

The Journal of Current Pediatrics
GÜNCEL PEDIATRİ

ISSN 1304-9054 | e-ISSN 1308-6308 | Periyot Yılda 3 Sayı |
Başlangıç: 2003 | Nisan 2018:16(1)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yayınıdır


DergiPark

AKADEMİK

Ev sahipliğinde

<http://dergipark.gov.tr/pediatri>

 TR Dizin

 Scopus

 Google Scholar

 TÜRK MEDLINE

 TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

 Index Copernicus

 EBSCOhost

Orijinal Makale*Sayfa***Geç Pretermlerin Erken Dönem Sorunları** 2-18**Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalarımızın Klinik, Epidemiyolojik ve Hemodinamik Verilerinin Değerlendirilmesi** 19-28**İnguinal Herni Keselerinden Elde Edilen Doku Örneklerinin Kültüründen Düz Kas Hücreleri Türetilmiştir** 29-34**The Increased Frequency of Familial Mediterranean Fever in Patients Diagnosed with Immunoglobulin a Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura)** 35-46**Üroloji Polikliniğine Başvuran Prepubertal Erkek Çocuklarında Mikropenis Prevalansı ve Başvuru Sebepleri** 47-54**Epilepsili Çocuklarda Psikopatoloji, Yaşam Kalitesi ve Ebeveynlerinde Psikopatoloji Taraması** 55-68**Serebral Palsili Çocukların Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi** 69-84**Kanserli Çocuklarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi** 85-99***Olgu Sunumu*****Terra Firma Forme Hastalığı: Vaka Sunumu** 100-104**Prematürelde Postnatal Sitomegalovirüs Enfeksiyonu** 105-114**Stevens Johnson Sendromu Tanısı Alan Bir Çocuk Olgu** 114-124**Lösemi mi, Hematogon mu? (Olgu Sunumu)** 125-131**Çocuklarda Akut Koroner Sendromu Taklit Eden Myoperikardit** 131-138**Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeğe Nazal Gliom: Olgu Sunumu** 139-144**Çocukluk Yaş Grubunda Kolon Striktürü İle Prezente Olan Crohn Hastalığı: Nadir Bir Olgu** 145-154**Neontal Ağır Hiperparatiroidizm: Bir Olgu Sunumu** 155-164

Geç Pretermilerin Erken Dönem Sorunları

The Problems of Late Preterm Infants in Neonatal Period

Salih Çağrı Çakır¹, Bayram Ali Dorum¹, Nilgün Köksal¹, Hilal Özkan¹, Muzaffer Coşkun², Nur Özcan²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Görükle, Bursa

ÖZ:

GİRİŞ ve AMAÇ: Prematüre doğumların 34 0/7 ve 36 6/7 gebelik haftası arasında olanları için “geç preterm” terimi kullanılmaktadır. Prematüre doğumların büyük bir kısmını “geç preterm” bebekler oluşturmaktadırlar. Antropometrik ölçümleri term bebeklere yakın olmasına rağmen artmış mortalite ve morbidite riskleri vardır. Bu çalışmada üçüncü basamak hastanedeki geç preterm doğumların erken dönem sorunlarını incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada 3. basamak referans hastanesinde 01/01/2016-31/12/2016 tarihleri arasında doğan 210 geç preterm bebek, retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Bir yıllık sürede gerçekleşen doğumların, %20,1’i geç preterm olarak saptandı ve tüm prematüre doğumların %65’i geç pretermilerden oluşmaktaydı. Geç preterm bebeklerin %58’inin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı gerekti. En sık yatış nedenlerinin geçici takipne (%31,1), konjenital anomali (%18,8) ve tedavi gerektiren sarılık (%16,3) olduğu görüldü. Düşük gestasyonel hafta ve sezaryan doğum varlığı, yatış gereken hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Mortalite oranı %2,7 olup, konjenital anomali varlığında (%30,43’e %0,53, p<0,001) ve erkek cinsiyette (%87,5’e %12,5, p=0,033) bu oranının arttığı görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Geç preterm bebeklerin artmış mortalite ve morbidite risklerine rağmen, bu haftalardaki endikasyonsuz sezaryan doğumlar devam etmektedir. Anne yanında izleme alınan geç preterm bebekler solunum sorunları, beslenme sorunları, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve hipotermi açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Geç preterm, prematüre, yenidoğan.

Türkçe Kısa Başlık: Geç Preterm Yenidoğanlar

The Problems of Late Preterm Infants in Neonatal Period

Salih Çağrı Çakır¹, Bayram Ali Dorum¹, Nilgün Köksal¹, Hilal Özkan¹, Muzaffer Coşkun², Nur Özcan²

¹Division Of Neonatology, Department Of Pediatrics, Uludağ University Faculty Of Medicine, Bursa, Turkey

²Department Of Pediatrics, Uludağ University Faculty Of Medicine, Bursa, Turkey

ABSTRACT

INTRODUCTION: The "late preterm" term is used for premature births between 34 0/7 and 36 6/7 gestational week. Most premature babies are "late preterm" babies. Although anthropometric measurements are close to term infants, there is increased risk of mortality and morbidity. In this study, we aimed to investigate in the neonatal period problems of late preterm labor in the tertiary referral hospital.

METHODS: In this study, 210 late preterm infants born between 01/01/2016-31/12/2016 in the tertiary referral hospital were retrospectively examined.

RESULTS: Twenty percent of births in one year were detected as late preterm, and 65% of all premature births were of late preterm. Fifty eight percent of late preterm infants were admitted to the neonatal intensive care unit. The most frequent causes of hospitalization were transient tachypnea (31.1%), congenital anomaly (18.8%) and jaundice requiring treatment (16.3%). Low gestational week and cesarean birth were statistically significantly higher in patients requiring hospitalization. The mortality rate was 2.7%, and increased in the presence of congenital anomalies (30.43%, 0.53%, $p < 0.001$) and male gender (87.5%, 12.5%, $p = 0.033$).

DISCUSSION and CONCLUSION: Despite the increased mortality and morbidity risks of late preterm infants, cesarean births without indications are still continuing in these weeks. Late preterm infants who are followed up with mother care should be followed closely for respiratory problems, nutritional problems, hyperbilirubinemia, hypoglycemia and hypothermia.

Keywords: Late preterm, premature, newborn.

İngilizce Kısa Başlık: Late Preterm Newborns

Giriş

Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yatan bebeklerin büyük çoğunluğunu prematüre bebekler oluşturmaktadır. Prematüre bebek terimi 37 gebelik haftası (GH) altında doğan tüm bebekleri tanımlamaktadır (1). Bu tanımının kapsadığı geniş gebelik haftaları içerisinde doğan bebeklerin, doğum haftalarına göre farklı yaklaşım gerektiren klinik özellikleri ve sorunları olabilmektedir. Prematüre bebeklerin büyük çoğunluğunu kilo ve boy olarak terme yakın ancak fizyolojik olarak maturasyonunu tamamlamamış olan *geç preterm* bebekler oluşturmaktadır (2). *Geç preterm* terimi, 34 0/7 ve 36 6/7 gebelik haftası (son adet tarihine göre gebeliğin 239 gün-259 gün) arasında doğan bebekleri tanımlamak için kullanılmaktadır (1,2). Bu grup içindeki bebeklerin antropometrik ölçümleri term bebeklere yakın olduğu için sorunları gözden kaçabilmektedir. Bundan dolayı hastaneye yeniden yatış oranları bu bebeklerde yüksektir (3). Bu bebeklerde, hipotermi, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, solunum sıkıntısı, apne, beslenme güçlüğü gibi sorunlar term bebeklere göre daha sık görülmektedir (3). Ayrıca bu bebeklerde perinatal mortalite ve nörolojik morbidite oranları yüksektir (4).

Bu çalışmada 3. basamak referans hastanesinde doğan geç preterm bebeklerin erken dönem klinik özellikleri ve sorunlarının ortaya konması amaçlanmıştır. Veriler ilgili literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada 3. basamak referans hastanesinde 01/01/2016-31/12/2016 tarihleri arasında doğan 210 geç preterm bebek, retrospektif olarak incelenmiştir. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri ile ilgili veriler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinde kayıtlı elektronik dosyalarından elde edilmiştir. Bebeklerin demografik özellikleri, erken dönem klinik özellikleri, yatış oranları, yatış nedenleri ve mortalite oranları incelenmiştir. Dosyalardan bebeklerin gestasyon haftası (GH), doğum ağırlığı, APGAR skorları, cinsiyeti, doğum şekli, yatış veya sevk gerekliliği, hipoglisemi, hipotermi, sarılık, beslenme sorunu, dehidratasyon, enfeksiyon, konjenital anomali, konvülsiyon, hipokalsemi, asfiksi, respiratuvar distres sendromu (RDS), geçici takipne, mekanik ventilatör ihtiyacı, apne, yatış süresi, prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) varlığı, annenin yaşı, yardımcı üreme

tekniki (YÜT) kullanımı, multiparite, çoğul gebelik, eklampsi, preeklampsi, plasenta previa, akut fetal distres, erken membran rüptürü (EMR), gestasyonel diyabet, sigara kullanımı, antenatal steroid (ANS) uygulanma durumları incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 23 ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. Sürekli değişkenler t testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama \pm SS olarak verildi. P değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Tanımlamalar

Hastaların gestasyon haftası son adet tarihine göre belirlendi. Yatışı gereken ve son adet tarihi bilinmeyen hastaların gestasyon haftası, yeni Ballard skorlaması yapılarak saptandı.

Hipoglisemi açısından bebekler Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerileri doğrultusunda takip ve tedavi edildi. Doğumdan sonra kan şekeri izleme alınarak ilk 24 saat takip edildi. Hipoglisemisi olan bebeklerin takibine 24. saatten sonra da devam edildi (5).

Hiperbilirubinemi açısından takip ve tedavi kararı bebeğin haftasına göre oluşturulmuş bilirubin nomogramlarına göre verildi. Haftasına göre ≥ 35 GH olan bebekler için başka (6), < 35 GH bebekler için ise farklı bilirubin nomogramları (7) kullanıldı.

Sepsis tanısı ve sınıflaması için Gitto ve ark. (8) yapmış olduğu tanımlama kullanıldı.

Hipokalsemi tanısı serum kalsiyum değerinin 7 mg/dl altında olması olarak değerlendirildi (9).

EMR olan anneden doğan bebeklerin takip ve tedavileri Amerikan Pediatri Akademisinin önerileri doğrultusunda yapıldı ve buna göre 18 saatlik EMR'si olan prematüre bebekler yatırılarak izlendi (10).

Bulgular

İncelenen bir yıllık sürede gerçekleşen toplam doğum sayısı 1040 olup bunların 323'ü (%31) prematüre, 210'u (%20,1) geç preterm doğum olarak saptandı. Prematüre olarak doğan 323 bebeğin %65'i (210) geç pretermlerden oluşmaktaydı. Bu bir yıllık sürede yenidoğan yoğun bakım ünitesinde

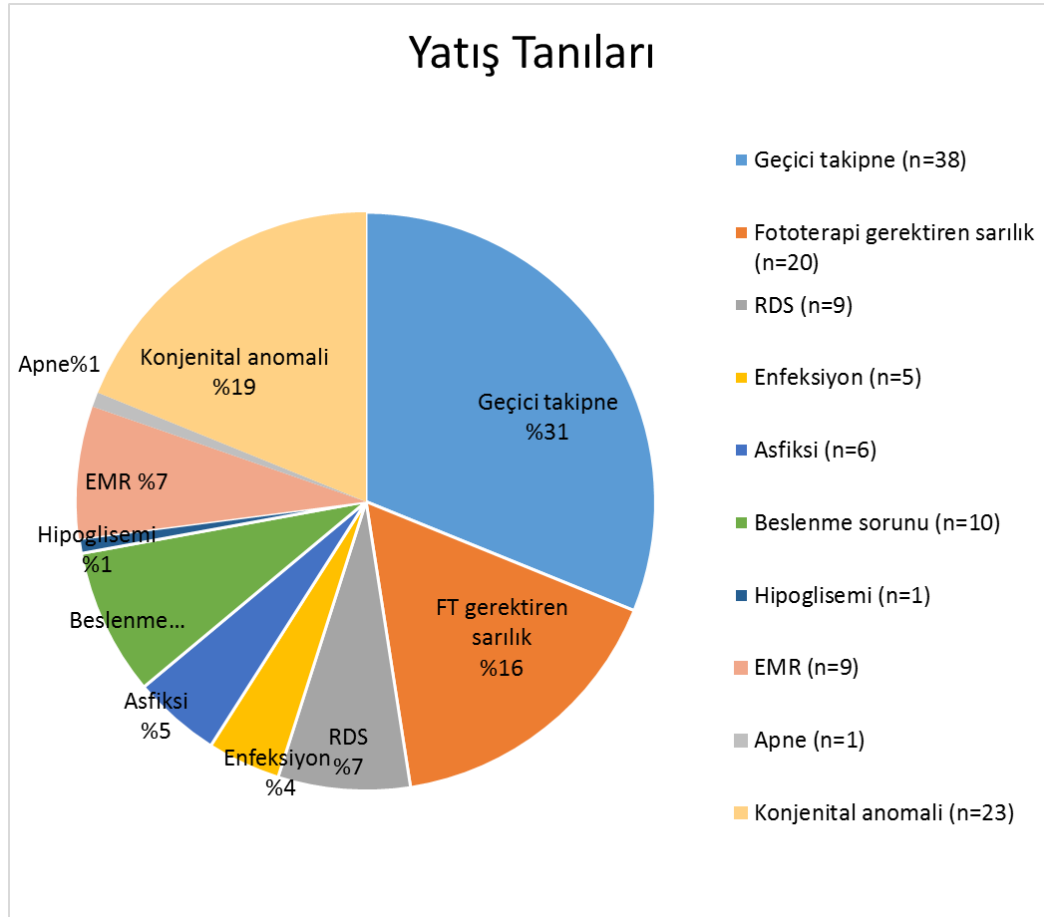
291 bebek yatarak tedavi gördü, bunların 172'si (%59) prematüre bebeklerdi. Yatarak tedavi gören bu prematüre bebeklerin 67'si geç preterm olup toplam yatan bebekler içerisindeki oranı %23, prematüre bebekler içerisindeki oranı ise %38 olarak saptandı. Bir yıllık sürede doğan geç preterm bebeklerin neonatal ve maternal özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Geç pretermilerin 69'unda (%33) YYBÜ'ne yatış gereksinimi oldu, 53'ü (%25) yatış için başka merkeze sevk edildi, böylece toplam 122 bebeğin (%58) YYBÜ'ne yatışı gerekti. Hastaneye yatışı gereken ve gerekmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması tablo 2'de gösterilmiştir. Sezeryan ile doğan bebeklerin yatış oranının (%62,5), normal vajinal yol ile doğan bebeklerin yatış oranına (%46,6) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptandı ($p=0,036$). GH daha düşük ($35,36\pm 0,82$ hafta) olanların yatış oranının, daha büyük ($35,95\pm 0,58$ hafta) olanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). Yatan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları daha düşük olarak saptandı ($p<0,001$). Anne yaşının, annedeki preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diyabet, çoğul gebelik, multiparite, sigara kullanımı, plasenta previa ve YÜT kullanımı durumlarının, yatış üzerine etkisine, ayrı ayrı olarak bakıldığında hiç birinin yatış için risk artışı oluşturmadığı görüldü.

Bebeklerin yatış tanısı 38'inde (%31,1) geçici takipne, 23'ünde (%18,8) konjenital anomali, 20'sinde (%16,3) tedavi gerektiren sarılık, 10'unda (%8,2) beslenme sorunu, 9'unda (%7,3) RDS, 9'unda (%7,3) EMR, 6'sında (%4,9) asfiksi, 5'inde (%4) enfeksiyon, birinde (%0,8) hipoglisemi ve birinde (%0,8) apne olarak saptandı (Şekil 1). Ayrıca yatan bebeklerde gelişen sorunlar ve görülme oranları tablo 3 ve şekil 2'de gösterilmiştir. En sık saptanan sorunlar; geçici takipne, sarılık, beslenme sorunu, enfeksiyon şüphesi, konjenital anomali, asfiksi, RDS, hipokalsemi, hipoglisemi, SGA, dehidratasyon olup, enfeksiyon şüpheli 73 (%34,8) bebeğin 61'i (%29) muhtemel, 7'si (%3,3) olası, 5'i (%2,4) ise yüksek olası klinik sepsis olarak değerlendirildi. Hiç bir bebekte ROP ve NEK gelişmedi.

Tablo 1. Neonatal ve Maternal Özellikler

Neonatal özellikler	
Gestasyonel yaş (hafta) (ortalama \pm SS)	35,6 \pm 0,789
Doğum ağırlığı (gr) (ortalama \pm SS)	2545 \pm 549,37
Sezeryan, n (%)	152 (72,4)
Erkek Cinsiyet, n (%)	106 (50,5)
APGAR 1.dakika (ortalama \pm SS)	7,5 \pm 1,97
APGAR 5.dakika (ortalama \pm SS)	8,7 \pm 1,48
Yatış süresi (gün) (ortalama \pm SS)	16,1 \pm 16,9
Maternal özellikler	
Anne yaşı, (yıl) (ortalama \pm SS)	30,3 \pm 5,83
Yardımcı üreme tekniği, n (%)	19 (9)
Multiparite, n (%)	132 (62,9)
Çoğul gebelik, n (%)	56 (26,7)
Eklampsi, n (%)	3 (1,4)
Preeklampsi, n (%)	34 (16,2)
Plasenta previa, n (%)	20 (9,5)
Akut fetal distress, n (%)	30 (14,3)
Erken membran rüptürü, n (%)	15 (7,1)
Gestasyonel diyabet, n (%)	30 (14,3)
Sigara kullanımı, n (%)	11 (5,2)
Antenatal steroid, n (%)	17 (8,1)



Şekil 1. Yatış Tanıları

Solunumsal sorun ile yatan bebeklerin %20,8'inde mekanik ventilasyon gereksinimi oldu. Solunum sorunu olan bebeklerin %79,2'sinin nazal CPAP ihtiyacı oldu. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 29 bebeğin 11'inde konjenital anomali, 9'unda RDS, 6'sında asfiksi, ikisinde enfeksiyon, birinde apne vardı. Tekil gebelikten olan geç preterm bebeklerde mekanik ventilasyon ihtiyacı (%16,9) çoğul gebeliklerden olan bebeklere göre (%5,4) daha yüksek oranda saptandı ($p=0,032$). Ayrıca konjenital anomalisi olan bebeklerin %52'si mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterirken konjenital anomalisi olmayanlarda bu oran (%9) anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$).

Çalışmaya alınan geç preterm bebeklerin mortalite oranı %2,7 olarak gerçekleşti. Anne yaşı, GH, doğum ağırlığı, doğum şekli, çoğul gebelik, EMR, preeklampsi, plasenta previa, multiparite, gestasyonel diyabet, YÜT kullanımı ve sigara kullanımının ayrı ayrı mortalite üzerine etkisine bakıldığında hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. Konjenital anomalisi olanların mortalite oranları (%30,43), olmayanlardaki mortalite oranına (%0,53) göre daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Ayrıca eksitus olan bebeklerin %12,5'i kız iken %87,5'i erkek olup aradaki fark anlamlı olarak belirlendi ($p=0,033$).

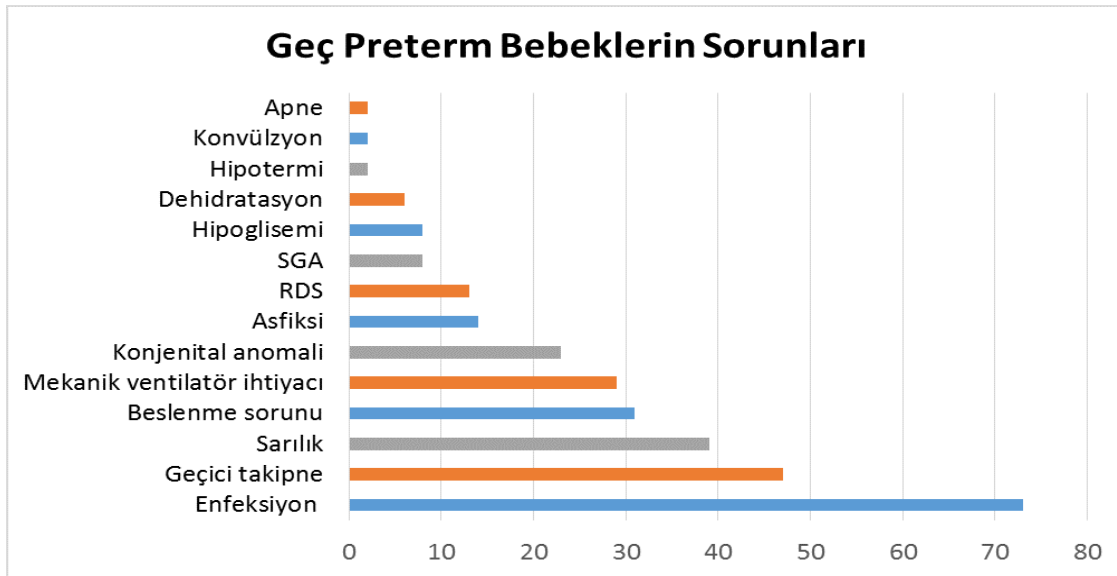
Tablo 2. Hastaneye Yatışı Gereken ve Gerekmeyen Hastaların Karşılaştırması

Neonatal ve maternal özellikler	Yatan Hastalar (n=122)	Yatış Gerekmeyenler (n=88)	P
Neonatal özellikler			
Gestasyonel yaş (hafta) (Ortalama ± SS)	35,36 ± 0,82	35,95 ± 0,58	<0,001
Doğum ağırlığı (gr) (Ortalama ± SS)	2507 ± 615	2597 ± 439	0,241
Sezeryan Doğum, n (%)	95 (77,8)	57 (64,7)	0,036
Erkek Cinsiyet, n (%)	66 (54)	40 (45)	0,216
APGAR 1.dakika (Ortalama ± SS)	6,92 ± 2,22	8,32 ± 1,15	<0,001
APGAR 5.dakika (Ortalama ± SS)	8,30 ± 1,72	9,32 ± 0,73	<0,001
Maternal Özellikler			
Anne yaşı (yıl) (Ortalama ± SS)	30,82 ± 6,38	29,68 ± 4,92	0,161
Yardımcı üreme tekniği, n (%)	12 (9,8)	7 (7,9)	0,639
Multiparite, n (%)	74 (60,6)	58 (65,9)	0,437
Çoğul gebelik, n (%)	28 (23)	28 (31,8)	0,152
Eklampsi, n (%)	3 (2,5)	0	NA
Preeklampsi, n (%)	17 (13,9)	17 (19,3)	0,296
Plasenta previa, n (%)	10 (8,1)	10 (11,3)	0,440
Akut fetal distress, n (%)	22 (18)	8 (9)	0,068
Erken membran rüptürü, n (%)	15 (12,3)	0	0,001
Gestasyonel diyabet, n (%)	18 (14,7)	12 (13,6)	0,819
Sigara kullanımı, n (%)	6 (4,9)	5 (5,6)	0,806

Eksitus olan bebekler 7'sinde konjenital anomali (pulmoner atrezi, hipoplastik sol kalp, diafragma hernisi, renal agenezi, üçünde çoklu anomali), birinde asfiksi vardı.

Tablo 3. Yatan Bebeklerde Gelişen Sorunlar

Neonatal özellikler	N (%)
Enfeksiyon	73 (34,8)
Yenidoğanın geçici takipnesi	47 (22,4)
Sarılık	39 (18,6)
Beslenme sorunu	31 (14,8)
Mekanik ventilatör ihtiyacı	29 (13,8)
Konjenital anomaly	23 (11)
Asfiksi	14 (6,7)
Respiratuvar distres sendromu	13 (6,2)
Hipokalsemi	9 (4,3)
Hipoglisemi	8 (3,8)
Gestasyonel yaşa göre küçük	8 (3,8)
Dehidratasyon	6 (2,9)
Bronko pulmoner displazi evre 3	5 (2,4)
Hipotermi	2 (1)
Konvülzyon	2 (1)
Apne	2 (1)

**Şekil 2.** Yatan Bebeklerde Gelişen Sorunlar

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, SGA: Gestasyonel yaşa göre küçük, EMR: Erken membran rüptürü, FT: Fototerapi

Tartışma

Yıllar içerisinde preterm doğum sıklığı artış göstermiş olup, prematüre bebeklerin de %70-75'ni geç preterm bebekler oluşturmaktadır (11). Genel olarak geç preterm doğum sıklığı %7,4 olarak bildirilmekte olup (11) ülkemizde ise yılda 100000 bebeğin geç preterm olarak doğduğu öngörülmektedir (9). İncelenen süre içerisinde, üçüncü basamak referans merkezi olarak faaliyet gösteren hastanemizde gerçekleşen tüm doğumların yaklaşık üçte birini (%31) prematüre doğumlar oluşturmaktaydı. Geç preterm doğumlar, tüm doğumların %20,1'ini ve prematüre doğumların ise %65'ini oluşturmaktaydı. Hastanemize refere edilen hastaların daha çok, küçük prematüre bebekleri içermesinden dolayı, literatüre göre prematüre doğum oranlarımız yüksek ve geç preterm oranlarımız ise bir miktar daha düşük olarak saptandı.

Son zamanlardaki geç preterm doğumların sıklığındaki artışın sebebi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, YÜT'nin gelişmesine bağlı olarak çoğul gebeliklerin sayısındaki artış ve gebe takiplerindeki iyileşmeler sonucu; intrauterin büyüme geriliği olan, fetal anomalisi olan ve intrapartum asfiksidedeki riskli fetusların geç preterm haftasına kadar doğumlarının ertelenebilmesine bağlı olabileceği bildirilmektedir (3).

Geç preterm doğuma sebep olan maternal durumlar arasında; ablasyo plasenta, plasenta previa, kanama, enfeksiyon, hipertansiyon, preeklampsi, EMR, koriyoamniyonit, intrauterin büyüme geriliği, multiparite ve gestasyonel diabet bildirilmektedir (12). Ancak yapılan bir çalışmada “endikasyonlu” geç preterm doğumların %57'sinde kanıta dayalı bir endikasyon saptanamamıştır (13). Bu çalışmada ise erken doğum nedeni olabilecek maternal durumlar gebelerin %75,2'sinde mevcuttu. Bunlar arasında %26,7 ile en sık çoğul gebelikler saptandı. Diğer nedenler ise preeklampsi (%16,2), akut fetal distres (%14,3), plasenta previa (%9,5), EMR (%7,1) ve eklampsi (%1,4) idi.

Geç preterm yenidoğanlar, tanımlanmış herhangi bir maternal veya fetal risk faktörü olmadığı durumda bile yüksek morbiditeye sahiptirler (14). Geç preterm bebeklerin morbidite riskini arttıran faktörler; düşük GH, SGA, ANS verilmemesi, acil sezeryan doğum, komplike vajinal doğum, antepartum kanama, maternal hipertansiyon, maternal diyabet, 5. dakika apgar skorunun <7 olması,

erkek cinsiyet, gebelikte sigara kullanımı, anne eğitim seviyesindeki düşüklük, ilk gebelik olması, annede pumoner, renal, kardiyak hastalık olması olarak tanımlanmıştır (2). Bu çalışmadaki geç preterm hastaların, literatürde belirtildiği gibi YYBÜ'ne yatış gereksinimleri yüksekti (%58). Bu çalışmada da gestasyon yaşı daha düşük olanlar ve sezeryan ile doğanlarda hastaneye yatış oranı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,036$).

Aynı zamanda geç pretermelerde term bebeklere göre erken neonatal dönem (0-7 gün), geç neonatal dönem (7-28 gün) ve 29-364 günlerde ölüm oranları sırası ile 6,3 ve 2 kat daha yüksek saptanmıştır (15). Aynı zamanda geç preterm bebeklerin 25-34 yaşlar arasındaki mortalitelerinin, term bebeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda geç preterm bebeklerin neonatal mortaliteleri %3,8 (8/210) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada YYBÜ'de gerçekleşen tüm prematüre mortalitelerinin %27,5'ini (8/29) geç preterm bebekler oluşturmaktaydı. Çalışmamızda mortaliteyi istatistiksel anlamlı olarak etkileyen maternal risk faktörü saptanmazken, konjenital anomalisi olanlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$).

Geç preterm bebeklerin başlıca morbidite nedenleri solunum problemleri, beslenme intoleransı, sepsis şüphesi, hiperbilirubinemi, hipotermi, düşük apgar skoru ve metabolik problemlerdir (17). Teune ve ark. (18) yaklaşık 30 milyon bebeği içeren 22 çalışmayı inceledikleri sistemik derlemelerinde, solunumsal, enfeksiyöz, metabolik ve merkezi sinir sistemi morbiditelerinin tümünün geç preterm bebeklerde term bebeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Helvacı ve ark. (19) yaptıkları çalışmalarında geç preterm bebeklerin en sık YYBÜ'ye yatış gereksinimlerinin solunum problemleri (%76) nedeniyle olduğunu ortaya koymuşlardır. Diğer morbidite nedenlerini de, beslenme problemleri (%5), enfeksiyon (%5), hipoglisemi, konjenital anomali, hiperbilirubinemi ve asfiksi olarak saptamışlardır. Ayrıca hastaların %44'ünde fototerapi gereksinimi ve % 3'ünde apne olduğunu bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızda yatış gerektiren sebepler arasında beslenme sorunu %8,2, fototerapi ihtiyacı %16,3, konjenital anomali %18,8 ile önde gelen sebepler arasındaydı.

Binarbaşı ve ark. (9) geç preterm bebeklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde 1. ve 5. dakika apgarlarının düşük olduğunu, yoğun bakım yatış sürelerinin daha uzun olduğunu, hipotermi sıklığının, beslenme problemlerinin ve fototerapi gereksinimlerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Hastalarımızın ortalama apgar skorları 1. dakika 7,51 ($\pm 1,97$), 5. dakika 8,74 ($\pm 1,48$) olarak bulunmuş olup yatış gereksinimi olan bebeklerin 1. ve 5. dakika apgar skorları yatış gerekmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Hastanemizde doğan geç preterm bebeklerin %58'inin YYBÜ'ne yatış gereksinimi oldu. Bizim hastalarımızda solunum sorunları toplamda %39,2 oran ile en sık yatış gerektiren sebepleri oluşturdu; %31,1 geçici takipne, %7,3 RDS, %0,8 apne. Literatürde geç preterm bebeklerdeki solunum problemleri sıklığı ile ilgili %14 ile %45 gibi çok farklı oranlar bildirilmiştir

Özdoğan ve arkadaşları (20) geç preterm bebeklerin mekanik ventilasyon gereksinimini %15, Binarbaşı ve ark. (9) ise % 9,5 olarak bildirmişler. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde geç preterm bebeklerin %13,8'inde (29/210) mekanik ventilasyon gereksinimi gelişmişti. Çalışmamızda en sık mekanik ventilasyon gereksinimi gerektiren morbidite ise konjenital anomali ($n=11$, %37,9) ve RDS ($n=9$, %31) olarak saptandı.

Hastalarımızın %3,8'inde hipoglisemi saptanmıştır. Literatürde ise bu oranlar %5 ile 15 arasında bildirilmiştir (18,19,21). Hastanemizde doğum sonrası uygun olan bebekler hemen anne göğsüne konularak cilt teması sağlanmaktadır. Tüm hastaların anne sütü ile beslenmesi desteklenmekte ve beslenmeleri yakın takip edilmektedir. Böylece yakın takip ve beslenme ile hipoglisemi ataklarının azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Hipotermi %1 olarak saptanmış olup literatürde %10'a kadar bildirilmektedir (3). Hastanemizde bu bebeklerin, doğum sonrası hemen anne göğsüyle temasının sağlanması ve ısı kaybının önlenmesi açısından yakın takibi yapılmaktadır. Hastalarımızın %4,3'ünde hipokalsemi gelişmişti. Binarbaşı ve ark.larının (9) yaptıkları çalışmada geç preterm bebeklerde hipokalsemi sıklığı %3,2 olarak term bebeklerden daha sık olarak bildirilmiştir. Geç preterm bebekler arasında SGA oranı Kalyoncu ve ark.nın (22) yaptıkları çalışmada %11,5 olarak bildirilmişken bu çalışmada %3,8 (8/210) olduğu görülmüştür.

Geç preterm bebekler arasında klinik sepsis durumu %34 (73/210) olarak saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde %37 olarak bildirilmektedir (2). Bizim çalışmamızda klinik enfeksiyon durumu geç preterm bebekler arasında %34,8 (73/210) olup bunların 61'i muhtemel, 7'si olası, 5'i yüksek olası klinik sepsis ile uyumlu olarak değerlendirildi. Yatış gerektiren sebepler arasında ise 9 bebekte (%7,3) EMR, 5 bebekte (%4) enfeksiyon durumu vardı.

Helvacı ve ark. (19) yaptıkları çalışmada, geç preterm bebeklerde yatış gerektiren durumlar içerisinde konjenital anomaliyi % 2,7 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, yatış gerektiren durumlar içerisindeki konjenital anomalilerin oranı %18,8 ile daha sık olarak saptandı. Bu durum, bölge referans hastanesi olan merkezimize, konjenital anomalili bebeklerin doğum için yönlendirilmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

İlk bir yılda görülen term ve geç preterm ölüm sebeplerinin %66'sını konjenital malformasyonlar, ani bebek ölümü, kazalar, dolaşım sistemine ilişkin sorunlar, intrauterin hipoksi ve asfiksi oluşturmaktadır (15). Çalışmamızda, YYBÜ'de mortalitesi olan 8 geç preterm bebeğin 7'sinde ağır konjenital anomali ve birinde ağır asfiksi olup, konjenital malformasyonlar önde gelen ölüm sebepleriydi. Tüm bebek ölümleri içerisinde geç preterm bebek mortalitesi oranı %6,8-8 olarak bildirilmektedir (1). Geç preterm bebeklerde neonatal mortalite oranları 4,1-4,8/1000 olarak bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamızda ise neonatal dönemdeki geç preterm mortalite oranı 7,6/1000 (n=8/1040) olarak saptanmıştır.

Çoğul gebeliklerde gestasyonel diyabet, kanama, preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği gibi preterm doğum riskini arttıran durumlar daha sık görülmekte olup, ortalama doğum haftası ikizlerde 32,2 GH, üçüzlerde 35,3 GH olarak bildirilmektedir (23). Bizim çalışmamızda çoğul gebeliklerdeki kanama, preeklampsi, eklampsi ve SGA oranları diğer gebelerle farklılık göstermezken, gestasyonel diyabet oranı (%28,6) diğer gebelere göre (%9,1) daha yüksek saptandı (p<0,001). Çalışmamızda çoğul gebelik nedeniyle gerçekleşmiş geç preterm doğumlarda, entübasyon ihtiyacı diğer geç preterm bebeklere göre daha az bulundu (%5,4'e %16,9, p=0,032). Literatürde de benzer şekilde, geç preterm doğum ile sonlanan çoğul gebeliklerde maternal ve perinatal sonuçlar genel olarak olumlu bildirilmesine rağmen potansiyel olumsuz risklerin devam ettiği belirtilmektedir (23).

Elektif geç preterm doğumlarda komplikasyonsuz çoğul gebeliklerin rolünün olup olmadığı belirsiz olup bu konuda daha fazla araştırma önerilmektedir (23). Çoğul gebeliklerde doğumun gerçekleşme haftası tekil gebeliklere göre daha erken haftalarda olmaktadır. Tekil gebelikler için kullanılan term ve geç preterm bebek tanımlamaları çoğul gebelikler için uygun bir tanımlama olmayabilir.

Hastanemizde geç preterm dönemdeki annelere rutin olarak antenatal steroid (ANS) uygulanmamaktadır. ANS hastalarımızın sadece %8,1'ine uygulanmıştı. Başka bir çalışmada da benzer şekilde geç preterm doğumlarda ANS uygulanma oranı %9,4-10,7 olarak bildirilmiştir (24). Geç preterm doğumlarda, ANS uygulanmasının solunum problemlerinin önlenmesi açısından faydası olabilir (25). Ayrıca ANS uygulanmaması geç perterm bebeklerde artmış morbidite için risk oluşturmaktadır (2). Bu çalışmada erkek cinsiyet ve konjenital anomali varlığında artmış mortalite oranları saptadık (sırasıyla, $p=0,0033$, $p<0,001$).

Geç preterm bebeklerdeki mortalite ve morbiditelerinin azaltılması için, bu bebeklerin doğum sonrası hastaneden taburculukları sırasında bazı kriterlerin kullanılması Engle tarafından önerilmiştir (2). Bu kriterler şunlardır:

Gestasyonel haftasının doğru belirlenmesi, anne ve babanın olası riskler hakkında bilgilendirilmesi, ev için çevresel ve sosyal risk faktörlerinin gözden geçirilmesi, aile eğitiminin tamamlanması, hastanede en az 48 saat anne yanında izlenmiş olması, taburculuktan sonraki 24-48 saat içerisinde olacak şekilde kontrolün planlanması, haftalık kontrol önerilmesi, taburculuktan önceki 24 saat boyunca giysili iken açık yatakta; aksiller vücut ısısını 36,5-37,4 C arasında koruyabilmesi, solunum sayısı 60/dk altında olması ve kalp hızı 100-160/dk olması, 24 saat başarılı bir şekilde anneyi emmeyi veya biberonla beslenmeyi gerçekleştirmesi ve bu beslenmelerden 4 tanesinin başarılı şekilde tamamlandığının sağlık çalışanı tarafından belge ile kayıt altına alınması, en az bir kez mekonyum çıkışının olması, kilo kaybının günlük %3'ten fazla ve doğum ağırlığının %7'sinden fazla olmaması, bilirubin düzeyinin normal sınırlarda olması, annenin laboratuvar sonuçlarının gözden geçirilmesi, Hepatit B aşısının yapılmış veya planlanmış olması, tarama testlerinin alınmış olması, araba koltuğunun hazır olması, işitme testi yapılması.

Sonuç

Geç preterm bebeklerin term bebekler gibi değerlendirilmemesi gerektiği ile ilgili son zamanlarda artan farkındalığa rağmen, halen bu haftalardaki endikasyonsuz sezaryan doğumlar devam etmektedir. Erken doğum için antenatal risk faktörleri varlığında, erken doğumun bebeğe getireceği ek riskler düşünülerek doğum kararı alınmalıdır. Geç preterm doğumun gerçekleşmesi zorunlu olan durumlarda da antenatal steroid uygulamasının yapılması sağlanmalıdır. Anne yanında izleme alınan geç preterm bebekler solunum sorunları, beslenme sorunları, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve hipotermi açısından yakın takip edilmelidir. Ayaktan izleme alınan geç preterm bebekler, 40 haftaya ulaşana kadar hastaneye yatış gerektirebilecek sorunlar açısından yakın takip edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Raju TNK. Epidemiology of Late Preterm (Near-Term) Births. Clin Perinatol 2006;33:751–63.
2. Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: A continuum. Clin Perinatol 2011;38:493–516.
3. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and Newborn. “Late-Preterm” Infants: A Population at Risk. Pediatrics 2007;120:1390–401.
4. Seikku L, Gissler M, Andersson S, Rahkonen P, Stefanovic V, Tikkanen M, et al. Asphyxia, Neurologic Morbidity, and Perinatal Mortality in Early-Term and Postterm Birth. Pediatrics 2016;137:e20153334.
5. Village EG. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. Pediatrics 2011;127:575–9.
6. 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.
7. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatol 2012;32:660–4.
8. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. Pediatr Res 2001;50:756–60.

9. Binarbaşı P, Akın Y, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzıkuru T. Geç preterm yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Turk Ped Arş* 2013;48:17–22.
10. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2012;129(5):1006–15.
11. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: Impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006;30:8–15.
12. Raju TNK, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207-14
13. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Nonspontaneous late preterm birth: Etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:456.e1-456.e6.
14. Raju TNK. The “Late Preterm” Birth—Ten Years Later. *Pediatrics* 2017;139:e20163331.
15. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in Mortality between Late-Preterm and Term Singleton Infants in the United States, 1995–2002. *J Pediatr* 2007;151:450–456.e1.
16. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational Age at Birth and Mortality in Young Adulthood. *Jama* 2011;306:1233.
17. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early Discharge Among Late Preterm and Term Newborns and Risk of Neonatal Morbidity. *Semin Perinatol* 2006;30:61–8.
18. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, Van Kaam AH, Van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:374.e1-9.
19. Helvacı H, Bozgül A, Helvacı Onursal Y, Güneş Tatlı B, Orbatu D, Güneş S. Geç preterm bebeklerde Yenidoğan Yogun Bakım Ünitesi'ne yatış gerektiren erken neonatal sorunlar. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2014;4:44–50.
20. Özdoğan T, Aldemir EY, Kavuncuoğlu S. Orta Derece ve Geç Prematüre Bebekler ve Sorunları *İKSST Derg* 2014;6:57–64.
21. Natarajan G, Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol* 2016;33:305–17.
22. Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, Kucukoduk S. Neonatal morbidity and mortality of late-

- preterm babies. *J Matern Neonatal Med* 2010;23:607–12.
23. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple Gestations and Late Preterm (Near-Term) Deliveries. *Semin Perinatol* 2006;30:103–12.
 24. Bricelj K, Tul N, Lucovnik M, Kronhauser-Cerar L, Steblovnik L, Verdenik I, et al. Neonatal respiratory morbidity in late-preterm births in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;7058:1–3.
 25. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 2017;111:107–25.

Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalarımızın Klinik, Epidemiyolojik ve Hemodinamik Verilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Epidemiological and Hemodynamic Data of Our Patients with Pulmonary Hypertension

Dolunay Gürses, Özlem Gül

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Denizli

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tanılı hastalarımızın epidemiyolojik özelliklerinin, yaşam kalitelerinin, tedavi yöntemlerinin ve etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2008-Aralık 2016 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji bölümünde PAH nedeniyle izlenen 15 hasta (11 kız, 4 erkek) retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların %73'ü kız, %27'si erkekti. İlk başvuru sırasındaki ortalama yaşları 10,7±5 (3-20) yıldır. Hastaların sadece birinde (%7) primer PAH, iki olguda (%13) kronik akciğer hastalığına sekonder PAH mevcuttu. On iki hastada (%80) doğumsal kalp hastalığına sekonder PAH saptandı. Bu hastalardan 10 tanesi Eisenmenger sendromuyken, iki hastada kapatılmış sol-sağ şanlı kalp hastalığı mevcuttu. Eisenmenger sendromu olan 10 hastanın altısında (%60) VSD, ikisinde (%20) atriyoventriküler septal defekt mevcuttu. En sık görülen semptom çabuk yorulma (%83) idi. Hastaların tamamına telekardiyografi, elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi yapılmış olup, %87'sine altı dakika yürüme testi ve anjiyografi yapılmıştı. Anjiyografi yapılan hastaların hepsine vazoreaktivite testi yapılmıştı ve hepsinde negatif saptanmıştı. Hastaların son kontrollerindeki tedavileri değerlendirildiğinde; %53,3'ünün monoterapi, %46,7'sinin kombine tedavi aldığı görüldü. En sık başlanan monoterapi bosentan'dı (%46,7). Dört hastamız izlemde kaybedilmişti.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Pulmoner arteriyel hipertansiyon birçok etiyolojik nedene bağlı oluşabilen kronik ilerleyici bir hastalıktır. Tedavi edilmezse; pulmoner vasküler rezistansta progresif artış sonucunda sağ ventrikül yetmezliği ve erken ölüme neden olur. PAH şüphesi olan hastaların deneyimli merkezlere yönlendirilmeleri, uygun tanı, takip ve tedavi seçeneklerinin kullanılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Eisenmenger sendromu, pulmoner hipertansiyon, tedavi.

