal geçişte aktive olan hormonlar depresif belirtilerin ortaya çıkmasını etkileyebilir (15).

Erken pubertal gelişim, akranlarının çocuğa karşı farklı davranmalarına, sonuçta da izolasyon ve sosyal problemlere neden olmaktadır. Liao ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada yedi yaş öncesinde pubertal gelişimi başlamış 31-65 yaş arası beş kadınla derinlemesine görüşme yapılmış ve "farklı olma" ve "yetişkin çocuk" temaları bulunmuştur. Kadınlar, akranları ergenliğe ulaştığında bile kendilerinki daha önce başladığı için farklı hissettiklerini ifade etmişlerdir. Puberte prekokslu kızlar, fiziksel farklılıkları sebebi ile akranlarının alay ve zorbalığına maruz kalabilmektedirler (1,5). Erken menarş, içine kapanmaya ve özgüven kaybına neden olabilir (9). Bu dönemde ebeveynlerin çocuğa cesaret ve destek vermesi, çocuk üzerindeki baskıyı ve psikolojik problem riskini azaltır (5).

Puberte prekoks ve davranış problemlerinin, obezite, düşük doğum ağırlığı, endokrin bozululara maruziyet gibi ortak genetik ve çevresel risk faktörleri bulunmaktadır (19). Çalışmalar bu grupta saldırganlık, depresyon, sosyal açıdan geri çekilme, moral bozukluğunun yaygın olduğunu, okulda sorun yaşadıklarını, daha erken yaşta cinsel aktivitenin başladığını ve madde kullanma eğitiminde olduklarını göstermiştir. Bu çocukların davranış ve giyim tarzı olarak takvim yaşlarına göre değil fiziksel olarak göründükleri yaşa göre davranmaları beklenmektedir. Erken olgunlaşan çocuk kendine benzer şekilde olgunlaşmış veya yaşça daha büyük arkadaş bulma eğiliminde olabilir. Bu durum akran ilişkilerini daha da zayıflatır (15,19,20). Kendilerini nasıl koruyacaklarını bilemedikleri için cinsel istismara zorlanabilirler (19,21,22). Yapılan bir çalışmada erken pubertal gelişimin çok sayıda cinsel partner olma olasılığını arttırdığını göstermiştir (23).

Puberte prekokssta artmış libido, masturbasyon ve cinsel davranışlar görülebilir. Kültürel farklılıklar olmakla birlikte, cinsel aktivite erken başlayabilir. Aile cinsel istismar konusunda uyarılmalıdır. Puberte prekokssta çocuk fiziksel olarak daha büyük göstermekle birlikte normal bir psikoseksüel gelişime sahiptir. Hormonal ve fiziksel değişiklikleri anlamak için çok küçük olan çocuk kendini baskı altında hissedebilir. Çocuğa bedensel gelişimin normal olduğu, sadece erken yaşta ortaya çıktığı anlatılmalı, ailesi ile birlikte uygun ortamda yaşına uygun bir şekilde cinsel eğitim verilmelidir (12).

Erken pubertal gelişimin sonucu stres, anksiyete ve depresyonun arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (9,17,24). Yapılan bir çalışmada bu gelişimsel dönemde kızların daha yüksek sosyal kaygı düzeyine sahip oldukları, daha saldırgan, olumsuz akran etkilerine daha yatkın, daha fazla suça eğilimli oldukları, ancak yaş ilerledikçe bu etkinin azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (8,25). Benzer şekilde Copeland ve ark. (23) yapmış olduğu çalışmada, erken pubertal gelişimin ergenlik döneminde suç sorunlarını, erken cinsel aktiviteyi ve psikososyal problemleri arttırdığı, davranış sorunlarının yetişkinlikte giderek azalarak

akranları ile aynı düzeye ulaştığı sonucuna ulaşılmıştır (23). Bu dönemdeki kızlara olumsuz akran etkisine karşı psikososyal destek sağlanmalıdır (12) .

