



PANEL SUNUMU / PANEL PRESENTATION

Ev kazaları ve korunma

Home accidents and protection

Zeliha Haytoğlu 

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;46(Özel Sayı 1):1-3.

Kaza, önceden planlanmamış, beklenmeyen, ani olarak ortaya çıkan yaralanma, hasar, insanı/mal kaybı ile sonuçlanabilen olaylardır. Ev kazalarının en önemli özelliği, çoğunlukla önlenemez olaylar olmasıdır. Ev kazaları yaralanma, sakatlanma ve ölüme yol açabileceği için önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaktadır. Tüm yaralanmaların % 54'ünü ev kazaları oluşturur. Kaza nedeniyle ölümlerin % 25'i evlerde meydana gelir. 112 Acil Sağlık Hizmetleri'ne bebek ve çocuk için yapılan acil çağrılarının % 79'unu ev kazaları ve yaz döneminde yaşanan boğulmalar oluşturur.

Çocuklar ev kazalarına maruz kalma açısından risk altındadırlar. Öğrenme eğilimlerinden dolayı meraklıdırlar. Etraflarına karşı ilgileri son derece fazladır. Zamanlarının çoğunu etraflarını kurcalayarak geçirirler. Kablo, prizler, delik ve küçük aralıkları kurcalamaları kaçınılmazdır. Yabancı cisimleri ağızlarına sokmaları bir öğrenme biçimidir. Algılama yetileri sınırlıdır. Sıcak bir cismin yakacağını, kesici ve delici cisimlerin kendilerine zarar vereceğini, devirdikleri cisimlerin altında kalabileceklerini bilemezler. Hareket kabiliyetleri kısıtlıdır. El ve vücut yetenekleri erişkinlere göre daha azdır. Kafaları vücut ölçülerine göre daha büyüktür, dar alanlarda kolayca sıkışır. Yürüme döneminde sıklıkla düşerler, masa, sehpa gibi köşeli mobilyalara çarparlar. Ev kazalarının %45'i 0-6 yaş arası çocuklarda görülmektedir

Yaş gruplarına göre sıklıkla karşılaşılan kaza türlerine bakacak olursak;

0-1 yaş: Boğulma, yabancı cisim aspirasyonu, yanıklar, zehirlenme,

1-4 yaş: Kazaların en sık görüldüğü yaş gurubu, suda boğulma, düşme, zehirlenme, yanık, trafik kazası

5-9 yaş: Trafik kazası, boğulma, düşme, zehirlenme

10-14 yaş: Spor ve açık hava oyunlarından ileri gelen kazalar, trafik kazası, boğulma, düşme, zehirlenme

Kazalar yeterli önlemler alındıktan sonra önlenemez. Kazaları önlemek tedavi etmekten daha önemli ve daha kolaydır. Hangi yaş grubu için hangi önlemleri almalı ve nelere dikkat etmeliyiz?

0-6 ay için güvenlik önlemleri

Bu yaş grubunda araç içi trafik kazaları, aspirasyon ve yanık gibi kazalar sık görülmektedir. Arabada en ufak bir fren veya virajda kolayca savrulurlar. Ellerine aldıkları her şeyi ağızlarına götürerek öğrenirler. Oturdıkları yerde el ve ayaklarını kontrolsüz şekilde hareket ettirerek etraftaki sıcak bardak çaydanlık

gibi onu yakacak eşyaları kolayca devirirler.

- Bebekler asla yalnız bırakılmamalı ve bebeğin üstüne boncuk, emzik vb. şeyler takılmamalıdır.
- Çocuğun oynadığı oyuncaklar sürekli kontrol edilmeli ve eksik parça olup olmadığına bakılmalıdır. Oyuncak alırken oyuncakta kullanılan boyanın zararsız maddeler içermesine dikkat edilmelidir.
- Bebek yatağı ile karyola parmaklıkları arasında en fazla 3 cm olmalı. Parmaklıklar arası 6 cm den az olmalı.