Türkçe Kısa Başlık: Pulmoner hipertansiyonlu hastaların değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Epidemiological and Hemodynamic Data of Our Patients with Pulmonary Hypertension

Dolunay Gürses, Özlem Gül

Department of Pediatric Cardiology, Pamukkale University, Denizli, Turkey

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study was conducted to determine the epidemiological characteristics, quality of life, treatment modalities and efficacy of our treatment in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

METHODS: Fifteen patients (11 girls, 4 boys) who were followed up for PAH in the Department of Pediatric Cardiology between January 2008 and December 2016 were evaluated retrospectively.

RESULTS: The mean age of patients at first admission was 10.7 ± 5 (3-20) years. Only one of the patients (7%) had primary PAH, and two patients (13%) had PAH associated with chronic lung disease. Twelve patients (80%) had PAH secondary to congenital heart disease. Of these patients, 10 had Eisenmenger syndrome and two were operated for congenital heart disease with a left to right shunt. Six patients (60%) had VSD, and two (20%) had atrioventricular septal defect in 10 patients with Eisenmenger syndrome. The most common symptom was easy fatigue (83%). All of the patients had telecardiography, electrocardiogram and echocardiography, and 87% of patients underwent six minute walking test and angiography. All patients undergoing angiography were tested for vasoreactivity and all were negative. When the treatments at the last controls of the patients are evaluated; 53.3% of the patients received monotherapy, 46.7% received combination therapy. The most frequently started monotherapy was bosentan (46.7%). Four patients were died during follow-up.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Pulmonary arterial hypertension is a chronic progressive disease that can be caused by many etiologic factors. If not treated; progressive increase in pulmonary vascular resistance leads to right ventricular failure and premature death. Accumulating PAH patients in experienced centers will ensure appropriate diagnosis, follow-up and treatment options.

Keywords: Eisenmenger syndrome, pulmonary hypertension, treatment

İngilizce Kısa Başlık: Evaluation of patients with pulmonary hypertension

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); term bebeklerde deniz seviyesinde postnatal üçüncü aydan sonra her iki akciğerin tüm segmentlerine eşit kan akımı dağılımı varken ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır (1). Çocukluk döneminde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Çocuklarda PAH için en son tanısal sınıflandırma 2013'de Nice'de (Fransa) düzenlenen 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda bildirilmiştir (2). PAH sınıflaması tekrar düzenlenmiş ve pediatrik yaş grubundan başlayan erişkin yaşa ulaşan doğumsal kalp hastalıklarına yaklaşımı kolaylaştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca doğuştan kalp hastalıkları (DKH) ile birlikte olan PAH sınıflandırmasında da değişiklik yapılmıştır. Sağdan sola şantla seyreden Eisenmenger sendromu, opere edilmiş veya edilmemiş soldan sağa şantlar, küçük deliklerle birlikte olan rastlantısal PAH ve opere edilmiş fakat pulmoner hipertansiyonu devam eden veya artan hastalar olarak dört tip olarak tanımlanmıştır.

Çocukluk çağında PAH nedenleri yetişkinlerden farklılık gösterir. İdiyopatik PAH çocuklarda %40'a varan oranlarda görülürken, DKH'ya bağlı pulmoner hipertansiyon oranı %50'leri bulmaktadır. Ventriküler septal defekt (VSD), atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent duktus arteriyozus (PDA), atriyal septal defekt (ASD), büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriyozus, total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, çift çıkışlı sağ ventrikül gibi doğumsal kalp hastalıkları PAH'a neden olabilir (3). Artmış pulmoner kan akımı ve basıncı pulmoner damar yatağındaki değişikliklerden sorumlu tutulmakla birlikte mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (4).

Bu çalışma ile PAH tanılı hastalarımızın demografik, etiyolojik, klinik, laboratuvar verileri, tedavi yöntemleri ve tedavi etkinliği ile ilgili bulgular ve deneyimlerimiz aktarılmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2008-Aralık 2016 yılları arasında PAH nedeniyle izlenen 15 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, yakınmaları, "New York Heart Association" (NYHA) fonksiyonel sınıfı, fizik bakı bulguları, tanı yaşı, kalp hastalığı öyküsü, pulmoner

hipertansiyon nedeni, altı dakika yürüme testi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu verileri dosyalarından elde edildi. Ortalama pulmoner arter basıncı pulse dalga Doppler ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner hız akselerasyon zamanı (pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıcından tepe noktasına kadar geçen süre) kullanılarak $79-(0.45 \times \text{pulmoner hız akselerasyon zamanı})$ formülü ile hesaplandı (5). Olgulara uygulanan tedaviler ve izlemlerine ait bilgiler değerlendirildi. Çalışma için hastane yerel etik kurulundan onay alındı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package Social Sciences for Windows (SPSS Inc., Chicago) 18.0 programında yapıldı, tanımlayıcı istatistiklerin yanında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. $P<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 15 PAH'lı hastanın 11'i kız (%73), 4'ü erkek (%27) idi ($p>0,05$). Hastaların hastanemize ilk başvuru sırasındaki ortalama yaşları $10,7\pm 5$ (3-20) yılıdır. İlk tanı alma yaşları ise ortalama 6 ± 4 (1-14) yıl olarak saptandı. İki olgumuzda Down sendromu vardı.

Hastalarda en sık görülen yakınma çabuk yorulma (%83) idi. Hastaların %73'ünde dispne %13'ünde çarpıntı ve %7'sinde hemoptizi mevcuttu. Fonksiyonel sınıf kapasite değerlendirilmesi yapıldığında; %75'i NYHA fonksiyonel sınıf III kapasiteye, %25'i NYHA fonksiyonel sınıf II kapasiteye sahipti. Hastaların %73'ünde çomak parmak mevcuttu.

Hastaların sadece birinde (%7) primer PAH vardı. İki olguda (%13) kronik akciğer hastalığına sekonder PAH gelişmişti. On iki hastada ise (%80) doğumsal kalp hastalığına sekonder PAH vardı. Doğumsal kalp hastalığı saptanan 12 olgunun 2'si (%16) erkek, 10'u (%84) kızdı. Bu hastalardan 10 tanesi (%84) Eisenmenger sendromu iken, iki hastada kapatılmış sol-sağ şantlı kalp hastalığı mevcuttu. Bu hastaların birinde PDA cihazla kapatılmış, diğerinde ise VSD cerrahi olarak kapatılmıştı. Eisenmenger sendromu olan 10 hastanın 6'sında (%60) VSD, 2'sinde (%20) AVSD, 2'sinde (%20) çift çıkışlı sağ ventrikül+büyük arter transpozisyonu mevcuttu. Hastalara ilişkin tanısal veriler Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalarımızın Tanısal Verileri

VAKA	Tanı Yaşı	Başvuru yaşı	Cinsiyet	PAH etiyojisi
Vaka 1	3 yaş	20 yaş	E	DORV+D-TGA
Vaka 2	1 yaş	8 yaş	K	DORV+D-TGA
Vaka 3	11 yaş	9 yaş	K	VSD
Vaka 4	6 yaş	15 yaş	K	AVSD
Vaka 5	6 yaş	17 yaş	K	VSD (Opere)
Vaka 6	14 yaş	16 yaş	K	PDA (Cihazla kapatılmış)
Vaka 7	14 yaş	14 yaş	K	VSD
Vaka 8	1 yaş	8 yaş	K	VSD
Vaka 9	4 yaş	12 yaş	K	VSD
Vaka 10	2 yaş	5 yaş	K	VSD
Vaka 11	4 yaş	5 yaş	K	AVSD
Vaka 12	6 yaş	6 yaş	K	Primer PAH
Vaka 13	6 yaş	13 yaş	E	VSD
Vaka 14	3 yaş	3 yaş	E	Kronik akciğer hastalığı (Bronkopulmoner displazi)
Vaka 15	10 yaş	10 yaş	E	Kronik akciğer hastalığı (Kistik fibrozis)

Hastaların tamamına telekardiyografi, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi yapılmıştı. Elektrokardiyografik değerlendirmede hastaların tamamında sağ aks sapması, sağ ventrikül hipertrofisi, P pulmonale ve sağ dal bloğu mevcuttu. İki hastada geçirilmiş supraventriküler taşikardi atağı öyküsü vardı. Transtorasik ekokardiyografik olarak değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) $47,6 \pm 7,4$ mmHg idi. Hastaların on üçüne (%87) altı dakika yürüme testi ve anjiyografi yapılmıştı. İki hastada ise genel durum bozukluğu nedeniyle yapılamamıştı. Anjiyografi yapılan hastaların hepsine vazoreaktivite testi yapılmış ve hepsinde negatif saptanmıştı. Hastaların başvuru sırasındaki altı dakika yürüme mesafesi ortalama $419,6 \pm 74$ (295-570) metre idi. Kalp kateterizasyonu ile saptanan pulmoner arter sistolik basıncı $93,7 \pm 19,7$ (50-115) mmHg, ortalama PAB $60,4 \pm 19,9$ (28-95) mmHg idi.

Hastaların izlem süresi ortalama $52 \pm 30,4$ (10-100) ay olarak saptandı. Dört hastamız izlemde kaybedildi. Bu olguların birisi primer PAH tanısı ile izleminin dokuzuncu ayında, birisi kronik akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon nedeniyle izleminin birinci yılında, diğer ikisi ise doğumsal kalp hastalığına bağlı Eisenmenger sendromu nedeniyle izlemlerinin dördüncü ve beşinci yıllarında kaybedildi. Sağ kalan hastalarımızın son kontrollerinde altı dakika yürüme mesafesi $464,4 \pm 70,7$ (380-590) metre idi. Son kontroldeki altı dakika yürüme mesafesi, başvuru sırasına göre artmış olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Hastaların son kontrollerindeki tedavileri değerlendirildiğinde; %53,3'ünün monoterapi, %46,7'sinin kombine tedavi aldığı görüldü. En sık başlanan monoterapi bosentan'dı (%46,7). Kombine tedavi alan hastalar ise bosentan+tadalafil (%6,7), bosentan+ilioprost (%6,7), bosentan+ilioprost+sildenafil (%13,3), masitentan+ilioprost+tadalafil (%6,7) bosentan+ilioprost+tadalafil (%13,3) tedavileri almaktaydı. İzlemde 18 yaşını dolduran dört hastamızdaki sildenafil tedavisi tadalafil ile, bir hastamızdaki bosentan tedavisi de masitentan ile değiştirilmişti.

Tartışma

Pulmoner hipertansiyon; kardiyak ve nonkardiyak sebeplere bağlı olarak pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basıncının progresif artışı ile giden nadir bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde pulmoner vasküler yatakta yeniden yapılanma, sağ kalp yetmezliği ve ölüme sonuçlanır (3,6,7). Pulmoner arter basıncının temel belirleyicileri pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter kan akımıdır. Doğumdan hemen sonra PVR 8-10 WU/m² düzeyinde iken, haftalar içinde düşerek postnatal 6-8. haftada normal erişkin düzey olan 1-3 WU/m²'ye ulaşır. Pulmoner vasküler rezistansın 3 WU/m²'den yüksek olması durumu belirgin PAH olarak kabul edilmektedir (8).

Pulmoner hipertansiyonun; dünya üzerinde 25 milyondan fazla bireyi etkilediği ve çocukluk çağında prevalansının yaklaşık bir milyonda 10-20 olduğu tahmin edilmektedir (9). Çocukluk çağında hastalık her iki cinsi eşit olarak etkilerken; puberteden sonra kadınlarda daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir (3,4). Çalışmamızda da PAH tanılı olgularımızın çoğunluğu kızdı.

Çocuklarda genellikle doğumsal kalp hastalığı, nadiren parankimal akciğer hastalığı, kollajen doku ve diğer hastalıklar PAH'a yol açmaktadır. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) çocukluk çağında nadirdir ve genellikle genç kadınlarda görülür (1,8). Doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH içinde en büyük grubu asiyanotik, ikinci grubu ise siyanotik DKH'a bağlı PAH oluşturmaktadır. Sol-sağ şantlar ve basınç artışı nedeniyle pulmoner yatağın uzun süre yüksek kan akışına maruz kalması pulmoner obstrüktif arteriyopatiye ve sonuçta pulmoner vasküler direnç artışına neden olabilir. Pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirence yaklaşır ya da onu geçerse şant tersine döner; bu durum Eisenmenger sendromu olarak adlandırılır (8). Hastalarımızın %80'inde doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH mevcut olup bu hastalarımızın da%84'ünde Eisenmenger sendromu vardı. Sadece bir olgumuzda primer PAH ve iki olgumuzda ise kronik akciğer hastalığına sekonder PAH mevcuttu.

Pulmoner hipertansiyon gelişen hastaların önemli bir kısmında efor kapasitesinde kısıtlanma, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, bayılma hissi, periferik ödem, çarpıntı gibi yakınmalar mevcuttur. Bu hastalarda siyanoz, çomak parmak, senkop, hemoptizi, serebrovasküler olaylar, pıhtılaşma anormallikleri ve ani ölüm görülebilir (8). Hastalarımızda da en sık görülen yakınma çabuk yorulma, efor kapasitesinde kısıtlanma ve dispneydi. Bir hastamızda ise hemoptizi yakınması mevcuttu.

Pulmoner hipertansiyon tanısında detaylı bir öykü ve fizik muayeneyi takiben öncelikle noninvaziv yöntemlerle hastalığın varlığı araştırılmalıdır. Etiyolojik sebeplere yönelik elektrokardiyografi, telekardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, laboratuvar tetkikleri ve solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi özellikle kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı için değerli olup, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi tetkikler ile de trombüsler ve proksimal pulmoner arterler görüntülenebilir (3,6). Ayrıca PAH'da pulmoner arter basıncının, pulmoner vasküler direncin ve pulmoner vazoreaktivitenin belirlenmesinde kardiyak kateterizasyon oldukça önemlidir. Vazoreaktivite testinin negatif olması kalıcı vasküler obstrüktif hastalık tanısını kesinleştirir (1,3,6). Hastalarımızın hepsinde vazoreaktivite testi negatifti.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hemodinamik birçok mekanizmanın ortak sonucu gelişir. Vazokonstriksiyon, arter duvarında yeniden biçimlenme (remodeling) ve in situ tromboz pulmoner arter lümenini daraltarak PAH'a neden olur. Pulmoner damar duvar hasarı sonucunda vazokonstriktif mediyatörlerle (endotelin-1), vazodilatör mediyatörler (prostasiklin, nitrik oksit) arasındaki denge bozulur (8). PAH'da etiyoloji farklı olsa bile, tedavi stratejilerinde üç ana yol üzerine hedeflenilmektedir. Tedavide endotelin reseptör antagonistleri, prostasiklin ve prostasiklin analogları ile fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri üç ana grubu oluşturmaktadır (10). Randomize, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü BREATHE-5 çalışmasında (11), fonksiyonel kapasitesi sınıf III olan Eisenmenger sendromlu hastalarda 16 haftalık bosentan tedavisinin iyi tolere edildiği ve periferik oksijen saturasyonunu bozmadan 6 dakika yürüme testini iyileştirdiği gösterilmiştir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kullanılan diğer bir ilaç grubu fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleridir. Fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil etkisini hücre içindeki siklik GMP düzeyini artırarak gösterir (12). Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda prostasiklin sentezi azalmış olup; bu durum vazodilatasyon ve antiproliferatif özelliklere sahip prostaglandin I₂'nin yetersiz üretimine neden olur. Prostasiklin analoglarından epoprostenol, treprostinil ve ilioprost İPAH ve doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili PAH'da kullanılabilir. Ortalama yaşları 15 yıl olan 20 hastanın alındığı bir çalışmada, bir yıl süreyle PGI₂ kullanımının hemodinamiyi ve hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir (13). Hastalarımızın %93,3'ü endotelin reseptör antagonisti olan bosentan veya masitentan alırken, %40'ı prostasiklin analogu olan ilioprost ve %46,6'sı fosfodiesteraz inhibitörleri olan sildenafil ya da tadalafil kullanmaktaydı. PAH klavuzlarında vazoreaktivite testi pozitif hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri ilk seçenek tedavi ajanı olarak yerini almıştır. Vazoreaktivite testi negatif olan düşük ve orta riskli hastalarda endotelin reseptör antagonistleri ya da fosfodiesteraz inhibitörlerinin monoterapi olarak seçilebileceği, yüksek riskli grupta ise prostasiklin antagonistleri ve erken kombine tedavinin başlanması gerektiği belirtilmektedir (14). Hastalarımızın da %53,3'ü monoterapi, %46,7'si kombine tedavi alıyordu ve monoterapide en sık kullanılan ajan bosentandı. Doğumsal kalp hastalıklarının uygun şekilde izlemi ve cerrahi tedavi zamanlamasının doğru yapılması pulmoner hipertansiyon gelişiminin önlenmesinde oldukça önemlidir. Pulmoner hipertansiyon tedavisi ve izlemi tecrübeli merkezlerde dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Son yıllarda PAH ile ilgili gelişmeler bu hastalar için daha uzun ve kaliteli bir hayat sağlanabilmesi olanağını sunmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):117-26.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):34-41.
3. Olguntürk R. Pediatrik pulmoner hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; Özel Sayı 1:50-6.
4. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-99.
5. Özben B, Başaran Y. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10 (1):27-35.
6. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo TP, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl. 2):ii86-ii100.
7. Chen IC, Dai ZK. Insight into pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD): Classification and pharmacological management from a pediatric cardiological point of view. *Acta Cardiol Sin* 2015;31(6):507-15.
8. Humpl T, Ingram SN. Pulmonary vascular disease. In Anderson R, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). *Pediatric Cardiology*. 3rd edition. Churchill Livingstone Publication; 2010.p.1147.
9. Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, et al. World wide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137(6):85-94.
10. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2009;18(113):154-61.

11. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114(1):48-54.
12. Yıldız M, Sunar H, Esen AM. Treatment strategies of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects with shunt: A group of important intensive care patient in cardiology and cardiovascular surgery. *Kosuyolu Kalp Derg* 2013;16(3):173-6.
13. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99(14):1858-65.
14. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.

İnguinal Herni Keselerinden Elde Edilen Doku Örneklerinin Kültüründen Düz Kas Hücreleri Türetilmiştir

*Smooth Muscle Cells are Derived Predominantly from Tissue Explant of
Inguinal Hernia Sac*

Adnan Narcı¹, Mevlit Korkmaz¹, Tahsin Yakut², Burcu Biltekin³, Ayhan Bilir³, Feridun Cahit Tanyel⁴

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD

³İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Processus vaginalisin (PV) kapanmasının, testisin inişini sağlamak için geçici olarak bulunan düz kas hücrelerinin, devamlılığına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu amaçla, inguinal herni keseleri, PV kapanması ve düz kas hücre varlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için kültüre edildi. Bu çalışma, sadece inguinal herni keselerinde düz kas hücresi varlığını gösteren ek bilgiler vermekle kalmayıp, aynı zamanda inguinal herninin cerrahi dışı tedavisi için yapılacak çalışmalar için yeni fikirler sunmaktadır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Herni keseleri, yaşları 2 ay ile 5 yaş arasında değişen 11 çocuktan inguinal herni ameliyatı sırasında elde edildi. Örnekler uygun şekilde hazırlandı ve kültüre edildi. Hücrelerin morfolojik özellikleri ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Hücrelerin hayatiyetleri, tripan blue exclusion metodu ile değerlendirildi. Gelişen hücreler, imminohistokimyasal olarak aktin ve miyozin ile boyandı.

BULGULAR: Işık mikroskobu incelemesi ile bu hücrelerin iğ şekilli olduğu ve santral yerleşimli yuvarlak çekirdeklerinin bulunduğu görülmüştür. Tüm flask üreyen hücrelerle dolduğunda, kontakt inhibisyon olmadığından, üst üste çoğalan hücreler tipik tepe-vadi görünümü oluşturmuştur. Hücrelerin canlılığı %95' in üzerinde bulunmuştur. Gelişen hücrelerin % 80 inin düz kas aktin ve düz kas myosin antikorları ile boyandığı saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Herni kesesi dokulardan gelişen hücrelerin büyük çoğunluğunu, düz kas hücreleri oluşturmuştur. Bu bulgu, PV'in inhibisyonu ile düz kas hücresi varlığı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu bilgi inguinal herninin cerrahi dışı tedavisi üzerinde yapılacak çalışmalar için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: inguinal herni kesesi, düz kas hücresi, doku kültürü

Türkçe Kısa Başlık: İnguinal hernide doku kültürü

Smooth Muscle Cells are Derived Predominantly from Tissue Explant of Inguinal Hernia Sac

Adnan Narıcı¹, Mevlit Korkmaz¹, Tahsin Yakut², Burcu Biltekin³, Ayhan Bilir³, Feridun Cahit Tanyel⁴

¹Afyon Kocatepe University Medical Faculty Department of Pediatric Surgery

²Uludağ University Medical Faculty Department of Medical Genetics

³İstanbul University Medical Faculty Department of Histology and Embryology

⁴Hacettepe University Medical Faculty Department of Pediatric Surgery

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obliteration of processus vaginalis (PV) has been proposed to result from persistence of smooth muscle which is presented transiently to propel the testis. Sacs associated with inguinal hernia were cultivated to define the cells that are going to proliferate for evaluating the association of inhibition of obliteration of PV and the presence of smooth muscle (SM). The present study does not only provide additional information about the presence of SM in sacs from boys with inguinal hernia, but also provides a new tool for researches directed to define the non-operative treatment of inguinal hernia.

METHODS: Hernia sacs were obtained from eleven boys with the ages ranging from two months to five years during operations for inguinal hernia. Samples were prepared and cultivated. Morphologic characteristics of cell populations were examined by light microscopy. Viability was estimated by trypan blue exclusion method. Growing cells were identified via immunohistochemical staining for smooth muscle actin and myosin.

RESULTS: Light microscopic images of growing cells displayed characteristic spindle shaped morphology with centrally located round nucleus. When the flasks reached confluence, a hill-valley appearance was observed because of absence of contact inhibition. Cell viability was found more than 95%. Approximately, 80% of growing cell populations was stained positive with actins and myosin antibodies.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In tissue explants of hernia sac, most commonly proliferating cell type is smooth muscle cells. This evidence supports the association of inhibition of PV and the presence of SM. The SM obtained from sacs associated with inguinal hernia may be used for researches directed to establish the non-operative treatment of inguinal hernia.

Keywords: inguinal hernia sac, smooth muscle cell, tissue culture

İngilizce Kısa Başlık: Tissue Engineering in Inguinal Hernia

Introduction:

Inguinal hernia is the most common pediatric surgical pathology occurring with a frequency from 1% to 3% at birth (1). The testis descends into the scrotum via processus vaginalis (PV). Failed obliteration of the PV results in an inguinal hernia, hydrocele or hydrocele of the cord. The exact mechanism of obliteration of PV remains unexplained. According to one of the current explanations, smooth muscle (SM) and striated muscles are reported to develop from gubernaculum, which is the preceding mesenchymal tissue. The testis is propelled through the PV via the propulsive force generated by the SM into the scrotum. After descending the testis, the SM undergoes programmed cell death. If the SM persists, it hinders the obliteration of PV (2).

If the SM is associated with the persistence of PV, the cultivation of sacs should also yield SM. Therefore sacs associated with inguinal hernia are cultivated to define the cells that are going to derive.

Materials and Methods:

Samples of sacs associated with inguinal hernia were obtained during operations from eleven boys with the ages ranging from 2 months to 5 years. Tissues were mechanically disrupted by surgical blades under laminar airflow and placed onto dishes. They were cultured under standard conditions using Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) supplemented with 10% fetal calf serum and 1 ml of solution that contains 100 U penicillin and 0.1 mg streptomycin. Culture medium was changed once in three days along 4-5 weeks until confluence was reached. Morphological examination of cell populations was performed using light microscopy. Culture flasks were treated with trypsin and cells were resuspended. Viability was estimated by trypan blue exclusion method. Cells were seeded onto slides and used for immunohistochemical study. At second passage, the isolated cells were identified by immunostaining for SM actin and myosin using monoclonal antibodies against these proteins (Sigma-Aldrich Co. LLC, Taufkirchen Germany). In this indirect immunoperoxidase procedure (Biogenex, Fremont CA, USA), the peroxidase activity was visualized by incubation in 3-amino-9-ethyl-carbazole. The slides were examined by light microscopy (Nikon, Tokyo, Japan). Control sections were incubated in the absence of primary antibody.

Results:

Emerging cells from explant tissue were detected following 3 to 4 days of seeding onto dishes. Light microscopic examination of cells from all samples has displayed cells that predominantly have characteristic spindle shaped morphology with centrally located round nucleus. Rare round or angular flat cell colonies and fusiform, firm conjugated cells with apically located round nucleus and fibril elongations were also detected. These cells were identified as epithelial cells and fibroblasts, respectively. When the flasks reached confluence, a hill-valley appearance was observed because of absence of contact inhibition (Figure 1-2). Cell viability of populations was found to be more than 95%.

Immunohistochemical studies have showed the expression of smooth muscle actin and myosin by 80% of the growing cells.

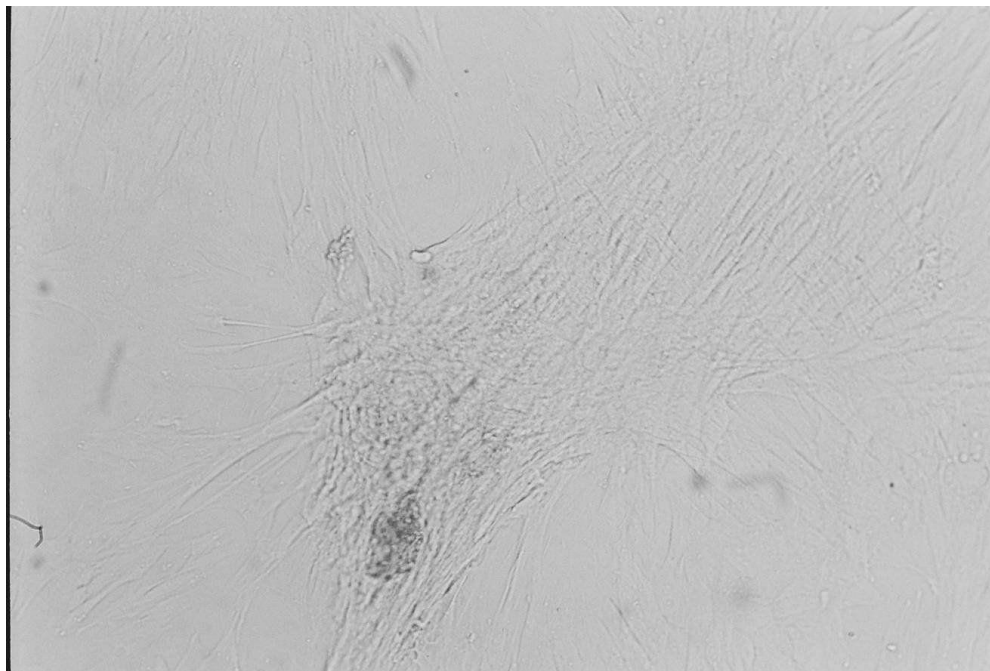


Figure 1: Hill and valley sign formed by growing cells.

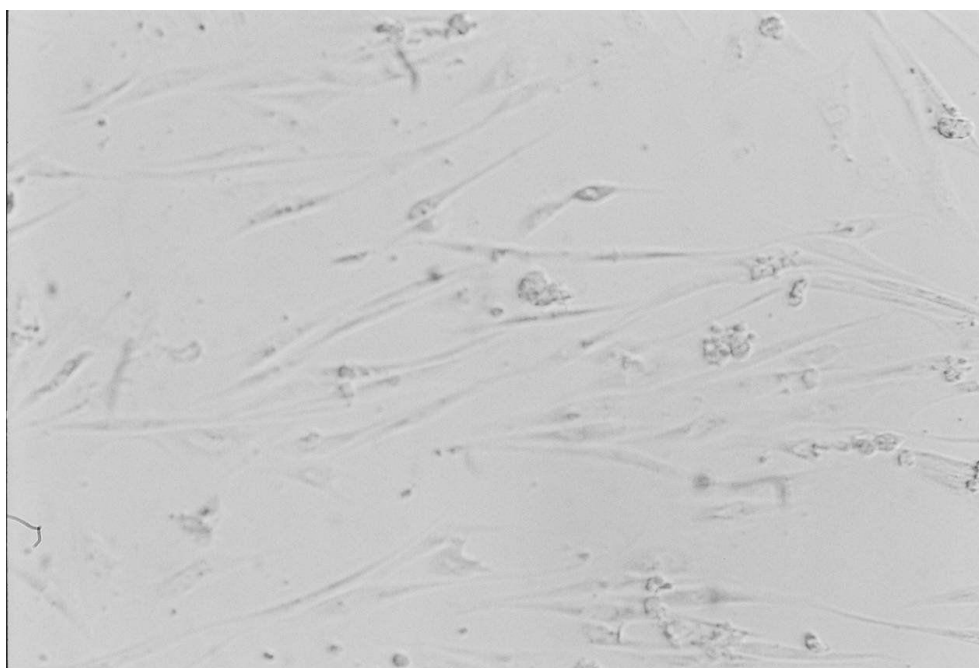


Figure 2: Separately proliferating cells

Discussion:

Inguinal hernia is the most common pediatric surgical diseases. It is resulted from failed closure of processus vaginalis that is described as a simple peritoneal extension through which testis descends. (3,4) Although close relationship between testicular descent and PV enlargement is clear, the cause of unclosure is still controversial (5).

The patency of PV that results in an inguinal hernia is suggested to associate with the presence of smooth muscle. Therefore the persistence of SM that should undergo programmed cell death after propelling the testis has been considered to hinder the obliteration (2).

The SM appears in the gubernaculum around the PV at the 26th week of fetal life. The testis is suggested to descend through the PV via the propulsive force generated by the SM (2). While sacs associated with inguinal hernia contain most, sacs associated with undescended testis contains least SM. The obliteration of PV has been suggested to occur through the programmed cell death of SM, which also involves a dedifferentiation into myofibroblasts (5). A decrease in sympathetic tonus has been suggested to be mandatory for the initiation of programmed cell death through the intrinsic pathway that involves the increase in cytosolic calcium (6,7). Therefore the decrease in sympathetic tonus after propulsion of testis into the scrotum has been proposed to be the physiologic mechanism of obliteration of PV through the programmed cell death of SM (4). If the mechanism is initiated before the descent of testis, the amount of SM decreases and the descent is not succeeded. If aberrations occur and the SM persists, the obliteration is inhibited (2).

The present study has been conducted to determine the cells that grow through cultivation of sacs associated with inguinal hernia. The cultivation of sacs from boys with inguinal hernia has also revealed the growth of SM. Furthermore, 80% of cells cultivated from sacs have been SM. In addition to SM, fibroblasts and epithelial cells were grown. We think that this growth is additional evidence for the association between the presence of SM and inhibition of obliteration of PV.

If the failed obliteration of PV results from persistence of SM, the failure of programmed cell death in SM should result in obliteration of PV. Therefore inducing apoptosis in the SM content of PV may result in non-operative treatment of inguinal hernia. The SM obtained through cultivation of sacs associated with inguinal hernia may represent an important tool for studies directed to succeed the non-operative treatment of inguinal hernia.

The present study does not only provide additional information about the presence of SM in sacs from boys with inguinal hernia, but also provides a new tool for researches directed to define the non-operative treatment of inguinal hernia.

References:

1. Cox JA: Inguinal hernia of childhood. Surg Clin North 1985; 65:1331-42.
2. Tanyel FC, Talim B, Atilla P, et al: Myogenesis within the human gubernaculum: histological and immunohistological evaluation. European Journal of Pediatric Surgery 2005; 15: 175-9.
3. Heyns CF. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. J Anat 1987; 153: 93e112.
4. Backhouse KM. The natural history of testicular descent and maldescent. Proc R Soc Med 1966; 59: 357e60.
5. Shrock P. The processus vaginalis and gubernaculum. Their raison d'être redefined. Surg Clin North Am 1971; 51:1263e8.
6. Tanyel FC, Dağdeviren A, Müftüoğlu S, et al: Inguinal hernia revisited through comparative evaluation of peritoneum, processus vaginalis, and sacs obtained from children with hernia, hydrocele, and undescended testis. J Pediatr Surg 1999;34:552-5.
7. Tanyel FC, Ulusu N, Tezcan EF, et al: Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death. Urologia Internationalis 2003; 70: 211-5.

İmmüoglobülin A Vaskülitisi (Henoch-Schönlein Purpura) Tanısı Olan Çocuk Hastalarda Artmış Ailevi Akdeniz Ateşi Sıklığı

The Increased Frequency of Familial Mediterranean Fever in Patients Diagnosed with Immunoglobulin a Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura)

Hafize Emine Sönmez¹, Ezgi Deniz Batu¹, Yelda Bilginer¹

1 Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara,

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: İmmüoglobülin A vaskülitisi çocukluk çağının en sık vaskülitidir. Trombositopenik olmayan purpura, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, artrit veya artralji ve nefrit ile karakterizedir. Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ise en sık görülen otoinflamatuar hastalık olup, tekrarlayan ateş ve serozit atakları hastalığın temel özellikleridir. Çalışmamızda kliniğimizde IgAV/HSP tanısı ile takipli olan olguların genel özelliklerini, *MEFV* mutasyon sıklığını tespit etmeyi, AAA+IgAV/HSP olan olgularla sadece IgAV/HSP olan olguların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında IgAV/HSP tanısı almış olan 159 olgudan *MEFV* analizi yapılmış olan 114 olgu dâhil edildi. IgAV/HSP tanısı ile takipli olguların geriye dönük olarak *MEFV* mutasyon sonuçları, demografik, klinik özellikleri ve tanı anındaki laboratuvar bulguları kaydedildi. Ayrıca IgAV/HSP+AAA tanısı olan hastalar ile sadece IgAV/HSP olan hastalar karşılaştırıldı.

BULGULAR: 88 olguda *MEFV* mutasyonu tespit edilmedi. 26 (%22,9) olgunun ise 9'u M694V/- (%7,9), 6'sı M694V/M694V (%5,3), 3'ü M680I/- (%2,6), 3'ü V726A/- (%2,6), 2'si E148Q/- (%1,8), biri M694V/M680I (%0,9), A744S/- (%0,9), biri ise R761H/- (%0,9) idi. 9 olguda (%7,9) AAA tanısı mevcuttu. IgAV/HSP+AAA hastalarında medyan CRP değerinin ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) ve kolşisin tedavisi alma oranının daha yüksek olduğu saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda IgAV/HSP+AAA olan olgularda, IgAV/HSP sürecinde hastaların CRP değerlerinin daha yüksek ve NSAİİ ihtiyacının daha sık olabileceğini gözlemledik. IgAV/HSP tanısı ile takipli olan olgularda *MEFV* mutasyon varlığının gösterilmesi erken tanı ve etkin inflamasyon kontrolü ile olası komplikasyonların önüne geçilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar sözcükler: İmmüoglobülin A vaskülitisi/ Henoch Schönlein purpura; ailevi Akdeniz ateşi, çocuk

The Increased Frequency of Familial Mediterranean Fever in Patients Diagnosed with Immunoglobulin A Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura)

ABSTRACT

INTRODUCTION: Immunoglobulin A vasculitis/Henoch Schönlein purpura (IgAV/HSP) is the most common vasculitis in childhood. It is characterized by non-thrombocytopenic purpura, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, arthritis or arthralgia and nephritis. Familial Mediterranean fever (FMF), is the most common autoinflammatory disease, manifesting with recurrent fever episodes and serositis. In this study, we aimed to determine the general characteristics and *MEFV* (Mediterranean FeVer) mutation occurrence rate in patients diagnosed with IgAV/HSP and to compare the clinical, laboratory and treatment characteristics of cases with FMF+IgAV/HSP and cases with only IgAV/HSP.

METHODS: A total of 114 cases analyzed for *MEFV* out of 159 cases diagnosed with IgAV/HSP between the years 2014-2016 were included in the study. *MEFV* gene analysis, demographic, clinical, and laboratory findings were retrospectively recorded. In addition, patients with AAA and only IgAV / HSP cases were compared.

RESULTS: The *MEFV* mutation was not detected in 88 cases. 9 of the 26 (22.9%) cases were M694V/- (7.9%), 6 were M694V/M694V (5.3%), 3 were M680I/- (2.6%), 3 were V726A/- (2.6%), 2 were E148Q/- (1.8%), one was M694V/M680I (0.9%) and one was R761H/- (0.9%). 9 cases (7.9%) were diagnosed with FMF. The median C-reactive protein (CRP) value was higher in IgAV/HSP+FMF patients and they had a higher rate of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine treatment.

DISCUSSION and CONCLUSION: Patients with IgAV/HSP+FMF had higher CRP levels and needed NSAIDs more frequently during the course of IgAV/HSP. Demonstrating the presence of the *MEFV* mutation in cases diagnosed with IgAV/HSP may help to prevent possible complications through early diagnosis and effective control of inflammation.

Key words: Immunoglobulin A vasculitis / Henoch Schönlein purpura; familial Mediterranean fever; child

Giriş

İmmunoglobulin A vaskülit/Henoch-Schönlein purpurası (IgAV/HSP) küçük damar vaskülit olup genellikle trombositopenik olmayan purpura, artrit, atralji, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, glomerulonefrit ile karakterizedir (1). Hastalığın tanısını koymada özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ankara kriterlerine göre palpabl purpuraya ek olarak karın ağrısı, artrit ve/veya artalji, renal tutulum ve IgA birikimi ile giden lökoklastik vaskülit veya glomerulonefrit varlığı bulgularından en az birine sahip olan hastalar IgAV/HSP olarak sınıflanır (2). İmmunoglobülin A vaskülit/ Henoch Schönlein purpura çocukluk çağında en sık karşılaşılan primer vaskülitdir (1). Türk pediatrik vaskülit çalışma grubu tarafından yapılan bir yıllık epidemiyolojik çalışmada IgAV/HSP'nin tüm çocukluk çağı vaskülitleri içinde oranı %81,6 olarak saptanmıştır (3).

İmmunoglobülin A vaskülit/ Henoch Schönlein purpura olan hastalarda ailevi Akdeniz ateşi (AAA) birlikteliği daha önce bildirilmiştir. Özdoğan ve ark (4) yaptıkları çalışmada AAA tanısı ile takipli hastaların yaklaşık %7'sinde IgAV/HSP kliniği gözlemlemişlerdir. IgAV/HSP ile takipli olan hastalarda da yıllar içinde AAA semptomları gelişebilir. Yine Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada tipik AAA semptomu olmayan IgAV/HSP olgularının %9,2'sinde *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) geninde iki allelde mutasyon saptanmıştır, bu oranın normal Türk popülasyonundaki orandan anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir (5).

Bu çalışmada, kliniğimizde IgAV/HSP tanısı ile takipli olan olguların genel özelliklerini, *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) mutasyon sıklığını tespit etmeyi, AAA+IgAV/HSP olan olgularla sadece IgAV/HSP olan olguların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda IgAV/HSP tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası olgular dâhil edildi. Araştırmaya başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. IgAV/HSP tanısı ile takipli olguların elektronik ve arşiv dosyaları geriye dönük taranarak *MEFV* mutasyon sonuçları çıkarıldı, eş zamanlı olarak hastaların demografik (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), klinik (cilt, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal, renal, pulmoner, santral sinir sistemi tutulumu) ve tanı anındaki laboratuvar bulguları [tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, idrar analizi] kaydedildi. Ayrıca AAA tanısı olan hastaların hastalığa ait klinik özellikleri (atak sıklığı, atak süresi, atak tipi), yakınmalarının başlama yaşı, tanı yaşı ve kullandığı ilaçlar not edildi.

MEFV analizi Sanger dizileme yöntemi ile 12 varyant (E148Q, P369S, F479I, M680I (G-C), M680I (G-A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H) bakılarak yapıldı. IgAV/HSP tanısı Ankara kriterlerine (2) göre; AAA tanısı Yalçinkaya-Özen kriterlerine göre belirlendi.(6)

İstatistiksel Yöntem:

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Gruplar arası sürekli değerlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U; oran karşılaştırmasında ise Fisher testi (hücrelerde gözlenen değerler Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı için) kullanıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında IgAV/HSP tanısıyla takipli olan 159 hastadan, *MEFV* analizi yapılmış olan 114 hasta dâhil edildi. Bu hastaların 88'inde (%77,1) *MEFV* mutasyonu yoktu. Kalan 26 (%22,9) hastanın 9'u M694V/- (%7,9), 6'sı M694V/M694V (%5,3), 3'ü M680I/- (%2,6),3'ü V726A/- (%2,6), 2'si E148Q/- (%1,8), biri M694V/M680I (%0,9), A744S/- (%0,9), biri ise R761H/- (%0,9) idi. Hastaların 9'unda (%7,9) AAA tanısı mevcuttu. AAA tanısı olan hastaların 6'sı (%66,7) M694V/M694V, 1'i (%11,1) M694V/M680I, 2'si (%22,2) M694V/- idi.

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların en sık IgAV/HSP tanısı aldığı ay Eylül ayı (n=15; %13,2); mevsim ise sonbahardı (n=39; %34,1). Hastaların 34'ünde (%29,8) IgAV/HSP tanısı öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Gastrointestinal sistem kanaması olan 36 (%31,6) hastanın 22'sinde dışkıda gizli kan pozitifliği; 14'ünde dışkıda aşikâr kan mevcuttu. Artriti olan 66 (%57,9) hastanın 41'inde oligoartrit, 25'inde ise monoartrit mevcuttu. Hematürisi olan 18 (%15,8) hastanın ise 15'inde mikroskobik, 3'ünde makroskobik hematüri vardı (Tablo 1) .