Bazı çalışmalarda ise puberte prekoks için stresin sonuç değil sebep olduğu üzerinde durulmuştur. Tremblay ve Frigon (26) yaptıkları çalışmada ilk adet yaşının erkene kaymasının anksiyete düzeyi ve olumsuz aile durumu ile ilişkili olduğu; ayrıca vücut kitle indeksi, çatışmalar ve uyku bozukluklarının puberte başlangıcını anlamlı bir şekilde işaret ettiğini; durumsal stresin, bu değişkenlerin etkisine aracılık ettiği verisine ulaşmıştır. Başka bir çalışmada ise erken pubertal gelişimin, öncesinde depresyon hassasiyeti olmayan kızlar için de depresyon riskini arttırabileceği, zayıf emosyonel durumda erken pubertal gelişim gösteren kızların depresif sendroma daha hassas olabileceği bulgusuna ulaşılmıştır (27). Diğer bir çalışmada ise erken pubertal gelişim gösteren kızların içselleştirici bozukluklar için daha yüksek risk altında olduğu sonucuna ulaşılmıştır (28).

Puberte prekokslu çocukların tedavi süresince kronik hastalığı olan çocuklardaki gibi anksiyete, stres ve korkuyu yaşadıkları bilinmektedir (9). Bu nedenle çocuk ve aileye durumun anlayabileceği bir dille açıklanması önemlidir. Klein ve ark (29) yaptıkları çalışmada puberte prekoks semptomlarının başlaması ile nihai tedavi arasında beklenenden daha uzun bir gecikme yaşandığını, bu durumun puberte prekokslu çocuklar üzerinde puberte prekoks olmayanlara göre duygusal, sosyal ve fiziksel işlevsellik yönünden önemli bir hastalık yükü oluşturduğunu belirtmiştir. Soon-Mi ve Hye-Young (30) yaptığı çalışmada dokuz puberte prekoks kız ile derinlemesine görüşme yapmış ve ““utanç ve gizleme deneyimi”, “terapötik seçenek yoktur”, “terapötik süreçteki zorluklar”, “günlük yaşamdaki zorluklar” ve “terapötiklere karşı kararsızlık” temaları ile karşılaşmıştır.

Xhrouet-Heinrichs ve ark (31) puberte prekosta GnRH analog tedavisinin benlik saygısı ve davranış sorunları üzerine etkilerini değerlendirmiş, kızların akranlarından fiziksel farklılıkları ile ilgili çok endişe duymalarına rağmen, tedavi sürecinde yalnızlık duygusu ve davranış sorunlarında biraz iyileşme olduğunu bildirmiştir. Yu ve ark (32) yaptıkları çalışmada GnRH analog tedavisinin davranış sorunlarını anlamlı düzeyde azalttığını bildirmiştir. Mull ve ark. (33) ise puberte prekoks kızlarda tedavinin benlik saygısı, duygusal ve davranışsal sorunlar üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmiştir. GnRH analog tedavisi sonrasında tedaviye iyi yanıtta bağımsız olarak beden imajı ve benlik algısının duygusal problemler üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Fiziksel iyileşmeden daha çok çocuğun kendini nasıl algıladığı ve beden imajı psikolojik rol oynayabilir. Bu nedenle GnRH analog tedavisi sırasında psikolojik destek de sağlanmalıdır (12,34).

Erken olgunlaşan kızların vücut memnuniyetsizliği, aşırı diyet ve düzensiz yemek yeme riskini yükseltmektedir (15,35). Kaltiala-Heino ve ark. (36) yapmış olduğu çalışmada bulimik tipte yeme

patolojisi; erken menarş ve erken cinsel deneyim ile ilişkili bulunmuştur. Ruuska ve ark. (37) yaptıkları çalışmada bulimia nervroza tanılı grubun menarş yaşının normal popülasyondan anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada ise erken menarşın; depresyon, madde kullanımı ve davranış sorunları ile ilişkili olduğu, fakat bulimia nervroza gibi yeme bozuklukları için artmış bir risk oluşturmadığı verisine ulaşılmıştır (38).