- Bebekler sırtüstü yatırılmalı, 0-6 ay arası bebeklerin yüzüstü yatırımları boğulmalara neden olabilir.
 - Araba kazalarından kaynaklanan çoğu yaralanma ve ölüm, araç güvenlik koltuklarının kullanımı ile engellenebilir.
 - Bebeğiniz arka koltuğa arkaya bakan bir araba koltuğunda oturmalıdır.
 - Asla yolcu hava yastığı olan bir otomobilin ön koltuğuna oto koltuğu koymayın.
 - **Düşme, çarpma ve boğulmaya karşı alınacak önlemler:**
 - Özellikle çocukların 1 yaşından sonra ayakta durmaya ve yürümeye başladıklarından dolayı düşme çarpma gibi kazaların sıklığı artar. Yine herşeyi ağızlarına götürürler. Bu yaş döneminde Suya olan ilgileri artar. Düşme, suda boğulma, aspirasyon, yanma sık görülür
 - Tüm pencerelere parmaklık ve pencere kilidi kullanılmalı
 - Merdiven kapıları kullanılmalı
- Bebek yürüteçi tehlikelidir. Çocuklar onu devirip düşebilir, yere düşebilir veya merdivenlerden aşağı düşebilir. Bebek yürüteçleri, çocukların sıcak yiyecekleri veya ağır nesnelere kendilerine çekebilecekleri yerlere ulaşmalarını sağlar.
- Sandalye ve diğer mobilyalar pencereden uzak tutulmalı.
 - Bebeğin yattığı yerden düşmesini önleyecek önlem alınmalı
 - Çocukların evdeki sert köşelere çarpmalarını önleyici tedbirler alınmalı.
 - Çocuğun kontrolsüz balkona çıkmasına engel olunmalı.
 - Çatıya çıkış kapakları kilitli tutulmalı.
 - Halı ve paspasların kaymaması için bunların altına koruyucu maddeler konulmalıdır.
 - Çocuk ASLA bir küvet, su dolu kova veya yüzme havuzu veya başka bir suyun içinde veya yakınında yalnız bırakılmamalı
 - Her kullanımdan sonra su dolu kovalar boşaltılmalı

- Çamaşır makinası, fırın, dolap gibi beyaz eşyaların kapaklarını daima kapalı tutun.
- Bebekler için kullanacağınız battaniye ve yorganın uygun boyutta ve hafif olmasına dikkat edin.
- Çocukların evde boğulmalarını önlemek için boğaza kaçabilecek kuruyemiş, şeker, toplu iğne, boncuk, mücevher, düğme, sosis gibi şeyler ortada bırakılmamalıdır.
- ASLA bebeğinizi ve sıcak sıvıları, örneğin kahve veya gıdaları aynı anda taşımayın.
- Çocuğunuzu musluk suyu haşlanmalarından korumak için musluğun en sıcak sıcaklığı en fazla 45 ° C olmalı.
- Yüzmeyi bilmesi su kenarında ya da su içinde güvende olduğu anlamına gelmez. suyun etrafındaki çocuğa bir kol uzaklıkta kalınmalı
- Bir yüzme havuzunuz varsa, dört yüzü de en az 120cm yüksekliğinde bir çit ile çevrilmeli. çitin kapılarının kilitlendiğinden emin olunmalı. Çoğu çocuk evin dışında dolaşırken evden uzakta bir havuza düşer. Çocuğunuzu evde iken her dakika izleyemezsiniz. Çocuğunuzun evinizden çıkması ve havuzunuza düşmesi yalnızca bir dakikayı alır.
- Bahçe veya bodrumdaki su kuyusunun üzerini çocukların açamayacağı şekilde kapatılmalı
- Çocuklara oynamak için ip, kablo, zincir, poşet gibi malzemeler verilmemeli.

Zehirlenme ve Yanıklar için önlemler

- 1- 4yaş arası çocuklar her şeyi ağızına koyarak dünyalarını keşfetmeye devam ederler. Bu yaş grubunda zehirlenme düşme ve yanıklar sık görülür. Şimdi kapıları ve çekmeceleri açabilir, eşyaları alabilir ve şişeleri açabilirler Zehirlenmenin çok sık görüldüğü yaş!!!
- Çocukların her an her şeyi yiyebileceklerini düşünerek, evde zehirli bitki bulundurmayın.
 - Soba zehirlenmelerine karşı önlem alın. Çocuk odalarında soba kullanmayın.
 - Evde gaz kullanılıyor ise, uygun yerlere gaz detektörleri taktırın.
 - Soba borularını ve bacaları yılda en az 2 kere temizletin.

- Katı yakıt kullanıyorsanız sobanızı çok doldurmayın, yatmadan önce sobanıza kesinlikle kömür atmayın.
- Sobadan kaynaklanan hava kirliliğini gidermek için evinizi havalandırın.
- LPG tüplerini çocukların ulaşamayacağı yerlerde muhafaza edin.

Çocukların ocak düğmeleri ile oynamasına izin vermeyin.

- İlaç ve kimyasal madde içeren temizlik ve kişisel bakım malzemelerini çocukların ulaşamayacağı yerlerde kilitli ecza dolaplarında saklayın.
- Bu tür maddeleri kendi kaplarında muhafaza edin.
- Böcek veya fare zehirlerini çocukların olmadığı ortamlarda kullanın. Kullandıktan sonra ortamı iyice havalandırın ve temizleyin. Kalan

malzemeyi çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklayın

- Yanıklardan korunmak için çocuk soba yanında bırakılmamalıdır.
- Ulaşılabilecek yerlerde kaynar su dolu kap, kova, tencere, sıcak sıvılar, yemek v.b. ile fişe takılı ütü bulundurulmamalıdır.
- Masada ve ocakta tencerenin, tavanın sapı içe dönük tutulmalıdır.
- Sıcak plakaların ya da yakıcı aletlerin etrafında güvenlik önlemleri alınmalıdır.
- Çocukların temasını engellemek için sobanın etrafına koruma paneli konulmalı
- Elektrikli ev aletleri çocukların ulaşamayacağı yerlerde muhafaza edilmeli.
- Elektrik prizlerinin standartlara uygun ve kapaklı olmasına dikkat edilmeli.