Tablo 1. IgAV/HSP Hastalarının Özellikleri

Özellikler*	IgAV/HSP hastaları (n=114)
Tanı yaşı, yıl	7 (1,5-17)
Cinsiyet, kız	51 (44,7)
IgAV/HSP öncesi ÜSYE geçirme	34 (21,9)
Klinik özellikler	
Ateş	6 (5,3)
Purpura	114 (100)
Alt ekstremitede purpura	110 (96,5)
GİS tutulumu	58 (50,9)
Karın ağrısı	58 (50,9)
GİS kanama	36 (31,6)
Eklem tutulumu	80 (70,2)
Artralji	80 (70,2)
Artrit	66 (57,9)
Testis tutulumu	3 (2,6)
Renal tutulum	22 (19,3)
Laboratuvar özellikleri	
Hemoglobin, g/dl	12,75 (9,9-15,4)
Anemi	26 (22,8)
Lökosit sayısı, x10 ³ /mm ³	10,75 (4,8-29,1)
Lökositoz	38 (33,3)
Trombosit sayısı, x10 ³ /mm ³	374,5 (185-720)
Trombositoz	25 (21,9)
CRP, mg/dl	1,6 (0,1-12,3)
CRP yüksekliği	72 (63,2)
Kreatinin, mg/dl	0,4 (0,21-0,93)
Proteinüri	16 (14)
Proteinüri miktarı, mg/gün	593 (170-3468)
Hematüri	18 (15,8)
GFH, ml/dk/1,73 m ²	158 (78-250)
Tedavi özellikleri	
Tedavisiz izlem	40 (35,1)
NSAİİ	58 (50,9)
Steroid	57 (50)
Azatiyoprin	1 (0,9)
Siklofosamid	4 (3,5)
Kolşisin	11 (9,6)
Enapril	16 (14)
Prognoz	
Tam iyileşme	113 (99,1)
Takip süresi, ay	22 (4-137)
Persistan hematüri	13 (11,4)
Persistan proteinüri	10 (8,8)
Relaps	7 (6,1)

CRP, C-reaktif protein; GFH, glomerular filtrasyon hızı; GİS, gastrointestinal sistem; IgAV/HSP, immünoglobulin A vaskülit/Henoch-Schönlein purpura; NSAİİ, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu

*Sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise hasta sayısı (yüzde) şeklinde sunulmuştur.

Cilt biyopsisi sadece bir hastaya yapılmıştı ve bu hastanın biyopsisinde IgA birikimi gösterilmişti. Hastaların 6'sına (%5,3) böbrek biyopsisi yapılmıştı. Bu hastaların hepsinde immünfloresan boyamada IgA gösterilmişti ve hepsi IgAV/HSP nefriti ile uyumluydu. Hastaların hiçbirinde hipertansiyon, tanı anında böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, nöropati, santral sinir sistemi tutulumu ve akciğer tutulumu yoktu.

İmmunoglobülin A vaskülit/ Henoch Schönlein purpura+ ailevi Akdeniz ateşi olan hastaların (n=9) medyan AAA-ilişkili semptom başlangıç yaşı 5 (1-11) yaş; AAA hastalık süresi 18 (0-72) ay, IgAV/HSP tanı yaşı medyan 6,5 (2,5-11) yaştı. Medyan atak sıklığı 6 ayda 3 (1-3) atak, medyan atak süresi 2 (1-3) gün idi. Hastaların altısı (%66,6) IgAV/HSP tanısı ardından AAA tanısı almış olup, bu hastaların AAA tanısı alması için geçen süre IgAV/HSP tanısından itibaren 8 (6-13) gündü. IgAV/HSP tanısı sonrası AAA tanısı konulan altı hastanın beşinin öyküsünde ateşe eşlik eden nedensiz karın ağrısı atakları mevcut iken bir hastada ise sadece nedensiz ateş atağı mevcuttu. Üç hasta (%33,3) ise AAA tanısı ile izlenmekte iken IgAV/HSP kliniği geliştirmişti. IgAV/HSP+AAA tanısı ile izlenen hastalarda IgAV/HSP gidişi değerlendirildiğinde karın ağrısı, gastrointestinal tutulum (ikisi için de %77,8'e karşı %48,6; p= 0,16) ve eklem tutulumunun (%88,9'a karşı %68,6; p= 0,27) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AAA olmayan IgAV/HSP hastalarına göre daha sık olduğu görüldü.

Sadece IgAV/HSP olan hastalar (n=105), IgAV/HSP+AAA olan hastalarla (n=9) karşılaştırıldığında (Tablo 2), IgAV/HSP+AAA hastalarında medyan CRP değerinin daha yüksek (6,11 mg/dl'ye karşı 1,39 mg/dl; p=0,037), nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİ) ve kolşisin tedavisi alma oranının daha yüksek (sırasıyla %88,9'a karşı %47,6; p=0,032 ve %100'e karşı %1,9; p<0,001) olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da IgAV/HSP+AAA olan hastalarda eklem tutulumu, artralji, artrit yakınmaları daha fazlaydı (sırasıyla %88,9'a karşı %68,6; p=0,27, %88,9'a karşı %68,6; p=0,27 ve %88,9'a karşı %55,2; p=0,07). Diğer klinik ve laboratuvar özellikler, kullanılan tedaviler, tedavi cevabı ve relaps sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 2. Sadece IgAV/HSP olan hastalarla, IgAV/HSP+AAA olan hastaların karşılaştırılması

Özellikler*	Sadece IgAV/HSP olan hastalar (n=105)	IgAV/HSP+AAA olan hastalar (n=9)	P değeri
Tanı yaşı, yıl	7 (1,5-17)	6,5 (2,5-11)	0,82
Cinsiyet, kız	46 (43,8)	5 (55,6)	0,51
IgAV/HSP öncesi ÜSYE geçirme	23 (21,9)	2 (22,2)	1
Klinik özellikler			
Ateş	5 (4,8)	1 (11,1)	0,39
Purpura	105 (100)	9 (100)	-
Alt ekstemitede purpura	102 (97,1)	8 (88,9)	0,28
GİS tutulumu	51 (48,6)	7 (77,8)	0,16
Karın ağrısı	51 (48,6)	7 (77,8)	0,16
GİS kanama	33 (31,4)	3 (33,3)	1
Eklem tutulumu	72 (68,6)	8 (88,9)	0,27
Artralji	72 (68,6)	8 (88,9)	0,27
Artrit	58 (55,2)	8 (88,9)	0,07
Testis tutulumu	2 (1,9)	1 (11,1)	0,22
Renal tutulum	21 (20)	1 (11,1)	1
Laboratuvar özellikleri			
Hemoglobin, g/dl	12,8 (10-15,4)	12,3 (9,9-13,6)	1
Lökosit sayısı, x10 ³ /mm ³	13,7 (4,8-29,1)	13,9 (5,9-20,8)	1
Trombosit sayısı, x10 ³ /mm ³	371 (185-720)	379 (281-513)	0,54
CRP, mg/dl	1,39 (0,1-12,3)	6,11 (0,45-11,9)	0,037
Kreatinin, mg/dl	0,4 (0,22-0,93)	0,35 (0,21-0,83)	0,22
Proteinüri	16 (15,2)	0 (0)	0,35
Hematüri	17 (16,2)	1 (11,1)	1
GFH, ml/dk/1,73 m ²	158 (80-235)	180 (78-250)	0,47
Tedavi			
Tedavisiz izlem	38 (36,2)	2 (22,2)	0,49
NSAİİ	50 (47,6)	8 (88,9)	0,032
Steroid	52 (49,5)	5 (55,6)	1
Azatiyoprin	1 (1)	0 (0)	1
Siklofosfamid	4 (3,8)	0 (0)	1
Kolşisin	2 (1,9)	9 (100)	<0,001
Enapril	16 (15,2)	0 (0)	0,35
Prognoz			
Tam iyileşme	104 (99)	9 (100)	1
Takip süresi, ay	22 (4-137)	20 (6-93)	0,83
Persistan hematüri	13 (12,4)	0 (0)	0,59
Persistan proteinüri	10 (9,5)	0 (0)	1
Relaps	7 (6,7)	0 (0)	1

AAA, ailevi Akdeniz ateşi; CRP, C-reaktif protein; GFH, glomerular filtrasyon hızı; GİS, gastrointestinal sistem; IgAV/HSP, immünoglobulin A vaskülit/Henoch-Schönlein purpura; MWU, Mann Whitney U; NSAİİ, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu

*Sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise hasta sayısı (yüzde) şeklinde sunulmuştur.

Tartışma

İmmunoglobülin A vaskülit/ Henoch Schönlein purpura küçük damar vaskülit olup çocukluk çağının en sık vaskülitidir. Trombositopenik olmayan purpura, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, artralji/artrit ve nefrit hastalığın temel özellikleridir. Hastalığa neden olan özgül bir genetik faktör net olarak bilinmemektedir (2). AAA ise otozomal çekinik kalıtmıli otoinflamatuar bir hastalık olup, 16p13.3'da bulunan *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelir. Tekrarlayan ateş ve plörit atakları hastalığın temel özellikleri olup, artrit, erizipel benzeri döküntü ve hastalık kontrolünün sağlanamadığı hastalarda amiloidoz görülebilir.(7) Çalışmalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, poliarteritis nodosa, IgAV/HSP, juvenil idiopatik artrit gibi hastalıkları olan hastalarda *MEFV* mutasyon sıklığının arttığı gösterilmiştir (8; 9).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda IgAV/HSP hastalarında *MEFV* mutasyon sıklığı %23,7-44 oranında bildirilmiştir (5; 10). IgAV/HSP olgularında normal topluma göre daha sık *MEFV* mutasyonu olması bu iki hastalığın patogenezi arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (10). Çalışmamızda IgAV/HSP hastalarında *MEFV* mutasyon sıklığı %22,9 saptanmıştır. Bu hastaların %73'ü tek aleilde mutasyon taşırken, %27'si iki aleilde mutasyon taşımaktadır. Bu oran sağlıklı Türk popülasyonunda *MEFV* mutasyon taşıyıcılığı (%20) sıklığına yakındır (11). Bayram ve ark. (10) daha önce yaptıkları bir çalışmada IgAV/HSP hastalığı olan bireylerde *MEFV* mutasyon sıklığını normal popülasyonun yaklaşık iki katı (%44) bulmuştur.

Benzer şekilde Özçakar ve ark. (12) yaptıkları çalışmada IgAV/HSP hastalığı olan bireylerde *MEFV* mutasyon sıklığını normal popülasyondan fazla (%34) saptamıştır. Doğan ve ark. (5) yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde normal popülasyona yakın taşıyıcılık oranı (%23,7) tespit edilmiştir. Ancak IgAV/HSP tanısı ile takipli olguların 9'unda (%7,9) AAA birlikteliği gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar IgAV/HSP olgularında AAA birlikteliğini %7-9,2 olarak saptamış olup çalışmamızda bulduğumuz oran benzerdir. Normal Türkiye popülasyonundaki AAA oranı 1:1075'dir (13). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz IgAV/HSP hastalarında ise bu oran daha yüksektir (%7,9).

Önceki bazı çalışmalarda IgAV/HSP olgularında *MEFV* mutasyonu varlığının, hastalığın daha inflamatuvar seyretmesine yol açtığı gösterilmiştir (10; 14). Özçakar ve ark. (12) IgAV/HSP olan 80 pediatrik olguda yaptıkları çalışmada *MEFV* mutasyonu taşıyan hastalarının serum ESH ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde IgAV/HSP+AAA olan hastalarda daha yüksek serum CRP değerinin olduğu gösterilmiştir. *MEFV*, “pyrin” isimli molekülü kodlamaktadır. Pypin, hücre içinde aktif interlökin 1 β (IL1 β) üretimini sağlayan inflamazom kompleksinin bir parçasıdır ve mutant pyrin molekülü kontrolsüz IL1 β üretilmesine ve artmış inflamatuvar cevaba neden olur (15; 16). Bu nedenle, IgAV/HSP+AAA olan hastalarda inflamatuvar belirteçler daha yüksek olabilir.

Sadece IgAV/HSP olan hastalarla, IgAV/HSP+AAA olan hastalar karşılaştırıldığında klinik bulgular açısından fark görülme de IgAV/HSP+AAA olan olguların daha sık NSAİİ kullanımına ihtiyaç duydukları gözlenmiştir. Özen ve ark. (9) tarafından yapılan bir çalışmada ise *MEFV* mutasyon taşıyıcılarının artmış bazal inflamasyona bağlı olarak bazı bulgular geliştirmeye eğilimi olduğu gösterilmiştir. Olgun ve ark. (17) ise M694V mutasyonunun, FMF hastalarında artrit ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, AAA varlığının, IgAV/HSP ile ilişkili semptomların şiddetini artırması, eş zamanlı olarak eklem tutulumu, artralji, artrit yakınmalarının daha fazla olmasını açıklayabilir. IgAV/HSP+AAA olan hastalarda artmış NSAİİ kullanımı, bu hastalarda daha çok kas iskelet sistemi yakınması olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda IgAV/HSP+AAA olan hastalarda NSAİİ ve kolşisin tedavisi alma oranının daha yüksek (sırasıyla %88,9’a karşı %47,6; p= 0,032 ve %100’e karşı %1,9; p<0,001) olduğu görülmüştür.

Her ne kadar IgAV/HSP tanısı ile takipli hastalarda rutin olarak kolşisin tedavisi kullanılmasa da bazı çalışmalarda relaps gösteren veya dirençli IgAV/HSP olgularında eş zamanlı AAA tanısı olmasa da kolşisin tedavisi önerilmektedir (18; 19). Bizim de sadece IgAV/HSP tanısı ile takipli iki hastamız relaps nedeni ile kolşisin kullanılmaktaydı.

Türkiye’de sağlıklı popülasyonda en sık *MEFV* mutasyonlarının dağılımı; %12 E148Q, %5 M680I, %3 M694V, %2 V726A ve %0 M694I olarak saptanmıştır (11). IgAV/HSP’li olgularda yapılan çalışmalarda ise en sık saptanan mutasyon M694V’dir (10; 12). Çalışmamızda da IgAV/HSP hastalarında en sık tespit ettiğimiz *MEFV* mutasyonu M694V’dir (%14). Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında M694V mutasyonu varlığının daha erken başlangıçlı ve daha şiddetli bir fenotipe neden olduğunu düşündürmektedir (20). *MEFV* değişikliklerinin, artmış inflamatuvar cevaba neden olarak IgAV/HSP gelişimi için yatkınlık yarattığı da düşünülebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, geriye dönük olarak yapılması, kısıtlı hasta sayısı ve tüm IgAV/HSP hastalarında *MEFV* analizi yapılmamış olmasıydı.

Sonuç

Kliniğimizde IgAV/HSP tanısı ile takipli olan çocuk olgularda, AAA varlığının normal toplumdan daha sık olduğu, ayrıca eğer eşlik eden AAA varsa, inflamatuvar cevabın daha şiddetli olduğu ve bu hastaların daha sık NSAİİ ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. IgAV/HSP hastalarında AAA varlığından şüphelenmek, hastalığın daha erken farkedilmesi ve tedavinin daha erken başlanmasıyla amiloidoz gibi ölümcül komplikasyonların önüne geçilmesinde önemli olacaktır. Şüphesiz ki AAA tanısı ayrıntılı klinik sorgulamaya ve şüpheye dayanır. Ayrıca IgAV/HSP gibi AAA birlikteliği sık olan hastalıklarda, AAAbirlikteliğini düşündürecek faktörlerin araştırılması, gereksiz testlerden kaçınılmasına ve hızlı kolay tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, özellikle normalden daha inflamatuvar seyir gösteren IgAV/HSP olgularında AAA varlığını düşünmekte yarar vardır. IgAV/HSP tanısı ile takipli olgularda AAA varlığını düşündürecek tüm klinik ve laboratuvar bulguların ortaya konulması için çok merkezli ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları: Hafize Emine Sönmez ve Ezgi Deniz Batu araştırmanın tasarlanmasında, verilerin toplanmasında, makalenin ilk halinin hazırlanmasında katkıda bulunmuştur. Yelda Bilginer ise makaleyi inceleyip gözden geçirmiş ve nihai halinin oluşumuna katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması: Yoktur

Kaynaklar

1. Batu ED, Ozen S. Pediatric vasculitis. *Cur Rheumatol Rep* 2012;14:121-9
2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. 2010. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheumatic Dis* 2010;69:798-806
3. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007;26:196-200
4. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7
5. Dogan CS, Akman S, Koyun M, Bilgen T, Comak E, Gokceoglu AU. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schonlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013;33:377-80
6. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395-8
7. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol* 2015;37:363-9
8. Yalcinkaya F, Ozcakar ZB, Kasapcopur O, Ozturk A, Akar N, Bakaloğlu A, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr* 2007;151:675-8
9. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol* 2003;30:2014-8
10. Bayram C, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Caltik A, Akyuz SG. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr* 2011;100:745-9
11. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbaş N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5
12. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapcopur O, Ugüten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2008;35:2427-9
13. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:393-8
14. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2003;143:658-61

15. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003;11:591-604
16. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982-7
17. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. 2005. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:255-9
18. Allali S, Fraitag S, Terrier B, Bodemer C, Chalumeau M. Efficacy of colchicine in a child with relapsing bullous Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr* 2016;175:147-9
19. Saulsbury FT. 2009. Successful treatment of prolonged Henoch-Schonlein purpura with colchicine. *Clin Pediatr (Phia)* 2009;48:866-8
20. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635-41

Üroloji Polikliniğine Başvuran Prepubertal Erkek Çocuklarında Mikropenis Prevalansı ve Başvuru Sebepleri

Micropenis Prevalence and Causes for Urology Polyclinic Referral in Prepubertal Boys

Mehmet Giray Sönmez¹, Cengiz Kara²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilimdalı, Konya, Türkiye

²Medical Park Ankara Hastanesi, Üroloji Departmanı, Ankara, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada bir yıl içerisinde herhangi bir sebeple üroloji polikliniğine başvuran prepubertal erkek çocuk hastalarda mikropenis prevalansının belirlenmesi ve hastaların başvuru sebeplerinin ortaya çıkartılması planlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Aralık 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran prepubertal erkek çocuk (<12 yaş) hastalar değerlendirmeye alındı. Cetvel yardımıyla penis gerilerek glansın ucundan simfisis pubisteki penis köküne kadar penis dorsumu boyunca uzunluk ölçümü yapıldı. Penis boyu doğru bir şekilde ölçüldükten sonra, bulunan değer kronolojik yaş için normal değerlerle karşılaştırıldı ve -2,5 SD altındaki değerler (Konvansiyonel ölçüm) mikropenis olarak kabul edildi. Prepubertal Türk çocuklarında penis ölçümü (TÇPÖ) çalışmasına göre penis boyu -2,5 SD altındaki değerler saptanan çocuklar da mikropenis açısından incelendi.

BULGULAR: Bir yıl süre içerisinde üroloji polikliniğine başvuran toplam 227 erkek çocuk hasta değerlendirildi. Konvansiyonel ölçüme göre toplam 6 hastada (%2,6) mikropenis saptandı, bu çocukların 3 tanesinin penis boyu kısalığı, 2'sinin sünnet isteği, 1 tanesinin de retraktil testis nedeniyle başvurduğu saptandı. Prepubertal Türk Çocuklarında Penis Ölçümü (TÇPÖ) çalışmasına göre 13 hastada (%5,7) mikropenis saptandı. Konvansiyonel ölçüme göre mikropenis saptanan 6 hastanın penis boyu değerlerinin TÇPÖ çalışmasına göre mikropenis ile uyumlu olduğu tespit edildi. Diğer 7 hastanın başvuru sebepleri; 3 hastada penis boyu kısalığı, 2 hastada sünnet isteği, 1 hastada retraktil testis, 1 hastada üriner enfeksiyon olarak belirlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada prepubertal erkek çocuklarında saptanan mikropenis oranı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç yenidoğan döneminde yapılmış önceki çalışmalara kıyasla oldukça farklıdır. Bu nedenle olası sebepleri ve tanı sonrası tedavi sürecini içeren geniş serili çalışmaların yapılmasının bu konuda daha faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Mehmet Giray SÖNMEZ, Necmettin Erbakan Üniv. Meram Tıp Fak.

Üroloji Anabilimdalı, Konya, Türkiye

E-posta: drgiraysonmez@gmail.com

Anahtar Kelimeler: mikropenis, penis uzunluğu, eksternal genital anomali

Türkçe Kısa Başlık: Prepubertal Erkek Çocuklarında Mikropenis Prevalansı

Micropenis Prevalence and Causes for Urology Polyclinic Referral in Prepubertal Boys

Mehmet Giray Sönmez¹, Cengiz Kara²

¹Department Of Urology, Meram Medical Faculty, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey.

²Department Of Urology, Medical Park Ankara Hospital, Ankara, Turkey

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, it was planned to determine the micropenis prevalence in prepubertal boys referred to the urology polyclinic for any reason in a year and their referral causes.

METHODS: Prepubertal boys (<12 years old) referred to the urology polyclinic between December 2014 and December 2015 were included in evaluation. Stretching the penis with a ruler, the length was measured along the penis dorsum between the glans end and root of penis in symphysis pubis. After the penis length was measured correctly, the acquired value was compared with the normal values for chronological age and values below -2.5 SD (Conventional measurement) were accepted as micropenis.

RESULTS: A total of 227 boys referred to the urology polyclinic in a year were evaluated. Micropenis was detected in a total of six patients (2,6%) according to the conventional measurement and it was detected that three of these boys were referred to the hospital due to short penis, two with circumcision demand and one with retractile testicle. A pathology which could affect penis length was detected in 78,5% (11/14) of the patients referred with short penis.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Micropenis frequency in prepubertal boys was found high in this study. This result was quite different from previous studies on neonates. Therefore, studies in large groups including possible causes and post-diagnosis treatment phase would be more useful.

Keywords: micropenis, penis length, external genital anomaly

İngilizce Kısa Başlık: Micropenis Prevalence In Prepubertal Boys

Introduction:

Micropenis is penis length below -2.5 standard deviation (SD) for the age (1). Micropenis may not always be due to a cause or it may occur as one of the clinical findings of some syndromes. Micropenis incidence in boys born in United States of America (USA) between 1997 and 2000 was detected as 1.5/10000 (2). The first stage in micropenis diagnosis is genital examination. It is important to measure the penis with the correct technique in these children as the penis is buried in obese boys especially and it saves these patients from wrong diagnosis (3). Wrong diagnosis may worry the parents and cause unnecessary examinations and tests. Correct penis length is acquired by measuring the stretched penile length (4). A detailed evaluation should be done for etiology after measuring the stretched penis length in cases suspected for micropenis. Many causes may play role in micropenis etiology (5).

In this study, we wanted to determine the prevalence of micropenis in prepubertal boys referring to the urology polyclinic for any reason in a year and the referral causes for the patients.

Materials and Methods:

Prepubertal boys (<12 years) referred to the urology polyclinic (one center) between December 2014 and December 2015 were included in evaluation. Permission was taken from the families of the children. Stretching the penis with a ruler, the length was measured along the penis dorsum between the glans end and root of penis in symphysis pubis. During the measurement, the suprapubic fat tissue was pressed tightly so that the measurement wouldn't be affected and the prepuce was not included in the measurement. After the penis length was measured correctly, the acquired value was compared with the normal values for chronological age and values below -2.5 SD (Conventional measurement) were accepted as micropenis (6).

Boys with penis length below -2.5 SD according to the "penis measurement in prepubertal Turkish boys" (PMTB) study (7) were examined for micropenis. Among the conditions which may be mistaken for micropenis, buried, trapped and webbed penis conditions were evaluated separately. Follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and total testosterone levels were measured in micropenis patients. This article is in accordance with ethical standards and have been approved by local authorities. Written informed consent was obtained from patients' parents, who participated in this study

Results

A total of 227 boys referred to the urology polyclinic in a year were evaluated. 92 patients referred with circumcision demand, 44 with phimosis, 14 with retractile testicle, 18 with enuresis, 14 with short penis, 12 with urinary infection, 9 with renal colic, 6 with undescended testicle, 6 with orchitis, 4 with hydrocele, 2 with urethral stone, 2 with varicocele, and 2 with polycystic kidney. Referral causes of the patients to the urology clinic can be seen in Table 1.

Table 1: Referral causes to the urology polyclinic (one center)

Referral Cause	Number (%)
Circumcision Demand	92 (40.5)
Phimosis	44 (19.3)
Enuresis	18 (7.9)
Short Penis	14 (6.1)
Retractile testicle	14 (6.1)
Urinary infection	12 (5.2)
Renal Colic	9 (3.9)
Undescended Testicle	6 (2.64)
Orchitis	6 (2.64)
Hydrocele	4 (1.7)
Urethral stone	2 (0.88)
Varicocele	2 (0.88)
Hypospadias	2 (0.88)
Polycystic kidney	2 (0.88)
	Total:227

Micropenis was detected in a total of six patients (2.6%) according to the conventional measurement and it was detected that three of these boys were referred to the hospital due to short penis, two with circumcision demand and one with retractile testicle. Micropenis was detected in 13 patients (5.7%) according to Penis Measurement in Prepubertal Turkish Boys study (7). It was detected that the penis length values of six micropenis patients based on the referral causes of the other seven patients were short penis in three patient, circumcision demand in two patients, retractile testicle in one patient and urinary infection in one patient.

Details of patients who have micropenis according to both measurements can be seen in Table 2.

Table 2: Details of the patients who have micropenis

Patient No	Age (years)	Penis Length (cm)	Referral Cause	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosterone (ng/ml)	Study Used in Measurement Evaluation
1.	11	3.6	Short penis	0.42	1.21	0.02	Conventional+PMTB
2.	9	3.76	Circumcision demand	0.18	0.1	0.024	Conventional+PMTB
3.	7	3.4	Short penis	0.36	0.62	0.023	Conventional+PMTB
4.	7	2	Short penis	0.1	0.1	0.02	Conventional+PMTB
5.	7	3.1	Circumcision demand	0.12	0.14	0.023	Conventional+PMTB
6.	10	3.5	Retractile testicle	0.497	1.99	0.025	Conventional+PMTB
7.	11	3.92	Short penis	0.384	0.2	0.16	PMTB
8.	9	4.36	Urinary infection	0.434	0.2	0.02	PMTB
9.	9	4.27	Short penis	0.52	0.21	0.02	PMTB
10.	8	4.2	Retractile testicle	1.17	0.24	0.02	PMTB
11.	7	4.48	Circumcision demand	1.1	0.2	0.02	PMTB
12.	8	4	Short penis	1.16	0.2	0.02	PMTB
13.	8	4.57	Circumcision demand	0.68	0.18	0.025	PMTB

Abbreviations: PMTB:Penis Measurement in Prepubertal Turkish Boys, cm:centimeter, ml:milliliter, ng:nanogram, mIU:milliunit.

In three patients (According to conventional measurement: 50%, according to PMTB: 23%) it was observed that FSH and LH levels were below reference values. Possible pathologies which could cause hypogonadism were suspected in these patients. All micropenis patients were transferred to pediatric endocrinology for chromosome analysis, etiological research and detailed examination. Also among the patients who were referred with short penis, buried penis was detected in four patients and webbed penis was detected in one patient. Among the 14 patients referred with short penis, micropenis was detected in six patients (42.8%) (according to PMTB study), buried penis in four patients (28.5%), webbed penis in one patient (7%) and normal penis length in three patients (21.4%).

A pathology which could affect penis length was detected in 78.5% (11/14) of the patients referred with short penis.

Discussion

Proofs for an increasing tendency in male external genital malformations have been reported in many countries in recent years (8).

Major chromosomal anomalies, hypothalamo-hypophyseal problems, gonadal defects and idiopathic causes play role in micropenis etiology (5). In this study, the aim was to investigate the prevalence of micropenis, not its etiology. So no detailed research was made for etiology. Nevertheless, hormonal disorder was detected in 3 out of 6 patients with micropenis according to the conventional measurement (50%). In the other three patients whose possible pathologies may cause hypogonadism in micropenis etiology, it was considered that the most probable cause may be idiopathic. All micropenis patients were transferred to pediatric endocrinology for a detailed research.

In the study by Gaspari et al, it was detected that 56 out of 2710 male neonates (2.07%) had external genital organ anomaly and the anomaly was micropenis in 18 of these patients (0.66%) (8).

Nelson et al detected micropenis in 0.015% of 1,608,317 male neonates born between 1997 and 2000. In this study, it was observed that micropenis presence was the fifth most common penile anomaly with a prevalence of 1.8% (2).

Mazen et al reported the micropenis incidence as 0.03% (9). Gaspari et al reported micropenis in 0.35% of 1442 male newborns in the study they made in France (10).

In many studies, it was observed that micropenis prevalence differed significantly. It was also detected that previous studies examined only the neonatal population. Micropenis prevalence was determined as 2.6% in our study. It was found rather interesting that this value was high compared to previous studies. But we think that one of the reasons for this high value is the fact that 6.1% of the patients were referred with short penis complaint. Also different from other studies, our patient profile consisted of a wide age (0-12 age) range.

Previous studies showed that normal penis length was different in different nations (7,11). Therefore, in our study, we made a separate evaluation based on the values determined by Cihaz et al. in the study (7) for penis length measurement in prepubertal Turkish boys.

Quite interestingly, it was detected that micropenis prevalence (5.7%) was nearly two times higher when compared to the conventional measurement (2.6%). When the values for both measurements were examined, a difference of 0.42-1.44 cm was detected between -2.5 SD values in the conventional and PMTB study (4). High values in PMTB study explain this difference.

One of the interesting results of this study was finding pathologies which may affect penis length in 78.5% of the boys who were referred with short penis complaint. 42.8% micropenis (according to PMTB study), 28.5% buried penis and 7% webbed penis were detected in these children. Although penis length was found low by the family, it was detected that the penis length of 21.4% of the patients was normal. These results reveal the importance of the observations of families on penis length.

It is considered that the recent increase in external genital anomaly ratio including micropenis is due to exposure to industrial products, drugs, food and pesticides with estrogenic and antiandrogenic effects directly, through water or professionally. It is especially interesting that vegetarian diet is blamed for suspected causes. It is supposed that vegetarian diet contains natural phyto estrogens and thus anomalies increase (2,7,8,9). We believe etiological and genetic researches with elder age groups in larger cohorts including post-treatment phases are necessary.

Conclusion

In this study, micropenis prevalence (2.6%) detected in prepubertal boys referred to the urology polyclinic in a year for any reason was found high. This value was higher than previous studies on neonates. Therefore, we think that studies with large patient series including possible causes and post-diagnosis treatment phase would be more useful.

References

1. Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol* 1994;152:4-14.
2. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol* 2005;174:1573-6.
3. Tsang S. When size matters: a clinical review of pathological micropenis. *Journal of Pediatric Health Care* 2010; 24:231-40.
4. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(4):217-23.
5. Çetinkaya S. Micropenis. *Dicle Med J* 2009;36(4): 323-8.
6. Custer J, Rau R. The Harriet Lane handbook. In S. Ballel P. McIntosh (Eds), *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Mosby 2009:269-300.
7. Cinaz P, Yesilkaya E, Onganlar YH, Boyraz M, Bideci A, Camurdan O, et al. Penile anthropometry of normal prepubertal boys in Turkey. *Acata Paediatr* 2012;101:33-6.
8. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl* 2012 Jun;35(3):253-64.
9. Mazen I, El-Ruby M, Kamal R, El-Nekhely I, El-Ghandour M, Tantawy S , et al. Screening of genital anomalies in newborns and infants in two Egyptian governorates. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 438–42.
10. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daure`s JP, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1,442 French male newborns: a nested case–control study. *Hum Reprod* 2011;26: 3155–62.
11. Mondal R, Ray S, Chatterjee K, Sabui TK, Hazra A, Das S, et al. Penile Length and Testicular Volume in Newborns. *Indian J Pediatr* 2016 Nov;83(12-13):1398-1404.

Epilepsili Çocuklarda Psikopatoloji, Yaşam Kalitesi ve Ebeveynlerinde *Psikopatoloji Taraması*

Psychopathology and Life Quality in Children with Epilepsy and Psychopathology in Their Parents

Sevgi Özmen¹, Esra Demirci¹, Hatice Doğan², Saliha Demirel Özsoy³, Hüseyin Per⁴, Didem Behice Öztop⁵

¹Erciyes Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

²Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Hastanesi

³Erciyes Üniversitesi Psikiyatri AD

⁴Erciyes Üniversitesi Çocuk Nöroloji AD

⁵İstanbul Gelişim Üniversitesi Psikoloji

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Epilepsi en sık görülen kronik nörolojik bozukluklardan biridir. Epilepsili çocukların sağlıklı çocuklara ve diğer kronik hastalıkları olan çocuklara göre daha çok psikiyatrik hastalığa sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışma ile epilepsili çocuklardaki psikopatoloji, yaşam kalitesi algıları, ebeveynlerindeki psikopatolojiyi belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 48 epilepsili çocuk ve 48 sağlıklı çocuk ve ailesi dahil edildi. Değerlendirmeler için Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), Kısa 1-3 Yaş Sosyal ve Duyusal Değerlendirme Ölçeği (K-1/3SDD), Erken Çocukluk Envanteri-4: Ebeveyn Formu (EÇE-4: EF), Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ), Ruhsal Belirti Tarama testi (SCL-90) kullanıldı.

BULGULAR: 1-3 yaş grubundaki epilepsili çocukların sosyal ve duygusal değerlendirme ölçek puanları kontrol grubu ile benzer bulundu. 4-6 yaş çocukları için EÇE-4: EF ile yapılan değerlendirmede, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), distimik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve eliminasyon bozuklukları kontrollere kıyasla yüksek oranda tespit edildi. Epilepsili grubun annelerinde somatizasyon, depresyon, anksiyete, öfke-düşmanlık, fobik anksiyete ve ek skala puanları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Epilepsili grubun yaşam kalitesi toplam puan ve alt ölçek puanları kontrol grubu ile benzer tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada 1-3 yaş grubu epilepsili çocuklarda her hangi bir psikopatoloji saptanmazken, 4-6 yaş epilepsili çocuklarda psikopatoloji sıklığı artmıştır. Epilepsili çocukların annelerinde ruhsal belirti sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Sevgi ÖZMEN, Erciyes Üniversitesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Kayseri, Türkiye
E-posta: drsevgiozmen@gmail.com

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Çocuk, Yaşam Kalitesi, Psikopatoloji

Türkçe Kısa Başlık: Epilepsili Çocuklarda Psikopatoloji ve Yaşam Kalitesi

Psychopathology and Life Quality in Children with Epilepsy and Psychopathology in Their Parents

Sevgi Özmen¹, Esra Demirci¹, Hatice Doğan², Saliha Demirel Özsoy³, Hüseyin Per⁴, Didem Behice Öztop⁵

¹Erciyes University Child And Adolescent Psychiatry Department

²The Hospital Of Prof. Dr. A. İlhan Özdemir

³Erciyes University Psychiatry Department

⁴Erciyes University Child Neurology Department

⁵İstanbul Gelişim University Psychology

ABSTRACT

INTRODUCTION: Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders. It is known that epileptic children have more psychiatric diseases than normal population and children with other chronic diseases. The present study was aimed to identify the psychopathology of children with epilepsy, their life quality and the psychopathology of their parents.

METHODS: 48 children with epilepsy, 48 children for control group and their parents were included in this study. We used Ankara Development Screening Inventory (ADSI), Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment (BITSEA), Early Childhood Inventory-Parent Scale (ECI-4), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) and Symptoms Checklist-90 (SCL-90) for assessments.

RESULTS: There was no difference between the epilepsy and the control groups in BITSEA scores for 1-3 years. In the ECI-4 assessment for 4-6 years, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), general anxiety disorder (GAD), social phobia (SP), posttraumatic stress disorder (PTSD), dysthymic disorders and elimination disorder (ED) were found higher in the children with epilepsy. In the mothers of the children with epilepsy, psychiatric symptoms were found higher than the controls. There was no difference in quality of life scores between the children with epilepsy and the control groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In the present study, no psychopathology was detected in the children with epilepsy 1-3 years of age, while frequency of psychopathology was increased in those 4-6 years of age. Also, it was found that the frequency of psychiatric symptoms was increased in the mothers of the children with epilepsy.

Keywords: Child, epilepsy, life quality, psychopathology

İngilizce Kısa Başlık: Psychopathology in children with epilepsy

Introduction

Existence of the psychopathology related with epilepsy in childhood or adolescence have frequently been showed by researchers. It is known that children with epilepsy have more psychiatric problems rather than healthy children or children with other chronic diseases (1). Comorbid psychiatric disorder level in epileptic patients was stated between 21-60% (2). In this area, the majority of the studies were made in children and adolescents, and psychiatric disorders in infants and pre-school children haven't been assessed sufficiently (3,4).

In recent years, researchers have been focusing on life quality of patients with epilepsy and the importance of psychiatric comorbidity has also been emphasized in the studies (5,6) . It was found that, comorbid psychiatric disorders such as anxiety or depression decline life quality of children with epilepsy (7). Although in most studies it was shown that epilepsy declines children's life quality, there isn't enough data showing the relation between chronic disorders and life quality in children aged 1-6 (8,9). In only study, it was found that a decline in life quality in first six months in children with epilepsy, aged 4-12 (10).

Negative effects of chronic disorders on mental health of parents are known. Addition to physical care, the right approach to mental health of children and parents is also necessary in order to treat children with epilepsy appropriately (11). Despite the fact that parents of children with epilepsy have plenty of psychiatric, social and economical problems which affect the life quality of the whole family (12), this issue generally is neglected by researchers.

In this study, it was aimed to scan pre-school children with epilepsy for psychiatric disorders, to identify the relation between epilepsy and life quality and to determine mental symptoms in parents of these children.

Material and Methods

Sample of 48, aged 1-6 (24 children aged 1-3, 24 children aged 4-6), treated in a University Medical Faculty Child Neurology policlinic between May 2011 and October 2011 are involved in this study.

The permission is taken from parents of all children involved in the study and it is approved by the University Medical Faculty Ethical Committee. Epilepsy diagnosis was made by a neurologist based on clinical symptoms and Electro Encephalography (EEG) findings with regard to International Classification of Epilepsy. In cranial imaging of the epilepsy group, no pathological sign were found. Their EEG findings were in accordance with their present pathologies and epileptic malign syndrome, Landau Klefner Syndrome, other neurological seizure syndromes and Electrical Status of Sleep (ESES) patients were excluded from the studies. All cases were diagnosed with generalized tonic-clonic seizures and epilepsy diagnosis was made minimum a year ago or followed maximum 2 years and they were getting antiepileptic treatment for at least one year. Also children who suffered only one seizure episode were excluded. Based on the results of Ankara Development Screening Inventory (ADSI) evaluation, patients whose cognitive development was abnormal were not included in the study.

As the control group, 48 healthy-volunteer children aged 1-6 and their parents were included. The children were matched in terms of age and gender with the patient group. Evaluations of medical history, seizure semiology, neurologic and psychiatric examination and neurophysiologic assessment were made. Both groups consisted of children who did not have any other neurologic disorder, congenital metabolic disorder, congenital genetic disorder, or mental retardation.

ADSI : It is an inventory evaluating development and skills of infants and pre-school children based on information obtained from their caregivers. This inventory provides 5 different scores: Total Development Score, Language-Cognitive, Fine-Motor, Gross-Motor and Social Skill-Self Care scores. When Denver Development Screening Inventory is used, the relation between two measurement scales was found high (13).

Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment (BITSEA): BITSEA is a scale developed by Briggs-Gowan and colleagues for children aged between 1 and 3 and filled by parents and is proportioned as “not right/rarely”, “partially right/sometimes”, ‘quite right/frequently” which involves 42 questions (14). This scale examines the last month of children and is developed as 3 optioned likert scale. There are 3 indexes: the total score of the scale, problem field score, and capability score.

Early Childhood Inventory-Parent Scale (ECI-4): ECI-4 is a scale developed for children aged 3-6 years and filled in by parents and teachers and involved 2 question lists. Both of the question lists that teachers and parents fill in involve 108 items. It evaluates behavioral, emotional and cognitive problems occurring in childhood according to diagnosis criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV). It was developed by Sprafkin and Gadow in 1996 (15).

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL): PedsQL is a scale developed by Varni and colleagues in 1999 with the purpose of measuring life qualities related to health of children and adolescents aged 2-18 years (16). PedsQL is formed by 7 forms in total: parent scale for children or adolescents aged 2-4, 5-7, 8-12, 13-18 and self-assessment scale for children or adolescents aged 5-7, 8-12, 13-18. It is developed in the form of a scale 3 optioned likert type for children aged 5-7 years and another 5 optioned likert type for children and adolescents aged 8-18 years. Scoring is made in 3 fields. First of all, scale total point (STP), secondly physical health total point (PHP), thirdly psychosocial health total point (PSHP) formed after calculating of item points evaluating emotional, social and school functionality.

Symptoms Checklist-90 (SCL-90): Symptom Checklist is developed by Derogotis with reference to hypothetic suggestions related to schema's role in the development of psychopathology (17). The scale has 9 subscales reflecting 9 different symptom groups: Somatization, Obsessive-Compulsive, Interpersonal Sensitivity,

Depression, Anxiety, Anger-Hostility, Phobic Anxiety, Paranoid Ideation and Psychoticism. Moreover, the scale also has 3 indexes which are General Symptom Index (GSI), Positive Symptom Total (PST), and Positive Symptom Level (PSL) and it also has an additional scale formed by items evaluating problems related to guilt feelings, eating problems, and sleep.

Statistics: Statistical analyses were made by "SPSS 17.0" program. 'Shapiro Wilk', 'Kolmogorov-Simironov' test, 'independent samples T test', 'Mann-Whitney U test', and chi-square test' were used. The statistical significance level was accepted as $p < 0,05$.

Results

There were 32 (66.7%) females and 16 (33.3%) males in both groups. 24 children aged 1-3 years and 24 children aged 4-6 years were included in the study. Mean age was calculated as 42.56 ± 16.70 months.

In all ADSI subscales there was no statistical difference between epilepsy group and control group except for Language Cognitive Development. It was found that scores of Language Cognitive Development was statistically lower in children with epilepsy ($p=0.047$) (Table 1). When BITSEA for children aged 1-3 years was compared in terms of total scores and subscale scores, the difference between the patient and the control group wasn't found statistically significant (Table 2).

Table 1. Evaluation of the groups with ADSI

	EPILEPSY	CONTROL	
	(n=48) Mean \pm Sd	(n=48) Mean \pm Sd	
Total Development Score	37.19 \pm 16.89	45.27 \pm 21.77	p=0.083
Language-Cognitive	35.44 \pm 16.55	44.47 \pm 21.07	p=0.047
Fine Motor	36.25 \pm 16.85	42.72 \pm 21.40	p=0.159
Gross-Motor	38.47 \pm 15.89	41.05 \pm 17.15	p=0.510
Social and Skill-Self Care	38.75 \pm 17.12	40.97 \pm 18.51	p=0.599

Abbreviations: ADSI: Ankara Developmental Screening Inventory

Table 2. The Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (BITSEA) Scores

	EPILEPSY	CONTROL	
	(n=24) Mean \pm Sd	(n=24) Mean \pm Sd	
Problem Field Score	14.79 \pm 8.08	12.41 \pm 4.77	p=0.223
Capability Score	17.12 \pm 2.95	16.29 \pm 3.35	p=0.366
Total Score	31.91 \pm 8.29	28.70 \pm 5.43	p=0.121

In the ECI-4 for children aged 4-6 years, it was identified that fine motor and gross motor developments were delayed in the patient group compared to the control group. It was also identified that Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) -Attention Deficit subtype (ADHD-AD), ADHD-Hyperactivity subtype (ADHD-HA), ADHD-Combined subtype (ADHD-C) type, General Anxiety Disorder (GAD), Social Phobia (SP), Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), Dysthymic Disorder and Elimination Disorder (ED) were found significantly more frequent (Table 3).