Puberte prekoks; davranış sorunları, kısa erişkin boyu, obezite, cinsel istismar, adölesan gebelik, madde kullanımını arttırmaktadır (9,19,39). Bir çalışmada erken pubertal gelişim gösteren kızların diğerlerine göre daha fazla yaşam boyu süren majör depresif bozukluk, anksiyete, yıkıcı davranış bozuklukları ve antisosyal kişilik özellikleri gösterdiği verisine ulaşılmıştır (40). Erken pubertal zamanlama intihar girişimi için de risk faktörüdür (35,41). Deng ve ark. (42) tarafından yapılan çalışmada erken menarş olan öğrencilerin zamanında ve geç menarş olanlara göre psikopatolojik semptomlar, intihar ve kendine zarar verme davranışlarının daha fazla olduğu, erken menarşın etkilerinin zamanla ortadan kalktığı sonucuna ulaşılmıştır. Kim ve Lee (14) tarafından yapılan çalışmada puberte prekoks kızlarda vücut kitle indeksi, dışsal problemler, düşünce problemleri, dikkat sorunları, toplam davranış sorunları normal gelişimdeki kızlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Erken olgunlaşan kızların okul devamsızlığı ve okul sorunu bildirme riski daha yüksektir (35). Puberte prekoks kızların IQ skoru ve okul başarıları kontrol grubu ile kıyaslayan çalışmalarda daha düşük, daha yüksek ve farksız olduğunu gösteren farklı sonuçlara ulaşılmıştır (43-45).

Puberte prekoks sosyokültürel yapıya göre farklı algılanabilir. Örneğin Caspi ve ark. (20) yaptıkları çalışmada tek cinsiyetli bir okulda okumanın erken olgunlaşmanın olumsuz etkilerinden koruyucu bir faktör olduğunu gözlemlemiştir. Kültürel antropoloji çalışmaları puberte prekoks ile ilgili patolojik sonuçların büyük oranda batı ülkelerinde olduğunu göstermekte, Kenya gibi bazı ülkelerde erken menarş sosyal bir avantaja dönüşmektedir (15) .

### **Puberte Prekoks'un Anne Üzerine Etkileri**

Puberte prekoks sadece çocukları değil, onların ailelerinin de etkilemektedir. Çocuğun gelişimsel bozukluğu, çocuk ile birlikte aile üyelerinde de rol değişikliklerine, uzun süreli strese ve sonuçta normal aile fonksiyonunun bozulmasına yol açabilmektedir (9,11).

Klein ve ark. (29) yaptığı çalışmada bir çocuğun çocuk endokrinolojisi birimine başvurusundan sonra ortalama tedavi süresi 220 gün ve semptomların başlangıcından tedavinin başlamasına kadar geçen süre ise yaklaşık 2 yıl olarak belirlenmiştir. Puberte prekoks semptomlarının başlaması ile bir çocuk endokrinolojisi birimine sevk ve nihai tedavi arasında beklenenden daha uzun bir gecikme vardır. Bu durum hastalık yükünü arttırmaktadır (29).

Kız çocuğun en yoğun etkileşimde bulunduğu kişi annesidir. Annenin rolü, çocuğun sağlığının korunması, iyileştirilmesi ve geliştirilmesinde çok önemlidir. Çocuklarda kronik hastalığın aile üstündeki etkisini araştıran çalışmalar anne üzerine odaklanmıştır. Bu annelerin kontrol grubuna göre daha nörotik ve depresif oldukları, bu annelerde anksiyete, somatik yakınma ve depresyon daha sık görüldüğü ifade edilmektedir (46,47).

Sendler ve Szewczyk 2019 tarafından yapılan çalışmada puberte prekoksun çocuğun seksüel gelişimi ile ilgili olması nedeni ile ailede utanma, çocuğun gelişimsel sorunlarını gizlemeye çalışma, tıbbi yardım almak için kendini hazır hissetmeme ve erteleme davranışının görülebileceği ifade edilmiştir (48). Sağlık kontrolleri için düzenli olarak hastaneye gitme zorunluluğu, diyet ve egzersiz programının yönetimi, endokrin bozululara maruziyeti azaltmak üzere çevre düzenlemesinin yapılması ve yönetilmesi, puberte prekokslu çocuğun yaşadığı duygusal sorunların yansımaları ve puberte prekoks ile ilgili kaygılar, anneler üzerindeki yükü arttırmaktadır. Annelerin rol stresi yanında tedavi maliyeti gibi ekonomik stresi de yüksektir. Hormonal tedavinin olumsuz etkileri, çocuğun yetişkin boyunun kısa olma ihtimali, çocuğun gelecek yaşamında üreme fonksiyonunu etkilenme olasılığı annenin stresini arttırır (9,11,48,49). Annelerde çocuğun hastalığından dolayı kendini suçlama yüksek orandadır (9,11,48). Stres, baskı ve suçluluk duygusu annelerin yaşam kalitesini düşürmekte annelerin sağlığını bozarak, çocuğa verilecek bakımı da olumsuz etkilemekte ve sonuçta kısır bir döngü oluşmaktadır (9,11). Bu konuda yapılmış çalışmalarda annelerin rol stresi azaldıkça, yaşam kalitelerinin arttığı gösterilmiştir (9,11). Yapılan bir çalışmada puberte prekokslu çocukların annelerine sosyal destek programı uygulanması sonucunda, annelerin stres ve suçluluk duygularında azalma, yaşam memnuniyetinin arttığı gözlenmiştir (11).