PANEL SUNUMU / PANEL PRESENTATION

Nöbet geçiren çocuğa yaklaşım

Clinical approach to the child with seizure

Semra Saygı

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;46(Özel Sayı 1):4-7.

Nöbet, beyinde sinir hücrelerinin normal olmayan elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu ya da otomatizmalar şeklinde kendini gösteren bir durumdur. Çocuk acil servis başvurularının yaklaşık % 1-2'sini nöbet oluşturmaktadır.

Epilepsi ise beyinde çeşitli patolojik süreçlerin yol açtığı düşünülen, herhangi bir tetikleyici etmen olmaksızın iki ya da daha fazla nöbet ile karakterize bir hastalıktır. Epileptik nöbetlerin varlığı hastanın mutlaka epilepsi hastası olduğunu göstermez.

Yapılan çalışmalarda 5-10 dk'yı geçen nöbetlerin çoğunluğunun 30 dk'dan uzun sürdüğünü ve tedavideki gecikmenin yanıtı olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE): iki operasyonel zaman noktası tanımlamıştır. t1; nöbeti sonlandırmadan sorumlu mekanizmaların yetersiz kaldığı veya anormal derecede uzamış nöbete yol açan mekanizmaların baskın hale geçtiği zaman ve t2; nöronal zedelenme ve ölümün başladığı, uzun süreli kötü sonuçlara neden olabilecek zaman dilimi. Bu zaman dilimi tonik klonik nöbetler için t1: 5 dakika, t2: 30 dakika; fokal nöbetler için t1:10 dakika, t2: 60 dakika; absans nöbetler için ise t1: 10-15 dakika, t2: ??olarak belirlenmiştir. Genel uzlaşa ile günümüzde, beş dakika veya daha fazla klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesinin devam etmesi ve iki nöbet arasında bilincin açılmaması status epileptikus (SE) olarak kabul edilmektedir.

SE, çocuklarda en sık görülen nörolojik acil durumlardan biridir. İnsidansı çocukluk çağında 14.5 / 100.000'dir. Bir yaşından küçük çocuklarda 51 / 100.000 iken 10 ila 15 yaş grubunda 2 / 100.000 olup yaş ile birlikte progresif olarak azalmaktadır.

Konvülsif nöbetlerin erken döneminde metabolik gereksinimleri korumak için vücutta fizyolojik olarak kan basıncı, kalp atış hızı ve glikoz seviyeleri artar, ancak nöbetin süresi uzadıkça nöbet başlangıcından yaklaşık 30 dakika sonra, telafi edici mekanizmalar aşıldığında kan basıncı, glikoz seviyesi, serebral perfüzyon ve oksijenasyon aşamalı olarak azalır.

Hayvan modellerinde, 25 dakikalık konvülsif nöbetlerden sonra neokorteks, serebellum ve hipokampusta nöronal iskemik değişikliklerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. İnsanlarda da benzer şekilde konvülsif SE'ü takiben yapılan postmortem çalışmalarda histolojik incelemelerde hipokampus, serebral korteks, serebellum, talamus ve kaudat nükleusda nöronal hasar olduğu gösterilmiştir. Bunun klinik önemi nöbetin erken tedavisi sırasında fizyolojik değişikliklerin yönetimi ve serebral hipoksinin azaltılması, potansiyel olarak nöronal hasarın azaltılabileceği anlamına gelmesidir.

Hayvan modelleri üzerinde yapılan patofizyolojik çalışmalarda uzun süreli nöbetler sırasında nörotransmitter reseptörlerinin bileşiminde ve yüzey ifadesinde farklılıklar izlenmiştir. Nöbet başlangıcından sonra, sinaptik gama-amino bütirik asit (GABA) alt tip A reseptörlerinin yer değişmesine bağlı olarak inhibitör iletimde progresif bir azalma olurken, nöbet süresi uzadıkça NMDA ve AMPA

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Semra Saygı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey.

reseptörleri gibi eksitator reseptörler sinapslara doğru yer değiştirdiği izlenir. Sinapslarda eksitator reseptörlerdeki bu artış ve inhibe edici reseptörlerde azalma, nöbet süresinin uzamasına ve nöbetin devam etme eğilimine katkıda bulunabilir.

Status epileptikusun etiolojisinin ve tetikleyici nedenin saptanması hem tedaviyi belirlemede hem de mortalite ve morbidite açısından son derece önemlidir. Patofizyolojinin anlaşılması ise, ilaç seçimi ve zamanlama dahil olmak üzere nöbet tedavi protokollerinin iyileştirilmesine neden olacaktır.