Table 3. Early Childhood Inventory – 4: Parent Scale (ECI-4) Scores

	EPILEPSY	CONTROL	
	(n=24) Mean ± Sd	(n=24) Mean ± Sd	
Language-Cognitive	9.08 ± 3.52	11.25 ± 1.60	p=0.076
Gross-Motor	1.16 ± 1.11	0.25 ± 0.45	p=0.021
Fine Motor	0.91 ± 1.08	0.08 ± 0.28	p=0.010
Social Skill-Self Care	11.9 ± 3.11	12.08 ± 2.64	p=0.889
ADHD-AD	10.91 ± 5.51	5.08 ± 4.87	p=0.012
ADHD-HA	12.7 ± 6.71	5.08 ± 3.87	p=0.002
ADHD-C	23.66 ± 11.13	10.16 ± 7.86	p=0.002
ODD	7.83 ± 3.58	5.16 ± 3.32	p=0.072
CD	2.58 ± 2.74	0.91 ± 1.50	p=0.079
Tic Disorder	0.41 ± 0.51	0.33 ± 0.65	p=0.506
GAD	10.6 ± 2.26	8.33 ± 2.93	p=0.040
SP	2.58 ± 1.50	2.91 ± 1.78	p=0.040
SAD	4.58 ± 4.07	3.50 ± 3.58	p=0.496
OCD	1.00 ± 0.85	0.91 ± 1.08	p=0.836
PTSD	7.58 ± 2.64	4.66 ± 1.96	p=0.006
Depression	8.25 ± 2.56	6.50 ± 1.50	p=0.054
Distimic Disorder	6.75 ± 2.13	4.83 ± 1.02	p=0.013
ASD	6.25 ± 4.76	4.83 ± 1.02	p=0.086
AD	1.41 ± 1.31	1.25 ± 1.13	p=0.743
ED	3.08 ± 1.67	0.41 ± 1.16	p=0.001
EAD	1.50 ± 1.24	0.83 ± 1.19	p=0.194

Abbreviations: ADHD-AD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder- Attention Deficit subtypes, ADHD-HA: Attention Deficit Hyperactivity Disorder- Hyperactivity subtypes, ADHD-C: Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Combined subtypes, ODD: Oppositional Defiant Disorder, CD:Conduct Disorder GAD: General Anxiety Disorder ,SP: Social Phobia SAD: Seperation Anxiety Disorder, OCD:Obsesif Compulsif Disorder, PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder, ASD: Autism Spectrum Disorder , AD: Attachment Disorder, ED: Elimination Disorder, EAD: Eating Disorder

In the SCL-90 Scale, used for the assessment of psychopathology in parents, scores of mothers SCL total, SCL PSL, SCL PST in children with epilepsy were found higher compared with the control group. In comparison with the control group, somatization, depression, anxiety, anger-hostility, phobic anxiety and additional scale scores were found significantly higher in mothers of children with epilepsy (Table 4). In SCL-90 Scale Scores for fathers, no difference was found in all fields ($p=0,093$) compared with the control group. 6 children from both patient and control groups were not involved in the comparison due to the fact that they were under 2 years. When two groups were compared in terms of life quality, scale scores were not found statistically significant (Table 5).

Table 4 . SCL-90 Test Scores in Mothers of Both Group

	EPILEPSY	CONTROL	
	(n=48)	(n=48)	
	Mean ± Sd	Mean ± Sd	
SCL Total	81.73± 50.25	52.66± 39.77	p=0.009
SCL PSL	1.68 ± 0.513	1.43± 0.36	p=0.019
SCL PST	45.85± 20.90	34.08± 20.92	p=0.022
SCL GSI	0.90 ± 0.55	2.31 ± 10.41	p=0.433
Somatization	0.95± 0.61	0.62 ± 0.50	p=0.016
OC	1.00± 0.59	0.72 ± 0.62	p=0.055
Interpersonal Sensitivity	1.11± 0.78	0.85 ± 0.76	p=0.159
Depression	1.11± 0.71	0.76 ± 0.61	p=0.034
Anxiety	0.92± 0.72	0.48 ± 0.38	p=0.003
Anger-hostility	0.93 ± 0.80	0.49 ± 0.47	p=0.008
Phobic Anxiety	0.53± 0.51	0.22 ± 0.30	p=0.006
Paranoid İdeation	0.85± 0.72	0.56 ± 0.48	p=0.056
Psychoticism	0.55± 0.55	0.31 ± 0.30	p=0.086
Additional scale	0.91± 0.66	0.62 ± 0.54	p=0.049

Abbreviations: SCL-90: Psychological Symptom Screening Test, PSL: SCL-90 Positive Symptom Level, PST: SCL-90 Positive Symptom Total, GSI: General Symptom Index, OC:Obsessive-Compulsive

Table 5: Pediatric Quality of Life Questionnaire Scores (PedsQL)

	EPILEPSY	CONTROL	
	(n=42)	(n=42)	
	Mean ± Sd	Mean ± Sd	
STP	66.59±12.11	71.61±13.14	p=0.129
PHP	85.20±19.29	85.10±14.01	p=0.981
PSHP	82.83±13.75	87.33±14.26	p=0.218

Abbreviations: STP: Scale Total Point, PHP: Physical Health Total Point, PSHP: Psychosocial Health Total Point

Discussion

In the present study, we assessed the psychopathology in children with epilepsy at 1-6 years, the relation between epilepsy and life quality and the psychopathology in parents of these children. In ADISI, retardation in only language field was established in children with epilepsy. In a study, especially language and memory from cognitive functions are affected in children with epilepsy and it is established that they have retardation in verbal learning at the rate of 29-35% (18). We found that scores of Language Cognitive Development were lower in the children with epilepsy than the controls. It must be kept in mind that these children have much more risk in terms of communication (language and speaking) and learning disorders which can occur in the future and even if their only diagnosis is epilepsy, they should be followed up closely for their language development. In our study, no difference between the patient and the control groups was found in terms of the scale scores of BITSEA. No literature information in accordance with this situation was found in children aged 1-3 years. It is known that, attachment, sleep and eating problems more frequently occur due to development periods of these children (19). In our evaluation made for ECI-4 for children aged 4-6 years, while fine motor and gross motor developments were delayed in the patient group than the control group, no difference was found in terms of language development and individual social domain. It was found that ADHD-AD, ADHD- HA, ADHD-C type, GAD, PTSD, SP, Dysthymic Disorder and ED were significantly more frequent in children with epilepsy than the control group.

In the literature, comorbidity of ADHD in children with epilepsy is stated as 12%-29% (20). Although in a study, ADHD rate in the normal society was stated as 4-5%, this rate was found 29.1% in children with epilepsy (21). In many studies, it was stated that the most frequent diagnosis is ADHD in children with epilepsy (22, 23) and our results were consistent with the literature. In the studies, depression and anxiety disorders are also seen frequently in children with epilepsy (3). And also the frequency of mood disorders in childhood epilepsies is established in rates of 12-36.4% (18, 24). In patients with epilepsy, depression and anxiety disorders were determined at 33% (25). In another study, depressive symptoms were determined at 23% (26). In our study, no difference was found in depression symptoms between the two groups, but an increase in dysthymic symptoms was determined in children with epilepsy. In the literature, it is stated that anxiety symptoms have increased in children with epilepsy (27). In our study, GAD, SP, PTSD were found higher in children with epilepsy than the control group. High levels of PTSD symptoms bring to mind that epilepsy could be a trauma for patients and their families. In our study, ED was found higher in children with epilepsy in 4-6 years of age. In the literature, there was no information about the incidence of ED in children with epilepsy. Because of central nervous system effects of epilepsy, ED could be higher in children with epilepsy.

In the studies examining effects of chronic illnesses, it was found that mothers of patients are more depressive, anxious and neurotic than the mothers of healthy children (28). In mothers of children with epilepsy, psychiatric symptoms are established at higher rates than fathers of these children (12). It was stated that mothers of children with chronic disorders are more vulnerable depending on stressors. On the other hand, when their children have a chronic disorder, fathers less get exhausted (29). In our study, we found that psychiatric symptoms were more frequently in the mothers of children with epilepsy. But no difference was found between the fathers of children with epilepsy and control groups. In our study, no significant difference between epilepsy and control groups was found in terms of life quality total score and subscale scores. In the study of Stevanovic et al, it is established that life quality scores are lower compared to controls (8). In contrast, in the study of Eddy et al, no difference between epilepsy and control groups was established in terms of life quality scores (30).

It is a well-known truth that epileptic children and their family have more psychiatric problems than normal society or children with other chronic disorders. Also, epilepsy can make child's perception of life quality worse. Therefore, more comprehensive studies examining psychopathology in children with chronic disorders, psychological problems in their parents, their perception of life quality and relation of these with each other are necessary.

Limitations

1. The small number of study group.
2. Different scales were used due to the age of the study group.
3. Psychiatric evaluations were not being supported by structured interview.
4. The life quality of the parents were not assessed.

References

1. Austin JK, Dunn DW, Huster GA. Childhood epilepsy and asthma: changes in behavior problems related to gender and change in condition severity. *Epilepsia* 2000 May; 41:615-23.
2. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003; 44:591-7.
3. Shamsaei F, Cheraghi F, Zamani G. Comparing Mental Health of School-Age Children with and without Epilepsy. *Iran J Child Neurol* 2016 Summer;10:35-41.
4. Carrozzino D, Marchetti D, Laino D, et al. Anxiety in adolescent epilepsy. A clinimetric analysis. *Nord J Psychiatry* 2016 Aug;70:424-9
5. Blummer D. Psychiatric aspect of intractable epilepsy. *Adv Exp Med Biol* 2000; 497: 133-47.
6. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric co-morbidity in chronic epilepsy: identification, consequences and treatment of major depression. *Epilepsia* 2004; 41: 3-41.
7. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544-50.
8. Stevanovic D, Jancic J, Lakic A. The impact of depression and anxiety disorder symptoms the health-related of life of children and adolescents with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:75-8.
9. Choi HY, Kim SE, Lee HW, Kim EJ. Social Behavioral Problems and the Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Epilepsy. *Psychiatry Investig.* 2016 Sep;13:488-95.
10. Speechley KN, Ferro MA, Camfield CS, et al. Quality of life in children with new-onset epilepsy. *American Academy of Neurology* 2012; 79:1548-55.
11. Mu PF. Paternal reactions to a child with epilepsy: uncertainty, coping strategies and depression. *J Adv Nurs* 2005; 49:367-76.
12. Fazlıoğlu K, Hocaoğlu Ç, Sönmez FM. Impact of Childhood Epilepsy on the Family Current Approaches in Psychiatry 2010; 2:190-205.

13. Erol N, Sezgin N, Savaşır I. Validity of Ankara Developmental Screening Inventory. *Turkish Journal of Psychology* 1993; 29:16-22.
14. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Irwin JR, Watchtel K, Cicchetti DV. The brief infant-toddler social and emotional assessment: Screening for social-emotional problems and delays in competence. *Journal of Pediatric Psychology* 2004; 29:143-55.
15. Gadow KD, Sprafkin J. *Early Childhood Inventory-4 Screening Manual.*, NY: Stony Brook Press; 2000.
16. Varni JW, Seid M, Rode CA. Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Med Care* 1999; 37:126-39.
17. Derogatis LR. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: a study in construct validation. *J Clin Psychiatry* 1977; 33:981-9.
18. Seidenberg M, Hermann BP, Dohan FC. Hippocampal sclerosis and verbal encoding ability following anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1996; 34:690-708.
19. Drell MJ, Hanson White TJ. The Response of Children's Disease and Hospitalization. Caplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry. Volume 4.* Ankara: Güneş Press, 2007; p:3425-33.
20. Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008; 12:217-33.
21. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev* 2010; 32:10-6.
22. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005; 32:1-10.
23. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpcao F Jr, et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5:988-94.
24. Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 1998; 39:595-9.

25. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46:720-30.
26. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1132-8.
27. Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 20:550-5.
28. Seltzer MM, Greenberg JS, Floyd FJ. Life course impact of parenting a child with a disability. *Am J Ment Retard* 2001; 106:265-86.
29. Shore CP, Austin JK, Dunn DW. Maternal adaptation to a child's epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5:557-68.
30. Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, Cali P, Robertson MM, Cavanna AE. Quality of life in young people with treatment-responsive epilepsy: A controlled study. *Epilepsy Behaviour*. 2010;19: 623-6.

Serebral Palsili Çocukların Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi*Determination of Nutritional Status in Children with Cerebral Palsy*

Melda Kangalgil¹, Ayşe Özfer Özçelik²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon

²Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma Serebral Palsili (SP) çocukların beslenme durumunu ve bunu etkileyen etmenleri belirlemek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Araştırmanın örneklemini, Ankara ilinde yaşayan gelişigüzel örnekleme ile seçilen Serebral Palsi tanısı almış, 7-17 yaş aralığında ve oral beslenebilen 40 çocuk oluşturmuştur. Araştırma verileri anket formu ile çocukların ebeveynlerinden biri ile yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Çocukların besin tüketim durumunu belirlemek için 24 saati hatırlatma yöntemi ile bir günlük besin tüketimleri öğrenilmiştir.

BULGULAR: Çocukların %60,0'ı erkek, %40,0'ı kız olup, ortalama yaş 12,3±3,3 yıldır. Çocukların %30,0'unun aşırı zayıf, %20,0'sinin zayıf, %12,5'inin kilolu ve %2,5'inin obez olduğu bulunurken; sadece %35,0'inin normal Beden Kütle İndeksi (BKİ)'nde olduğu saptanmıştır. Çocukların %52,5'inin yemek yeme ile ilgili problemleri olduğu belirlenmiştir. Yemek yerken en çok görülen problemler; yemeği ağızda bekletme (%73,5), yemek sırasında yiyecekleri dökme (%58,0) ve yemek sırasında öksürme veya tıkanma nöbetidir (%42,0). Sıklıkla rastlandığı belirtilen sorunlarda en yüksek oranı salya akması almıştır (%42,5). İki haftadan daha kısa süre içinde karşılaştığı belirtilen sorunlarda %22,5 ile iştahsızlık ve konstipasyon ikinci, yutma ve çiğneme güçlüğü, besinlere ilgisizlik %20,0 ile üçüncü sıradadır. Serebral Palsili çocukların %80,0'inin günlük diyetleri ile posayı, %72,5'inin kalsiyumu, %67,5'inin folatı yetersiz aldıkları belirlenmiştir. Genel olarak enerji alımları yetersiz bulunurken; protein alımlarının yeterli olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Beslenme sorunlarının belirlenmesi ve soruna özel çözümün belirlenmesi ile beslenme durumunun geliştirilmesi, SP'li çocuklar için daha iyi bir yaşam kalitesini beraberinde getirecektir.

Anahtar Kelimeler: Serebral Palsi, büyüme, diyet, malnutrisyon

Türkçe Kısa Başlık: Serebral Palsili Çocuklarda Beslenme

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Melda KANGALGİL, Karadeniz Teknik Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon

E-posta: meldakangalgil@gmail.com

Determination of Nutritional Status in Children with Cerebral Palsy

Melda Kangalgil¹, Ayşe Özfer Özçelik²

¹Department Of Health Science Faculty, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

²Department Of Health Science Faculty, Ankara University, Ankara, Turkey

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study was planned and conducted to determine the nutritional status of children with Cerebral Palsy (CP), and the factors affecting it.

METHODS: The sample of the study consists of randomly selected 40 children diagnosed with CP, who were between the ages 7-17, who lived in the province of Ankara, and who were able to eat orally. Research data was collected by face to face interviews with one of the parents by a questionnaire. To determine the status of food consumption, one-day consumption information was obtained by the repeated 24-hour recalls.

RESULTS: Of the children, 60.0% were boys and 40.0% were girls with the mean age of 12.3 ± 3.3 years. It was determined that 30.0% of the children were extremely underweight, 20.0% were underweight, 12.5% were overweight, and 2.5% were obese while only 35.0% of them were found to have normal Body Mass Index (BMI). 52.5% of the children had eating problems. Most common problems encountered during eating were keeping the food in the mouth (73.5%), spilling the food over (58.0%), and coughing or choking spells during eating (42.0%). Of the most commonly encountered problems, drooling was most frequent (42.5%). Of the reported problems encountered in less than two weeks, loss of appetite and constipation rank the second by 22.5%; swallowing and chewing difficulties, and lack of interest in food rank third by 20.0%. It was demonstrated that of the children with cerebral palsy, 80.0% had insufficient intake of fiber, 72.5% had insufficient intake of calcium, and 67.5% had insufficient intake of folate. In general, the energy intake was found not sufficient; while protein intake was adequate.

DISCUSSION AND CONCLUSION: To determine the feeding problems and improving the nutritional status by developing problem specific solutions will bring along better life quality for the children with CP.

Keywords: Cerebral Palsy, growth, diet, malnutrition

İngilizce Kısa Başlık: Nutrition of Cerebral Palsy Children

Giriş

Serebral Palsi (SP), gelişimini sürdürmekte olan beyin dokusunda oluşan hasar nedeniyle ortaya çıkan kalıcı hareket ve postür bozukluğu ile karakterize, istemli motor aktivitelerde ve duyuşal fonksiyonlardaki yetersizliktir. SP insidansı pek çok toplumda ortalama olarak 1000 canlı doğumda 2-3 olarak bildirilmiştir (1). Türkiye’de yapılan kapsamlı bir çalışmaya göre bu oran 1000 canlı doğumda 4,4 olarak belirlenmiştir (2).

Serebral Palsi’de beyin hasarının oluştuğu yere ve hasarın genişliğine bağlı olarak mental retardasyon, beslenme problemleri, işitme azlığı, dil ve konuşma bozuklukları, göz problemleri, davranış bozuklukları, uyku problemleri, ortopedik sorunlar ve üriner sistem bozuklukları gibi problemler görülmektedir (1,3,4). SP’li çocuklarda beslenme problemleri bebeklikten başlayıp ömür boyu devam edebilen bir sorundur (3). SP’li çocuklarda beslenme problemlerinin görülme sıklığının %30,0-90,0 arasındayken malnutrisyon oranı %90,0’lara ulaştığı bildirilmektedir (5). Serebral Palsili çocuklarda emme, çiğneme ve yutma güçlüğü, iştahsızlık, yeni besinlerin reddi, yemelerinin uzun sürmesi gibi nedenler ile fiziksel büyümeyi etkileyen beslenme problemleri görülebilir (1,6,7). Bu beslenme problemleri tedavi edilmezse morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyen büyüme ve gelişme geriliğine neden olabilmektedir (5). Kuzey Amerikan Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Komitesi (NASPGHAN) büyüme yetersizliği olan nörolojik engelli çocuklar için 2006 yılında yayınladığı raporda uygun beslenme desteğinin lineer büyüme, yaşam ve sağlık kalitesini arttırdığını kabul etmiştir (8).

Bu çalışma Serebral Palsili çocukların beslenme durumunu ve bunu etkileyen etmenleri belirlemek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın örneklemini, Ankara ilinde yaşayan gelişigüzel örnekleme ile seçilen Serebral Palsi tanısı almış, 7-17 yaş aralığında olan ve oral beslenebilen 24 erkek ve 16 kız toplam 40 çocuk oluşturmuştur. Araştırma verileri anket formu ile çocukların ebeveynlerinden biri ile yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Bu çalışmada Helsinki deklarasyonu prensiplerine bağlı kalınmıştır. Ankete başlamadan önce çocukların velilerinden imzalı onamları alınmıştır.

Antropometrik ölçüm olarak çocukların boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçülmüştür. Boy uzunluğu ölçümü için standart bir mezura kullanılmıştır. Çocuğun fiziksel durumuna göre ayakta ya da yatar pozisyonda baş ve ayak tabanı arasındaki mesafe duvara veya mat üzerine işaretlenerek aradaki mesafe ölçülüp sonuçlar santimetre cinsinden kaydedilmiştir. Vücut ağırlığı ölçümleri baskülle çocuğun fiziksel durumuna göre anne kucağında (anne ile birlikte tartılan çocuğun ağırlığı anne ağırlığından çıkarılarak hesaplanmıştır) ya da bağımsız olarak ayakta ölçüm yapılmıştır. Boy uzunluğu ve vücut ağırlıkları kullanılarak çocukların beden kütle indeksleri hesaplanmıştır. Yaşa göre beden kütle indeksi persentil değerleri WHO'nun referans değerlerine göre <5. persentil “çok zayıf”, ≥5.-<15. persentil “zayıf”, ≥15.- ≤85. persentil “normal”, ≥85.<95. persentil “hafif şişman” ve ≥95. persentil “obez” olarak sınıflandırılmıştır (9). Serebral Palsi sınıflandırılmasında İsveç kriterleri (motor bozukluğuna göre; spastik, diskinetik ve ataksik; ekstrem tutulumuna göre kuadriplejik, diplejik ve hemiplejik) baz alınmıştır (10).

Çocukların besin tüketim durumunu belirlemek için 24 saatlik geriye dönük hatırlatma yöntemi ile bir günlük besin tüketimleri öğrenilmiştir. Besinlerin miktarlarının belirlenmesinde Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar kitabından yararlanılmış, tüketilen besinlerin tür ve miktarları belirlenmiştir (11). Çocukların ev dışında tükettikleri yemekler değerlendirilirken standart tarifelerinden yararlanılmıştır (12,13). Günlük tüketilen besinlerin enerji, makro ve mikro besin öğeleri değerleri Beslenme Bilgi Sistemleri (BeBİS) programı kullanılarak hesaplanmıştır. Günlük ortalama olarak alınan enerji ve besin öğeleri, yaş grubu ve cinsiyet için günlük alınması önerilen miktarlarla (Dietary Reference Intake) karşılaştırılarak, alım yüzdeleri (%) hesaplanmıştır (14). Enerji ve besin öğeleri değerlendirmesi gereksinime göre %67-133 olanlar yeterli, <%67 olanlar yetersiz, >%133 olanlar ise gereksinime göre fazla olarak kabul edilmiştir (15). Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS istatistik programı ile değerlendirilmiş, mutlak ve yüzde (%) değerleri ile tablolarda gösterilmiştir.

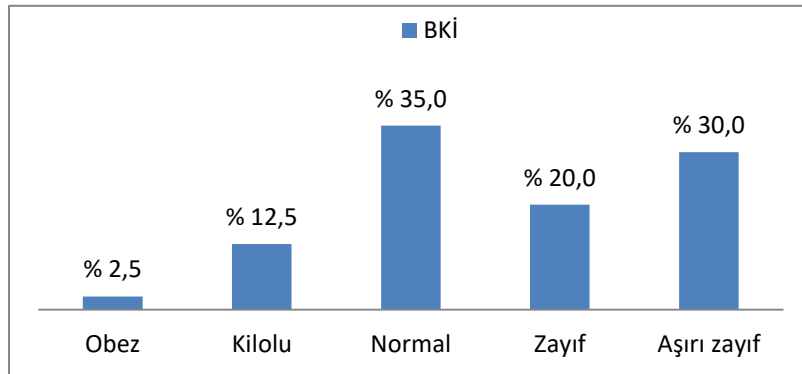
Bulgular

Çalışmaya daha önceden SP tanısı konmuş, 7-17 yaşları arasında 40 Serebral Palsili çocuk dahil edilmiştir. Çocukların genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Çocukların Genel Özellikleri

Çocukların genel özellikleri	N	%
Cinsiyet		
Erkek	24	60,0
Kız	16	40,0
Doğum ağırlığı (g)		
Düşük doğum ağırlığı (<2500 g)	14	35,0
Normal doğum ağırlığı (2500-4000 g)	26	65,0
Prematüre sınıflandırması		
İleri derece preterm (24-31 hafta)	9	22,5
Orta derece preterm (32-36 hafta)	20	50,0
Sınırdaki preterm (37 hafta)	1	2,5
Normal (>37 hafta)	10	25,0
Doğum şekli		
Vajinal doğum	19	47,5
Sezaryen	20	50,0
Vakum	1	2,5
Anne sütü alma durumu		
Aldı	34	85,0
Almadı	6	15,0
Ekstremitte tutulumuna göre sınıflandırma		
Kuadriplejik	17	42,5
Diplejik	16	40,0
Hemiplejik	7	17,5
Kronik hastalık		
Var	21	52,5
Yok	19	47,5
Toplam	40	100,0

Çocukların %60,0'ı erkek ve %40,0'ı kız olup, ortalama yaş $12,3 \pm 3,3$ yıldır. Serebral Palsili çocukların %75,0'i erken doğmuş, %35,0'i düşük doğum ağırlıklı olup, %50,0'si sezaryen ile doğmuştur. Çocukların Serebral Palsi teşhisi aldıkları ortalama yaş $8,96 \pm 7,48$ ay olarak saptanmıştır. Serebral Palsili çocuklar motor bozukluğuna göre sınıflandırıldığı zaman, tamamının spastik olduğu belirlenmiştir. Ekstremitte tutulumuna göre sınıflandırıldığında ise %42,5'i kuadriplejik, %40,0'ı diplejik ve %17,5'i hemiplejiktir. Ebeveynlerin beyanlarına göre çocukların %52,5'inin kronik hastalıkları olup büyük bir çoğunluğunda (%85,5) epilepsi vardır. Çocukların büyük çoğunluğu (%85,0) anne sütü almıştır. İlk 6 ay sadece anne sütü verilenlerin oranı ise %42,5'tur.

Şekil 1: Çocukların yaşa göre BKİ persentil değerlendirilmesi

Çocukların vücut ağırlıkları ve boy uzunluğu ölçümlerine kullanılarak hesaplanan Beden Kütle İndeksi (BKİ) persentillerinin yaşa göre değerlendirilmesi Şekil 1'de verilmiştir. Çocukların %30,0'unun aşırı zayıf, %20,0'sinin zayıf, %12,5'inin kilolu ve %2,5'inin obez olduğu bulunurken; sadece %35,0'inin normal vücut ağırlığında olduğu saptanmıştır.

Tablo 2: Çocukların Beslenme Özellikleri

Çocukların beslenme özellikleri	N	%
Beslenme ürünü		
Kullanmıyor	29	72,5
Kullanıyor	11	27,5
Bir öğünde yaklaşık beslenme süresi (dk)		
0-30	33	82,5
31-60	6	15,0
61-121	1	2,5
Yemek yeme ile ilgili problem		
Yok	21	52,5
Var	19	47,5
Reddedilen besin		
Yok	17	42,5
Var	23	57,5
Bireyin beslenme problemlerinde diyetle düzenleme		
Yok	31	77,5
Var	9	22,5
Yemek yeme yönünden bağımlılık durumu		
Bağımsız	19	47,5
Az bağımlı	16	40,0
Orta bağımlı	4	10,0
Tam bağımlı	1	2,5
Bireye özel yemek yapılma durumu		
Yapılmaz	28	70,0
Yapılır	9	22,5
Bazen yapılır	3	7,5
Çocukların ana öğün sayısı		
2 ana öğün	3	7,5
3 ana öğün	37	92,5
Çocuklar ara öğün		
Tüketmez	2	5,0
Tüketir	38	95,0
Çocukların ara öğün sayısı (n=38)		
1 ara öğün	16	42,1
2 ara öğün	20	52,6
3 ara öğün	2	5,3

Araştırmaya katılan çocukların hepsi oral beslenebilmekte olup nazogastrik tüple ve gastrotomi tüpüyle beslenen çocuk yoktur. Tablo 2'de çocukların beslenmelerine ait bilgiler verilmiştir. Çocukların %27,5'inin beslenme ürünü kullandığı, bunların da en çok enteral beslenme ürünlerini (%72,6) kullandığı belirlenmiştir. Bir öğünde yaklaşık ne kadar zamanda yemek yedikleri

sorgulandığında; çocukların %82,5'inin 30 dakikadan daha az, %15'inin 31-60 dakika ve %2,5'inin 61-121 dakikada yemek yedikleri saptanmıştır. Çocukların %52,5'inin yemek yeme ile ilgili problemleri olduğu, %42,5'inin bazı besinleri reddettikleri belirlenmiştir. Yemek yerken en çok görülen problemler; yemeği ağızda bekletme (%73,5), yemek sırasında yiyecekleri dökme (%58,0) ve yemek sırasında öksürme veya tıkanma nöbetidir (%42,0). En çok reddedilen besinler; süt (%30,5), sebze (%26,0), et ve et ürünleri (%22,0) ve peynirdir (%22,0). Çocukların sadece %22,5'inin diyetinde düzenlemeler yapıldığı; en çok yapılan diyet düzenlemesi ise aynı gün içerisinde besin çeşitliliğini sağlamak olduğu belirlenmiştir (%88,8). Araştırmaya katılan çocukların %47,5'inin kendi kendine yemek yiyebildiği (bağımsız), %40,0'ının çatal bıçağı kendi tutabilmesine rağmen yardımsız yemek yiyemediği (az bağımlı), %10,0'unun çatalını bıçağını yardımla tutabildiği (orta bağımlı), %2,5'inin yardımsız yemek yiyemediği (tamamen bağımlı) saptanmıştır. Çocukların %22,5'ine her zaman ve %7,5'ine bazen özel yemek yapıldığı; %58,3'ünün yemek kıvamının normal, %33,4'ünün püre şeklinde, %8,3'ünün sulu olduğu belirtilmiştir. Çocukların %92,5'inin günde sabah, öğle, akşam olmak üzere 3 ana öğün ve %7,5'inin sabah ve akşam olmak üzere 2 ana öğün yemek yedikleri; %95,0'inin ara öğünlerde bir şeyler tükettikleri belirlenmiştir. Çocukların %52,6'sının günlük ara öğün sayısının iki, %5,3'ünün üç olduğu; en çok tüketilen ara öğünün (%36,8) gece öğünü olduğu belirlenmiştir. Çocukların %52,5'inin günde 4-5 bardak (800-1000 mL), %20,0'sinin 2-3 bardak (400-600 mL) su tükettiği ifade edilmiştir.

Tablo 3: Beslenme ile ilişkili sorun görülme sıklığı

Sorun	Sıklıkla ≥ 2 /hafta		Nadiren < 2 /hafta	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yutma güçlüğü	8	20,0	32	80,0
Konstipasyon	9	22,5	31	77,5
Kusma	2	5,0	38	95,0
Öğürme	8	20,0	32	80,0
Öksürük	7	17,5	33	82,5
Tıkanma	5	12,5	35	87,5
Boğulma	3	7,5	37	92,5
Besinlere ilgisizlik	8	20,0	32	80,0
Salya akması	17	42,5	23	57,5
İştahsızlık	9	22,5	31	77,5

Sıklıkla rastlandığı belirtilen sorunlarda en yüksek oranı salya akması almıştır (%42,5). İki haftadan daha kısa süre içinde karşılaşıldığı belirtilen sorunlarda %22,5 ile iştahsızlık ve konstipasyon ikinci, yutma ve çiğneme güçlüğü, besinlere ilgisizlik %20,0 ile üçüncü sıradadır (Tablo 3).

Yaş gruplarına göre enerji, makro ve mikrobesein alımının karşılanma durumu Tablo 4’de verilmiştir. 7-9 yaş aralığındaki Serebral Palsili çocukların %88,9’unun posa, %33,3’ünün demir, kalsiyum alımlarının yetersiz olduğu belirlenmiştir. 10-13 grubundaki çocukların özellikle enerji (%61,5), posa (%92,3), tiamin (%53,8), folat (%84,6), C vitamini (%69,2), kalsiyum (%92,3), fosfor (%53,9), magnezyum (%61,5) ve demir (%53,8) alımlarının yetersiz olduğu görülmüştür. 14-17 yaş aralığındaki çocukların %72,2’sinin günlük diyetle aldıkları enerji, magnezyum; %77,8’inin tiamin, folat, kalsiyum; %66,7’sinin posa alımlarının yetersiz olduğu görülürken; genel örneklemede Serebral Palsili çocukların %80,0’inin posayı, %72,5’inin kalsiyumu, %67,5’inin folatı günlük diyetle yetersiz aldıkları belirlenmiştir.

Tablo 4: Yaş gruplarına göre enerji, makro ve mikrobesein, vitamin ve mineral alımının gereksinmeyi karşılama durumu

Enerji veBesin öğeleri	<%67 DRI							
	7-9 yaş		10-13 yaş		14-17 yaş		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Enerji (kcal)	2	22,2	8	61,5	13	72,2	23	57,5
Protein (g)	-	-	1	7,7	3	16,7	4	10,0
Posa (g)	8	88,9	12	92,3	12	66,7	32	80,0
A vitamini (mcg)	1	11,1	2	15,4	3	16,7	6	15,0
E vitamini (mg)	-	-	2	15,4	3	16,7	6	15,0
K vitamini (mcg)	-	-	-	-	-	-	-	-
Tiamin (mg)	2	22,2	7	53,8	14	77,8	23	57,5
Riboflavin (mg)	-	-	2	15,4	4	22,2	6	15,0
Niasin (mg)	-	-	2	15,4	4	22,2	6	15,0
B₆ (mg)	-	-	3	23,1	4	22,2	7	17,5
B₁₂ (mcg)	-	-	2	15,4	2	11,1	4	10,0
Folat (mcg)	2	22,2	11	84,6	14	77,8	27	67,5
C vitamini (mg)	2	22,2	9	69,2	5	27,8	16	40,0
Kalsiyum (mg)	3	33,3	12	92,3	14	77,8	29	72,5
Fosfor (mg)	-	-	7	53,9	8	44,4	15	37,5
Magnezyum (mg)	1	11,1	8	61,5	13	72,2	22	55,0
Demir (mg)	3	33,3	7	53,8	6	33,3	16	40,0
Çinko (mg)	-	-	6	46,2	5	27,8	11	27,5

Tartışma

Bu çalışma 7-17 yaş arası Serebral Palsili çocukların beslenme durumunu belirlemek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür. Beslenme bozukluğu ve büyüme geriliği SP de görülen önemli problemlerden biridir.

Serebral Palsi'nin nedeni çok çeşitli ve çok faktörlüdür. Prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı ve zor doğum öyküsü risk faktörlerinden bazılarıdır (1,16,17). Bu çalışmada SP'li çocukların, %75,0'inin erken doğduğu ve %35,0'inin düşük doğum ağırlıklı oldukları saptanmıştır (Tablo 1). Eriman ve ark.'nın (2009) yaptıkları çalışmada çocukların %37,1'i düşük doğum ağırlıklı ve %35,0'i prematüre doğum (18); Wang ve ark.'nın (2016) Çin'de 378 Serebral Palsili çocukla yaptıkları çalışmada çocukların %43,8'i düşük doğum ağırlıklı ve % 54,1'i prematüre doğum olduğu belirlenmiştir (19). Bu araştırmadaki çocukların yarısı (%50,0) sezaryen ile doğmuştur. El ve ark. (2007) Türkiye'de yaptıkları çalışmada benzer olarak sezaryen doğum oranını %45,0 olarak bulmuşlardır (20). Epilepsi SP'li çocuklarda önemli bir sorun olup, %15,0-60,0 oranında görülmektedir (21). Kakooza-Mwesige ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada çocukların %45,2'sinde; Zelnik ve ark. (2010) %33,0'ünde, Konuşkan ve ark. (2012) %54,3'ünde; Karadağ Saygı ve ark. (2015) %30,1'inde epilepsi olduğunu bildirmişlerdir (22-25). Bu araştırmada da diğer çalışmalara benzer olarak epilepsi sıklığı %45,0 olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya katılan çocukların %85,0'i anne sütü alırken, anne sütü verilme süresi ortalama 7,82±9,24 ay olarak belirlenmiştir. Nacitarhan (2005) Güneydoğu Anadolu'da yaşayan Serebral Palsili çocuklarla yaptığı çalışmada, emzirme süresini 6,4±6,4 ay olarak saptamıştır (26). Bu çalışmada anne sütü verilme süresi normal aralıklarda bulunsa da ilk 6 ay sadece anne sütü verilme oranı (%42,5) düşük olduğu tespit edilmiştir.

SP'li çocuklarda saptanan yemek yeme ile ilgili sorunlar, hastalığa ilişkin olumsuz özelliklerden kaynaklanmaktadır. Bansal ve ark.'nın (2014) 40 Serebral Palsili çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada çocukların %40,0'ının düşük kilolu, %45,0'inin normal, %7,5'inin hafif şişman ve %7,5'inin obez olduğu saptanmıştır (27). Hurvitz ve ark. (2008) 137 Serebral Palsili çocukla yaptıkları çalışmada;

%18,2'sinin şişman, %10,9'unun hafif şişman, %29,1'inin ise ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) kriterlerine göre normal ağırlıkta olduğu bulunmuştur (28). Wang ve ark.'nın (2016) Çin'de 378 Serebral Palsili çocuk üzerindeki yaptıkları çalışmada çocukların yaşa göre BKİ'leri değerlendirildiğinde %59,9'unun normal ağırlıkta olduğu, %21,5'inin zayıf, %18,5'inin normalden daha fazla ağırlıkta olduğu ve tüm çocukların %7,4'ünün obez olduğu görülmüştür (19). Bu çalışmadaki çocukların %30,0'u aşırı zayıf, %20,0'si zayıf, %12,5'i hafif şişman ve %2,5'i obez olarak bulunurken; sadece %35,0'i normal BKİ persentili sınırlarındadır (Şekil 1). Düşük de olsa (%2,5) SP'li çocuklarda görülen obezite hem iştahın iyi olmasından ve buna bağlı olarak yiyecek tüketiminin gereksinimin üzerinde olmasından; hem de hareketsizlikten kaynaklanabilmektedir. Bunun tam tersi aşırı zayıf olanlardaki (%30,0) sorun da iştahsızlık, yutma güçlüğü ve dolayısıyla daha az besin tüketilmesi şeklinde açıklanabilir. Malnutrisyonun yanında obeziteyi de önlemek için enerji harcamasına dayalı bireyselleştirilmiş beslenme programı önerilmektedir (29). Serebral Palsili hastaların sorunlarının ve gereksinimlerinin doğru olarak saptanması ile bu çocukların fiziksel ve ruhsal yönden daha iyi duruma gelmeleri sağlanabilir (20).

Spastisite el ve kol hareketlerinde zorluğa neden olduğu için çocukların kendi kendine beslenmesini olumsuz etkilemektedir (3). Bu çalışmada çocukların %47,5'inin bağımsız yemek yiyebildiği belirlenmiştir. Karagiozoglou-Lampoudi ve ark. (2012) çocukların sadece %17,7'sinin; Şimşek ve ark. (2014) ise %34,2'sinin kendi kendine yemek yiyebildiklerini saptamışlardır (30, 31). Ayrıca çocukların %49,6'sının bir öğündeki beslenme süresi 30 dakikadan az iken, %41,7'sinin 31-60 dk, %5,8'inin 61-120 dk ve %2,9'unun 121 dakikadan uzun sürdüğü bulunmuştur. Araştırmaya katılan çocukların büyük çoğunluğunun (%82,5) yemek yeme süresinin 30 dakikadan daha az, %15'inin 31-60 dk, %5,8'inin 61-121 dk olduğu tespit edilmiştir. Erkin ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada çocukların %7,5'inin oral enteral beslenme desteği kullandıklarını belirtmişlerdir (32). Bu çalışmada ise bu oran daha yüksek (%20,0) bulunmuştur. Çocukların %52,5'inin yemek yeme ile ilgili problemleri olduğu, %42,5'inin bazı besinleri reddettikleri belirlenmiştir. Yemek yerken en çok görülen problemler; yemeği ağızda bekletme (%73,5), yemek sırasında yiyecekleri dökme (%58,0) ve yemek sırasında öksürme veya tıkanma nöbetidir (%42,0). Yeterli ve dengeli beslenebilmek için günde en az 3 öğün beslenme önerilmektedir (33).

Çocukların %92,5'inin günde 3 ana öğün yemek yediği belirlenmiştir (Tablo 2). Öğün sayısı ile öğünlere düşen enerji ve besin öğelerinin miktarı vücudun fizyolojik dengesini sağlamada önemli rol oynamaktadır.

Gastrointestinal sorunlar SP'li çocuklarda %80,0-90,0 oranında görülmektedir (34). Konstipasyon SP'li çocuklarda yaygın olarak görülen komplikasyonlardandır. Bunun da bu bireylerde hareket yetersizliğinden ve posalı besinlerin tüketimindeki zorluklardan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Araştırma kapsamındaki çocukların %22,5'inin sıklıkla konstipasyon problemi olduğu bulunmuştur. Erkin ve ark.'nın (2010) 120 SP'li çocukla yaptığı çalışmada çocukların %21,7'sinde disfonksiyon, %25,0'inde konstipasyon, %19,2'sinde çiğneme problemi vardır (32). Oral motor ve çiğneme yutma fonksiyon bozuklukları yemeğe uzun zaman harcanmasına ve yemek sırasında ağızdan yiyeceklerin dökülmesine neden olarak yetersiz besin alımına sebep olmaktadır (5, 33). Bu çalışmaya katılanların %20,0'sinde de benzer olarak yutma ve çiğneme güçlüğü olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). Araştırmaya katılan çocukların günlük diyetleri ile aldıkları enerji ve protein alımları değerlendirildiği zaman, %57,5'inin enerji alımının yetersiz, %67,5'inin protein alımının yeterli olduğu belirlenmiştir. Calis ve ark. (2010) da yaptıkları çalışmada çocukların önerilenden düşük enerji alırken, önerilenden fazla protein aldıklarını bulmuşlardır (29).

Diyet besin öğelerinden yetersiz olduğu zaman vücuttaki depolar tükenmeye başlar. Tiamin, B₆ ve C gibi suda eriyen vitaminlerin deposu oldukça sınırlıdır ve birkaç hafta içinde eksiklikleri oluşabilir (8). Hillesund ve ark. (2007) 4 günlük besin tüketimini değerlendirdikleri SP'li çocukların vitamin E alımlarının düşük olduğunu saptamışlardır (7). Grammatikopoulou ve ark. (2009) benzer şekilde vitamin E alımının SP'li çocuklarda düşük olduğunu bulmuşlardır (35). Çalışmaların aksine bu araştırmada genel olarak E vitamininin alımının yeterli olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılan çocukların yaklaşık 1/3'ünün tiamin (%35,0), niasin (%35,0) folik asit (%32,5) alımlarının yetersiz olduğu saptanmıştır. Sullivan ve ark. (2002) SP'li 100 çocuğu değerlendirdikleri bir çalışmada tiamin ve riboflavin alımının yetersiz olduğunu ve çocukların kendi kendine beslenemediğini bildirmişlerdir (36). Hillesund ve ark.'nın (2007) yaptıkları çalışmada SP'li çocukların %71,0'inin multivitamin takviyesi aldığı buna rağmen folik asit alımının yetersiz olduğu saptanmıştır (7). Bu çalışmadaki çocukların A vitamini (%52,5), K vitamini (%95), riboflavin (%47,5), B₁₂ (%80) vitaminleri alımı gereksinimlerine göre yeterli, bazı gruplarda gereksinime göre fazla bulunmuştur (Tablo 4).