Sendler ve Szewczyk 2019 tarafından yapılan çalışmada ailelerin hormonal tedavinin yan etkileri ile ilgili korkuları, finansal ve sosyal kaygılarının takip ve tedaviyi ertelemelerine neden olduğu sonucuna ulaşılmış, ailenin doğru bilgilendirilmesi ve sağlık personeli ile etkin bir iletişim sağlanması gerektiği belirtilmiştir (48).

Deeb ve ark. (50) tarafından yapılan çalışmada puberte prekokslu kız annelerinin endişe kaynakları; kısa boy korkusu, psikolojik olarak baş edememe ve akran reddi korkusu olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada engelli puberte prekokslu kız annelerinin endişe kaynakları ise menstrüel hijyen, çocuk istismarı ve istenmeyen gebelik olarak ifade edilmiştir. Puberte prekokslu kız anneleri ergenliği ertelemeyi hedeflerken, engelli puberte prekokslu kız anneleri ergenliği durdurmak istemiş, hatta %26'sı kalıcı cerrahi girişim talep etmiştir (50).

Tıbbi tedavinin çocuktaki fiziksel belirtilerin ilerlemesini durdurarak, annedeki psikososyal problemleri önleyeceği

düşünülmeyle birlikte yapılan çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında annelerin anksiyete, stres değerlerinde anlamlı bir değişimin olmadığı ifade edilmiştir (10,33). Lee ve ark.(11) tarafından yapılan çalışmada ise puberte prekokslu çocukların annelerine sosyal destek programı uygulanmış, sonucunda annelerin stres ve suçluluk duygularında azalma gözlenirken, anksiyete düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Miral tarafından yapılan çalışmada ise annelere Roy Adaptasyon Modeline dayalı hemşirelik destek programı uygulanmış, annelerin anksiyete ve stres puanlarında anlamlı düzeyde düşüş gözlenmiştir (51).

## SONUÇ

Puberte prekoks hem kız çocuğu hem de annesinde bütüncül bakım gerektiren etkilere sahiptir. Bu dönemde özellikle kız çocukları konusunda hassas davranılması, çocuk ile birlikte ebeveynlerin özellikle de annenin bakıma dahil edilmesi, hem pubertal değişikliklere hem de tedaviye adaptasyonu kolaylaştırır. Anne ve kızın adaptasyon gereksinimlerinin belirlenmesinde ise Roy'un Adaptasyon Modeli, çatı oluşturabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ball JW, Bindler RM, Cowen KJ. Child Health Nursing Partnering with Children & Families (Second Edition, Chapter 32). Chicago: Pearson Education Limited. 2010;1266-8.
2. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri (4. Baskı, Cilt 2). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2010;1608-13.
3. Çayır Y, Çayır A. Birinci Basamakta Erken Puberteli Çocuğa Yaklaşım. Tıp Araştırmaları Dergisi 2013; 11:1-4.
4. Abacı A, Çatlı G, Aydın M. Diagnosis and Treatment Guidelines in Child Health and Diseases. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu. 2014, Aralık.
5. Kyle T. Essentials of Pediatric Nursing. (Capter 28) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008: 944-945.
6. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. Horm Res Pediatr 2012;77: 137-45.
7. Eklioğlu BS, Atabek ME, Akyürek N, Sarıkaya E. Endokrinoloji Polikliniğine Puberte Bulguları ile Başvuran Olguların Etiyolojik Dağılımı ve Klinik Özellikleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2016;10:233-6.
8. Blumenthal H, Leen-Feldner EW, Babson KA, Gahr JL, Trainor CD, Frala JL. Elevated Social Anxiety Among Early Maturing Girls. Dev Psychol 2011; 47:1133-40.
9. Lee S, Kim G. Factors Influencing the Quality of Life in Mothers of Children with Precocious Puberty. Child Health Nursing Resarch 2017; 23: 312-8.
10. Schoelwer MJ, Donahue KL, Bryk K, Didrick P, Eugster EA. One-Year Follow-Up of Girls with Precocious Puberty and Their Mothers: Do Psychological Assessments Change Over Time or with Treatment?. Horm Res Paediatr 2017; 88: 347-53.