Tanısal değerlendirme. SE'nin potansiyel olarak tedavi edilebilir nedenlerini tespit etmek için başlangıç tedavisiyle eşzamanlı olarak veya mümkün olan en kısa sürede başlamalıdır.

NÖBET ETİYOLOJİSİ

1. Febril konvulsiyon
2. Metabolik ve nutrisyonel nedenler (Hipoglisemi, Hipokalsemi, Hipomagnesemi, Hiponatremi, hipermatremi, Üremi, Konjenital metabolik hastalıklar (piridoksin eksikliği)
3. MSS infeksiyonları
4. MSS travma (Subdural hematoma, Serebral kontüzyon ve kanama)
5. Nörokutanöz sendromlar (Tüberoskleroz, Nörofibromatozis, Sturge-Weber sendromu, Incontinentia Pigmenti)
6. Toksik etkiler
 - a) İlaçlar (aminofilin, antihistaminikler, kurflun, talyum, fenotiyazin, amfetaminler...)
 - b) Bakteriyel toksinler (tetanoz, salmonella, shigella...)
 - c) Kurşun zehirlenmesi
7. Serebral malformasyonlar (porensfali, hidrocefali, migrasyon anomalileri...)
8. Serebral sekel lezyonlar (postanoksik, posttravmatik, postinfeksiyöz...)
9. Serebral tümörler
10. SSS dejeneratif hastalıklar (gangliosidozlar...)
11. İdiyopatik

AYIRICI TANI

1. Konversiyon
2. İntoksikasyon
3. KİBAS
4. Posteriorfossa tümörleri
5. Psikiyatrik bozukluklar
6. Ensefalopati
7. İnme
8. Ekstrapiramidal bozukluklar

TEDAVİ

SE tedavisi hastanın stabilizasyonunun sağlanarak vital bulgularının normalleştirilmesi, konvülsiyonun sonlandırılması, nedenin tedavisi ve konvülsiyonun tekrarının önlenmesinden oluşur.

1. Yaşamsal Fonksiyonları Desteklenmesi (0-5 Dk)

- Lateral pozisyona alınması
- Havayolunu açıklığının sağlanması
- Solunumu ve dolaşım desteğinin sağlanması
- Biyokimyasal incelemeler için kan örneği alınması (na, k, ca, mg, kan şekeri, üre crea, ilaç düzeyi)
- Monitörizasyon (ateş, nabız, solunum, TA, SpO2, EKG)
- Parmak ucu kan şekeri bakılması
- Ateşin değerlendirilmesi
- Hızlı öykü (travma öyküsü, enfeksiyon bulguları, kullandığı ilaçlar, intrakranial patolojilere ait belirtiler)
- Kısa nörolojik ve diğer sistem muayenesi

2. Erken SE İlaç Tedavisi (İlk 15 Dk)

2.1. Damar Yolu Olmayan Hastada (hastane dışında yada damar yolu olmayan ve 3 dakika içinde açılmayan hastada)

a. Diazepam Rektal: 0,3-0,5 mg/kg/doz

Bir dozda verilebilecek maksimum doz:

Yenidoğan: 1,25-2,5 mg

<2 yaş: 5 mg

2-12 yaş: 5-10 mg

12-18 yaş: 10-20 mg

b. Midazolam İM: 0,1-0,2 mg/kg/doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar:

13-40 kg için: 5 mg

>40 kg için: 10 mg aşmamalıdır

Yalnız 1 kez yapılabilir

c. Midazolam Intranasal (IN)/ bukkal (IB): 0,2-0,3 mg/kg /doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar:

Yenidoğan: 0,3 mg

<6 ay: 2,5 mg

<5 yaş: 2,5-5 mg

5-10 yaş: 7,5 mg

10-18 yaş: 10 mg aşmamalıdır

2.2. Damar Yolu Açılmış Hastada

a. Midazolam İV: 0,1-0,2 mg/kg/doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar: 5 mg aşmamalıdır

b. Diazepam İV: 0,2-0,3 mg/kg/doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar: 10 mg aşmamalıdır

Veriliş hızı en çok 5 mg/dk

3. Uzamış SE İlaç Tedavisi (15-60 Dk)

a. Fenitoin İV: 15-20 mg/kg/doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar: 1000 mg aşmamalıdır

Veriliş hızı en çok 1-2 mg/kg/dk veya 50 mg/dk olabilir

Gerekirse 5-10 mg/kg ek doz infüzyon (ölçülebiliyorsa infüzyon tamamlandıktan 15 dakika sonra kan düzeyi bakılarak)

b. NaValproat İV: 20 -30 mg/kg/doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar: 3000 mg aşmamalıdır

Verilişi en kısa 30 dakikada olabilir

c. Levatirasetam İV: 30-60 mg/kg/doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar: 4500 mg aşmamalıdır

Veriliş hızı en çok 3-5 mg/kg/dk olabilir

d. Fenobarbital İV: 15-20 mg/kg /doz

Bir dozda verilebilecek en fazla miktar: 1000 mg aşmamalıdır

Veriliş hızı en çok 1-2 mg/kg/dk olabilir

4. Dirençli SE İlaç Tedavisi (1 saatten sonra, yoğun bakımda tedavi)

a. Midazolam İV İnfüzyon:

0,2 mg/kg bolus sonrası 1-3 µg/kg/dkinfüzyon başlanır

Her 10-15 dakikada bir 0,2 mg/kg ek bolus verilip, 1-3µg/kg/dkinfüzyon hızı artırılarak titre edilir.