Ancak SP'li çocuklarda A vitamininin yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (35-37). Araştırmada yaşa göre önerilen günlük mineral gereksinimi karşılama durumuna bakıldığı zaman demir alımının çocukların %40,0'ında yetersiz olduğu bulunmuştur (Tablo 4). Sullivan ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada diyetle demir alımının katılımcıların yaklaşık yarısında normal sınırın altında olduğuna dikkat çekmişlerdir (36). Yetersiz demir alımı çocukların tükettiği tüm besinler içinde süt ve süt bazlı içeceklerin enerji sağlama açısından en yüksek paya sahip olması ve sütün demirin zayıf kaynağı olması ile açıklanmıştır. Loisa ve ark. (2009) da demir alımını önerilen değere göre %87,0 oranında düşük olduğunu bulmuşlardır (37). Araştırmaya katılan çocukların %72,5'inin yetersiz kalsiyum aldığı saptanmıştır (Tablo 4). Grammatikopoulou ve ark. (2009) SP'li ve sağlıklı çocukların tüketimini araştırdıkları çalışmada kalsiyum alımının her iki grupta da yeterli olduğunu bulmuşlardır (35). Loisa ve ark. (2009) SP'li çocukların %19,0'unda önerilen değerinin altında kalsiyum alımı olduğunu tespit etmişlerdir (37). Kalsiyum alımının düşük olduğunu saptayan başka çalışmalar da vardır (7, 38). Çalışmada magnezyum, fosfor ve çinko alımı değerlendirilmiş, çocukların %42,5'inin magnezyum, %42,5'inin fosfor, %57,5'inin çinko alımlarının yeterli düzeyde olduğu görülmüştür (Tablo 4). Loisa ve ark.'nın (2009) 54 SP'li çocukla yaptıkları çalışmada fosfor alımının önerilenin 2 katından fazla olduğu bulunmuştur (37). Schoendorfer ve ark. (2010) gastrointestinal disfonksiyon nedeniyle emilimin bozulması, antikonvülsan, diüretik veya kortikosteroid kullanımının vitamin mineral gereksinimini değiştirebileceğini belirtmişlerdir (8).

Sonuç: Yutma güçlüğü, salya akması, beslenme sırasında öğürme ve öksürme, iştahsızlık, konstipasyon gibi gastrointestinal sistem problemleri, beslenme yönünden bağımlılık, SP'li çocuklarda beslenme yetersizliklerine neden olmaktadır. Bu beslenme yetersizlikleri nedeniyle SP'li çocuklarda malnutrisyon erken dönemde başlayarak zaman içerisinde ilerleme gösterebilmektedir. Beslenme sorunlarının saptanması ve soruna özel çözümün belirlenmesi ile beslenme durumunun geliştirilmesi, daha az komplikasyon ve SP'li çocuklar için daha iyi bir yaşam kalitesi beraberinde getirecektir. Serebral Palsili çocuklar beslenme yetersizliği açısından risk altında olduğundan besin tüketimleri takip edilmeli, doktor, diyetisyen, fizyoterapist işbirliğiyle aileye ve çocuğa gereken bilgi ve eğitim verilmelidir.

Kaynaklar

1. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy- definition, classification, etiology and early diagnosis. Indian J Pediatr 2005;72:865-8.
2. Serdaroğlu A, Cansu A, Özkan S, Tezcan S. Prevalence of Cerebral Palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. Dev Med Child Neurol 2006;48:413-6.
3. Clawson EP, Kuchinski KS, Bach R. Use of behavioral interventions and parent education to address feeding difficulties in young children with spastic diplegic Cerebral Palsy. Neuro Rehabilitation 2007;22:397-406
4. Reid SM, Modak MB, Berkowitz RG, Reddihough DS. A population-based study and systematic review of hearing loss in children with Cerebral Palsy. Dev Med Child Neurol 2011;53:1038-45.
5. Vargün R, Ulu HÖ, Duman R, Yağmurlu A. Serebral Palsili çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004;57:257-65.
6. Özсарas N. Serebral Palsi ile Yaşamak: Aileler ve Hastalar İçin Bilgiler. Pediatrik Ortopedi ve Rehabilitasyon Dizisi 4. Kitap. İstanbul;2002.
7. Hillesund E, Skranes J, Trygg KU, Bohmer T. Micronutrient status in children with Cerebral Palsy. Acta Pædiatrica 2007;96:1195-8.
8. Schoendorfer N, Boyd R, Davies PSW. Micronutrient adequacy and morbidity: paucity of information in children with Cerebral Palsy. Nutrition Reviews 2010;68:739-48.
9. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
10. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral Palsy epidemiology: where are we now and where are we going? Dev Med Child Neurol 1992;34:547-51.
11. Rakıcıoğlu N, Tek NA, Ayaz A. Yemek Ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü Ve Miktarlar. 3. Baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2012. s.11-131
12. Baysal A. Yemek planlama. Beslenme. 13. Baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011. s.430-8.

13. Kutluay Merdol T. Standart Yemek Tarifeleri. 4. Baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;2011. s. 31-124.
14. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, (eds). Dietary Reference Intakes Applications in Dietary Assessment. Washington DC: National Academy Press;2000.
15. NAP. Nutrient Adequacy-Assessment Using Food Consumption Surveys. Washington DC: National Academy Press;1986. p.14.
16. Özaras N, Yalçın S, (eds). Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon. İstanbul; 2000.
17. Bialik GM, Givon U. Cerebral palsy: classification and etiology. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica 2009;43:77-80.
18. Eriman EÖ, İçağasıoğlu A, Demirhan E, Kolukısa, Ş, Aras H, Haliloğlu S, ve ark. Serebral Palsili 202 olgunun demografik verileri ve klinik özellikler. The Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2009;55:94-7.
19. Wang F, Cai Q, Shi W, Jiang H, Li N, Ma D, et al. A cross-sectional survey of growth and nutritional status in children with Cerebral Palsy in West China. Pediatric Neurology 2016;58:90-7.
20. El Ö, Peker Ö, Bozan Ö, Berk H, Koşay C. Serebral Palsi hastalarının genel özellikleri. DEÜ tıp fakültesi dergisi 2007;21:75-80.
21. Kulak W, Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with Cerebral Palsy in north-eastern Poland. Brain Dev 2003;25:499-506.
22. Kakooza-Mwesige A, Forssberg H, Eliasson AC, Tumwine JK. Cerebral Palsy in children in Kampala, Uganda: clinical subtypes, motor function and co-morbidities. BMC research notes 2015;8:166.
23. Zelnik N, Kompnicki M, Bennett-back O, Castel-deutsch T, Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with Cerebral Palsy. Eur J PAediatr Neurol 2010;14:67-72.
24. Konuşkan B, Per H, Gümüş H, Kumandaş S. Serebral Palsili olgularda görme ve işitme bozuklukları ve epilepsi sıklığı. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012;3:245-9.

25. Karadağ Saygı E, Giray E, Cerçit HP, Ulutatar F, Aydın R. Serebral Palsili çocuğu olan ailelerin aile ortamlarının değerlendirilmesi ve gereksinimlerinin belirlenmesi. Turk J Phys Med Rehab 2015;61:320-5.
26. Nacitarhan S. Merkezimize başvuran gúneydođu anadolu bölgele Serebral Palsili çocukların sosyoekonomik ve demografik özellikleri. Dicle Tıp Dergisi 2005;32:13-9.
27. Bansal A, Diwan S, Diwan J, Vyas N. Prevalance of obesity in children with Cerebral Palsy. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2014;8:08-11.
28. Hurvitz EA, Green LB, Hornyak JE, Khurana SR, Koch LG. Body mass index measures in children with Cerebral Palsy related to gross motor function classification: a clinic-based study. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2008;87:395-403.
29. Calis EA, Veugelers R, Rieken R, Tibboel D, Evenhuis HM, Penning C. Energy intake does not correlate with nutritional state in children with severe generalized Cerebral Palsy and intellectual disability. Clinical Nutrition 2010;29:617-21.
30. Karagiozoglou-Lampoudi T, Daskalou E, Vargiami E, Zafeiriou D. Identification of feeding risk factors for impaired nutrition status in paediatric patients with Cerebral Palsy. Acta Paediatrica 2012;101:649-54.
31. Şimşek TT, Tuğ G. Serebral Palsili çocuklarda beslenme problemleri ve büyüme üzerine etkisi. Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri 2014;12:73-80.
32. Erkin G, Culha C, Ozel S, Kırbıyık EG. Feeding and gastrointestinal problems in children with Cerebral Palsy. International Journal of Rehabilitation Research 2010;33:218-24.
33. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğu. Türkiye'ye özđu beslenme rehberi. Ankara;2006.
34. Chong SK. Gastrointestinal problems in the handicapped child. Curr Opin Pediatr 2001;13:441-6.
35. Grammatikopoulou MG, Daskalou E, Tsigga M. Diet, feding practices, and anthropometry of children and adolescents with Cerebral Palsy and their siblings. Nutrition 2009;25:620-6.

36. Sullivan PB, Juszczak E, Lambert BR, Rose M, Ford-Adams ME, Johnson A. Impact of feeding problems on nutritional intake and growth: Oxford Feeding Study II. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002;44:461-7.
37. Loisa PK, Pihko H, Vesander U, Paganus A, Ritanen U, Makitie O. Insufficient energy and nutrient intake in children with motor disability. *Acta Pædiatrica* 2009;98:1329-33.
38. Erkin G, Kaçar S, Özel S. Serebral Palsili hastalarda gastrointestinal sistem ve beslenme problemleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005;51:150-5.

Kanserli Çocuklarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Nutritional Status of Children with Cancer: A Single Center Experience

Esra Dişçi¹, Zühal Keskin Yıldırım², Mustafa Büyükcavcı³, Cahit Karakelleoğlu¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, kanserli çocukların tanı sırasındaki beslenme durumlarının kanser dışı tanılar ile hastanede yatan diğer çocuklarla karşılaştırılması, ayrıca kanserli çocukların izlemleri sırasında beslenme durumlarında ortaya çıkan değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 170 maligniteli çocuk ve kontrol grubu olarak da çoğunluğu akut enfeksiyon nedeniyle yatırılarak izlenen 107 çocuk dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak dosyalar ve bilgisayar kayıtları üzerinden değerlendirildi.

BULGULAR: Kanser ve kontrol grubundaki çocukların başvuru sırasındaki ortalama ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), boy Z-skor değerleri arasında belirgin fark gözlenmedi. Ayrıca her iki gruptaki akut malnütrisyon (Relatif ağırlık < %90) ve zayıflık (VKİ < %5) oranları da benzerdi. Ancak kontrol grubundaki çocukların ortalama serum albümin düzeyi, relatif ağırlık ve ağırlık Z-skor değerleri kanserli çocuklara göre anlamlı derecede daha düşüktü. Zayıf olan (ağırlık Z-skoru < -2) ve kronik malnütrisyonu olan (boy Z-skoru < -2) olguların oranı da kontrol grubunda daha yüksekti. Kanser grubunda tanı sırasındaki ortalama ağırlık Z-skor değerlerinin, 3 ve 6. aylarda belirgin azalma gösterdiği, ancak 12. ayda tekrar başlangıçtaki düzeylerine kavuştuğu gözlemlendi. Ağırlık Z-skorlarındaki düşüklük, hem başvuru sırasında hem de izlem boyunca solid tümör grubunda daha belirgindi. Özellikle abdominal cerrahi uygulanan solid tümörlü çocukların daha çok etkilendiği gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak kanserli çocuklardaki tanı sırasında gözlenen beslenme bozukluğu, akut enfeksiyon nedeniyle hastanede yatırılarak izlenen olgulardan daha fazla değildir. Ancak kanser hastalarında izlem sırasında geçici bir kilo kaybı gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme durumu, malnütrisyon, çocukluk çağı kanseri.

Türkçe Kısa Başlık: Kanserli çocuklarda beslenme durumu

Nutritional Status of Children with Cancer: A Single Center Experience

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to compare the initial nutritional status of children with cancer with those of the control group. We also aimed to identify the changes in nutritional status of children with cancer during the treatment.

METHODS: One hundred and seventy children with cancer and 107 children representing the control group (the majority of them hospitalized due to acute infection) were enrolled in the study. Demographic characteristics, anthropometric measurements and biochemical parameters were retrospectively obtained from the records.

RESULTS: There were no differences between the mean values of weight, height, body mass index (BMI) and height Z-score of the study and control groups. In addition, the rates of acute malnutrition (Relative weight <90%) and of underweight (BMI <5%) were similar in both groups. However, serum albumin levels, relative weight and weight Z-score values were significantly lower in control group than in children with cancer. The rates of underweights (weight Z-score <-2) and of chronic malnutritions (height Z-score <-2) were higher in control group.

It was observed that the initial mean weight Z-score values of children with cancer significantly decreased by the 3rd and 6th months of the follow up, however, returned to initial levels by the 12th month. The decline in weight Z-scores values were more obvious in patients with solid tumor, especially in those exposed to abdominal surgery.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Nutritional deficiency in children with cancer at the time of diagnosis is not much more than in children hospitalized due to acute infection. However, a temporary weight loss is observed in cancer patients during the follow up.

Keywords: Nutritional status, malnutrition, pediatric cancer

Giriş

Çocukluk çağı kanserlerinde beslenme, sağ kalım ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir role sahiptir. Anoreksi, kilo kaybı ve protein enerji malnütrisyonu çocukluk çağı kanserlerinde tanıda, tedavi süresince veya son dönem hastalık sırasında ortaya çıkabilmekte; yaşam kalitesini, tedavi etkinliğini ve yaşam süresini önemli ölçüde etkilemektedir (1).

Kanserli çocuklarda kanser ilişkili malnütriyon, tanı, evre ve ailenin sosyo-ekonomik durumuna göre değişen oranlarda (%8-60) görülmektedir. Kanserli hastalarda salınan sitokinler, kemoterapiye bağlı azalmış besin alımı, artmış metabolik hız ve kalori ihtiyacı, tedavi sırasında ortaya çıkan çeşitli metabolik bozukluklar malnütriyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (1-4).

Çalışmamızda, Kliniğimiz Çocuk Onkoloji Ünitesi'nde malignite tanısı ile takip edilen çocukların tanı sırasındaki beslenme durumlarını değerlendirerek, kanser dışı tanılar ile hastanede yatan diğer çocuklarla karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca kanserli çocukların, tedavinin 3, 6 ve 12. ayındaki beslenme durumunu inceleyerek, tedavi sürecinde beslenme durumunda ortaya çıkan değişiklikleri araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Onkoloji Kliniği'nde yatırılarak takip edilen hastalar retrospektif olarak dosyalar ve bilgisayar kayıtları üzerinden değerlendirildi.

Çalışma grubunu oluşturan 170 maligniteli olgunun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, kardeş sayısı), tanıları, hastalık evreleri, verilen kemoterapi rejimleri ve toplam tedavi süreleri, uygulanan radyoterapi ve cerrahi yöntemler ile tedavi sırasında gelişen febril nötropeni ataklarının sayısı kaydedildi. Ayrıca olguların tanı sırasındaki serum albümin düzeyleri, vücut ağırlıkları ve boy değerleri ile birlikte tedavinin 3, 6 ve 12. aylarındaki albümin değerleri ve vücut ağırlıkları da tespit edildi.

Kontrol grubuna ise çalışma grubu ile aynı dönemlerde kanser dışı tanılar ile hastanede yatan 107 hasta alındı. Altta yatan kronik bir hastalığı (kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, diabet mellitus, hipotiroidizm vb.) veya nörolojik defisiti olanlar (serebral palsi, hidrosefali, mikrosefali vb.) kontrol grubuna dahil edilmedi. Çalışma grubuyla benzer şekilde bu gruptaki çocukların da demografik özellikleri, tanıları, tanı sırasındaki ağırlık ve boy ölçüleri ile serum albümin düzeyleri kaydedildi.

Her iki grubun hastaneye kabulleri sırasında ölçülen vücut ağırlığı ve boy değerleri ile hasta grubunun tedavinin 3, 6 ve 12. ayındaki değerleri alınarak aşağıdaki formüllere göre boya göre ağırlık veya relatif ağırlık (RA), vücut kitle indeksi (VKİ) ve Z-skorumları (ağırlık, boy, boya göre ağırlık ve VKİ için) hesaplandı (5).

$$RA = (\text{Hastanın ağırlığı} / \text{Aynı boyda normal çocuğun ağırlığı}) \times 100$$

Z-skor = Bireyin boyu veya ağırlık - yaş ve cinsine göre ortalama değer (cm/kg) / Yaş ve cinsine göre normal ortalamadan sapma (SS) (cm/kg)

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}$$

Beslenme durumunun değerlendirilmesi için aşağıdaki kriterler kullanıldı (5-7).

1. Akut malnütrisyon: RA %90 ve üzeri normal, %85-89 arası hafif, %75-84 arası orta, % 74 ve altı ağır “malnütrisyon” olarak değerlendirildi.

2. Kronik malnütrisyon: Yaşa göre boy Z skoru <-2 olan olgular “boy kısalığı” (stunting) veya “kronik malnütrisyon” olarak değerlendirildi.

3. Zayıflık: VKİ<5 olan olgular, ya da yaşa göre ağırlık Z skoru <-2 olan olgular “zayıf” (underweight) olarak değerlendirildi.

4. Fazla kilolu: VKİ>95 persentil olan olgular “obez”, 85-95 arası olan olgular “fazla kilolu” olmakla birlikte çalışmamızda, VKİ>85 olan olguların tümü fazla kilolu olarak sınıflandırıldı.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında “student-t” testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise “Ki-Kare” testi kullanıldı. Hasta grubunun izlem süresince farklı zamanlarda tekrarlanan ölçümleri “tekrarlı ölçümler” testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar % 95’ lik güven aralığında, anlamlılık p < 0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Kanser ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kanser ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

	Kanser (n=170)	Kontrol (n=107)	p
Yaş (ay)	79,38±51,67	75,69±53,33	0,56
Cinsiyet (E/K)	110/60	61/46	0.19
Yerleşim (Köy/İlçe,Merkez)	137/33	75/32	0,045
Kardeş sayısı	2,95±2,54	2,69±2,24	0,39

Kanser grubunu oluşturan hastaların 119’u akut lösemi ve lenfomaları içeren hematolojik malignite, 51’i ise solid tümörlü hastalardan oluşmakta idi. Solid tümörlü hastaların %56,9’unu intra-abdominal yerleşimli tümörler, %43,1’ini ekstra-abdominal yerleşimli tümörler oluşturmakta idi. En sık gözlenen solid tümör türü Wilms tümörü idi. Kontrol grubunu oluşturan hastaların çoğunluğunu intrakranial enfeksiyon, alt solunum yolu enfeksiyonu veya akut ishalleri çocuklar oluşturuyordu.

Kanser ve kontrol grubundaki çocukların başvuru sırasındaki ortalama ağırlık, boy, VKİ ve boy Z-skor değerleri arasında bir fark gözlenmezken, kontrol grubundaki çocukların ortalama albumin, RA ve ağırlık Z-skor değerleri ile fazla kilolu olguların oranları belirgin şekilde düşüktü (Tablo 2).

Tablo 2. Kanser ve kontrol grubundaki olguların, başvuru sırasındaki beslenme durumlarını gösteren parametrelerin karşılaştırılması.

	Kanser (n=170)	Kontrol (n=107)	P
	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	
Ağırlık (kg)	22,02±12,19 (4-65)	19,82±12,48 (4-72)	0,14
Boy (cm)	113,9±27,72(49-170)	109,2±28,23 (58-178)	0,17
Albumin (g/dL)	4,0±0,54	3,81±0,54	0,003
RA (%)	94,9±16,12	90,0±10,95	0,007
VKİ	15,85±2,74	15,24±2,23	0,58
Ağırlık Z-skor	-0,61±0,98	-0,94±1,15	0,01
Boy Z-skor	-0,48±1,45	-0,68±1,70	0,30
VKİ > %85 (%)	26/170 (15,3)	2/107 (1,87)	0,000

Malnütrisyon ve zayıflık oranları da bazı parametrelerde gruplar arasında farklılık göstermekteydi. Akut malnütrisyon kriteri olarak kullandığımız RA %90'ın altında olan olguların oranı ve VKİ <%5 olguların (zayıfların) oranı her iki grup içinde birbirine yakındı. Ancak ağırlık Z-skoru değerine göre zayıf olarak tanımladığımız (<-2) çocukların sayısı kronik malnütrisyonu sahip (boy Z-skor <-2) olguların sayısı kontrol grubunda daha fazla idi (Tablo 3).

Tablo 3. Kanser ve kontrol grubunun VKİ, RA ve boy/ağırlık Z-skorlarına göre karşılaştırılması.

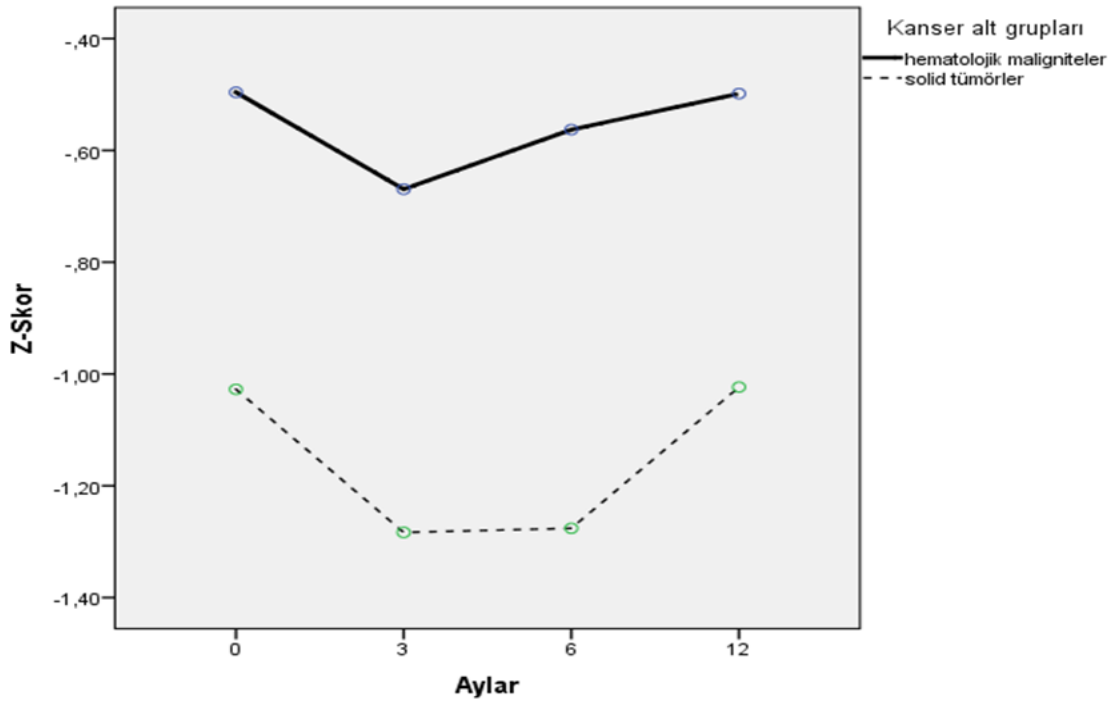
	Kanser	Kontrol	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
VKİ <%5	39 (22,9)	29 (27)	0,54
RA <%90	67 (39,4)	53 (49,5)	0,09
Boy Z-skor <-2	17 (10)	23 (21.5)	0,008
Ağırlık Z-skor <-2	7 (4)	16 (15)	0,03

Malnütrisyonlu olgular RA'nın derecesine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Gruplar arasında hafif, orta ve ağır malnütrisyon oranları açısından bir fark saptanmadı. Kanser grubuna ait başvuru, 3, 6 ve 12. aylardaki ortalama ağırlık Z-skor değerleri karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Her dört grup kendi içinde karşılaştırıldığında ise başvuru ve 12. ay ile 3 ve 6. ay ağırlık Z-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Olguların tanı sırasındaki ağırlıkları, 3 ve 6. aylarda belirgin azalma göstermekte, ancak 12. ayda tekrar başlangıçtaki düzeylerine kavuşmakta idi (Tablo 4).

Kanser alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada, solid tümörler ve hematolojik malignitelerin ağırlık Z-skor değerleri arasında belirgin fark (p=0.009) görülmekle birlikte, 12 aylık izlem süresi boyunca gözlenen değişimler gruplar arasında paralellik arz etmekteydi. Her iki grupta da aylar arasındaki fark istatistiksel açıdan belirgindi (p=0.000) (Şekil 1). Hematolojik maligniteler ve solid tümörler arasında başvuru sırasındaki VKİ, RA ve albümin değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 4. Kanser grubundaki olguların başvuru, 3, 6 ve 12. aylardaki ortalama ağırlık Z-skor (Ağ-Z-s) değerlerinin (Ort. ±SS) karşılaştırılması.

	Başvuru	3.ay	6.ay	12.ay	P
Ağ-Z-s (n=138)	-0,64±0,99	-0,83±1,01	-0,75±1,07	-0,64±0,99	0,03
Ağ-Z-s (n=170)	-0,60±0,97	-0,85±0,98			0,001
Ağ-Z-s (n=138)	-0,64±0,99			-0,64±0,99	0,99
Ağ-Z-s (n=138)			-0,75±1,07	-0,64±0,99	0,04
Ağ-Z-s (n=170)	-0,60±0,97		-0,81±1,06		0,004
Ağ-Z-s (n=170)		-0,85±0,98	-0,81±1,06		0,57
Ağ-Z-s (n=138)		-0,83±1,01		-0,64±0,99	0,009

**Şekil 1.** Kanser alt gruplarına göre ortalama ağırlık Z-skor değerlerinin karşılaştırılması

Serum albümin değeri bizim çalışmamızda kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.003$). Kanserli grup içinde başvuru sırasındaki ortalama albümin düzeyleri tedavi sürecinde giderek artmaktaydı. Ancak 0-3. ay, 3-6. ay ve 0-6. ay albümin değerleri karşılaştırıldığında, yalnızca 0-3. ay albümin değerleri arasında anlamlı fark gözlemlendi.

İzlem sırasında relaps gelişen kanserli olguların başvuru sırasındaki ağırlık Z-skorumları belirgin şekilde düşüktü ($p=0.008$). Ancak RA, VKİ ve boy Z-skor değerlerinde benzer bir fark gözlenmedi. İzlem sırasında kaybedilen ve halen hayatta olan kanserli hastaların başvuru sırasındaki VKİ, RA, ağırlık/boy Z-skor değerleri arasında farklılık yoktu.

Kanser grubu içinde yeralan 120 hastanın 1-6 arasında (ortalama 2.15 ± 1.25) febril nötropeni (FN) atağı geçirdiği tespit edildi. Geçirilen FN atak sayısı ile, başvuru sırasındaki RA, VKİ, ağırlık Z-skoru ile 6. ve 12. aydaki ağırlık Z-skor değerleri arasında ilişki saptanmadı. Ancak ortalama FN atak sayısı malnütrisyonlu hastalarda (1.82 ± 1.55) diğerlerine (1.33 ± 1.25) oranla daha fazla idi ($p=0.028$). Hematolojik malignitelerle (1.62 ± 1.39) solid tümörlü (1.31 ± 1.39) olgular karşılaştırıldığında ise iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi ($p=0.18$). Kanserli hastaların 38'ine (%22) radyoterapi (RT) uygulanmış olup bunun 27'si (%16) ekstra-abdominal, 11'i (%6,5) ise abdominal RT almıştı. Radyoterapi uygulanmasının veya RT uygulama yerinin de kanserli olguların beslenme durumu üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görüldü.

Yüz yetmiş maligniteli hastanın 58'ine (%34) cerrahi tedavi uygulanmış olup, bunun 36'sının (%21) ekstra-abdominal, 22'sinin (%13) intra-abdominal cerrahi gördüğü tespit edildi.–Başvuru sırasında aralarında belirgin bir fark yokken, cerrahi tedaviye maruz kalan olguların 3 ve 6. ay ortalama ağırlık Z-skor değerlerinde belirgin düşüş gözlenmekteydi ($p=0.03$ ve $p=0.01$). Bu etkilenmenin asıl sebebinin cerrahi işlemin lokalizasyonu olduğu söylenebilir. Çünkü intra-abdominal cerrahi uygulanan hastaların tedavinin 3. ayından sonraki ortalama ağırlık Z-skor değerlerinin, abdomen dışında cerrahi işlem gerçekleştirilen olgulardan anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Bundan başka, cerrahi uygulanmayan olgular ile ekstra-abdominal cerrahi uygulananlar karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Kanserli çocuklarda hastalık evresinin beslenme ile ilişkisini irdelemek amacıyla olgular lokal ve yaygın hastalık olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Evre-1 ve evre-2 solid tümörler, evre-1 ve evre-2 lenfomalar, standart risk grubu (SRG) ve orta risk grubu (ORG) lösemiler, standart risk grubu yumuşak doku sarkomları “lokal” grubuna dahil edilirken; evre-3 ve evre-4 solid tümörler, evre-3 ve evre-4 lenfomalar, yüksek risk grubu (YRG) lösemiler, yüksek risk grubu yumuşak doku sarkomları “yaygın hastalık” grubuna dahil edildi.

Hematolojik maligniteler içerisinde, başvuru sırasındaki RA, VKİ, ağırlık Z-skoru ve boy Z-skoru ile 12 aylık izlem sürecindeki ağırlık Z-skoru açısından lokal hastalıkla yaygın hastalık grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Solid tümörlü olgularda ise sadece başvuru sırasındaki ortalama VKİ değerleri yaygın hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0.02$).

Tartışma

Kanserli çocuklarda gerek tanı sırasında gerekse tedavi sürecinde beslenme bozukluğu gözlenebilmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, muhtemelen kullanılan kriterlerin farklılığından kaynaklanan çok değişik sonuçlar bildirilmektedir. Emir ve ark'ın (3) 20 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında üç kriterden (RA<%90, triseps deri kıvrım kalınlığı [TDKK] <5-10 persentil, üst kol çevresi [ÜOKÇ] <5-10) birine sahip olan olguları malnütrisyon olarak kabul etmişler ve tanı sırasında %60 olguda malnütrisyon olduğunu bildirmişlerdir. Oğuz ve ark. (8) 62 kanserli çocuğun %27'sinde tanı sırasında malnütrisyon (TDKK <5 persentil ve ÜOKÇ <5 persentil) saptadıklarını rapor ederken; Yarış ve ark. (9) 47 olguluk bir çalışmada %29,8 oranında malnütrisyon (Waterlow ve Gomez sınıflamasına göre) saptadıklarını bildirmektedirler. Linga ve ark. (10) Hindistan'da yürüttükleri ve yaşları 1 ve 15 yaş arasında değişen akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı 34 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, %65 oranında malnütrisyonlu (yaşa göre ağırlık Z-skoru -2'nin altında olanlar) hasta saptadıklarını bildirmektedirler. Collins ve ark. (11) 2 yaşın üzerindeki 99 maligniteli çocuğun sadece 9'unda (%9) tanı sırasında beslenme yetersizliği (VKİ <%5) saptamışlardır. Brezilya'da 45 ALL hastasının değerlendirildiği çalışmada ise 5 (%11) olguda malnütrisyon (boya göre ağırlık Z-skoru <-2 veya yaşa göre boy Z-skoru <-2) saptandığı bildirilmektedir (12). Bizim çalışmamızda ise kanserli gruptaki hastaların %39,5'inde, kontrol grubunda ise %49,5 hastada tanı anında akut malnütrisyon (RA<%90) saptandı. Ağırlık Z-skoru -2'nin altında olanlara (zayıf olgular) baktığımızda ise kanserli hastalarda 7 (%4), kontrol grubunda ise 16 (%15) olgunun zayıf olduğu saptandı. Akut malnütrisyon tanısı alan 67 kanserli hastamızda hafif, orta ve ağır malnütrisyon oranları sırasıyla %20, %11 ve %7 idi.

Bu oranların da kullanılan kriterlere göre değişeceği açıktır. Nitekim Linga ve ark. (10) malnütrisyon derecelendirmesi için ağırlık Z-skorunu kullandıkları çalışmalarında hafif (-2.01 Z ile -2.5 Z), orta (-2.51 Z ile -3.0 Z) ve ağır (<-3.0 Z) malnütrisyon oranlarını %15, %24 ve %26 olarak vermektedirler.

Çalışmamızda, kanser ve kontrol gruplarının başvuru sırasındaki beslenme durumlarını gösteren parametreleri karşılaştırdığımızda, ortalama RA ve ağırlık Z-skor değerlerinin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu ancak VKİ düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik. Ayrıca VKİ >%85 olan olgular (fazla kilolu veya obez) kanserli hasta grubunda daha fazla idi (%15,3'e karşılık %1,8). Bu durum beklenen ve çalışmamızın kısıtlılıklarından birini oluşturan bir sonuçtu. Çünkü protein enerji malnütrisyonunun enfeksiyonlara eğilimi artırdığı bilinmektedir (13). Dolayısıyla çoğunluğunu enfeksiyonlu çocuklardan seçtiğimiz kontrol grubunda beslenme yetersizliğinin daha çok olması sürpriz olmamıştır. Beslenme durumunun biyokimyasal göstergelerinden biri olan serum albümin değeri bizim çalışmamızda kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulundu. Bu da yukarıda bahsedilen ve akut malnütrisyon göstergesi olan RA ve ağırlık Z-skor değerlerinin de aynı grupta daha düşük olmasıyla uyumlu bir sonuçtu.

Yılmaz ve ark. (14) kanserli hastalarda, tedavinin 6. ayındaki VKİ, boy Z-skoru, ortalama albümin ve total protein değerlerinin, kanserli çocuklarda sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ancak RA değerleri arasında bir fark saptanmadığını bildirmektedirler. Halbuki tedavinin beslenme üzerindeki etkisinin yoğun gözleneceği bir dönem olan 6. ayda, daha çok akut malnütrisyonu gösteren RA değerlerinin etkilenmiş olması beklenirdi. Bizim çalışmamızda ise maligniteli grupta ortalama ağırlık Z-skorları 3-6. aylarda önemli bir düşüşten sonra 12.ayda başlangıç değerlerine ulaşmaktaydı.

Kanser türlerinin beslenme durumuna etkisini araştırmak amacıyla kanserli olgularımızı, hematolojik maligniteler ve solid tümörler olmak üzere iki grupta değerlendirdik. Başvuru sırasındaki VKİ, RA ve albümin değerleri açısından hematolojik maligniteler ve solid tümörler arasında bir fark gözlenmedi. Ancak ağırlık Z-skorları, hem başvuru sırasında hem de izlem boyunca solid tümör grubunda belirgin şekilde düşük bulundu.

Bu sonuç, solid tümörlü olguların beslenme yetersizliğine daha eğilimli olduğunu göstermektedir. Ayrıca 12 aylık izlem sırasında, hem hematolojik maligniteler hem de solid tümörlü hastalarda ağırlık Z-skorları 3 ve 6. aylarda önemli düzeyde düşmekle birlikte 12. ayda tekrar başlangıç değerlerine ulaşmaktaydı. Yaprak ve arkadaşlarının (15) çalışmasında 82 maligniteli olgunun izlemi sırasında, VKİ Z-skorlarındaki anlamlı olmayan düşüş dışında ÜOKÇ ve TDKK Z-skorları değerlerinde herhangi bir değişiklik saptanmadığı ifade edilmektedir. İsviçre’de 327 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tanı anında %5,8 olan malnütrisyon (VKİ < -2 SDS) oranının 30. günde %22, 60. günde %36 ve tedavi sonunda %47’ye yükseldiği rapor edilmiştir (16).

Çalışmamızda, hematolojik malignitelere sahip olguların beslenme durumlarının hastalık evresinden etkilenmediği görüldü. Bu durum tanı sırasında olduğu gibi tedavi sürecinde de geçerli idi. Lokal ve yaygın hastalığı bulunan olguların parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Solid tümörlü çocuklarda da VKİ hariç aynı durum söz konusuydu. Yaygın solid tümörü olan hastaların tanı sırasındaki VKİ değerleri lokal hastalığa sahip olgulardan daha düşüktü. Bununla birlikte ilerlemiş evre ve intra-abdominal tümörlerde beslenme yetersizliğinin daha yüksek saptandığını bildiren yayınlar mevcuttur. Emir ve arkadaşlarının (3) lösemi dışındaki malign hastalıklara sahip olgularda yaptığı çalışmada, evre 3-4 tümörü olanların tanı anındaki boy, vücut ağırlığı ve ÜOKÇ değerlerinin evre 1-2 tümörü olanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Yaprak ve ark. (15) yaygın hastalığı olan (evre 3-4) kanserli çocukların boya göre ağırlık dışındaki tüm antropometrik ölçümlerinde ortalama Z-skorlarını daha düşük bulduklarını, -2’nin altında ÜOKÇ ve TDKK Z-skoruna sahip olguların oranının abdominal yerleşimli tümörü olanlarda daha yüksek olduğunu bildirmektedirler. Oğuz ve ark. (8) intra-abdominal solid tümörü olan hastaların tanı sırasındaki TDKK ve ÜOKÇ değerlerinin ekstra-abdominal solid tümörü olanlardan anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda böyle bir karşılaştırma yapmadık. Ancak cerrahi uygulanan hastaların beslenme üzerine etkisini değerlendirdiğimizde, başlangıçta intra-abdominal cerrahiye maruz kalan olguların izlem sırasında (tedavinin 3 ve 6. ayında) ağırlık Z-skorlarının belirgin şekilde düştüğü gözlemlendi. Bunun yanı sıra beslenme durumu ile kanser tipi ve evresi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9).

Kanserli çocuklarda malnütrisyonun enfeksiyonlara eğilimi artırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra solid tümörlü olgular gibi bazı kanser türlerinde beslenme durumunun enfeksiyon hızını etkilemediğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (17). Linga ve ark. (10) ALL ve NHL’li çocukların izleminde, malnütrisyonlu olgularda FN epizodlarının daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise FN atak sayısı ile başvuru ve izlem sırasındaki beslenme parametreleri arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak ortalama FN atak sayısı malnütrisyonlu hastalarda, olmayanlara oranla daha fazla idi. Hematolojik malignetelerle solid tümörlü olgular arasında ise belirgin bir farklılık yoktu. Bu sonuç, geçirilen FN ataklarının beslenme durumuna etkisi olmadığı ancak başlangıçtaki beslenme bozukluğunun FN’ye eğilim yaratabileceği şeklinde yorumlandı. Maligniteli çocuklarda tanı sırasında ve tedavi sürecinde albümin düzeyleri normal sınırların altına inebilmektedir (10). Bizim çalışmamızda kanserli çocuklardaki ortalama serum albümin değerlerinin tedavi sürecinde giderek yükseldiği gözlemlendi. Ancak başvuru sırasında, 3. ayda ve 6. aydaki albümin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, yalnızca başvuru ile 3. ay albümin değerleri arasında anlamlı fark gözlemlendi. Benzer şekilde Emir ve ark. (3) kanserli çocuklarda 0, 3 ve 6. aylardaki protein, albümin ve pre-albümin değerlerinde giderek artış saptadıklarını, ancak 0 ve 6. ay albümin değeri ile 3 ve 6. ay pre-albümin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir. Bunlardan farklı olarak Yaprak ve ark. (15) tedavi sonrası izleminde sadece albümin düzeylerinde anlamlı artış olduğunu, pre-albümin düzeylerinde değişiklik olmadığını ifade etmektedirler. Çalışmamızda, tanı sırasındaki beslenme durumunun kanser nüksü üzerine etkisini de değerlendirdik. İzlem sırasında relaps gelişen olguların başvuru sırasındaki ortalama ağırlık Z-skor değerleri diğerlerinden belirgin şekilde düşüktü. Literatürde de tanı sırasında saptanan malnütrisyonun, düşük sosyoekonomik düzeyin ve düşük boy Z-skor (<1.28) değerlerinin relaps gelişimini artırdığı bildirilmektedir (17). Radyoterapi uygulanan hastalarda, tedavi yeri ve süresine göre değişen oranlarda beslenme durumunu etkileyebilecek yan etkiler görülebilmektedir. Özellikle baş-boyun, toraks ve abdominal bölgeye uygulanan RT, yaygın mukozal hasar, bulantı, kusma ve diyare gibi komplikasyonlara yol açarak beslenme durumunu olumsuz yönde etkilemektedir (18). Bunun yanı sıra özellikle lösemili hastalarda uygulanan kraniyal RT’nin beslenme durumuyla ilgisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Kraniyal RT'nin obezite ile ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra arada bir ilişki saptanmayan çalışmalar da vardır (19, 20). Bizim hasta grubumuzda, RT alan ve almayan kanserli hastaların tedavi başında ve tedavi süresince beslenme durumları arasında bir fark bulunamadı. RT uygulanma yerine göre karşılaştırıldığında da intra-abdominal ve ekstra-abdominal RT uygulanmasının beslenme üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görüldü. Ancak intrakraniyal RT alan olguların diğerlerinden farkı olup olmadığı araştırılmadı.

Çocukluk çağı kanserlerinde beslenme yetersizliği kadar fazlalığı da problem oluşturmaktadır. Bazı olgularda tedavi sürecinde aşırı kalori alımına bağlı olarak VKİ'nin arttığı gözlenmektedir (21). Fuemmeler ve ark. (22) ALL ve lenfomalı çocuklarda tanıdan itibaren 12 ay içerisindeki VKİ artışının, sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğunu belirtmektedirler. Love ve ark. (19) ALL'li çocuklarda, tanı sırasında %22 olan fazla kilolu (VKİ >%85) olgu oranının tedavi sonunda %46'ya çıktığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, başvuru sırasındaki fazla kilolu (VKİ >%85) çocuk oranı %15,3 olarak saptandı. Kanserli hastalar kendi içerisinde karşılaştırıldığında hematolojik maligniteler içerisindeki fazla kilolu oranı %14, solid tümörlü olgularda ise %17 idi.

Sonuç olarak kanserli çocuklardaki tanı sırasında gözlenen beslenme bozukluğu, kanser dışı tanılar nedeniyle hastanede yatırılarak izlenen olgulardan daha fazla değildir. Ancak tedavi sürecinde, özellikle 3-6. aylar civarında geçici bir kilo kaybı gelişmektedir. Bu kayıp özellikle abdominal cerrahiye maruz kalan solid tümörlü olgularda gözlenmektedir. Ayrıca sonuçlar, tanı sırasında beslenme bozukluğu olan olguların febril nötropeni ve relaps gibi komplikasyonlara daha yatkın olabileceğini ima etmektedir.

Kaynaklar

1. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Adv Nutr* 2011;2:67-77.
2. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83:249-75.
3. Emir S, Gökçebay D, Gündüz M, Demir HA, Koç N, Tunç B. Kanserli Çocuklarda Tanıda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi ve Beslenme Desteğinin Etkisi: Ön Sonuçlarımız. 20. Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, 19-23 Nisan, 2013:P-542.
4. Oşar Z. Kanserli Hastada Görülen Metabolizma Bozuklukları ve Tedavisi. *Klinik Gelişim* 2004;17:57-61.
5. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* 1, 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010. s.95-111.
6. Alderman H, Shekar M. Nutrition, food security and health. In: Kliegman MK, Stanton B, Geme St. J, Behrman ER (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2011. p.170-4.
7. W.O (1995) Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. WHO Technical Report Series No: 854, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
8. Oğuz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoğlu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:35-41.
9. Yariş N, Akyüz C, Coşkun T, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. *Turk J Pediatr* 2002;44:35-9.
10. Linga VG, Shreedhara AK, Rau ATK, Rau A. Nutritional Assessment of Children with Hematological Malignancies and Their Subsequent Tolerance to Chemotherapy. *Ochsner J* 2012;12:197-201.
11. Collins L, Nayiager T, Doring N, Kennedy C, Webber C, Halton J, et al. Nutritional status at diagnosis in children with cancer I. An Assessment by Dietary Recall- Compared with BMI and Body Composition Measured by DEXA. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:299-303.