11. Lee J, Kwak MJ, Ju HO. Effect of a Social Support Program for Mothers of Children with Precocious Puberty: A Preliminary Quasi-Experimental Study. *J Pediatr Nurs* 2019;46, e2-e9.
12. Miral M, Şahin N. Precocious Puberty: Bakım ve Yönetim Editör; Nevin Şahin. Güncel Jinekoloji Hemşireliği. Ankara: Akademisyen Kitabevi 2019: 203-223.
13. Negriff S, Susman EJ. Pubertal Timing, Depression, and Externalizing Problems: A Framework, Review, and Examination of Gender Differences. *J Research on Adolescence* 2011; 21: 717-46.
14. Kim EY, Lee MI. Psychosocial Aspects in Girls With Idiopathic Precocious Puberty. *Psychiatry Investig* 2012; 9: 25-8.
15. Mendle J, Turkheimer E, Emery RE. Detrimental Psychological Outcomes Associated with Early Pubertal Timing in Adolescent Girls. *Dev Rev* 2007; 27:151-71.
16. Oktan V, Şahin M. Kız Ergenlerde Beden İmajı ile Benlik Saygısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2010;7: 543-556.
17. Mercader-Yus E, Neipp-López M, Gómez-Méndez P, Vargas-Torcal F, Gelves-Ospina M, Puerta-Morales L, León-Jacobus A, Cantillo-Pacheco K, Mancera-Sarmientoa M. Anxiety, Self-esteem and Body Image in Girls with Precocious Puberty. *Rev Colomb Psiquiatr* 2018; 47: 229-36.
18. Liao LM, Missenden K, Hallam RS, Conway GS. Experience of Early Pubertal Development: A Preliminary Analysis. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 2005; 23: 219-33.
19. Purper-Ouakil D, Didillon A. Psychopathology Related to Women Pubertal Precocity. *L'encephale* 2016; 42: 453-7.
20. Caspi A, Lynam DR, Moffitt ET, Silva PA. Unraveling Girls' Delinquency: Biological, Dispositional, And Contextual Contributions to Adolescent Misbehavior. *Developmental Psychology* 1993; 29:19-30.
21. Vicary JR, Klingaman LR, Harkness WL. Risk Factors Associated with Date Rape and Sexual Assault of Adolescent Girls. *J Adolesc* 1995; 18: 289-306.
22. Synovitz L, Chopak-Foss J. Precocious Puberty: Pathology, Related Risks, and Support Strategies. *Open Journal of Preventive Medicine* 2013; 3: 504-9.
23. Copeland W, Shanahan L, Miller S, Costello EJ, Angold A, Maughan B. Outcomes of Early Pubertal Timing in Young Women: A Prospective Population-Based Study. *Am J Psychiatry* 2010;167:1218-25.
24. Trepanier L, Juster RP, Marin MF, Plusquellec P, Francois N, Sindi S, et al. Early Menarche Predicts Increased Depressive Symptoms and Cortisol Levels in Quebec Girls Ages 11 To 13. *Dev Psychopathol* 2013;25:1017-27.
25. Mrug S, Elliott MN, Davies S, Tortolero SR, Cuccaro P, Schuster MA. Early Puberty, Negative Peer Influence, and Problem Behaviors in Adolescent Girls. *Pediatrics* 2014; 133: 7-14.
26. Tremblay L, Frigon JY. Precocious Puberty in Adolescent Girls: A Biomarker of Later Psychosocial Adjustment Problems. *Child Psychiatry Hum Dev* 2005; 36: 73-94.
27. Hamilton JL, Hamlat EJ, Stange JP, Abramson LY, Alloy LB. Pubertal Timing and Vulnerabilities to Depression in Early Adolescence: Differential Pathways to Depressive Symptoms by Sex. *J Adolesc* 2014; 37: 165-74.
28. Hayward C, Killen JD, Wilson DM, Hammer LD, Litt IF, Kraemer HC, et al. Psychiatric Risk Associated with Early Puberty in Adolescent Girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 255-62.
29. Klein K, Soliman AM, Grubb EB, Nisbet P. A Survey of Care Pathway and Health-Related Quality of Life Impact for Children with Central Precocious Puberty. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 411-8.
30. Soon-Mi C, Hye-Young J. Experiences of Precocious Puberty in Primary School Girls with Hormone Therapeutics. *J Korean Acad Soc Nurs Educ* 2019;25: 459-70.
31. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Dooms L, Malvaux P, et al. Longitudinal Study of Behavioral and Affective Patterns in Girls with Central Precocious Puberty During Long-Acting Triptorelin Therapy. *Acta Paediatr* 1997;86: 808-15.