EEG monitörizasyonu yoksa en fazla 16 µg/kg/dk,

EEG monitörizasyonu varsa en fazla 32 µg/kg/dk kadar çıkılabilir.

b. NaValproat İV İnfüzyon:

3-5 mg/kg/saat (2 saat boyunca devam edilebilir).

c. Topiramet NG yolla: Geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır.

8-10 mg/kg nazogastrik sonda yoluyla yükleme sonrası

5 mg/kg idame olarak kullanılabilir.

5. Halen cevap almamada ise genel anestezi ilaçları eklenir.

a. Tiopental Sodyum İV İnfüzyon:

3-5 mg/kg iv yükleme dozunu takiben

1-6 mg/kg/saat infüzyon olacak şekilde devam edilir.

Nöbet devam ediyorsa 10 dakikada bir 1 mg/kg/saat arttırılarak titre edilir.

Veya EEG'de burst süpresyon görülünceye kadar titre edilmelidir.

b. Pentobarbital

3mg/kg (0.2-0.4 mg/kg/dakika) iv yükleme

0.3-3 mg/kg/saat infüzyon

c. Ketamin İV İnfüzyonu:

1-5 mg/kg İV yükleme takiben
0,9-6 mg/kg/saat idame olarak kullanılır.

d. Lidokain İV İnfüzyonu:

1-2 mg/kg yükleme takiben
2-4 mg/kg saat idame olarak kullanılır.

e. Propofol İV İnfüzyon:

1-2 mg/kg yükleme takiben.
1-12 mg/kg/saat idame olarak kullanılır.
Propofol >4 mg/kg/saat ve >48 saat infüzyon yapılırsa yan etki riski yüksektir.

6. Diğer Tedaviler

Ketojenik Diyet

İmmünomodülasyon: Kortikosteroid,
adrenokortikotropik hormon, intravenöz
immüno globulin ve plazmaferez

Epilepsi Cerrahisi

Vagus Sinir Stimülasyonu

Hipotermi

Elektrokonvülsif Tedavi

KOMPLİKASYONLAR

Hipotansiyon-hipertansiyon

Kalp yetmezliği

Hipoglisemi/hiperglisemi

Serebral ödem

Asidoz

Kırıklar

Enfeksiyon

Hipertermi

Rabdomiyoliz

Aspirasyon ve ac ödemi

Böbrek yetmezliği

Karaciğer yetmezliği

Hipoksik veya metabolik bozukluklar

Prognoz

Status epileptikusa ait mortalite % 2-6 arasında bildirilmiştir. Altta yatan nedene, çocuğun yaşına, status tipi ve süresine göre mortalite ve morbidite sıklığı değişkendir. Ataksi koordinasyon bozukluğu, konuşma ve davranış problemleri, okul başarısında azalma görülebilir.

KAYNAKLAR

1. Kim D, Kim JM, Cho YW, Yang KI, Kim DW, Lee ST, No YJ, Seo JG, Byun JI, Kang KW, Kim KT; Drug Committee of Korean Epilepsy Society. Antiepileptic Drug Therapy for Status Epilepticus J Clin Neurol. 2021 Jan;17(1):11-19.
2. Barcia Aguilar C, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Status Epilepticus-Work-Up and Management in Children. Semin Neurol. 2020 Dec;40(6):661-674.
3. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. Drugs. 2015 Sep;75(13):1499-521.
4. Nilgün Erkek, Nilüfer Öztürk, Esra Şevketoğlu, Hasan Ağın, Ayşe Berna Anıl, Başak Nur Akyıldız, Gülser Esen, Besli, Agop Çıtak, Murat Duman, Oğuz Dursun, Gökhan Kalkan, Tanıl Kendirli, Tolga F. Koroğlu, Nilden Tuynun, Dinçer Yıldızdaş. Status epileptikus tedavi protokolü. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2020;7(Suppl-1):64-71
5. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society..Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
6. Abend NS, Bearden D, Helbig I, McGuire J, Narula S, Panzer JA, Topjian A, Dlugos DJ Status epilepticus and refractory status epilepticus management. Semin Pediatr Neurol. 2014 Dec;21(4):263-74
7. Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails..Ann Neurol. 2017 Aug;82(2):155-165.
8. Sánchez Fernández I et al Pathophysiology of convulsive status epilepticus. Seizure. 2019.PMID:30170734
9. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus..CNS Drugs. 2020 Jan;34(1):47-63. doi: 10.1007/s40263-019-00690-8.
10. Falco-Walter JJ et al Treatment of Established Status Epilepticus. J Clin Med. 2016. PMID:27120626.