12. Sgarbleri UR, Fisberg M, Tone LG, Latorre D. Nutritional Assessment and Serum, Zinc and Copper Concentration among Children with Acute Lymphocytic Leukemia: A Longitudinal Study. Sao Paulo Med J 2006;124:316-20.
13. Dinler G. Nutrition in children with cancer. The Journal of Current Pediatrics 2009;7:31-6.
14. Yılmaz T, Tokuç G, Boran P. Kanserli çocuklarda beslenme durumunun değerlendirilmesi. Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004.
15. Yaprak D, Yalçın B, Akhun AP, Büyükpamukçu M. Kanserli çocuklarda nütrisyonel durum, serum selenyum ve çinko düzeyleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009.
16. Zimmermann K, Ammann RA, Kuehni CE, De Geest S, Cignacco E. Malnutrition in pediatric patients with cancer at diagnosis and throughout therapy: A multicenter cohort study. Pediatr Blood Cancer 2013;60:642-9.
17. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer and nutrition-A dynamic triangle in review. Cancer 2004;100:677-87.
18. Donaldson SS. Effects of therapy on nutritional status of the pediatric cancer patient. Cancer Res 1982;42:729-36.
19. Love E, Schneiderman JE, Stephens D, Lee S, Barron M, Tsangaris E, et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Pediatr Blood Cancer 2011;57:1204-9.
20. Tylavsky FA, Smith K, Surprise H, Garland S, Yan X, McCammon E, et al. Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: evidence for bone health interventional opportunities. Pediatr Blood Cancer 2010;55:1362-9.
21. Cohen J, Wakefield CE, Fleming CA, Gawthorne R, Tapsell LC, Cohn RJ. Dietary intake after treatment in child cancer survivors. Pediatr Blood Cancer 2012;58:752-7.
22. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Clark K, Lovelady C, Rosoff P, Blatt J, et al. Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of treatment for childhood acute leukemia and lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol 2013;35:437-43.

Terra Firma Forme Hastalığı: Vaka Sunumu*Terra Firma Forme Disease: A Case Report*

Mehmet Unal¹, Gülbahar Ürün Unal²

¹Konya Numune Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü Konya,Türkiye

²Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı,Konya,Türkiye

ÖZ

Terra firma forme hastalığı (TFFH) etyolojisi bilinmeyen ve nadir görülen bir keratinizasyon bozukluğudur. TFFH; klinik olarak gri-kahve renkli, kadifemsi pigmente yama veya plaklarla karakterizedir. Bu yazıda polikliniğimize karın bölgesinde 3-4 aydır olduğu ifade edilen kirli-kahve renkli asemptomatik lezyonlarla başvuran 9 yaşında bir kız olguyu sunduk. Lezyonun sabun,şampuan ve suyla temizlenmesine rağmen geçmediği ifade edildi. Bu şekilde kirli kahve renkli bir lezyon görüldüğünde lezyonun TFFH olup olmadığı ortaya konulmalı ve eğer TFFH ise gereksiz invaziv tanısal ve tedavi amaçlı girişimlerden uzak durulmalıdır. Tedavisi oldukça kolay olan TFFH'ın bu açıdan hem dermatologlar ve hem de sık görüldüğü çocukluk yaş grubundaki hastaların başvurduğu pediatri doktorları tarafından bilinmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Terra firma forme

Türkçe Kısa Başlık: Terra Firma Forme Hastalığı

Terra Firma Forme Disease: A Case Report

Mehmet Unal¹, Gülbahar Ürün Unal²

¹Konya Numune Hospital, Dermatology And Venerology Department Konya,turkey

²Konya Education And Training Hospital,family Medicine Department,konya,turkey

ABSTRACT

Terra firma forme disease (TFFD) is a rare type of keratinisation disorder with unidentified aetiology. Clinically, TFFD is characterized by brown-grey, velvety, pigmented patches or plaques. We present here A 9-year-old female patient who visited our polyclinic with complaints of thin papillomatous brown dirty-like, asymptomatic lesion on skin of abdominal region for 3-4 months. The lesion did not disappear despite cleaning with water, shampoo, and soap. When a brown dirty-like lesion is seen on skin, it should be determined whether the lesion is TFFD or not, and should be avoided from unnecessary invasive diagnostic and therapeutic processes. Because, lesions can be observed in child and adolescent age groups, TFFD should be taken into consideration not only by dermatologist, but also by pediatricians.

Keywords: Terra firma forme

İngilizce Kısa Başlık: Terra Firma Forme Disease

Giriş

Terra firma forme hastalığı (TFFH) nadir görülen ve etyoloji tam olarak açıklanamayan bir keratinizasyon bozukluğudur. İlk kez 1987’de Duncan ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1). Klinik olarak TFFH gri-kahve renkli, kadifemsi, asemptomatik yama veya plaklar şeklinde görülmektedir (1,2). TFFH tanımlandığından buyana oldukça sınırlı sayıda vaka sunulmuştur. Biz burada nadir görülen ancak bilindiğinde tedavisi oldukça kolay olan bir TFFH vakasını sunduk.

Olgu Sunumu

Dokuz yaşında kız hasta polikliniğimize 3-4 aydır olduğu ifade edilen ve karın bölgesinde yerleşmiş kirli-kahve renkli lekelerle başvurdu. Hastanın ailesinde benzer şikayetleri olan başka birey olmadığı öğrenildi. Hasta yakınları lezyonun sabun, şampuan ve suyla temizlenmesine rağmen geçmediğini bu nedenle bir çocuk sağlığı ve hastalıkları birimine başvurduklarını ifade etti. Kendilerine önerilen topikal nemlendirici ajanlar kullandıkları ancak tedaviye rağmen şikayetleri gerilemeyince doktorları tarafından dermatoloji polikliniğine yönlendirildikleri öğrenildi. Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde karın bölgesinde kirli-kahve renkli hiperkeratotik ve hiperpigmente papül ve plaklar olduğu görüldü (Resim 1).



Resim 1: Karın sol tarafta kirli kahve renkli papül ve plak

Klinik olarak TFFH düşünülen lezyon %70 isopropil alkol uygulanarak gazlı bezle temizlendi ve lezyonun tamamen kaybolduğu gözlemlendi (Resim 2). Yüzde 70 (% 70) isopropil alkol uygulamasıyla tamamen kaybolduğu görülen lezyonun TFFH olduğu ve ek tanısız veya tedavi amaçlı uygulamaya gerek olmadığı hasta yakınlarına ifade edildi.



Resim 2: Lezyonun %70 isopropil alkol ile temizlendikten sonraki görüntüsü

Tartışma

TFFH nadir görülen ve etyolojisi tam olarak açıklanamayan bir keratinizasyon bozukluğudur (1). Sıklıkla çocuk ve adölesan yaş grubunda görülmesine rağmen erişkinlerde de görülebilmekte ve her iki cinsiyeti etkileyebilmektedir (2,3). Histopatolojik olarak epidermal atrofi, hiperkeratoz, ortokeratoz ve akantoz görülmekte ancak parakeratoz izlenmez. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ailesel bir öykü veya kişisel bakım ve hijyen ile bir ilişki saptanmamıştır. TFFH lezyonları genelde bilateral ve simetrik olarak omuzlar, sırt, karın bölgesi ve yüzde yerleşmektedir (3,4). Ayrıca TFFH genellikle asemptomatik bir hastalıktır ve sadece kozmetik sorun oluşturmaktadır (5).

TFFH'in ayırıcı tanısında akantozis nigrikans, dermatosis neglecta, konfluent ve retiküler papillomatozis, pitriazis versikolor, seboreik keratoz ve atopik dermatit başlıca düşünülmesi gereken

hastalıklardır. Ayrıca atopik dermatit ve akne vulgaris TFFH ile en sık beraberlik gösteren hastalıklar olarak rapor edilmiştir. TFFH'nin yukarıda sayılan hastalıklarla ayrımı kolaydır ve alkol ile lezyonun tamamen kaybolması sadece TFFH'da görülen bir durumdur. TFFH nadiren de olsa tekrarlayabilmektedir ancak tedavi yöntemi değişmez (4,5).

Sonuç

TFFH nadir görülen ancak bilindiğinde tedavisi oldukça kolay olan bir hastalıktır. Pigmentasyon bozukluğuyla başvuran hastalarda TFFH'nin de düşünülmesi gerektiği kanısındayız. Şüpheli bir lezyon ile karşılaşıldığında lezyonun %70 isopropil alkolle temizlenip TFFH olup olmadığı netleştirilmeli ve böylece gereksiz tanısal ve tedavi amaçlı uygulamaların önüne geçilmelidir. TFFH'nin sıklıkla çocukluk döneminde görülmesi nedeniyle dermatologların yanı sıra çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarınca da iyi bilinmesi gerektiği görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Duncan WC, Tschien JA, Knox JM. Terra firma forme dermatosis. Arch Dermatol. 1987; 123: 567–9.
2. Guarneri C , Guarneri F, Canavo S. Terra firma-forme dermatosis. Int J Dermatol. 2008; 47: 482–4.
3. Berk DR, Bruckner AL. Terra firma-forme dermatosis in a 4-month-old girl. Pediatr Dermatol. 2011; 28: 79–81.
4. Erkek E, Sahin S, Çetin ED, Sezer E. Terra firma-forme dermatosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012 May-Jun;78(3):358-60.
5. Tavlı YU, Mevlitoglu I, Toy H, Unal M. Terra Firma Forme disease. J Paediatr Child Health. 2012 Nov;48(11):1046-7.

Prematürelere Postnatal Sitomegalovirüs Enfeksiyonu*Postnatal Cytomegalovirus Infection in Premature Infants*

Elif Özkalkaya¹, Özlem Öz¹, Arzu Akdağ¹, Sevilay Topçuoğlu², Deniz Çakır¹

¹Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZ

Giriş: Prematürelere postnatal CMV (sitomegalovirüs) enfeksiyonu en sık enfekte anne sütü alımı ile kazanılmaktadır. Diğer bulaş yolları perinatal dönemde genital sekresyonlar ve kan transfüzyonudur. Tanı postnatal 3. haftadan sonra idrar, kan ve sekresyonlarda PCR ya da kültür ile virüsün izole edilmesine dayanmaktadır. Term olgularda enfeksiyon çoğunlukla asemptomatiktir. Prematürelere CMV ilişkili klinik bulgu ve sepsise neden olabilir. Prematüre olgularda CMV ilişkili sepsis az sayıda bildirilmiştir.

Olgu sunumu: Olgularımızın her ikisi de 1000 gr altında prematüre idi. C/S ile doğmuşlardı. Premature formulası ile beslenmişler, lökosit filtresi kullanılarak çoklu eritrosit süspansiyonu transfüzyonu almışlardı. İzlemlerinin 2. ayında birinci olguda beslenme intoleransı ve splenomegali, ikinci olguda oksijen ihtiyacında artma ve invaziv ventilasyon ihtiyacı gelişti. Laboratuvar bulgularında her iki olguda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, kolestaz, trombositopeni ve akut faz yüksekliği saptandı. Kan CMV IgM ve CMV DNA PCR pozitif bulundu. Gansiklovir başlandı. Birinci olgunun 2, ikinci olgunun altı hafta sonunda klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. İzlemlerinde nörolojik sekel ya da işitme kaybı gelişmedi.

Tartışma: Prematürelere, 3. haftadan sonra gelişen sepsis nedeni olarak postnatal CMV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: postnatal CMV enfeksiyonu, CMV ilişkili sepsis

Türkçe Kısa Başlık: Postnatal Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

Postnatal Cytomegalovirus Infection in Premature Infants

Elif Özalkaya¹, Özlem Öz¹, Arzu Akdağ¹, Sevilay Topçuoğlu², Deniz Çakır¹

¹Bursa Şevket Yılmaz Training Hospital

²Zeynep Kamil Maternity and Children Training Hospital

ABSTRACT

Introduction: Postnatal CMV (cytomegalovirus) infection in the premature infants is most often transmitted with infected breast milk. The other routes of transmission are blood transfusion and genital secretions. Diagnosis is made by PCR or viral culture of urine, blood, or other body secretions after the first 3 weeks of life. It is mostly asymptomatic in term infants. CMV infection may cause sepsis and many clinical signs in premature infants. There are a few reports of premature infants with CMV sepsis in the literature.

Case reports: Both of our cases were premature infants weighing less than 1000 g and born with cesarean section. Since both of the mothers did not have breast milk, infants were fed with premature formula. They were transfused with erythrocyte suspension more than once. The first case has developed feeding intolerance and splenomegaly, the second case had increased oxygen demand and invasive mechanical ventilation support at the end of the second month of life. Laboratory findings showed cholestasis, thrombocytopenia, elevated transaminases and acute phase reactants. Blood CMV IgM and CMV DNA PCR were positive in both cases. Ganciclovir treatment was started. The first case had improvement in clinical and laboratory findings in 2 weeks, the second case had improvement in 6th week of the treatment. None of the patients developed neurological sequelae or hearing loss.

Conclusion: We aimed to remind that postnatal CMV infection should be suspected in preterm infants who developed sepsis later than first 3 weeks of life.

Keywords: postnatal CMV infection, CMV related sepsis

İngilizce Kısa Başlık: Cytomegalovirus Infection

Giriş

İnfanınların büyük çoğunluğu CMV enfeksiyonunu doğum kanalı ya da kan transfüzyonları yerine anne sütü ile kazanmaktadır (1). Prematürelde enfeksiyon asemptomatik olabileceği gibi bradikardi, apne ve respiratuar bozulma ile karakterize sepsis benzeri sendroma neden olabilmektedir. İlişkili diğer semptomlar nötropeni, trombositopeni, hepatit ve pnömonidir. Prematürelde CMV pozitif anne sütünün dondurulması ile enfeksiyon sıklığı azalmakta, sepsis sıklığı değişmemektedir (2). Transfüzyon ilişkili CMV'yi, kan transfüzyonunda lökosit filtresi kullanılması veya CMV negatif kan kullanılması %65 oranında azaltmaktadır. Fetal ve neonatal dönemde CMV negatif kanın verilmesi tercih edilmelidir (3). CMV pozitifliği bilinmeyen kanın lökosit filtresi ile verilmesi sonrasında sepsis sıklığı bilinmemektedir. Tedavide gansiklovir kullanılmaktadır (4). CMV ilişkili sepsis prematürelde yatış süresini uzatmakta, prognozu etkilememektedir. Üçüncü haftadan sonra kültür negatif sepsis olgularında postnatal CMV enfeksiyonu mutlaka düşünölmeli ve tedavi edilmelidir. Bu olgu sunumları ile postnatal CMV enfeksiyonunun bulaş yolları, tedavi ve prognozu tartışılarak, çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde 3. haftadan sonra gelişen sepsiste postnatal CMV enfeksiyonunun ayırıcı tanıda akılda tutulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumları

Olgu 1: 28 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan ikiz eşi olarak C/S ile 29 haftalık 910 gr doğan kız hasta. Özgeçmişinde bir özellik yoktu. Doğumunun 2. Gününden itibaren orogastrik sonda ile formül mama ile beslendi. Tam enteral beslenen, oksijen ihtiyacı olmayan hastanın klinik izleminin seksen sekizinci gününde genel durumunda kötüleşme, kusma, batın distansiyonu, splenomegali ve oksijen ihtiyacı gelişti. Laboratuvarında CRP yüksekliği, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve kolestaz saptandı (Tablo-1). Kan, idrar ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Kolestaz nedeni ile tetkik edilen hastanın yapılan batın ultrasonu ile karaciğer dışı kolestaz nedenleri (bilier atrezi, koledok kisti, duktal stenoz, spontan perforasyon, kolelityazis, neoplazm), metabolik tarama testlerinin normal olması (Tandem MASS, idrar organik asit analizi, kan ve idrar aminoasit kromatografisi normal bulundu) ile metabolik hastalıklara bağlı kolestaz nedenleri, uzun süre total parenteral nutrisyon (TPN) almaması ile TPN kolestazı ekarte edildi.

Hastanın viral serolojisinde toksoplazma, rubella, herpes serolojileri negatif, Anti CMV IgM ve CMV IgG pozitif bulundu. CMV PCR' ında 366 kopya saptandı (Tablo-1).

Tablo-1 Olguların Laboratuvar Bulguları

	Beyaz kan hücresi	Trombosit	AST	ALT	T. Bil	D. Bil	CMV IgG	CMV IgM	CMV PCR
1.olgu Tedavi öncesi	6500 bin/mm ³	45 bin	75 u/l	115 u/l	7,3 mg/dl	3,4 mg/dl	(+)	(+)	366 kopya
1.olgu Tedavi sonrası	8400 bin/mm ³	123 bin	23 u/l	45 u/l	1,2 mg/dl	0,2 mg/dl			
2.olgu Tedavi öncesi	1250bin/mm ³	25 bin	34 u/l	123 u/l	11,4 mg/dl	6,7 mg/dl	(+)	(+)	563 kopya
2.olgu Tedavi sonrası	6500 bin/mm ³	125 bin	19 u/l	43 u/l	4,3 mg/dl	2,7 mg/dl			

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, T.Bil: Total Bilurubin, D.Bil: Direkt Bilurubin,

Kolestaz dışında CRP yüksekliği ve trombositopenisi olan, klinik olarak sepsis olan olguya gansiklovir 6 mg/kg/gün, 2 dozda başlandı. 3 haftalık tedavi sonrasında klinik bulguları ve laboratuvar değerleri düzelen bebek 104. gününde taburcu edildi. İzleminde ek bulgusu olmadı.

Olgu 2: 22 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden birinci yaşayan bebeği olarak C/S ile 25 haftalık 770 gr doğan erkek hasta. Annenin birinci gebeliği 5. ayda inutero mort fetal olurken, ikinci gebeliği 2,5 ayda spontan abort idi. Respiratuar distres sendromu olan hastaya surfaktan verildi. Noninvaziv ventilasyon ile takip edildi. Orogastrik sonda ile formül mama ile beslendi. Klinik izleminin altmış ikinci gününde genel durumda kötüleşme ve invaziv ventilasyon ihtiyacı gelişti. Akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonu mevcuttu. Laboratuvar bulgularında CRP yüksekliği, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve kolestaz saptandı (Tablo-1).

Kan, idrar, BOS ve trakeal kültürlerinde üreme olmadı. Kolestaz nedeni ile tetkik edilen hastanın yapılan batın ultrasonu ile karaciğer dışı kolestaz nedenleri (bilier atrezi, koledok kisti, duktal stenoz, spontan perforasyon, kolelityazis, neoplasm), metabolik tarama testlerinin normal olması (Tandem MASS, İdrar organik asit analizi, kan ve idrar aminoasit kromatografisi normal bulundu) ile metabolik hastalıklara bağlı kolestaz nedenleri, uzun süre TPN almaması ile TPN kolestazı ekarte edildi. Hastanın alınan viral serolojisinde toksoplazma, rubella, herpes serolojileri negatif saptandı. Dokuz kez kan transfüzyonu olan prematürede olası CMV enfeksiyonu düşünülerek yapılan tetkiklerde Anti CMV IgM, Anti CMV IgG pozitif ve CMV PCR'da 463 kopya saptandı (Tablo-1). Sepsis ve pnömoni kliniği olan hastaya gansiklovir 6 mg/kg/gün, 2 dozda başlandı. Üç haftalık tedavi sonrasında CRP yüksekliğinin ve trombositopeninin devam etmesi üzerine tedavi altı haftaya tamamlandı. Altı haftalık tedavi sonrası klinik bulguları ve laboratuvar bulguları düzelen bebek 111. gününde taburcu edildi .

Tartışma

Bu çalışmada postnatal CMV enfeksiyonuna sekonder sepsis bulguları olan iki prematüre olgu sunulmuştur. İki olguda da ilk 3 hafta içerisinde CMV serolojisi çalışılmamıştır. Postnatal CMV tanısı semptomların ilk 3 haftadan sonra ortaya çıkması ile konulmuştur.

CMV en sık anne sütü ile kazanıldığından yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu anne sütü alan prematürelere CMV enfeksiyonu ve CMV ilişkili sepsis sıklığı ile ilgilidir. Prematürelere yapılan çalışmalarda CMV sıklığı anne sütü alanlarda %6,5-%19, dondurulmuş anne sütü alanlarda %4,4 - %13, CMV ilişkili sepsis sıklığı anne sütü alanlarda %1 - %4, dondurulmuş anne sütü alanlarda %1,7 - %5 arasında saptanmıştır (2,5). Anne sütünün dondurulması CMV viral titresini azaltmakta ancak tamamen sıfırlamamaktadır (6, 7). CMV enfeksiyon sıklığı dondurulmayan anne sütüne göre, dondurulmuş anne sütünde azalırken, CMV ilişkili sepsis sıklığı değişmemektedir (2). CMV pozitif anne sütü alan prematürelere CMV ilişkili sepsis sıklığı değişmemekle birlikte CMV enfeksiyon sıklığı azaldığından sütlerin dondurulduktan sonra kullanılması uygun olacaktır. Bizim olgularımızın her ikisi de formula ile beslenmişlerdi. Postnatal CMV enfeksiyonu ve CMV ilişkili sepsis anne sütü ile ilişkili değildi.

Transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonunu azaltmanın iki yolu lökosit filtrasyonu veya CMV negatif kan transfüzyonudur. Üçüncü jenerasyon lökosit filtreleri ile eritrosit süspansiyonundaki lökositler 5×10^6 ve daha düşük düzeylere inmekte, CMV enfeksiyon geçişi azaltılmakta, fakat sıfırlanmamaktadır. Yenidoğanda CMV geçişini azaltmak için lökosit filtresi ile transfüzyon yerine, CMV negatif kan transfüzyonu önerilse de (3), toplumun %80'inin CMV seropozitif olması ve enfeksiyona rağmen serolojinin yanlış negatif sonuçlanabilmesi nedeni ile tartışmalıdır (8). Bizim olgularımıza CMV pozitiflik durumu bilinmeyen eritrosit süspansiyonu 3. jenerasyon lökosit filtresi ile birden fazla verilmişti. Transfüzyon ilişkili CMV geçişi azaltılmış ancak sıfırlanmamış idi. Anne sütü almayan, C/S ile doğan prematürelere 3. haftadan sonra gelişen CMV ilişkili klinik bulguların ve sepsis nedeninin kan transfüzyonları olduğu düşünüldü. CMV enfeksiyon geçişinin sıfırlanması için CMV negatif kanın lökosit filtresi ile verilmesi tartışmalı olsa da (8) çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere, CMV negatif olduğu belirlenen tek donörden alınan, pediatrik torbalardaki kanın lökosit filtresi ile verilmesi düşünülebilir. Prematürelere CMV sepsis için risk faktörleri, düşük doğum ağırlığı ve haftası, postnatal erken dönemde CMV geçişi (9), CMV pozitif anne bebeğinin anne sütü ile hayatının ilk ayında ya da bir aydan uzun beslenme (10), anne sütünde CMV 'nin erken ve uzun süre saptanması (11), çok miktarda anne sütü alımı (12) olduğu belirlenmiştir. Bizim olgularımızın düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası ile doğmuş olmaları CMV ilişkili sepsis için risk faktörleri idi. CMV ilişkili semptomlar hepatit, nötropeni, trombositopeni ve pnömonidir (13). En sık tek semptom trombositopenidir. Antiviral tedavi veya trombosit transfüzyonu verilmeden düzelebilir (14). CMV ilişkili sepsis semptomları bradikardi, apne ve respiratuar kötüleşmedir (6). Sık görülen klinik bulguları dışında CMV ilişkili nekrotizan enterokolit (15) ve jejunal striktür (16) olan prematüre olgular bildirilmiştir. Bizim olgularımızın her ikisinde postnatal 3. haftadan sonra hepatit, kolestaz, trombositopeni, solunum sıkıntısı gelişirken, ikinci olguda ek olarak nötropeni ve pnömoni gelişmiştir. Postnatal CMV'de tanı serolojiden çok virusun kültür ya da PCR ile saptanmasına dayanmaktadır. Kültürde idrar ve tükürük tercih edilen örneklerdir. 2-4 hafta içinde sonuçlanır. PCR ile kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, plasma, tükürük ve biopsi materyelinde CMV DNA saptanması ile hızlı tanı konulmaktadır. CMV serolojik tanısında CMV IgM ilk 4-6 haftada pozitifleşir, %10 IgM antikoru negatif olabilir.

IgM'nin yüksekliği invaziv hastalık tanısını koydurmaz. (17). Her iki olgumuzda da CMV enfeksiyonu kanda CMV Ig M ve PCR ile saptanmıştır. Yenidoğanda postnatal CMV'ye sekonder sepsis, pnömoni, ciddi ya da dirençli trombositopeni varsa gansiklovir önerilmektedir (4). Olgularımızdan ilkinde CMV ilişkili sepsis, ikinci olguya ise hem CMV ilişkili sepsis hem de CMV pnömonisi nedeni ile gansiklovir (6 mg / kg / doz günde iki kez İV) başlandı. Birinci olguda üç haftalık tedavi ile klinik ve laboratuvar düzelme sağlandı. İkinci olguda üç haftalık tedavi sonrası trombositopeni devam etti. Gansiklovir tedavisi altı haftaya uzatıldı. 6 haftalık tedavi sonrasında trombositopenisi düzeldi.

Postnatal CMV ile prematüre morbiditesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda nörokognitif fonksiyonları etkilemediği (18) ya da kötü etkilediği (19), otoakustik emisyon testini geçemeyen prematürelerin (15) yanında sensorial işitme kaybının olmadığı prematüreler olduğu (20), CMV ilişkili sepsiste hastanede yatış süresinin uzadığı, kilo alımının yavaş olduğu gösterilmiştir (21). Bizim her iki hastamızın nörolojik gelişimleri ve işitme testleri normal iken hastanede yatış süreleri uzun ve kilo almaları yavaş idi.

Sonuç

Burada postnatal CMV ilişkili organ tutulumu ve sepsis bulguları olan iki prematüre olgu sunulmuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler postnatal CMV ilişkili sepsis riski altındadırlar. Anne sütü almayan, ancak çoklu kan transfüzyonları yapılan bu iki olgu dolayısıyla, CMV enfeksiyonunun yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle 3. haftadan sonra gelişen genel durum bozukluğu, sepsis ve organ tutuluşu durumlarında akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Stagno S, Britt B. Cytomegalovirus. İn: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2006, pp740-781.
2. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk -acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics* 2013;133:1937-1945.
3. Smith D, Lu Q, Yuan S, Goldfinger D, Fernando LP, Ziman A. Survey of current practice for prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in the United States: leucoreduction vs. cytomegalovirus-seronegative. *Vox Sang.* 2010; 98 :29-36.
4. Vallejo JG, Englund JA, Garcia-Prats JA, Demmler GJ. Ganciclovir treatment of steroid-associated cytomegalovirus disease in a congenitally infected neonate. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13: 239-241.
5. Johnston M, Landers S, Noblşe L, Szucs K, Viehmann L. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129: 827-841.
6. Dworsky M, Stagno S, Pass RF, Cassady G, Alford C Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage. *J Pediatr.* 1982; 101:440-443.
7. Friis H, Andersen HK. Rate of inactivation of cytomegalovirus in raw banked milk during storage at -20 degrees C and pasteurisation. *Br Med J (Clin Res Ed).*1982;285:1604-1605.
8. Luchtman-Jones L, Schwartz AL,Wilson DB. The blood and the hematopoietic system. İn:Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch WC(eds). *Fanaroff and Martin’s Neonatal Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant.* 8th ed.Vol 2. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006,pp 1287-1356.
9. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis* 2001;33: 1998-2003.
10. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carmo Rego MA, Pinto PC, da Motta MS, Calixto C. Perinatal or early-postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr* 2004;145:685-688.

11. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357:513-518.
12. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Chang JH, Hung HY, Peng CC et. al. High cytomegalovirus load and prolonged virus excretion in breast milk increase risk for viral acquisition by very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 891-894.
13. Alan S, Okulu E, Karbuz A, Kahvecioğlu D, Kılıç A, Atasay B et.al. Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekte Kazanılmış Sitomegalovirüs Enfeksiyonu. *Güncel Pediatri*. 2013; 11.
14. Mehler K, Oberthuer A, Lang-Roth R, Kribs A. High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22-24 weeks' gestation after transmission via breast milk. *Neonatology*. 2014;105: 27-32.
15. Tran L, Ferris M, Norori J, Stark M, Craver R, Dowd S, Penn D. Necrotizing enterocolitis and cytomegalovirus infection in a premature infant. *Pediatrics*. 2013;131: 318-322.
16. Unlüsoy Aksu A, Sarı S, Karabulut R, Ekinçi O, Dalgıç B. Jejunal stricture in a premature infant: Is cytomegalovirus the causative pathogen or a superinfection? *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24: 273-276.
17. Mark R. Schleiss and Janna C. Patterson. Viral infections of the fetus and newborn and human immunodeficiency virus infection during pregnancy. In: Christine AG, Sherin U. Devaskar. Eds. *Avery's diseases of the newborn*, 2011, pp 468-512.
18. Nijman J, Gunkel J, de Vries LS, van Kooij BJ, van Haastert IC, Benders MJ et.al. Reduced occipital fractional anisotropy on cerebral diffusion tensor imaging in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection. *Neonatology*. 2013;104:143-50.
19. Goelz R, Meisner C, Bevot A, Hamprecht K, Kraegeloh-Mann I, Poets CF. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 201; 98:430-433.
20. Nijman J, van Zanten BG, de Waard AK, Koopman-Esseboom C, de Vries LS, Verboon-Macielek MA. Hearing in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;1: 1082-1084.
21. Wakabayashi H, Mizuno K, Kohda C, Negoro T, Maekawa C, Sawato S et.al. Low HCMV DNA copies can establish infection and result in significant symptoms in extremely preterm infants: a prospective study. *Am J Perinatol* 2012; 29:377-382.

Stevens Johnson Sendromu Tanısı Alan Bir Çocuk Olgu*A Pediatric Case with the Diagnosis of Stevens Johnson Syndrome*

Burcu Tahire Köksal¹, Özlem Yılmaz Özbek¹, Esra Özmen², Merih Tepeoğlu³

¹Başkent Üniversitesi, Pediatrik Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Başkent Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Stevens-Johnson sendromu (SJS) nadir görülen fakat hayatı tehdit edebilen mukokutanöz tutulumun olduğu T hücre aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Olguların çoğu ilaçlarla tetiklenmektedir. Enfeksiyonlar, aşılarda, kimyasallar, sistemik ve malign hastalıklar da etiyolojide rol alabilir. Hastalık genellikle ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi prodromal semptomlarla başlar. Stevens-Johnson sendromu için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalık tanısının hızla konması, sebep olan ilacın erken dönemde kesilmesi ve destek tedavisi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Sistemik steroid, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve siklosporin gibi ilaçlar da tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Stevens-Johnson sendromu farkındalığını arttırmak, erken tanı ve destek tedavinin önemini vurgulamak amacıyla SJS tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, IVIG, parasetamol, Stevens Johnson Sendromu

Türkçe Kısa Başlık: Çocukta Stevens Johnson Sendromu

A Pediatric Case with the Diagnosis of Stevens Johnson Syndrome

Burcu Tahire Köksal¹, Özlem Yılmaz Özbek¹, Esra Özmen², Merih Tepeoğlu³

¹Pediatric Allergy Unit, Baskent University, Ankara, Turkey

²Department Of Pediatrics, Baskent University, Ankara, Turkey

³Department Of Pathology, Baskent University, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a rare but life-threatening, mucocutaneous, T cell mediated hypersensitivity reaction. Most of the cases are triggered by a drug. Infections, vaccines, chemicals, systemic or malign diseases may have also roles in etiology. Disease generally starts with prodromal symptoms including fever, malaise, headache, myalgia or upper respiratory tract infection. There is no specific treatment modality for SJS.

Diagnosing the disease rapidly, discontinuation of the suspected drug immediately, and supportive therapy are the main steps in treatment. Medications like systemic steroids, intravenous immunoglobulin (IVIG) and cyclosporin are also used in treatment.

Our aim in presenting a case of SJS is to increase awareness of this disease, to emphasize importance of immediate diagnosis and supportive therapy.

Keywords: IVIG, pediatric, paracetamol, Stevens Johnson Syndrome

İngilizce Kısa Başlık: Child with Stevens Johnson Syndrome

Giriş

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) deri ve mukozaları tutan, hedef lezyonlar, yaygın bül oluşumu ve erozyonlarla karakterize, hayatı tehdit edebilen, ciddi seyirli nadir görülen bir hipersensitivite reaksiyonudur (1). İlk kez 1922 yılında Stevens ve Johnson isimli doktorlar tarafından iki çocuk olguda tanımlanarak isimlendirilmiştir (2). SJS'nin insidansının 1–7/1 000 000 olduğu tahmin edilmektedir (3). SJS her yaşta görülebilir. Olguların %74-94'ü ilaç tedavisi veya üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla tetiklenmektedir (4). Özellikle çocuklarda ilaç tedavilerinden sulfonamid grubu antibiyotikler, fenobarbital, karbamazepin ve lamotrijin, enfeksiyonlardan *Mycoplasma pneumoniae* ve Cytomegalovirus enfeksiyonları sorumlu tutulmaktadır (5). Aşılar, kimyasallar, sistemik ve malign hastalıklar da etiyolojide rol alabilir. Olguların 1/3'ünde altta yatan bir neden saptanamamıştır (1). HIV ile enfekte kişilerde insidans genel popülasyona göre daha siktir. İmmün yetmezliği olan, otoimmün hastalığı olanlarda veya HLA-B*1502 ve HLA-B*1501 alellerine sahip kişilerde risk artmaktadır (6-7). SJS'de vücut yüzeyinin %10'undan azı tutulmaktadır. Vücut yüzeyinin %30'dan fazla tutulduğu duruma toksik epidermal nekroliz (TEN), %10-30 tutulduğu duruma ise SJS/TEN overlap sendromu adı verilmektedir. Mortalite riski SJS için %10'dan az iken TEN'de daha siktir (>%30) (4).

Hastalık genellikle ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi prodromal semptomlarla başlar (4). Deri lezyonları önce yüz, gövde üst kısmında ve ekstremitelerin proksimalinde başlar, daha sonra hızlıca tüm vücuda yayılır. Başlangıçta pembemsi daha sonra ortası koyu renkli veya purpurik hedef tarzı maküller görülür, vezikülobüllöz lezyonlar vardır. Lokalize alanlarda epidermal tabaka ayrılması ile karakterizedir. Hastaların %90'ından fazlasında muköz membranlar tutulur (8).

Sorumlu immünolojik reaksiyonun masif keratinosit apoptozu olduğu, CD8+ sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerin apoptoza neden olduğu düşünülmektedir (9). Son zamanlarda bu hücrelerde bulunan sitolitik bir protein olan granülozinin SJS ve TEN patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (10).

Bu makalede SJS tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Amacımız SJS farkındalığını arttırmak, erken tanı ve destek tedavinin önemini vurgulamaktır.

Olgu Sunumu

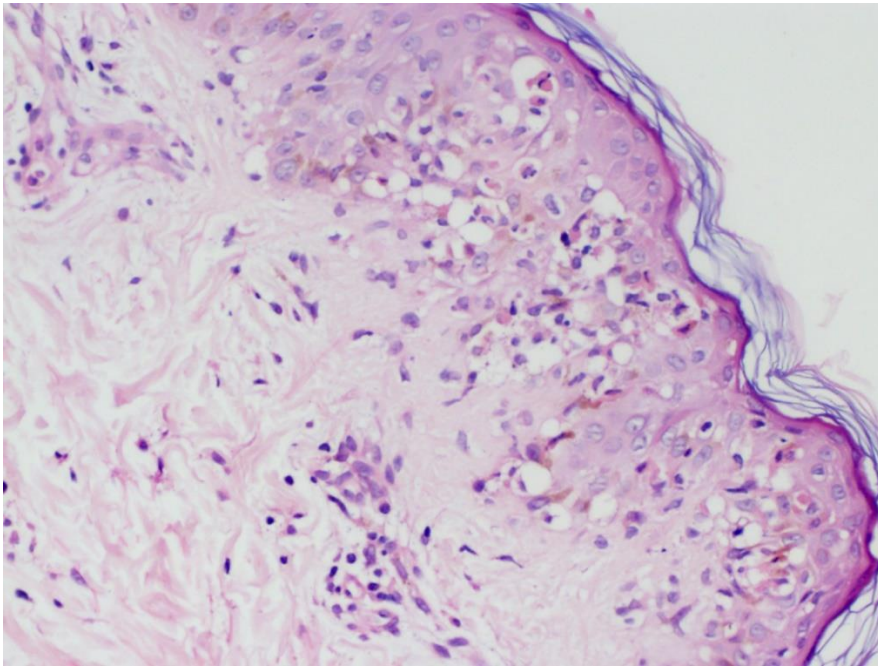
3 yaşında, erkek olgu, 3 gündür olan 39 C°'ye yükselen ateş, döküntü ve kaşıntı nedeniyle çocuk acil polikliniğine başvurdu. Önce dudaklarda başlayan, sonrasında ellere ve vücuda yayılan içi su dolu kabarıklıklar olduğu öğrenildi. Döküntülerden önce 2 doz parasetamol kullanma hikayesi vardı. Fizik muayenesinde konjunktivaları hiperemikti, ağız içinde aftöz lezyonlar, vücutta yaygın vezikülobüllöz lezyonlar mevcuttu (Resim 1).



Resim 1. SJS tanısı alan olgunun cilt bulguları, koldaki büllöz lezyonlar ve erode alanların görünümü

Oral alımının kötü olması ve yaygın cilt lezyonları nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izleme alındı. Temas izolasyonu uygulandı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon test sonuçları normal sınırlardaydı. Eritrosit sedimentasyon hızı: 20 (0-20) mm/saat, CRP: 97 (0-5) mg/L idi. Tzank yaymasında *varisella zoster* veya *herpes simplex virüs* enfeksiyonu ile uyumlu bulgu saptanmadı. Olguda enfeksiyon bulguları olduğundan ve çocuklarda bu tablonun oluşumunda sıklıkla *Mycoplasma pneumoniae* ve herpes simplex virüsleri sorumlu tutulduğundan Klaritromisin ve Asiklovir başlandı,

10 gün süreyle verildi. İntravenöz mayi, 2 mg/kg/gün metilprednizolon ve hidrokisizin dihidroklorür, novakain ve gliserinli ağız bakımı, yanaklar ve testisteki erozyona yönelik gentian violet, gözleri için oftalmik pomad (Zovirax®), damlalar (Tobradex®, Netira®) ve viscotears jel® başlandı. Yatışı sırasında gelişen erode alanlar için yara bakımı yapıldı, yanık gibi tedavi edildi. Boğaz, idrar ve kan kültüründe üreme olmadı. Viral belirteçler (*Herpes simplex* ve *varisella zoster* IgM/IgG) negatifti. Cilt biyopsisinde epidermis bazal tabakada belirgin vakuoler dejenerasyon, tüm epidermis tabakaları boyunca çok sayıda nekrotik keratinositler görüldü (Resim 2).



Resim 2. Histolojik kesitlerde, epidermis bazal tabakada belirgin vakuoler dejenerasyon, lenfosit ekzositozu ve tüm epidermis tabakaları boyunca çok sayıda nekrotik keratinositler izleniyor. (Hematoksilen-eozin, x200)

Yatışının 3. gününde lezyonlarında artış olması nedeniyle intravenöz immünglobulin (IVIg) (1g/kg) 3 gün verildi. Yatışının 17. gününde ateş ve crp yüksekliği nedeniyle alınan kan kültüründe *Candida albicans* üremesi oldu ve Kaspofungin başlandı. Yaklaşık bir ay sürecinde bulguları düzelen hasta taburcu edildi. Parasetamol ve parasetamol içeren ilaçlar kullanmaması gerektiği anlatıldı.

Tartışma

Stevens-Johnson sendromu nadir görülen fakat hayatı tehdit edebilen mukokutanöz bir hastalıktır. SJS ve TEN'in aynı hastalığın farklı ciddiyetteki durumu olduğu kabul edilmektedir. SJS'de vücut yüzeyinin %10'undan azı tutulurken TEN'de %30'dan fazlası tutulmaktadır. SJS ve TEN için tanısal kriterler olmadığı gibi, histolojik bulgular da spesifik ve tanısal değildir. 38 derecenin üzerinde ateş, mukozit, ciltte hassasiyet ve büllerin olması gibi belirti ve bulgular SJS/TEN açısından klinisyeni uyarmalıdır (4,11).

Göz, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ve respiratuar sistem de sık olarak etkilenir. Olgumuzda gastrointestinal veya respiratuar sistem etkilenmedi. Testisteki lezyona yönelik yara bakımı yapıldı. Oküler tutulum hastaların %80'inde görülmektedir. Kornea ulserasyonu sık olup, anterior uveit veya panofthalmit de gelişebilmektedir (8). Ağrı ve fotofobi eşlik eden semptomlardır. Oküler tutulum hastamızda da vardı. Akut konjonktivit bulguları nedeniyle oftalmik pomad ve damlalar ile tedavi edildi.

Stevens-Johnson sendromunun en sık sebebi ilaç kullanımıdır (12,13). SJS ile parasetamol ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (14,15,16). Olgumuzda da döküntüler çıkmadan önce 2 doz parasetamol kullanma öyküsü vardı. Levi ve arkadaşları, SJS için sulfonamid, fenobarbital, lamotrijin ve karbamazepin gibi ilaçlar yüksek riskli olsa da parasetamolün de sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (14). Döküntüler klasik olarak ilaç alımından 7-21 gün sonra ortaya çıkar. Ancak daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1-2 gün içinde de çıkabilir. Parasetamol çocukluk çağında sık kullanılan antipiretik ve analjezik bir ilaç olduğundan bulguların erken dönemde çıkması beklenebilir. Biswal ve arkadaşları sekiz saat aralıklarla verilen üç doz parasetamol sonrası SJS-TEN overlap sendromu tanısı alan bir olgu bildirmişlerdir (16). Akut dönemde en sık erode cilt alanlarından masif sıvı kaybı, elektrolit bozukluğu, renal yetmezlikle birlikte hipovolemik şok, bakteriyemi, insülin rezistansı, çoklu organ yetmezlik sendromu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

SJS'li hastalar sekonder bakteriyel enfeksiyon ve sepsis riski altındadırlar (17). Bu hastalarda *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık ölüm nedenidir.

Hastamızda da temas izolasyonu uygulanarak, uygun yara bakımı yapıldı. Sekonder enfeksiyonlar açısından yakın izlenerek erken dönemde müdahale edildi.