32. Yu R, Yang S, Hwang IT. Psychological Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32:1071-5.
33. Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological Assessments Before and After Treatment of Early Puberty in Adopted Children. *Acta Paediatr* 2001; 90: 965- 71.
34. Kim EY. Long-Term Effects Of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs In Girls With Central Precocious Puberty. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 1-7.
35. Graber JA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Brooks-Gunn J. Is Psychopathology Associated with The Timing of Pubertal Development? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1768-76.
36. Kaltiala-Heino R, Rimpelä M, Rissanen A, Rantanen P. Early Puberty and Early Sexual Activity are Associated with Bulimic-Type Eating Pathology in Middle Adolescence. *J Adolesc Health* 2001; 28: 346-52.
37. Ruuska J, Kaltiala-Heino R, Koivisto AM, Rantanen P. Puberty, Sexual Development and Eating Disorders in Adolescent Outpatients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003; 12: 214-20.
38. Stice E, Presnell K, Bearman SK. Relation of Early Menarche to Depression, Eating Disorders, Substance Abuse, And Comorbid Psychopathology Among Adolescent Girls. *Dev Psychol* 2001;37:608-19.
39. Tate DR. Literature Review of Early and Precocious Puberty in Girls. Southern Adventist Univeristy KnowledgeExchange@Southern 2013. Erişim: 22.02.2021. <https://knowledge.e.southern.edu/gradnursing/30>
40. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. Is Pubertal Timing Associated with Psychopathology in Young Adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:718-26.
41. Wichstrom L. Predictors of Adolescent Suicide Attempts: A Nationally Representative Longitudinal Study of Norwegian Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 603-610.
42. Deng F, Tao FB, Wan YH, Hao JH, Su PY, Cao YX. Early Menarche and Psychopathological Symptoms in Young Chinese Women. *J Women's Health* 2011; 20: 207-13.
43. Galatzer A, Beth-Halachmi N, Kauli R, Laron Z. Intellectual Function of Girls with Precocious Puberty. *Pediatrics* 1984;74: 246-9.
44. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Idiopathic Precocious Puberty in Girls: Long-Term Effects on Adolescent Behavior. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1986;279: 247-253.
45. Wojniesz S, Callens N, Sütterlin S, Andersson S, Schepper JD, Gies I, et al. Cognitive, Emotional, and Psychosocial Functioning of Girls Treated with Pharmacological Puberty Blockage for Idiopathic Central Precocious Puberty. *Front Psychol* 2016;7:1053.
46. Mastroyannopovlov K, Stakkard P, Lewis M, Lenton S. The Impact of Childhood Non-Malignant Life-threatening Illness on Parents:

- Gender Differences and Prediction of Parental Adjustment. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 823-9.
47. Hanson MJ, Hanline MF. Parenting a Child with A Disabilities: A Longitudinal Study of Parental Stress and Adaptation. *JEI* 1994;14: 234-8.
48. Sendler DJ, Szewczyk A. Psychosexological Evaluation of Children with Precocious Puberty: An Interview Study Focusing on Parental Perspective and Reasons for Delaying Treatment of Their Children. *Pediatr Med* 2019;2:15
49. Schoelwer MJ, Donahue KL, Bryk K, Didrick P, Berenbaum SA, Eugster EA. Psychological Assessment of Mothers and Their Daughters at The Time of Diagnosis of Precocious Puberty. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015;5:2-5.
50. Deeb A, Akle M, Zaabi A, Siwji Z, Attia S, Suwaidi H, et al. Maternal Attitude Towards Delaying Puberty in Girls With and Without a Disability: A Questionnaire-Based Study From The United Arab Emirates. *BMJ Paediatrics Open* 2018;2:e000306.
51. Miral M. Puberte Prekokslu Kızlar ve Annelerinde Roy Adaptasyon Modeline Dayalı Hemşirelik Destek Programının Etkileri (Doktora Tezi). İstanbul:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa 2019.