PANEL SUNUMU / PANEL PRESENTATION

İdrar kaçıran çocuğa yaklaşım

Clinical approach to the child with urinary incontinence

Bahriye Atmış¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;46(Özel Sayı 1):8.

İdrar kaçıma çocukluk çağının en sık karşılaşılan üriner sistem problemlerinden biridir. İdrar kaçıma; nokturnal enürezis, gündüz ve gece inkontinansı, sadece gündüz inkontinans olarak sınıflandırılır. Doğuştan veya kazanılmış santral sinir sistemi defekti olmayan beş yaş üzerindeki çocuklarda geceleri uykuda istemsiz olarak idrar kaçıma enürezis olarak tanımlanır. Enürezis nokturna eğer başka bir semptom eşlik etmiyorsa monosemptomatik, gündüz idrar ile ilgili semptomlar veya başka semptomlar eşlik ediyorsa monosemptomatik olmayan enürezis nokturna olarak ikiye ayrılır. Bu sunumda çocuk hekimlerinin sık karşılaştığı bir sorun olan monosemptomatik nokturnal enürezis (MNE) anlatılacaktır. MNE bir veya birden çok faktöre bağlı olabilir. Genetik faktörler, hormonal nedenler, uyanma sorunları, psikolojik nedenler ve mesane ile ilişkili faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Yetersiz ADH salınımına bağlı nokturnal poliüri, gece fonksiyonel mesane kapasitesinin azalması mesane doluluğuna karşı uykudan uyanamama patofizyolojide rol oynar. Tanıda öykü alma en önemli basamaktır. Öyküde işeme alışkanlıkları, sıvı tüketimi, kabızlık olup olmadığı, uykudan uyandırılma problemi olup olmadığı ve aile öyküsü detaylı olarak öğrenilmelidir.

Fizik muayenede genital muayene, sakral muayene, nörolojik muayene ve batın muayenesi özellikle yapılmalıdır. Ayrıca işemenin gözlenmesi gereklidir. MNE olan çocuklarda yapılması gereken tek tetkik tam idrar tetkikidir. İdrar tetkikinde dansite, glukozüri, lökositüri, proteinüri ve hematüri varlığı değerlendirilmelidir. Tedavide ilk basamak davranış tedavisidir. Gündüz yeterli sıvı alıp düzenli işeme yapmak, gece uyumadan 1-2 saat önce sıvı alımını kısıtlamak, gece uyumadan mutlaka işetmek ve motivasyon için kuru ve ıslak kalktığı günleri güneş yağmur takvimine işaretletmek ilk yapılacak önerilerdir. Diğer bir farmakolojik olmayan tedavi yöntemi ise alarm tedavisidir. Alarm tedavisi genellikle uykudan uyanma problemi olan çocuklarda başlanır, etkinliği için 2-3 ay beklenir. Farmakolojik tedavi yöntemleri genellikle 7 yaş sonrasında önerilir. İlk tercih olan desmopressin idrar konsantrasyonunu artırır ve idrar miktarını azaltır. Desmopressin oral melt formu sublingual olarak 120-240 mcg olarak başlanır. Diğer farmakolojik tedaviler antikolinergikler ve trisiklik antidepressanlardır. Hastalarda tedavi planı yapılıp başlandıktan sonra mutlaka 2-4 hafta içinde kontrole çağrılmalı, tedaviye yanıt ve hasta uyumu değerlendirilmelidir.



PANEL SUNUMU / PANEL PRESENTATION

Lizozomal depo hastalıklarının tedavisinde güncel gelişmeler

Recent advances in the treatment of lysosomal storage diseases

F. Tuba Eminoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;46(Özel Sayı 1):9-11.

Lizozomlar, alyuvarlar hariç tüm hücrelerde bulunur ve hücre içi sindirimden sorumludur. Lizozomal matrikste asidik pH'ta (~5,5) aktif olan 50'den fazla hidrolitik enzimin olduğu bilinmektedir. Bu hidrolazlar ekzojen veya endojen makro molekülleri (sfingolipid, glikozaminoglikan vb.) monomerlerine parçalamakla görevlidir ve yıkılan bu ürünler sitoplazmada yeni makromolekül sentezinde kullanılır ya da hücre dışına salgılanırlar. Lizozomal matrikste ayrıca hidrolaz ve substratlar arasındaki etkileşime katılan, reaksiyonları kolaylaştıran küçük proteinler bulunur.