Olgumuzun cilt biyopsisinde de görüldüğü gibi SJS erken döneminde histopatolojik olarak epidermis bazal tabakada apoptotik keratinositler dikkati çekmektedir. İlerleyen dönemde epidermal tabakanın tümünde nekroz ve subepidermal büller görülebilir (18).

Stevens-Johnson sendromu için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalık tanısının hızla konması, sebep olan ilacın erken dönemde kesilmesi ve destek tedavisi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Şüphelenilen ilacın erken dönemde kesilmesi mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (19). Destek tedavisini sıvı replasmanı, yeterli beslenme desteği, yara bakımı ve enfeksiyonlardan korunma oluşturmaktadır (20). Sistemik steroid, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve siklosporin tedavi amacıyla kullanılmaktadır (21,22,23).

Stevens-Johnson sendromu tedavisinde sistemik steroid kullanımı, yara iyileşmesinde gecikme, sekonder enfeksiyon riskinde artış, gastrointestinal kanama gibi nedenler dolayısıyla tartışmalıdır. Sistemik steroid kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar yoktur. Özellikle ilaca bağlı Stevens-Johnson sendromunda erken dönemde kullanılmasının etkili olabileceği gösterilmiştir (24). Erken dönemde prednizolon (1-2 mg/kg/gün, 3-5 gün) kullanımının mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır (25). Olgumuzda da 2 mg/kg/gün metil prednizolon başlanmıştı ve azaltılarak kesildi. Tedaviye bağlı komplikasyon görülmedi.

Son yıllarda sık kullanılan diğer bir tedavi şekli de IVIG'dir (23,26). Bizim olgumuza da IVIG tedavisi 1 gr/kg 3 gün verildi ve IVIG tedavisiyle lezyonlarda belirgin gerileme gözlemlendi. Hastamızın bu tedaviden fayda gördüğünü düşünmekteyiz. Çeşitli dozlarda kullanılmakla birlikte 1-3 gr/kg/gün 3-5 gün en sık kullanılan dozdur (27). Erken dönemde başlanan kombine IVIG ve steroid tedavilerinin daha etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (28-29). Ancak sistemik steroid ve intravenöz immünglobulin kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, Stevens-Johnson sendromunda hastanın yakın izlemi ve destek tedavisi önemlidir. Özel bir tedavi yöntemi yoktur, ancak hastalar IVIG tedavisinden fayda görmektedir. Sıvı, elektrolit ve protein kaybı, sekonder enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Gelişen komplikasyonlara karşı uygun ve hızlı tedavi ile mortalite riski azaltılmaktadır.

Kaynaklar

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Stevens AM, Johnson F: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24:526.
3. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients *Arch Dermatol* 1990; 126:43-7.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-85.
5. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013; 98:998-1003.
6. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002;118:728-33.
7. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813-8.

8. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:419-36.
9. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1562-9.
10. Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:330-6.
11. Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:201-7.
12. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:349-60.
13. Turan H, Vatansever S, Özdemir Ö, Canitez Y, Sarıcaoğlu H. Çocuklarda Stevens Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz. *J Curr Pediatr* 2008;6:104-10.
14. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009; 123:e297-304.
15. Bygum A, Gregersen JW, Buus SK. Acetaminophen-induced toxic epidermal necrolysis in a child. *Pediatr Dermatol* 2004;21:236–8.
16. Biswal S, Swayam SS. Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap syndrome: case report. *Int J Dermatol* 2014;53(8):1042-44.
17. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong Ta, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:28-36.
18. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schröder W, Goerttler E, Ring J, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum

- multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 135:6-11.
19. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
20. Rappersberger K, Foedinger D. Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologic Therapy* 2002;15:397-408.
21. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;112:1430-6.
22. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):941-7.
23. Akan A, Erkoçoğlu M, Kaya A, Toyran M, Civelek E, Savaş Z et al. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizisli çocuk hastalarda intravenöz immünglobulin tedavisi ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Asthma Allergy Immunol* 2013;11:197-203
24. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282:490-3.
25. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:366-70.
26. Uysal Soyer O, Durmaz E, Akçören Z, Demirgüneş E, şekerel BE. Toksik epidermal nekrolizis ve Steven-Johnson sendromunda intravenöz immünglobulin kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53:136-40.
27. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:458-61.

28. Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol.* 2010 Nov-Dec;20(6):743-7.
29. Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year single-center experience. *Int J Dermatol* 2015; 54(8):978-84.

Lösemi mi, Hematogon mu? (Olgu Sunumu)*Is it Leukemia or Hematogone? (Case Report)*

Ayşe Bozkurt Turhan¹, Başak Uygun², Özcan Bör¹

¹Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

Hematogonlar kemik iliğinin rejenerasyonu sırasında görülebilen B lenfosit kökenli immatür hücrelerdir. Bunlar bazofilik, dar sitoplazmalı, nükleus stoplazma oranı büyük, homojen kromatine sahip, bazen nükleolus içeren ancak granül ihtiva etmeyen hücrelerdir. Morfolojik olarak akut lenfoblastik lösemi veya lenfoblastik lenfomada görülen blastlara benzemelerinden dolayı, sayılarının arttığı durumlarda tanısal problemlere neden olurlar. İnfantlarda nedeni bilinmeyen viral enfeksiyonlar, yüksek doz kemoterapi sonrasında kemik iliğinde artmış oranda görüldükleri bildirilmiştir. Uzamış sarılık nedeni ile hastanemize başvuran ve lenfositoz nedeni ile izleme alınan üç aylık erkek hasta, klinik ve hematolojik değerleri lösemiye çağırırsa da, yenidoğanlarda ve infantlarda lösemi tanısı konurken hematogonların dışlanması gerekliliğini vurgulamak amacı ile tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hematogon, infant, lenfositoz, lösemi

Türkçe Kısa Başlık: Lösemi mi, Hematogon mu? (Olgu Sunumu)

Is it Leukemia or Hematogone? (Case Report)

Ayşe Bozkurt Turhan¹, Başak Uygun², Özcan Bör¹

¹Medical Faculty Of Eskişehir Osmangazi University, Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Hematology - Oncology

²Medical Faculty Of Eskişehir Osmangazi University, Department Of Pediatrics

ABSTRACT

B-lymphocyte progenitor cells, so-called hematogones, and mature B lymphocytes are normal bone marrow constituents, which are more prominent in the pediatric bone marrow. Increased numbers of hematogones may cause problems in diagnosis because of the morphologic features they commonly share with the neoplastic lymphoblasts of acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. However, an increase in some of hematogones due to unknown viral infections, after high dose chemotherapy had been rarely reported in the literature. We describe here a case of a three-month-old male infant with lymphocytosis associated with increased hematogones in the bone marrow due to an unknown probable viral infection.

Keywords: Hematogone, infant, leukemia, lymphocytosis

İngilizce Kısa Başlık: Is it Leukemia or Hematogone?

Giriş

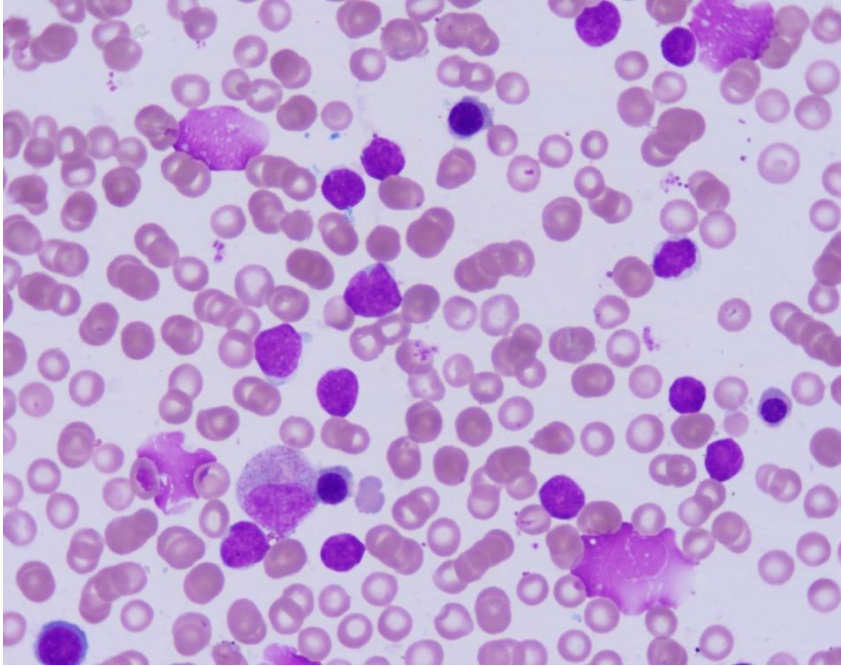
Hematogonlar kemik iliğinin rejenerasyonu sırasında görülebilen B lenfosit kökenli immatür hücrelerdir (1). Bu hücreler, bazofilik, dar sitoplazmalı, nükleus sitoplazma oranı fazla, homojen kromatine sahip, bazen nükleolus içeren ancak granül ihtiva etmeyen hücrelerdir. İnfanlarda ve yüksek doz kemoterapi sonrası kemik iliği rejenerasyonu sırasında görülebirlirler. Hematogonlar ayrıca immün trombositopenik purpura (ITP), demir eksikliği anemisi, doğumsal nötropeni, doğumsal eritrosit aplazisi, bakır eksikliği, amegakaryositozisi kapsayan geniş bir hematolojik hastalık yelpazesinde görülebildiği gibi (2–4), Gaucher hastalığı, retinoblastom ve nöroblastoma gibi durumlarda da saptanabilmektedirler (5–8). Bununla birlikte hematogonlar nedeni bilinmeyen viral enfeksiyonlar sonrasında da kemik iliğinde artmış oranda bildirilmiştir (1,5).

Morfolojik olarak blastlar ile hematogonları birbirinden ayırmak oldukça güçtür (5). Bu sunumda, lenfositöz nedeni ile izleme alınan, tanısında lösemi ve hematogon ayırımında güçlük çekilen bir vaka, lösemi tanısı konurken hematogonların dışlanması açısından dikkat edilmesi gerekliliğini vurgulamak amacı ile tartışılmıştır.

Olgu

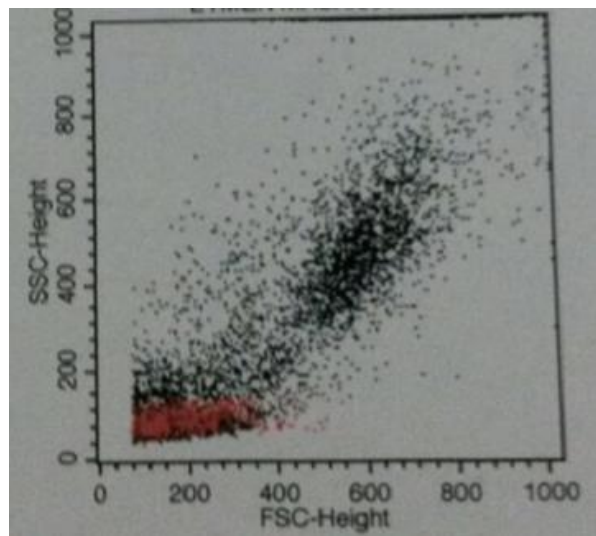
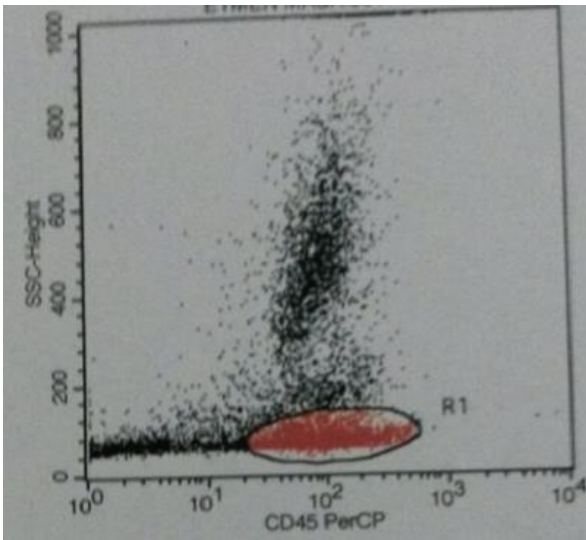
Üç aylık erkek hasta, hastanemize uzamış sarılık nedeniyle getirildi. Fizik incelemesinde boyu 58 cm (%10), kilosu 5400 g (%10–50), baş çevresi 40 cm (%25–50) olan hastanın genel durumu iyiydi, karaciğer orta-klavikuler hatta kot altında 1 cm ele geliyordu, traubesi açıktı. Diğer sistemik muayene bulgularında patolojik özellik saptanmadı. Hematolojik laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı 14600/mm³, mutlak nötrofil sayısı 800/mm³, hemogloblin 11.9 g/dl, trombosit sayısı 341000/mm³ bulundu. Periferik yayma incelemesinde eritrosit morfolojisinin normokrom normositer olduğu, %78 lenfosit, %6 nötrofil, %2 eozinofil, %6 monosit, %8 atipik hücre ve her sahada 20–22 adet trombosit olduğu gözlemlendi. Biyokimyasal incelemelerinde ürik asit 2.9 mg/dl, laktat dehidrogenaz 1135 U/L, aspartat transaminaz 44 U/L, alanin transaminaz 36 U/L, total bilirubin 2.6 mg/dl, direkt bilirubin 0.63 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 4 mm/st, C-reaktif protein 0.31 mg/dl olarak bulundu. Periferik yayma incelemesinde %8 oranında atipik hücre görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu incelemesinde %40 oranında dar sitoplazmalı, nükleus-sitoplazma oranı artmış,

yer yer nükleolusu olan, ince ve gevşek görünümlü kromatin ağa sahip morfolojik olarak lenfoblasta benzeyen hücreler görüldü (Resim 1).



Resim 1. Hematogonun kemik iliği aspirasyonundaki görünümü.

Eritroid ve miyeloid seri hücrelerinin matürasyonu, megakaryositlerin görünümü normaldi. Mikrobiyolojik testlerde toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü (tip 1 ve 2), parvovirüs B19, HIV (human immunodeficiency virus), Epstein-Barr virüsüne ait serolojik incelemeler negatif saptandı. Akış sitometrisi incelemesinde %48 oranında CD10 (*cluster of differentiation*), CD19, CD22 pozitif hücreler saptandı (Resim 2).



Resim 2. Akış sitometri analizi görünümü.

Bu bulgularla lösemi ve hematogon ayırımında zorlanan hasta izleme alındı. Antibiyotik, immünglobulin veya steroid tedavisi verilmeyen hastanın, 20 ay boyunca yapılan izleminde, lösemi lehine bir klinik ve laboratuvar değişikliği gelişmedi.

Tartışma

Hematogonlar 10–20 micron çapa sahip olup çekirdekleri yuvarlak veya ovaldir. Çekirdek-sitoplazma oranı artmış, çoğunlukla yetersiz sitoplazmaya sahiptirler. Sitoplazma görüldüğü zamanlarda bazofilik görülür ve inklüzyon, granül, vakoul içermez. Nükleer kromatin ağı gevşek fakat homojendir. Çoğunlukla nükleolus yoktur, olduğunda ise küçük ve belirsizdir (2). Hematogonlar lenfoblast gibi terminal-deoksinukleotid transferaz (TdT), CD34, CD10 ve HLA-DR (*human leukocyte antigen*) pozitifliği gösterirler. Ancak hematogon popülasyonu kendi içinde maturasyon gösterdiği için, akış sitometri yöntemi ile yapılan incelemede immatür ve matür B hücrelerini içeren bir spektrum içinde ekspresyona sahipken, lenfoblastlar homojen ekspresyon gösterirler. İmmünohistokimyasal incelemede ise CD34+ ve TdT+ hücrelerin belirgin gruplaşma oluşturmamaları ve dağınık olmaları hematogon popülasyonu lehine kabul edilen bulgulardır (1).

Kemoterapi ya da kemik iliği nakli sonrasında hematogonlar artmış sayıda görülebilir ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile karışabilir (9). Hematogonlar ayrıca, yenidoğan ve infantlarda birkaç hafta boyunca kemik iliğinin normal bileşenleri olarak da görülebilirler (1,5). Morfolojik özellikleri ve immatür B lenfosit fenotip ekspresyonu yönüyle malign lenfoblastlara benzeyebilirler. Blastlarla olan morfolojik benzerliklerinden dolayı malign hastalıkları ekarte etmekte tanısız bir ikilem oluşturarak yanlış tanıya sebep olabilirler. Bizim olgumuzda kemik iliği aspirasyonu yaymasında bu morfolojik özelliklere sahip hücrelere %40 oranında rastlanmıştır. Hematogonların B hücre fenotip ekspresyonu ve morfolojilerine benzerliklerinden dolayı, özellikle sitopeni içeren ya da hepatosplenomegaliye sahip olgularda ALL'yi dışlamak için dikkatli bir ayırıcı tanı yapmak gerekir (2). Kemik iliğindeki B hücre öncüllerinin çocuklarda yetişkinlere göre daha fazla sayıda bulunduğu ve yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir. İki yaşın altındaki infantlarda hematogon ortalaması % 9 iken, 2-5 yaş arasında bu oranın % 3,9'a düştüğü ve 50 yaşın üstündeki hastalarda bu ortalamanın %1'den daha az olduğu bildirilmiştir (8).

ITP, tedavi edilmiş ALL'nin ilik rejenerasyonu sırasında, otolog kemik iliği nakli sonrasında, ilaca bağlı kemik iliği hasarı ve viral enfeksiyonlar gibi çok çeşitli klinik durumlarda da hematogonların arttığı gözlenmektedir (1-2,6,7). Bu veriler, immatür B fenotipini ekprese eden lenfositlerin artan oranının altında yatan temel nedenin, muhtemelen lenfoid popülasyonun immun-stimülasyonunu içeren bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Alternatif olarak, bu durum trombosit kompartmanını içeren geçici hasardan sonraki kök hücre kompartmanının rejenerasyonunun bir sonucu da olabilir (10).

ITP'li hastaların kemik iliğinde ve/veya diğer benign durumlarda hematogonların varlığı, genellikle, neoplastik B hücre öncülü lenfoblastlarla benzer morfolojik ve immunofenotipik özelliklere sahip olmaları sebebiyle tanısal problemlere sebep olabilirler (7). Olgumuzda olduğu gibi nedeni saptanamayan bir viral enfeksiyonunun seyri esnasında da hematogonlar gözlemlenebilir. Literatürde az sayıdaki çocuk vakada kemik iliğinde artmış hematogon ile sitopeni klinik tablosunun gözlemlendiği ve hiçbir olası nedenin saptanmadığı bildirilmiştir. Bu vakalarda saptanamayan bir viral enfeksiyonun sebep olduğu varsayılmıştır (1,5). Hastamızda, akış sitometrisi ile varlıkları doğrulanan hematogonlar için yapılan virüs serolojik belirteç incelemeleri negatif olarak değerlendirilmiş ve lökositoz ile nötropeni için başka hiçbir neden saptanamamıştır. Bu sebeple, olası viral bir enfeksiyonun sebep olduğu artmış hematogon tanısı konularak yirmi ay süresince izlenmiş, klinik ve laboratuvar olarak lösemi düşündürecek bir bulguya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, klinik ve hematolojik tablo lösemiye çağrıştırmakta ve artmış immatür B lenfositlerinin kesin nedeni tanımlanamamış olmakla birlikte, yenidoğanlar ve infantlarda lösemi tanısı konurken hematogonların dışlanmasına, infantlarda viral enfeksiyonların da hematogonlarda artışa sebep olacağına dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. Rimsza LM, Larson RS, Winter SS, Foucar K, Chong YY, Garner KW, et al. Benign hematogone-rich lymphoid proliferations can be distinguished from B-lineage acute lymphoblastic leukemia by integration of morphology, immunophenotype, adhesion molecule expression, and architectural features. *Am J Clin Pathol* 2000;114:66-75.
2. McKenna RW, Washington LT, Aquino DB, Picker LJ, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. *Blood* 2001;98:2498-507.
3. Babusıkova O, Zeleznıkova T, Kirschnerov G, Kankuri E. Hematogones in acute leukemia during and after therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1935-44.
4. Koca E, Buyukasik Y, Cetiner D, Yilmaz R, Sayinalp N, Yasavul U, et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk Res* 2008;32:495-9.
5. Agarwal K, Aggarwal M, Aggarwal VK, Pujani M and Nain M. Increased hematogones in an infant with bicytopenia and leucocytosis:a case report. *Cases Journal* 2010;3:75.
6. Moreno-Madrid F., Uberos J, Diaz-Molina M, Jiménez-Gámiz P, Molina-Carballo A. The presence of precursors of benign pre-B lymphoblasts (hematogones) in the bone marrow of a pediatric patient with cytomegalovirus infection. *Clin Med Oncol* 2008;2:437-9.
7. Akyay A, Falay M, Öztürkmen S, Bıçakci Z, Tavil B, Ozet G, et al. Hematogones in immune thrombocytopenic purpura: diagnostic implication. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011;53:219-24.
8. Rego EM, Garcia AB, Viana SR, Falcao RP: Age-related changes of lymphocyte subsets in normal bone marrow biopsies. *Cytometry* 1998;34:22-9.
9. Kalff A, Juneja S. B-acute leukemic lymphoblasts versus hematogones: the wolf in sheep's clothing. *Leuk Lymphoma* 2009;50:523-4.
10. Smedmyr B, Bengtsson M, Jakobsson B, Oberg G, Totterman TH. Regeneration of CALLA (CD10), TdT and double-positive cells in the bone marrow and blood after autologous bone marrow transplantation. *European Journal of Hematology* 1991;46:146-51.

Çocuklarda Akut Koroner Sendromu Taklit Eden Myoperikardit*Myopericarditis Mimicking Acute Coronary Syndrome in Children*

Pınar Dervişoğlu¹, Mustafa Kösecik¹, Mehmet Karacan²

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

ÖZ

Akut miyoperikardit perimyokardiyumun inflamasyonu ile seyreden tabloyu tanımlar. Bu tabloda perikardit genellikle, aynı etyolojik ajanları paylaşmaları nedeniyle, kardiyak troponin değerlerinde artışla kendini gösteren çeşitli derecelerde miyokard tutulumu ile birlikte görülür. Etiyolojide enfeksiyöz, idiyopatik ve immün nedenler sorumlu tutulur. En sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Hastaların kliniğini miyokard tutulumunun derecesi belirler. Burada özellikle yatariken artan göğüs ağrısı yakınması ile başvuran, elektrokardiyografisinde yaygın ST segment elevasyonu ve kardiyak enzim yüksekliği saptanan on altı yaşında bir miyoperikardit olgusu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Göğüs ağrısı, akut koroner sendrom, miyoperikardit

Türkçe Kısa Başlık: Myoperikardit

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Pınar DERVİŞOĞLU, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Sakarya, Türkiye

E-posta: pdervisoglu@hotmail.com

Myopericarditis Mimicking Acute Coronary Syndrome in Children

Pınar Dervişođlu¹, Mustafa Ksecik¹, Mehmet Karacan²

¹Sakarya University Medical Faculty, Department Of Pediatric Cardiology

²Istanbul Medipol University Medical Faculty, Department Of Pediatric Cardiology

ABSTRACT

Acute myopericarditis defines an inflammatory syndrome which affects perimyocardium. In this clinical event, pericarditis is often accompanied by some degree of myocardial involvement, which is generally manifested by elevation of cardiac troponins. Main etiologic factors are infectious, idiopathic and immune mediated agents. The most common causes are viral infections. The clinical presentation of myopericarditis reflects the degree of myopericardial involvement. This article reports a myopericarditis event diagnosed at sixteen years old patient who presented with chest pain that increases when lying down and ST segment elevations and elevated cardiac enzymes.

Keywords: Chest pain, acute coronary syndrome, myopericarditis

İngilizce Kısa Başlık: Myopericarditis

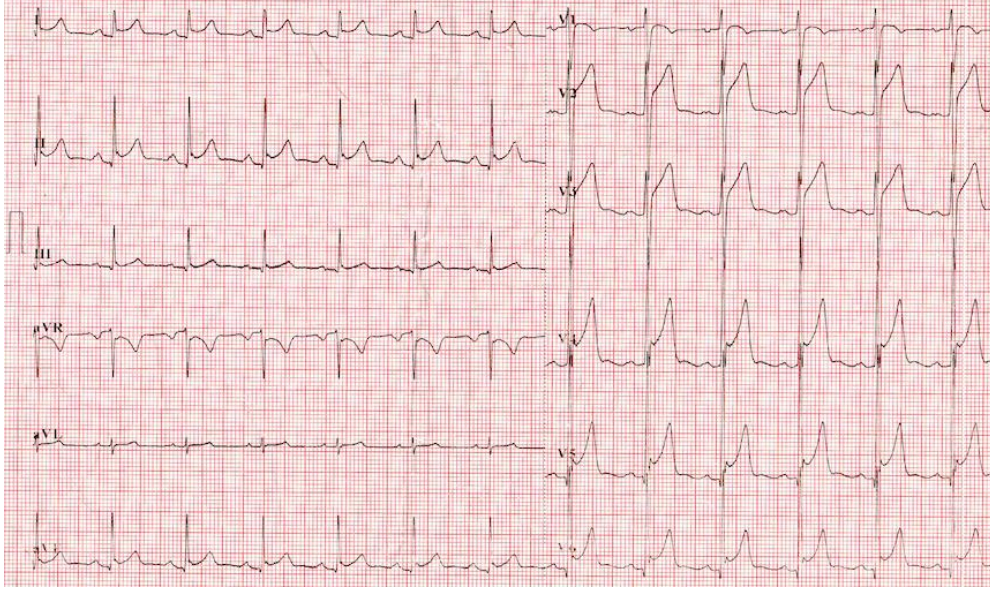
Giriş

Çocuklarda ve özellikle de ergenlerde göğüs ağrısı hastaneye başvuruların sık bir sebebi olmakla birlikte, nadiren alta yatan ciddi bir kardiyak patolojinin habercisidir. Kalp kökenli ağrılar tüm göğüs ağrıları içinde yaklaşık %5-6 oranında görülür (1). Kardiyak nedenler arasında; doğuştan koroner arter anomalileri, Kawasaki hastalığı, taşiaritmiler, ventrikül çıkış yolu darlıkları, akut koroner sendrom ve miyoperikardit gibi enflamatuar hastalıklar sayılabilir. Akut miyoperikardit, perikardit ve miyokarditin birlikte görüldüğü inflamasyonla seyreden tabloyu tanımlar (2). Miyoperikardit idyopatik, infeksiyöz ve immünite aracılı olmak üzere üç ana etyolojik faktörle meydana gelebilir. Gelişmiş ülkelerde miyoperikarditin en sık nedeni viral infeksiyonlardır (3).

Akut perikardit tanısı tipik göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, elektrokardiyografi değişikliği (voltaj supresyonu, yaygın ST segment elevasyonu, PR depresyonu) ve ekokardiyografide perikardiyal efüzyonu içeren dört kriterden en az ikisinin varlığıyla konulur. Akut perikardit için tanı kriterleri sağlandığında myokardiyal komponentin varlığı araştırılır (4). Hastaların kliniği miyokard tutulumunun derecesine göre belirlenir. Başlıca semptomlar göğüs ağrısı, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma ve çarpıntıdır. Göğüs ağrısı en fazla görülen semptomdur ve iskemik göğüs ağrısından ayırt etmek zordur (5). Miyoperikarditte troponin değerinde yükselme miyokardiyal inflamasyonun tutulumunun genişlemesiyle ilgilidir, ama akut koroner sendromun aksine kötü bir prognoz göstergesi değildir. Akut koroner sendrom ve miyoperikarditin tedavilerindeki farklılıklar nedeni ile miyoperikardit tanısının konulması son derece önemlidir. Bu yazıda göğüs ağrısı yakınması ile başvuran, akut koroner sendrom ile ayırıcı tanısı yapılan miyoperikardit olgusunu sunduk.

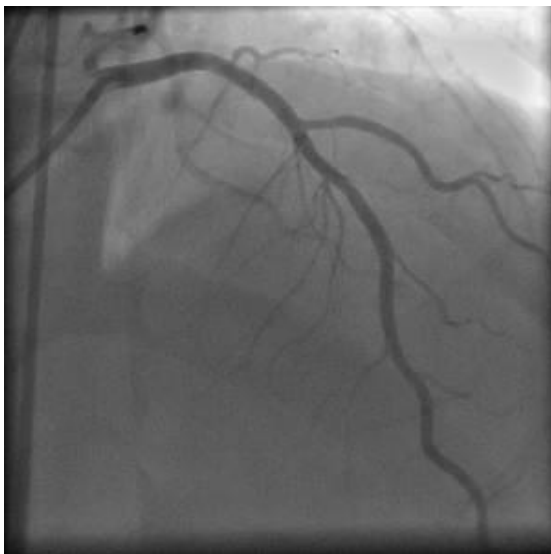
Olgu

On altı yaşındaki erkek hasta acil servise üç gündür olan göğüs ağrısı ve halsizlik yakınmasıyla başvurdu. İstirahat halinde izlenen, eforla ilişkili olmayan, yatmakla artan göğüs ağrısı tarifliyordu. Hastanın öyküsünden on gündür vücut geliştirme amacıyla protein tozu kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; AA:36.7 °C, nabızı: 86/dakika DSS:20/dk idi. Sistem muayeneleri doğaldı. Elektrokardiyografisinde yaygın ST segment elevasyonu saptandı (Resim 1).



Resim 1. ST Değişiklikleri Görülen EKG Bulguları

Laboratuvar bulgularında; Hgb:13,7 g/dL, Hct:%41,3 WBC:10.800/mm³, Plt:214.000 /mm³, CRP: 72,1 mg/L (N<5 mg/L), sedimentasyon:34 mm/sa idi. Kardiyak enzimlerinde yükselme mevcuttu. Troponin I düzeyi 11,48 ng/mL (0,01-0,06ng/mL), Miyogloblin:487 ng/mL (0-110 ng/mL), CK:615 U/L (38-174 U/L), CK-MB: 49 U/L (7-25 U/L) olan hasta akut koroner sendrom ve akut miyoperikardit ön tanılarıyla servisimize yatırıldı. Transtorasik ekokardiyografisinde sol ventrikül boyutu ve duvar hareketleri normaldi, perikardiyal sıvı veya belirgin kapak patolojisi yoktu. Kardiyak kateterizasyonda koroner arterleri ve ventrikülografisi normal saptandı (Resim 2).



Resim 2. Hastanın Normal Angiografisi

Miyoperikardit düşünülen hastaya ibuprofen başlandı. Takiplerinde troponin düzeyleri başlangıçta artış göstermesine rağmen, beş günlük izleminde 0,27 ng/mL'ye kadar geriledi. Ayrıca hastanın şikayetleri ve EKG bulguları Troponin düzeylerindeki düşmeye paralel olarak geriledi. Hasta yatışının 7. gününde genel durumunun stabil seyretmesi, laboratuvar ve EKG bulgularının normale dönmesi üzerine taburcu edildi.

Tartışma

Göğüs ağrısı ve artmış troponin değerleri ile başvuran, kardiyak hastalık öyküsü olmayan adölesanlar klinisyenler için tanısal bir sorun teşkil edebilir. Akut koroner sendrom ve miyoperikardit tedavisi farklı olduğundan ayırıcı tanının yapılması son derece önemlidir. Sağlıklı çocuklarda miyokard enfarktüsü çok nadir olmasına rağmen uyuşturucu madde kullananlarda, koroner arter anomalilerinde, koroner anevrizmayla birlikte seyreden Kawasaki hastalarında, familial hiperkolesterolemi ve koroner vazospazmda görülebilir. Çocuklarda koroner ateroskleroz için risk faktörü yok ise akut koroner sendrom nadirdir (6). Bizim olgumuz adölesandı ve akut koroner sendrom için risk faktörü yoktu. Öyküsünde ateş veya geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu yoktu, on gündür vücut geliştirme amacı ile protein tozu kullanımı öyküsü vardı. EKG de tüm prekordiyal derivasyonlarda yaygın ST elevasyonu vardı, kardiyak enzimleri yüksekti ve ekokardiyografik incelemesi normaldi. Akut koroner sendromu dışlamak amacı ile koroner anjiyografi yapıldı ve normal olarak bulundu.

Akut perikardit tanısı tipik göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, EKG değişikliği (voltage supresyonu, yaygın ST-segment elevasyonu, PR depresyonu) ve EKO'da perikardiyal efüzyonu içeren dört kriterden en az ikisinin varlığıyla konulur. Perikardiyal efüzyon varlığı tanıyı destekler ancak yokluğu tanıyı ekarte ettirmez (4). Akut perikardit için tanı kriterleri sağlandığında, miyokardial komponentin varlığı açısından değerlendirme yapılır. Serum kardiyak enzim (CK-MB, Troponin) seviyelerinin yüksek bulunması, görüntüleme yöntemi ile kanıtlanmış (genellikle ekokardiyografi) yeni başlangıçlı, diğer başka nedenlere bağlı olmayan fokal veya diffüz sol ventrikül fonsiyonlarında azalma miyoperikarditi düşündürür. C-reaktif protein gibi inflamatuvar markırların artışı klinik şüpheyi doğrular (7,8).

Olgumuzda tipik göğüs ağrısı ve EKG’de yaygın ST segment elevasyonu varlığı akut perikardit tanısı için gerekli dört kriterden ikisini sağladığı için akut perikardit tanısı koydurdu. Ayrıca C reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar markerların artmış olması da klinik şüpheyi güçlendirdi. Serum kardiyak enzimlerinden Troponin I, miyoglobin ve CK-MB ’nin yüksek olması, EKG’de yaygın ST segment elevasyonu varlığı, akut perikardit esnasında çarpıntı, açıklanamayan yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma olması miyokard tutulumunun eşlik ettiğini gösteren bulgulardı. Bu bulguların birlikteliği olgumuzda da miyoperikardit tanısı koymamızı sağladı.

Miyoperikardit tedavisinde ibuprofen yan etkilerinin az olması, koroner arter kan akımında olumlu etkisi ve geniş doz aralığı nedeni ile ilk tercih edilen antiinflamatuvar ajanlardandır. (2) Biz de olgumuzda ibuprofen başladık, tedavinin üçüncü gününde göğüs ağrısı şikayeti düzeldi. Klinik bulguların düzelmesiyle korele olarak troponin I seviyesinde de azalma gözlemlendi.

Sonuç olarak göğüs ağrısı ve artmış troponin değerleri ile başvuran, öncesinde kardiyak hastalık öyküsü olmayan adölesanlar klinisyenler için tanısasal bir sorun teşkil edebilir. Klinik ve laboratuvar bulguları benzer olan akut koroner sendrom ve miyoperikardit ayırıcı tanısı tedavilerindeki farklılıklar nedeni ile önemlidir.

Kaynaklar

1. Kane D, Fulton D, Saleeb S, Zhou J, Lock J, Geggel R. Needles in hay: chest pain as the presenting symptom in children with serious underlying cardiac pathology. *Congenital Heart Disease* 2010;5:366-73.
2. Imazio M, Cooper L. Management of myopericarditis. *Expert Review Of Cardiovascular Therapy* 2013;11:193-201.
3. Spodick DH. *The pericardium: a comprehensive textbook*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 114–25
4. Friedman RA, Schowengerdt KO, Towbin JA. Myocarditis. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, et al, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1998. p.1777-94.
5. Imazio, M., & Trincherò, R. (n.d). Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *International Journal Of Cardiology* 2008;127:17-26.
6. Schwartz M, Wellen S, Rome J, Ravishankar C, Natarajan S. Chest pain with elevated troponin assay in adolescents. *Cardiology In The Young* 2013;23:353-60.
7. Ozyurt A, Baykan A, Pamukcu O. Akut Miyo/Perikardit Tanısı Alan 28 Çocuk Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33:1166-74.
8. Kobayashi D, Aggarwal S, Kheiwa A, Shah N. Myopericarditis in children: elevated troponin I level does not predict outcome. *Pediatric Cardiology* 2012;33:1040-5.

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeğe Nazal Gliom: Olgu Sunumu*Nasal Glioma in an Extremely Low Birth Infant: A Case Report*

Yusuf Kale, Dilek Ulubas Isik, Beyza Ozcan, Istemi Han Celik, Ahmet Yagmur Bas, Nihal Demirel
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği

ÖZ

Nörogliyal heterotopiler nadir görülen konjenital kitlelerdir. Nazal heterotopiler nazal gliyal heterotopi veya nazal gliom olarak adlandırılır. Ayırıcı tanıda hemanjiom, dermoid / epidermoid kistler, ensefalosel ve tümörler bulunmaktadır. Cerrahi eksizyon tedavi seçeneğidir. Burada literatürde ilk kez tanımlanan çok düşük doğum ağırlıklı bebekte nazal gliom sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nazal gliom, prematüre, bebek

Türkçe Kısa Başlık: Nazal Gliom

Nasal Glioma in an Extremely Low Birth Infant: A Case Report**ABSTRACT**

Neuroglial heterotopias are rare congenital masses. Nasal heterotopias are termed as nasal glial heterotopia or nasal glioma. The differential diagnosis includes hemangioma, dermoid/epidermoid cysts, encephalocel and tumors. Surgical excision is the treatment of choice. We report an extremely low birth weight infant with nasal glioma as first time in the literature.

Keywords: Nasal glioma, preterm, infant

İngilizce Kısa Başlık: Nasal Glioma

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Yusuf KALE. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: yusufk106@yahoo.com

Introduction

Neuroglial heterotopias are rare congenital masses. They contain mature neuroglial tissue. The nose and nasopharynx are the most common sites of location. Nasal heterotopias are termed as nasal glial heterotopia or nasal glioma. Nasal gliomas are usually benign tumors but have an intracranial extension potential (1,2). The differential diagnosis includes hemangioma, dermoid/epidermoid cysts, encephalocel and tumors. Imaging studies must be performed for differential diagnosis. Complete surgical excision is the treatment of choice (3). We report an extremely low birth weight infant with nasal glioma as first time in the literature.

Case Report

A preterm female neonate with a birth weight of 900 g was born to primigravida mother at 26 weeks of gestation by vaginal delivery. Membranes ruptured 23 days before delivery but there was no chorioamnionitis. Otherwise, prenatal history was unremarkable. Apgar scores were 6 and 7 at 1 and 5 min, respectively. The infant was intubated and placed on mechanical ventilation because of respiratory distress syndrome (RDS) and beractant, 4 mL/kg, was administered via endotracheal tube for RDS. The remainder of the physical examination findings was normal. The infant was extubated on the following day and treated with nasal continuous positive airway pressure for recurrent apnea for ten days. She tolerated feeding with breast milk. A superficial lesion of 0.5x0.5 cm was noticed at the tip of her left nose on the 15th day of life. The overlying skin was slightly telangiectatic. The presumptive diagnosis of a subcutaneous nasal hemangioma was made and she was followed for regression. However, on follow-up 2 months later, size and aspect of the lesion grew gradually and reached to 3x3 cm. A reddish-purple colored, firm, and nonpulsatile subcutaneous mass was located at the anterior surface of her nose including septum and lateral wings of the nostril (Figure 1). Examination of oral cavity, oropharynx, nasopharynx and neck were normal. A 8-Fr feeding tube was passed into oropharynx from nostril.



Figure 1. A subcutaneous mass located at the anterior surface of her nose

Color-Doppler ultrasonography (USG) revealed a solid mass with a low flow velocity in the end – diastolic phase. A magnetic resonance imaging (MRI) scan of the cranium demonstrated nasal soft tissue mass with no intracranial connection (Figure 2).

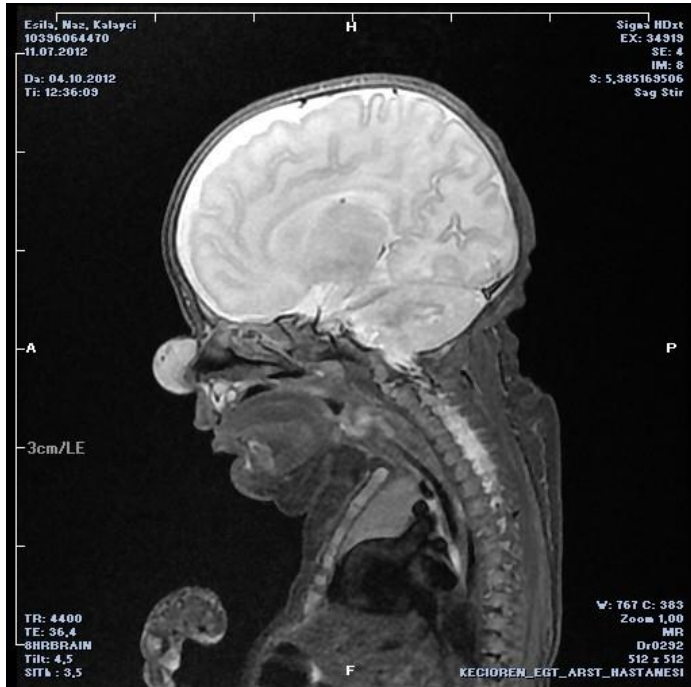


Figure 2. A magnetic resonance imaging scan of the cranium demonstrated nasal soft tissue mass with no intracranial connection

The patient was diagnosed as nasal glioma with examination, color-doppler USG and MRI findings.

Firstly, surgical excision was planned but follow-up the patient was planned because of her prematurity. She reached her first birthday and lesion is still 3x3 cm size without erosion or ulcer. We planned to follow up her without surgical intervention unless there were fast grow up of the lesion, erosion or ulcer.

Discussion

Developmental midline nasal masses occur in about 1 in 20 000-40 000 live births. Among these hemangiomas, nasal glioma, dermoid/epidermoid cysts and anterior meningoencephalocele are the most common (4).

Nasal gliomas account for approximately 5% of all congenital nasal tumors. They are benign non-hereditary congenital midline malformations and composed of heterotopic masses of neuroglial tissue (5). They are not true neoplasm and originate from extracranial ectopic glial tissue following abnormal closure of the nasal and frontal bone during embryonic development (6). Nasal gliomas usually present shortly after birth as an intranasal (30%) or, as in our case, extranasal tumor (60%), or mixed (10%). Extranasal gliomas are firm, incompressible reddish-blue to purple lesion occurring on the nasal bridge or midline near the root (7).

Nasal gliomas differ from encephaloceles in that the latter are connected to the subarachnoid space by a sinus tract, while the former usually lose this connection before birth. Nasal gliomas do not transilluminate or enlarge with crying unlike some encephaloceles (7). Extranasal gliomas are easily confused with hemangiomas since discrete telangiectasia, as in our patient appears to indicate a vascular process. There have been several cases reported in which nasal gliomas were misdiagnosed as capillary hemangiomas (8). Hemangiomas are common in preterm infants than term infants and this lead us to follow our patient as hemangioma. Nasal gliomas are usually present at birth but in our patient we noticed the lesion on day 15. Unlike typical hemangioma, nasal gliomas are slow-growing masses and the tumor growth rate is consistent with the patient's body growth (9). In our patient, lesion grew to 3x3 cm from 0.5x0.5 cm in 2 months and stayed constant in 1 year.