Lizozomal depo hastalıkları (LDH) yaklaşık 70 hastalıktan oluşan, üçü X'e bağlı olmak üzere büyük çoğunluğunun otozomal resesif kalıtım gösterdiği monogenik kalıtsal metabolik hastalıklardır. LDH'lar lizozomal hidrolaz enzim eksikliği, proteazlar, aktivatör protein eksikliği, enzim stabilitesini sağlayan protein eksikliği veya lizozomal membran taşıyıcı protein eksikliğine bağlı gelişebilir. Lizozomal fonksiyonlarda görev alan yaklaşık 1300 gendeki mutasyonlar sonucunda lizozomlarda anormal substrat birikimi görülür. Substratların lizozomlarda kademeli olarak depolanması, hücre işlev bozukluğu ve sonrasında hücre ölümüne yol açar. LDH'ları biriken maddenin biyokimyasal tipine göre mukopolisakkaridoz, sfingolipidoz, glikojenoz veya lipid depo hastalığı olarak sınıflandırılır.

LDH'larının genetik ve klinik spektrumu oldukça heterojen olup, klinik bulguların şiddeti mutant proteinin rezidüel aktivitesine bağlı olarak biriken substrat miktarıyla ilişkilidir. LDH'lar genellikle visseromegalinin eşlik ettiği nörodejeneratif

hastalıklar olarak bilinirler. Son yıllarda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber tedavi yöntemlerinde büyük başarılar elde edilmiştir. LDH'ındaki metabolik bozuklukları düzeltmek için enzim replasman tedavisi (ERT), substrat azaltma tedavisi (SRT), hematopoietik kök hücre transplantasyonu, farmakolojik şaperonlar (FŞ) ve gen tedavisi dahil olmak üzere bazı tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Bu stratejilerin çoğu, biriken substratı azaltmak için kusurlu enzim veya proteinin hücresel aktivitesini artırmaya yöneliktir.

Lizozomal depo hastalıklarından sadece Mukopolisakkaridoz tip I, Metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı ve Alfa mannosidoz'da hematopoietik kök hücre nakli günümüzde kesin tedavi endikasyonu ile apılmaktadır. ERT ise ilk ve en başarılı tedavi seçeneklerinden olup rekombinant enzimlerin periyodik füzyonu esasına dayanır. Lizozomal Depo Hastalıklarından; Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, Pompe hastalığı, Wolman hastalığı ve Mukopolisakkaridoz tip I, II, IV, VI, VII'de enzim replasman tedavisi uygulanmaktadır. Rekombinan enzim replasman tedavisi, kan-beyin bariyerini geçememekte ve dolayısı ile santral sinir sistemi üzerine etkisi olmamaktadır. Bu nedenle intratekal ve intraventriküler enzim tedavi uygulamalarının etkinliği araştırılmaktadır. Aynı zamanda, ERT'nin bazı doku ve organda etkisi sınırlıdır. Örneğin, Gaucher hastalığında uygulanan ERT, dalak ve karaciğer boyutunu küçültmede, anemi ve trombositopeniyi düzeltmede etkili olmasına rağmen, kemiğe zayıf dağılımı nedeniyle osteonekroz, osteopeni ve kemik ağrısını önlemede etkisi sınırlıdır. Tüm bunlara ek olarak, rekombinant enzimler

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. F. Tuba Eminoğlu, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

akciğerlere neredeyse hiç ulaşmadığından, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner fibrozis üzerine etkisizdir. Ayrıca, intravenöz yolla uygulanan rekombinant enzimlerin; kan-beyin bariyerini geçemediğinden nörolojik tutulum ile giden lizozomal depo hastalıklarında başarı sağlamadığı görülmüştür. Sonuç olarak; ERT immünojenik, oldukça pahalı ve nörolojik semptomlar ve bazı organ ve doku dağılımları açısından yetersizdir. Tüm bu sebeplerden dolayı, son yıllarda alternatif tedavi arayışları başlamıştır.

İkinci başarılı tedavi seçeneği olan SRT, biriken substratın biyosentezini katalize eden enzimin inhibisyonu prensibine dayanır. SRT, son 20 yıldır alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak gündeme gelmiştir. Substrat reduksiyon tedavileri öncelikle sfingolipidozlar için kullanılmış, ardından MPS tedavisinde; küçük molekül ağırlıklı genistein, genisteinden elde edilen bileşikler, rhodamine B gibi bileşikler araştırılmıştır. Glukozilseramid sentaz inhibitörlerinden N-butyldexojirimin, miglustat ve eliglustat gibi bileşiklerin glikosfingolipidozların tedavisinde etkisi değerlendirilmiştir. Bu tedavilerin oral yolla kullanılabilir olması, kan beyin bariyerini geçebilmeleri ERT tedavisine üstün yönleridir. Rezidüel enzim aktivite düzeyi ile etkinliği pareleldir.

FŞ'lar ise; mutant enzimleri seçici olarak bağlayıp stabilize edebilen, onları erken denatürasyon ve bozunmadan koruyan ve nihayetinde lizozomdaki rezidüel enzim aktivitelerini artıran küçük moleküllerdir. FŞ'ların diğer tedavi seçeneklerinin aksine iyi oral biyoyararlanımı, beyin dahil olmak üzere önemli hücre tiplerine ve dokulara geniş dağılım özelliği, immünojenik olmaması, günlük oral uygulama ile sürekli ve stabil enzim aktivitesi sağlayabilme gibi avantajları bulunmaktadır. Substrat katabolizmasının doğru bir şekilde yürütülebilmesi için rezidüel enzim aktivitesinin %10 civarında olmasının yeterli olduğu bilinmektedir. Şaperonların mutant enzim aktivitesini artırma prensibi, kan beyin bariyerini (KBB) geçebilen küçük moleküller olması ve diğer tedavilere olan üstünlükleri nedeniyle yeni araştırmaların ilgi odağı olmuş, hatta bazı LDH'larda enzim güçlendirme tedavisi olarak kullanıma girmiştir. Yakın zamanda, klinik semptomları iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmış ilk farmakolojik şaperon olan migalastat, Fabry hastalığı tedavisi için EMA onayı almıştır. Çeşitli LDH'da farmakolojik şaperonlar ile ilgili çok sayıda in vitro çalışma, hayvan deneyi, faz I klinik çalışma, faz II klinik çalışma, pilot çalışma devam etmektedir.

Gen tedavileri ise; fonksiyon görmeyen bir genin fonksiyonunun kompanse edilmesi amacıyla hastaya çeşitli yollarla nükleik asit verilmesini hedefleyen tedavi yöntemleridir. Gen nakilleri, rekombinan ve laboratuvarında oluşturulmuş ve çok çeşitli hücreleri infekte ederek hücrelerin genomlarına taşıdıkları tedavi amaçlı nükleik asitleri aktarma yeteneğinde olan viral vektörler ile gerçekleştirilebilir. Tedavi amaçlı nükleik asitler epizomlar içerisinde de saklanabilirler. Viral epizomlar bölünmeyen hedef hücrelerde uzun süreler saklanabilirken, genoma entegre olan vektörler ise daha çok bölünme yeteneğindeki hücreler için kullanılmaktadır. Gen tedavilerinde viral olmayan transfer yöntemleri de bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında katyonik lipid-DNA ya da polimer-DNA kompleksleri, nanopartiküller elektroporasyon ya da hidrodinamik injeksiyon ile nakledilen yalın plazmid DNA'ları bulunmaktadır. LDH'da uygulanış yöntemlerine göre farklı gen tedavi araştırmaları yürütülmektedir. Bu araştırmalar; hematopoietik kök hücreye yönlendirilmiş gen tedavileri, sistemik ve karaciğer hedefli gen tedavisi çalışmaları, beyin (merkezi sinir sistemi-MSS) hedefli gen tedavisi, yeni nesil gen tedavisi çalışmaları gibi sıralanabilir.

KAYNAKLAR

1. Nagree MS, Scalia S, McKillop WM, Medin JA. An update on gene therapy for lysosomal storage disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19:655-670.
2. Marques ARA, Saftig P. Lysosomal storage disorders - challenges, concepts and avenues for therapy: beyond rare diseases. *J Cell Sci.* 2019, 16;132;jcs221739. doi: 10.1242/jcs.221739.
3. Lund TC. Hematopoietic stem cell transplant for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11 Suppl 1:91-8.
4. Ezgu F. Inborn Errors of Metabolism. *Adv Clin Chem.* 2016;73:195-250.
5. Holley RJ, Wood SR, Bigger BW. Delivering Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Treatments for Neurological Lysosomal Diseases. *ACS Chem Neurosci.* 2019, 16;10:18-20.
6. Coutinho MF, Santos JI, Matos L, Alves S. Genetic Substrate Reduction Therapy: A Promising Approach for Lysosomal Storage Disorders. *Diseases.* 2016;4:33.
7. Gupta P, Pastores G. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Dec;11(12):1183-1194.
8. Platt FM, D'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiff CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4(1):27.

9. Parenti, G., Andria, G. & Ballabio, A. Lysosomal Storage Diseases: From Pathophysiology to Therapy. *Annu. Rev. Med.* 2015;66:471–486.
10. Schueler, U. H. et al. Correlation between enzyme activity and substrate storage in a cell culture model system for Gaucher disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004;27:649–658.
11. Valastyan, J. S. & Lindquist, S. Mechanisms of protein-folding diseases at a glance. *Dis. Model. Mech.* 2014;7:9–14.
12. Labbadia, J. & Morimoto, R. I. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu. Rev. Biochem.* 2015;84:435–464.
13. Nalysnyk, L., Rotella, P., Simeone, J. C., Hamed, A. & Weinreb, N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017;22:65–73.
14. Biegstraaten, M. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2018;68:203–208.
15. Schiffmann, R. et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann. Neurol.* 2008;64: 514–522.