Accurate diagnosis is important because prognosis and management of these lesions are completely different. In cases in which clinical uncertainty exists, noninvasive studies such as USG and doppler flow studies should be performed to differentiate nasal gliomas from capillary hemangiomas. Nasal gliomas demonstrate low arterial flow velocity during the end diastolic phase unlike hemangiomas which show high arterial doppler flow velocity (10). A computed tomography or MRI can be used to rule out intracranial extension. In our patient, color-doppler USG revealed a solid mass with a low flow velocity in the end-diastolic phase and cranial MRI demonstrated nasal soft tissue mass with no intracranial connection.

Treatment of nasal gliomas is surgical resection. Early surgical resection is advocated to prevent local recurrence, nasal deformity, and secondary visual involvement. In our patient we did not performed a surgical resection in 1 year. Lesion grew in 2 months but not after and did not cause nasal deformity, ulcer, or visual involvement. We decided to wait for surgical resection but a surgical intervention will have to be performed in future.

Up to our knowledge, this is the first nasal glioma case reported in an extremely low birth weight preterm infant. Nasal glioma was misdiagnosed as hemangioma because of appearance of lesion and prematurity. Radiologic studies such as USG, color doppler, CT, MRI and close follow-up should be used for differential diagnosis.

References

1. Vuckovic N, Vuckovic D, Dankuc D, et al. Nasal glioma. *Arch Oncol* 2006;57-9.
2. Husein OF, Collins M, Kang DR. Neuroglial heterotopia causing neonatal airway obstruction: presentation, management, and literature review. *Eur J Pediatr* 2008;167:1351-5.
3. Pereyra-Rodriguez JJ, Bernabeu-Wittel J, Fajardo M, et al. Nasal glial heterotopia (nasal glioma). *J Pediatr* 2010;156:688-96.
4. Hoeger PH, Schaefer H, Ussmueller J, et al. Nasal glioma presenting as capillary haemangioma. *Eur J Pediatr* 2001; 160:84-7.
5. De Biasio P, Scarso E, Prefumo F, et al. Prenatal diagnosis of a nasal glioma in the mid trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:571-3.
6. Ma KH, Cheung KL. Nasal glioma. *Hong Kong Med J* 2006;12:477-9.
7. Rahbar R, Resto VA, Robson CD, et al. Nasal Glioma and Encephalocele: Diagnosis and Management. *The Laryngoscope* 2003;113: 2069–77.
8. Levine MR, Kellis A, Lash R. Nasal glioma masquerading as a capillary hemangioma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1993;9:132-4.
9. Puppala B, Mangurten HH, McFadden J, et al. Nasal glioma. Presenting as neonatal respiratory distress. Definition of the tumor mass by MRI. *Clin Pediatr (Phila)* 1990;29:49-52.
10. Dasgupta NR, Bentz ML. Nasal gliomas: identification and differentiation from hemangiomas. *J Craniofac Surg* 2003;14:736-8.

Çocukluk Yaş Grubunda Kolon Striktürü İle Prezente Olan Crohn Hastalığı: Nadir Bir Olgu

Crohn's Disease in A Child with Colonic Stricture: A Case Report

Ahmet Baştürk¹, Reha Artan¹, Aygen Yılmaz¹, Alp Oztek²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya

ÖZ

Crohn Hastalığı (CH) tüm gastrointestinal sistemi transmural ve segmental olarak tutabilen multisistemik bir hastalık olup tutulum yerine göre çok çeşitli semptomlar ile hastalar başvurabilmektedir. On beş yaşında şiddetli karın ağrısı ile başvuran hastada yapılan incelemelerde sağ kolonda darlık gözlenmiş olup CH ile uyumlu saptandı. İzleminde cilde fistülize olan, karın içinde abse gelişen hastanın tedavisinde kortikosteroid, azathiopurin, mesalazin, metotreksat, infliksimab ve antibiyotik tedavisi ile düzelme sağlandı. İzleminde şikayetleri gerileyen hastanın kontrollerinde karın içi abseleri ve kolon darlığı geriledi.

Crohn Hastalığında, daha çok erişkin dönemde geç dönem komplikasyonu olarak karşılaştığımız bağırsak striktürü ile prezente olan CH saptadığımız çocuk hastayı sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Crohn Hastalığı, çocuk, kolon

Türkçe Kısa Başlık: Kolon Striktürü ile Prezente Crohn Hastalığı

Crohn's Disease in a Child with Colonic Stricture: A Case Report

Ahmet Baştürk¹, Reha Artan¹, Aygen Yılmaz¹, Alp Oztek²

¹Department Of Pediatric Gastroenterology, Faculty Of Medicine, Antalya, Turkey

²Department Of Radiology, Akdeniz University Faculty Of Medicine, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Crohn's Disease (CD) is a multisystemic disease which may affect gastrointestinal system transmural and segmental and patients may present with any kind of symptoms. An investigation on 15-year-old patient who presented with severe abdominal pain revealed narrowing in right colon and found consistent with CD. The patient who developed an abscess fistulized to the skin during the follow-up showed improvement after treatment with corticosteroid, azathioprine, mesalazine, methotrexate, infliximab, and antibiotics. During follow-up, intra-abdominal abscesses and narrowing of the colon regressed along with patient's symptoms. We wanted to present this case where our patient was diagnosed with CD after presenting with colon stricture which is more commonly seen as late stage complication in adult CD.

Keywords: Crohn Disease, child, colon

İngilizce Kısa Başlık: Crohn's disease presenting with colon stricture

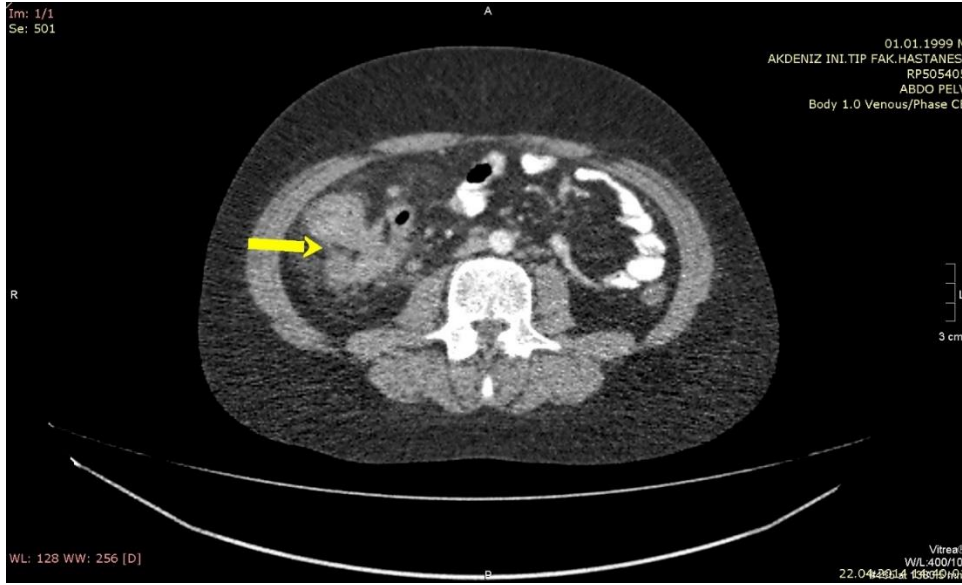
Giriş

Crohn Hastalığı ağızdan rektuma kadar bütün gastrointestinal sistemi tutabilen bir hastalıktır. Bağırsağın transmural olarak herhangi bir segmentini tutabilir ve en sık yerleşimi ileum ve ileoçekal bölgedir. Ağızda aftöz lezyonlar ve anal bölgede perianal lezyonlarla karakterizedir. Crohn Hastalığı mikrobik, genetik, immunolojik ve çevresel etkenlerin tetik çekmesiyle ortaya çıkan immünolojik bir hastalıktır (1). Crohn Hastalığının çocukluk çağında nadir gözlenen bir prezentasyonu olan kolon striktürü ile başvuran bir olguyu sunmak istedik.

Olgu Sunumu

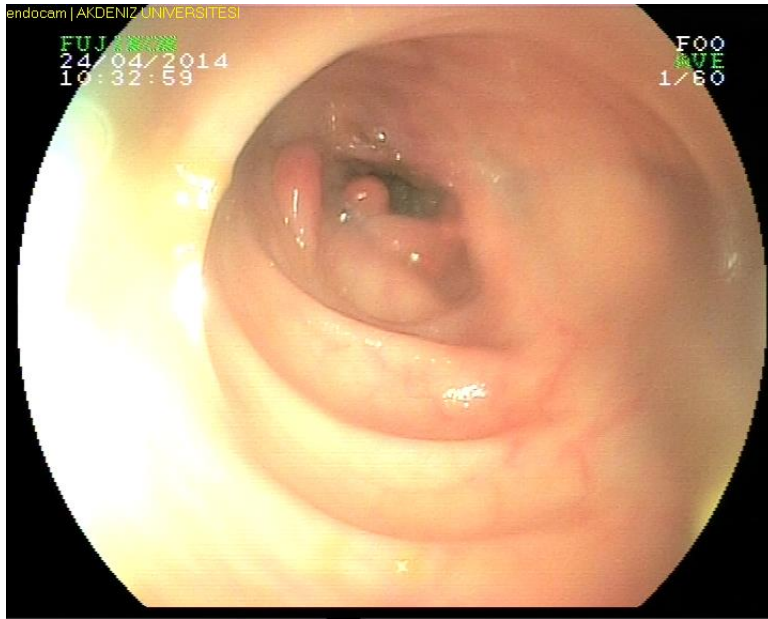
On beş yaşında erkek hasta karın ağrısı, ishal şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde; son bir aydır aralıklı karın ağrısı ile birlikte günde 4-5 defa olan ishal şikayeti var idi. Özgeçmişinde Juvenil İdyopatik Artrit (JIA) tanısı ile romatolojiden takipli olan hasta yaklaşık 2 yıl önce JIA tanısı almış olup soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde karın sağ alt kadranda hassasiyet mevcut olup bağırsak sesleri artmış olmanın dışında patolojik özellik yoktu. Laboratuvarında hemoglobin (Hb) 8 g/dL (N:9-11), lökosit (WBC) 15520/mm³ (N:4.8-10.8), trombosit; 457000/mikroL, glikoz 86 mg/dL (N:70-110), kreatinin 0.56 mg/dL (N:0.1-0.9) , ürik asit 4.2 mg/dL (N:1,5-4,5) , alanin aminotransferaz (ALT) 10 U/L (N:0-41), aspartat aminotransferaz (AST) 11 U/L (N:0-40), pankreatik amilaz 41 U/L (N:13-53), lipaz 24 U/L (N:13-60), doku transglutaminaz IgA ve doku transglutaminaz IgG negatif, C-Reaktif Protein (CRP) 15.5 mg/dL (N:0-5), sedimentasyon 56 mm/saat (N:0-20), gaitada human hemoglobin 232 ng/mL (N:<25), *entomeaba histolitica*, adenovirus, rotavirus antijenleri, dışkı-yayma parazit, *helicobacter pilori* antijeni ve enterik bakteriyel patojenler PCR (salmonella spp, shiga toksin, campylobacter spp, shigella spp), *clostridium difficile* (*c.difficile*) PCR ve dışkıda sitomegalovirus (CMV) PCR negatif saptandı. Karın ultrasonografide çıkan kolon seyri boyunca duvar kalınlığı artmış, inflame görünümde, terminal ileum inflame gözlemlendi. Olguda ön planda enfeksiyöz enterit düşünülüp intravenöz (İV) seftriakson, İV metronidazol başlandı. Hastanın izleminde karın ağrılarının devam etmesi nedeni ile ailevi akdeniz ateşi (AAA) ön tanısı ile serum amiloid a (SAA) araştırılan hastanın sonucunda 48 mg/dL saptanınca AAA mutasyon analizi istendi ancak sonuç negatif saptandı.

Aynı zamanda karın bilgisayarlı tomografi (BT) yapılan hastanın BT sonucunda çekum ve terminal ileum duvar kalınlığı artmış gözlemlendi (Şekil 1a).



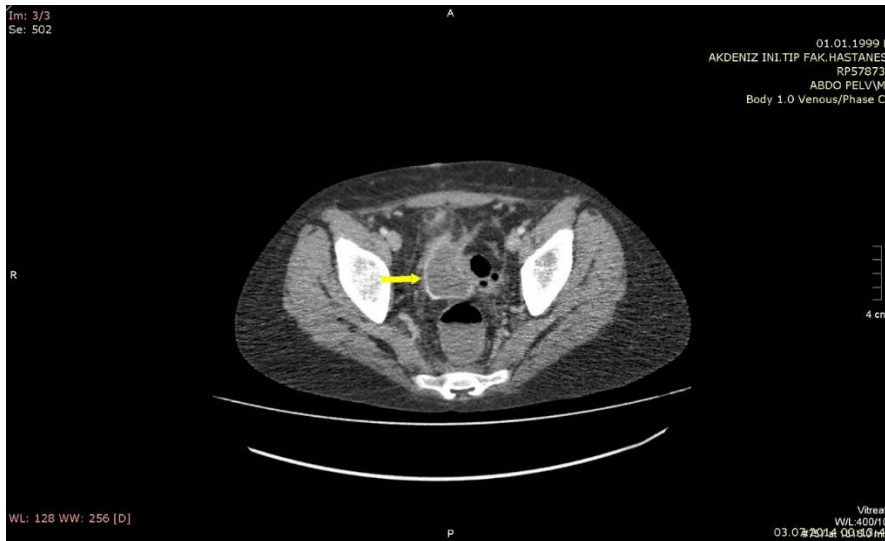
Şekil 1a: Batın BT’de çekum ve terminal ileum duvar kalınlığı artışı (ok işareti).

Hastaya kolonoskopi yapıldı. Çıkan kolonda proksimale doğru striktür gözlemlendi (Şekil 2). Multipl biyopsiler alındı, patoloji sonucunda mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerin mütin kaybı, kript abseleri, lamina propriaya lenfosit infiltrasyonu ile birlikte submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozisin oluşturduğu aktif kolit saptandı.



Şekil 2: Kolonoskopide sağ kolonda striktür görünümü.

Behçet hastalığı açısından yapılan paterji testi ve serum anjiotensin konverting enzim(ACE) sonucu negatif saptandı. Tüberküloz açısından yapılan PPD testi negatif saptanmış olup akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda yapılan laboratuvar testlerinden anti saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) pozitif saptandı. Olgu tüm bu bulgular eşliğinde Crohn hastalığı olarak değerlendirilip İV 2 mg/kg metilprednisolon, mesalazin 50 mg/kg/gün oral (p.o), polimerik diyetle nutrisyon tedavisi ve izleminde azathiopurin başlandı. Steroid dozu toplamda altı hafta olacak şekilde azaltılarak kesilirken azathiopurin 0,5 mg/kg'dan başlanıp 2 mg/kg'a artırıldı. Pediatrik Crohn hastalık aktivite indeksi 38,5 olan hastanın izleminde tekrar karın ağrıları gelişen hastanın yapılan batın ultrasonografide batın içinde abseler gözlenmesi nedeniyle oral batın BT yapıldı. Pelvik alanda mesane süperiorunda en geniş transaksiyel boyutları ~4,5x3 cm ölçülen loküle sıvı (abse) gözlendi (Şekil 1b).



Şekil 1b: Batın BT’de pelvik alanda mesane süperiorunda loküle sıvı (abse) (ok işareti).

Hasta çocuk cerrahi kliniğine yatırıldı ve laparoskopik olarak 4 cm çapındaki abse drene edildi. Ampirik olarak piperasilin tazobactam, metronidazol ve amikasin tedavisi başlandı. Püymateryalinden alınan kültürde piperasilin tazobactam duyarlı *Bacteroides fragilis* ve *E coli* üredi. Enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilen hastanın amikasin 10 gün, diğer antibiyotikler 21 güne tamamlanacak şekilde tedavisi tamamlandı. Kontrol batın ultrasonografisinde batın içinde abse formasyonu gözlenmedi. Hastanın p.o. mesalazin tedavisi romatolojiye danışılarak JIA açısından kullandığı methotrexat (MTX) tedavisi 10 mg/m²/hafta p.o. olacak şekilde değiştirildi. İzleminde tekrar cilde de fistülize olan karın içinde abse formasyonu gözlenmesi nedeni ile hastaya fistül yerindeki akıntıdan sürüntü kültürleri alınıp metronidazol p.o ve sefiksim p.o başlandı.

Ancak hastada abse gerilmesine rağmen fistülün devam etmesi nedeni ile tedaviye dirençli fistülizan CH olduğu kabul edilerek TNF- α blokeri başlanması düşünüldü. TNF- α blokeri öncesi tüberküloz açısından PPD testi ve akciğer grafisi, HIV, dışkıda CMV-PCR ve *c. difficile* yapıldı ve sonuçlar negatif saptandı. İnfliksımab İV 5mg/kg'dan 210 mg (0, 2, ve 6. haftalarda yükleme ardından 8 haftada bir idame olacak şekilde) başlandı. İzleminde kontrol batın ultrasonografide karın içinde abse formasyonu gözlenmedi. Yaklaşık dört aylık aralıklı hastane yatışları olan hastanın yapılan son tetkiklerinde Hb 11.2 g/dL, WBC 10230/mm³, PLT 246000/mikroL, glikoz 94 mg/dL, kreatinin 0.23 mg/dL, ürik asit 2.4 mg/dL, ALT 23 U/L, AST 27 U/L, CRP 0.12 mg/dL, SAA 5 mg/dL, sedimentasyon 12mm/saat (N:0-20) olup kültürde de üreme olmadı. İzleminde genel durumu iyi olan hastanın pediatrik Crohn hastalık aktivite indeksi 11,3 olup idame İV infliksımab tedavisi için çocuk gastroenteroloji ve fistül yeri takibi için çocuk cerrahi poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi. Yaklaşık olarak 7 aylık infliksımab tedavisi sonrasında aktif şikayeti kalmayan hastanın infliksımab tedavisi sonlandırıldı. Halen aktif şikayeti olmayan hasta çocuk gastroenteroloji polikliniğinde izlenmektedir.

Tartışma

Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. Gastrointestinal sistemde idiopatik, kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu durumdaki bireyler genellikle semptomatik, nüks ve remisyon dönemleri yaşayabilirler.

Crohn Hastalığı karakteristik olarak başvuru şekli; nadiren intestinal fistül veya bağırsak tıkanıklığı ile de komplike olabilen karın ağrısı ve ishaldir (2). Olgumuz da bağırsak tıkanıklığı ile komplike olmuş karın ağrısı ve ishal şikayeti ile başvurdu. Crohn hastalığında makroskopik olarak bağırsak duvarı kalınlaşmıştır, lümen daralmıştır. Mezenterik lenf nodülleri büyümüştür. İnflamasyon serozaya ilerleyip fistüller oluşabilir, flegmon ve apseler gelişebilir. Crohn Hastalığının ilk bulgusu aftöz ülserlerdir; bu ülserler zaman içinde büyür ve derinleşirler, longitudinal ve transversal ülserler oluşur, arada kalan sağlam mukozaya kaldırım taşı görünümünü verir. Crohn Hastalığında normal görünen mukozada ödem ve lamina propria mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Mukozal değişiklikler enfeksiyöz ve ülseratif kolite benzeyebilir. Fibrozisin bulunması, submukozada histiyosit proliferasyonunun olması Crohn hastalığının lehinedir.

Granulomalar submukozada bulunur. Cerrahi biyopsilerde %60, mukozal biyopsilerde de %20-40 oranında tespit edilebilmekte olup olgumuzda histopatolojik olarak mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerin müsin kaybı, kript abseleri, lamina propriaya lenfosit infiltrasyonu ile birlikte submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozisin oluşturduğu aktif kolit saptandı (3).

Özellikle terminal ileumun tutulduğu hastalarda sağ alt kadranda ağrısı mevcuttur, bu hastalarda palpasyonda ağrı ve hassasiyet vardır. Palpasyonda kitle ele gelebilir. Sağ alt kadranda ağrısı apandisit ile karışabilir ve bazen hastalar yanlışlıkla opere olabilir. Periumbilikal ağrı kolon tutulumlarında ya da yaygın ince barsak tutulumlarında görülür. Odinofaji ve disfaji özofagus tutulumlarında, epigastrik ağrı da gastroduodenal tutulumlarda görülür. Crohn Hastalarında olgumuzda da gözlemlediğimiz gibi karın ağrısı genellikle çocuğu uykudan uyandıracak kadar şiddetli ve süredir (4).

Kemik tutulumu, periferik artrit diz, dirsek, kalça ve bileklerde % 10 oranında görülür. Genellikle kolon tutulumlarında daha siktir. Tendon ve ligamanların kemiğe yapıştığı bölgelerin (entezopati) tutulumu olabilir. Ankilozan spondilit, sakroileit ulseratif kolite göre daha az gözlenir. Genellikle kemik tutulumları bağırsak aktivitesi ile paralellik gösterir (5). Olgumuzda da kalça eklemi tutulumu mevcut olup ancak eklem tutulumunun nedeni daha önceden tanı almış olduğu JIA idi. JIA tanısı ile izlenen hastanın romatoid faktör (RF) pozitifliği yanısıra antinükleer antikor (ANA) pozitifliği mevcut olup beraberinde diz ve ayak bileğinde artrit ile seyreden poziartiküler tip JIA tanısı mevcut olup MTX tedavisi ile şikayetlerinde belirgin gerileme mevcut olduğundan eklem tutulumunun nedeni JIA kabul edilmiştir (6).

Crohn Hastalığının tanısı; klinik, endoskopik ve radyolojiye dayalı olarak konur. Crohn Hastalığından şüphelenilen tüm hastalarda uygun mikrobiyolojik ve serolojik yöntemlerle salmonella, shigella, enteropatojenik e.coli, yersinya ve intestinal tüberküloz olasılıkları dışlanmalıdır. Olgumuzda da tüm mikrobiyolojik ve serolojik olarak bakılan bu testler negatif saptanmıştı. Endoskopide lümeni daraltan lezyon ve batın BT'de sağ alt kadranda CH ile uyumlu tutulum gözlemlendi.

ASCA çocuk ve erişkin CH'li hastaların %55-60'ında, kontrol grubunun %5-10'unda pozitif saptanmıştır. Yaş küçüldükçe, stenoza ve penetran olgularda ASCA pozitifliği daha sık olarak görülmekte olup olgumuzda da ASCA pozitif saptanmıştır (7).

Crohn Hastalığı düşünülen tüm hastalarda alt ve üst endoskopi yapılmalı ve makroskopik normal mukoza dahil sık biyopsi alınmalıdır. Ağızda aftlar varsa bunlardan da biyopsi alınmalıdır. Epiteloid dev hücrelerin olduğu granulomalar tanı koydurucudur, ancak birçok Crohn hastasında tanının konması kolay olmamaktadır, bu nedenle indeterminate kolitler mutlaka izlenmelidir (7).

Mesalazinin distal ince bağırsak ve kalın barsak hastalarında etkisi doza bağlıdır, çocuklarda dozu 50 mg/kg/gün'dür. Distal kolon tutulumlarında lavman tarzı etkin olmaktadır (8). İdame tedavisinde steroidin bırakılmasını kolaylaştırmaktadır (8). Orta ve ağır tutulumlu hastalarda steroidler kullanılmaktadır, orta ağırlıktaki olgularda oral, ağır olgularda 1-2 mg/kg/gün IV kullanılmaktadır (9). Olgumuzda da steroid tedavisi ile birlikte mesalazin ve sonrasında metotreksat tedavisi uygulandı.

İmmunomodulator ilaçlar kortizona bağımlı hastalarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere dirençli olgularda 6-Mercaptopurine (6MC) 1-1,5 mg/kg/gün ya da azathioprine 2-2,5 mg/kg /gün kullanılmaktadır. Bu tedavilerin etkisinin başlaması 3-6 ay alacağından dolayı primer tedavi olarak başlanmamaktadır. Steroidle birlikte kullanıldıklarında steroidin daha erken dönemde bırakılmasına yaramaktadır. Her iki ilacın etkisi de 6 thioguanin nükleotid metabolitlerinin lökosit DNA'sına inkorporasyonu ile olmaktadır. Altı thioguaninler rac 1 geninin inhibisyonu ile apoptoz yapmaktadırlar ve 6MC'in steroide ilavesi ile remisyon oranı ilk 18 aya kadar uzamaktadır (10). Olgumuzda da kortikosteroid azaltma şemasında iken azathiopurin tedavisi ilave edilmiştir.

Çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda; infliksimabın "tedaviye dirençli" inflamatuvar hastalıkta, Crohn hastalığı aktivite indeksini ve fistülizan hastalıkta da drene olan fistüllerin sayısını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (11). Uzun dönem etkinliği değerlendiren bir çalışmada infliksimab Crohn hastalarının % 60'ında idamede etkin bulunmuştur (12). Olgumuzda da tedaviye direnç olup fistül gelişmiş olduğundan IV infliksimab tedavisi uygulandı ve izlemde çok iyi yanıt alındı.

Elemental ya da polimerik diyetle yapılan nutrisyonun Crohn hastalığı açısından destek değil tedavi edici bir yöntem olduğu tartışılmaktadır ancak tek başına nütisyonel tedavi ciddi Crohn olgularında yeterli değildir. Hafif-orta olgularda steroid tedavisinin büyüme ve gelişme üzerine olan olumsuz etkileri düşünüldüğünde nutrisyonel tedavi denenmektedir ancak bir metaanalizin sonuçları steroid tedavisinin daha üstün olduğunu göstermiştir (13). Olgumuzda polimerik diyetle destek nütisyon tedavisi yapıldı.

Sonuç olarak CH tüm gastrointestinal sistemi transmural ve segmental olarak tutabilen sistemik bir hastalık olup hastalar her türlü semptomla başvurabilmektedir. Erken dönemde tanı konulamayan hastalar, geç dönemde şiddetli karın ağrısına neden olabilen kolonda darlık ve karın içinde gelişen abse ile başvurabilmektedir. Bundan dolayı bu hastalarda CH tanısının erken dönemde konulup tedavi ile kontrol altına alınması ile abse, fistül ve kolonda darlık gibi komplikasyonların oluşması engellenmiş olacaktır.

Kaynaklar

1. Yuan Q, Winter HS. Crohn's disease. In: Guandalini S (ed). Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London, Newyork: Taylor and Francis, 2004; 347-78.
2. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, Hinojosa J, Clofent J, Nos P . Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. Drugs. 2007;67(17):2511-37.
3. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. Surg Clin North Am. Jun 2007. 87(3):575-85.
4. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. Am Fam Physician. 2011 Dec 15. 84(12):1365-75.
5. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. Nov 2007. 133(5):1670-89.

6. Cassidy JT, Petty RE, Chronic arthritis in childhood, In: Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, Pa. Saunders, 2005: 206-60.
7. Saps M, Di Lorenzo C. Diagnosis and managing functional symptoms in the child with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(3): 760-2
8. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr. 106(4):661-73.
9. Leichtner AM, Higuchi L. Ulcerative colitis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR (ed) s. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Fourth ed. Canada: BC Decker, 2004; 825-49
10. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, et al. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs*. 2007. 67(17):2511-37.
11. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-35.
12. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126 (2): 402-13.
13. Akobeng AK, Richmond K, Miller V, Thomas AG. Effect of exclusive enteral nutritional treatment on plasma antioxidant concentrations in childhood Crohn's disease. *Clinical Nutrition* 2007; 26(1): 51-6.

Neonatal Ağır Hiperparatiroidizm: Bir Olgu Sunumu*Severe Hyperparathyroidism in Newborn: A Case Report*

Esin Yalınbaş¹, Birgül Kirel², Baran Tokar³, Necla İpar⁴, Neslihan Tekin¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZ

Giriş: Neonatal ağır hiperparatiroidizm (NSHPT), kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) geninde meydana gelen homozigot- inaktive edici mutasyonların neden olduğu, nadir görülen bir hastalıktır. Bu bebeklerde doğumdan hemen sonra ağır hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, yaşamı tehdit edici kemik hastalığı, respiratuar distress sendromu ve gelişme geriliği gözlenir. Eğer neonatal dönemde acil olarak total paratiroidektomi yapılmaz ise ölümcül olabilir veya yaşayanlarda ağır nöro-gelişimsel sekel bırakır.

Olgu Sunumu: Üç günlükken NSHPT tanısı konulan, klasik hiperkalsemi tedavisi ve pamidronat infüzyonlarına cevap vermediği için yaşamın üçüncü ayında subtotal paratiroidektomi yapılan NSHPT'li bir olgu sunulmuştur. Hastamızın serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri cerrahiden hemen sonra normal düzeylere indi. Ancak bir yaşında iken yapılan kontrolünde orta derecede hiperkalsemi ile beraber normal düzeyinin üst sınırında PTH düzeyleri saptandı. Bu yazıda NSHPT'li bir süt çocuğunun takip ve tedavisinde edindiğimiz tecrübe anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, paratiroidektomi, yenidoğan, pamidronat

Türkçe Kısa Başlık: yenidoğanda ağır hiperparatiroidizm

Severe Hyperparathroidism in Newborn: A Case Report

Esin Yalınbaş¹, Birgül Kırıl², Baran Tokar³, Necla İpar⁴, Neslihan Tekin¹

¹Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Neonatology, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Endocrinology, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Pediatric Surgery, Eskişehir

⁴Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Pediatrics, Eskişehir

ABSTRACT

Introduction: Neonatal severe hiperparathroidism (NSHPT) due to homozygous inactivating mutations in the CaSR gene is a very rare disease. NSHPT manifests severe hypercalcemia, hyperparathyroidism and life-threatening bone disease, respiratory distress syndrome and failure to thrive shortly after birth. If total parathyroidectomy is not performed urgently during the neonatal period, it can be fatal or result in devastating neurodevelopmental complications in the survivors.

Case Report: An infant diagnosed with NSHPT at 3 days of age is presented here. Since, the hypercalcemia did not respond to the classical treatment of hypercalcemia and pamidronate infusions, subtotal parathyroidectomy was performed at three month of age. The serum calcium and parathyroid hormone (PTH) levels decreased to the normal levels immediately after the surgery. But, moderate hypercalcemia with upper limits of normal PTH levels were determined. at one year of age. Herein, we report our experience in treatment and follow-up of an infant with NSHPT.

Keywords: hypercalcaemia, hyperparathroidism, parathyroidectomy, neonate, pamidronate

İngilizce Kısa Başlık: A newborn with severe hyperparathroidism

Giriş

Kalsiyum algılayan reseptör (CaSR), plazma membranında yer alan G protein yapısında bir reseptördür. CaSR, hücre dışı kalsiyum düzeylerinde olan değişiklikleri algılar ve paratiroid hücrelerinde parathormon (PTH) salınımını uyararak veya inhibe ederek serum kalsiyum düzeyini ayarlar ve böylece normal kalsiyum homeostazını idame ettirir. Bu reseptörler, başlıca; paratiroid hücreler, böbrek tubül hücreleri, tiroid C hücreleri, kemik, gastrointestinal sistem, plasenta, pankreas ve beyin hücrelerinde gösterilmektedir (1-4). CaSR genlerinde oluşan aktive edici mutasyonlar sonucu hipoparatiroidizm, hipokalsemi ve hiperkalsiuri tablosu gelişmektedir.

Bu gende oluşan inaktive edici mutasyonlar ise; hiperparatiroidizm, hiperkalsemi ve relatif hipokalsiuri ile karakterize iki ayrı klinik form ortaya çıkarmaktadır. Ailesel hiperkalsemik hipokalsiuri (FHH), dominant geçişli heterozigot inaktive edici mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. FHH'lı hastalarda hafif hiperkalsemi ve normal veya hafif yükselmiş PTH düzeyleri ile hafif veya asemptomatik klinik seyir saptanmaktadır.

Tipik FHH'lı hastalara genellikle medikal tedavi ve paratiroidektomi gerekmemektedir. CaSR genindeki homozigot inaktive edici mutasyonlar sonucu ise daha nadir görülen, yaşamın ilk altı ayında ortaya çıkan yenidoğanın ağır hiperparatiroidizmi (NSHPT) gelişmektedir. NSHPT'lilerde doğumdan hemen sonra ağır hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, yaşamı tehdit edici kemik hastalığı, respiratuar distres sendromu (RDS) ve gelişme geriliği gözlenir. Eğer yenidoğan döneminde paratiroidektomi yapılmaz ise hastalık ölüme yol açabilir (1-6). Yaşayanlarda ağır nöro-gelişimsel sekeller bildirilmektedir (1,5,6).

Bu yazıda, üç günlük iken NSHPT tanısı konulan bir hastanın tedavisi ve izlemi ile ilgili tecrübemiz aktarılmak istenmiştir.

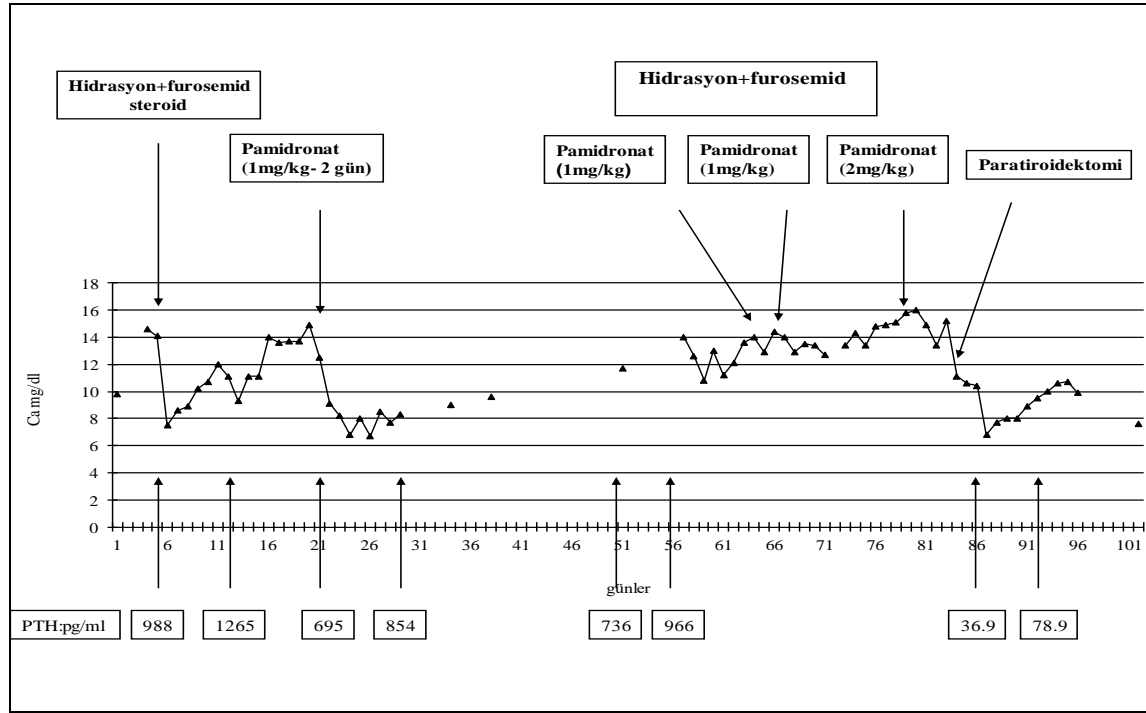
Olgu Sunumu

Yirmibeş yaşındaki eklampatik annenin 1. gebeliğinden preterm eylem nedeniyle C/S ile 33 haftalık, 1720 g, 7-8 APGAR ile doğurtulan erkek bebek kuvöze alındı. Muayenesinde dismorfik bulgular saptanmadı. Soygeçmişinde anne-baba akrabalığı yoktu. Baba 39 yaşında idi. Babanın 1. evliliğinden iki çocuğu vardı. Ailede benzer hastalık öyküsü olarak; sadece babaannede böbrek taşı öyküsü vardı. Oral beslenen ve semptomu olmayan hastada üç günlükken serum kalsiyumu (Ca): 14.6 mg/dl saptandı. Eş zamanlı PTH yüksek, magnezyum normal, fosfor düşük ve spot idrar kalsiyum/kreatinin düşük idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastanın ve Ailesinin Laboratuvar Bulguları

	Hasta (3.gün)	Anne	Baba	Erkek kardeş	Kız kardeş	Babaanne
Ca (mg/dl)	14.6	10.5	10.6	9.7	9.3	11.2/10
P (mg/dl)	4.09	3.24	3.75	5.11	4.41	4
ALP (IU/L)	495	204	157	348	342	
PTH (pg/ml)	988	35.4	28	63	85	44
İdrar Ca/Cre	0.02	0.04	0.11			0.08
25 OH Vit D (25-125 nmol/l)	30	35	51			

Tiroid fonksiyon testleri, renal USG ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Kemik grafilerinde hiperparatiroidizm bulgusu saptanmadı. Serum fizyolojik ile hidrasyon, steroid ve günde dört kez diüretik (furosemid) başlandı. Ca düzeyleri düştü. Ancak 19. gününde 14.9 mg/dl'ye yükselmesi ve düşmemesi nedeniyle iki gün intravenöz pamidronat infüzyonu (1 mg/kg/gün) verildi. Tedavi sonrası 2. günde Ca değeri 9.1 mg/dl ve PTH:854 pg/ml idi. 13 günlükken vitamin D düzeyi tayini için kan örneği gönderildi. Hasta (400 IU/gün) vitamin D başlanarak taburcu edildi. Bir ay sonra, 2.5 aylıkken (düzeltilmiş yaş: 1 ay) uykuya meyil, emmede isteksizlik, dehidratasyon nedeniyle başvurduğunda Ca: 14 mg/dl, PTH: 967 pg/ml, spot idrar Ca/kreatinin: 0.03 idi. Tekrar hidrasyon ve diüretik tedavisi başlandı. Hiperkalsemi düzelmeyince 66 ve 69. günlerde tekrar 1 mg/kg/gün pamidronat tedavisi verildi. Ancak Ca değerleri düşmedi ve 16 mg/dl'ye çıktı. Bu yüzden 81. günde 2 mg/kg/gün iv pamidronat verildi. Pamidronat infüzyonlarından sonra herhangi bir yan etki gözlenmedi. Beş gün sonra Ca: 11 mg/dl iken, 86.günde (düzeltilmiş yaş: 1.5 ay) paratiroidektomi yapıldı. Biyopsi sonucunda hiperplazik görünümde olmayan üç adet paratiroid dokusu bulundu. Cerrahi sonrası 2. gününde Ca: 7.6 mg/dl, PTH 79 pg/ml idi. Hasta 50 mg/kg/gün oral Ca-laktat ve vitamin D (400 IU/gün) başlanarak taburcu edildi. Taburcu edildiğinde Vücut ağırlığı (VA) : 3790 g, boy: 52 cm idi. Postoperatif 16. günde yapılan kontrolde kan Ca: 7.7 mg/dl, PTH: 124 pg/ml idi. Hastaya vitamin D verilmediği öğrenildi. Tekrar vitamin D 400 IU başlandı. Hasta taburcu olduktan sonra daha önce analiz için gönderilen vitamin D düzeyinin 30 nmol/L olduğu öğrenildi. Hastanın tanı anından itibaren Ca, PTH düzeyleri ve tedavisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Hasta daha sonra takiplere getirilmedi. Hasta bir yaşında iken başka bir şehirde ikamet eden aileye tekrar ulaşılarak, hastayı yaşadıkları şehirde bulunan bir hastaneye getirmeleri sağlandı. Bu hastanede yapılan muayenesinde VA: 7200 g, boy: 68cm, baş çevresi: 45 cm, desteksiz oturabiliyor, ön fontanel 1x1 cm, serum Ca: 15 mg/dl, PTH: 64 pg/ml (10-65) idi.



Şekil 1: Hastanın serum kalsiyum, PTH düzeyleri takibi ve tedavisi

Renal USG'de patoloji saptanmadı. Bu hastanede hastaya intravenöz hidrasyon ve diüretik tedavisi verildi. Ancak ailenin daha sonra yine hastayı kontrol ve takiplere götürmediği öğrenildi.

Tartışma

Neonatal ağır hiperparatiroidizmde orta-ağır hiperkalsemi, relatif hipokalsiuri ve normal düzeyin en az 10 katı kadar yükselmiş PTH düzeyleri ile karakterize hiperparatiroid kemik hastalığı ve poliuri, dehidratasyon, letarji, hipotoni, beslenme güçlüğü, irritabilite doğumdan hemen sonra gözlenir. Bu hastalarda kemiklerde demineralizasyon, multipl iskelet ve kosta kırıkları saptanmaktadır (1-4,7). Bazı olgularda kosta kırıkları ve demineralizasyon sonucu toraks instabilitesi ve ağır RDS gelişmektedir (1,4,5). Bu hastalıkta erken dönemde paratiroidektomi yapılması zorunludur. Aksi takdirde ölümcül olabilir. Yaşayanlarda iskelet ve göğüs deformiteleri ve nöro-kognitif sekel gelişmektedir (1,2,5,6).

Hiperkalsemi, hipokalsiuri ve hiperparatiroidizm saptanması nedeniyle hastamıza üç günlükken NSHPT tanısı konmuştur. Hastanın hiperkalsemisi düzelmeyince paratiroidektomi yapılmıştır. Ayrıca paratiroidektomiden sekiz ay sonra, hastamızda serum kalsiyum düzeyi 15 mg/dL saptanmıştır. Ancak hastalık takipte ağır seyretmesine rağmen, tanı anında hastamızda hiperparatiroidik kemik hastalığının klinik hiç bir bulgusu saptanmamıştır. Bu bulgu hastamızın intrauterin dönemde hiperparatiroidizmden etkilenmediğini düşündürmüştür. Bu durumun sebebi bilinmemektedir.

Hiperkalseminin akut tedavisinde salin infüzyonu ile hidrasyon, loop diüretikleri (furosemid) ve steroid kullanılmaktadır. Kemik dokudaki antiresorbif özellikleri nedeniyle bifosfonat grubu ilaçlar; özellikle pamidronat infüzyonu, akut hiperkalseminin tedavisinde, paratiroidektomi yapıldıktan sonra serum kalsiyum düzeyini düşürmek, hastanın durumunu stabilize etmek ve yaşamı korumak için kısa süreli olarak pek çok klinisyen tarafından kullanılmaktadır (3,5,8-10). Bu ilaçlar sadece hiperparatiroidik kemik hastalığının tedavisinde etkilidir. Oysa bu hastalarda böbrek CaSR'lerinde de defekt vardır. Serum kalsiyumu yüksek olmasına rağmen böbreklerde kalsiyum emilimi devam etmektedir (1-4). Hastamıza paratiroidektomi yapıldıktan sonra dört kez pamidronat infüzyonu yapılmıştır. İlk pamidronat infüzyonundan sonra serum kalsiyum düzeyini düşürmek için gereken ilaç dozu artmıştır. Prematür bir bebek olan hastamızın yatışı sırasında pamidronat infüzyonlarına sekonder akut bir yan etki gözlenmemiştir.

Kalsimimetik ilaçlar, CaSR'lerin allosterik aktivatörleridir. Bu ilaçlar, CaSR'lerini serum kalsiyum düzeylerine duyarlı hale getirerek, serum kalsiyum ve PTH düzeylerini düşürürler. Klinik kullanımı onaylanan tek ilaç olan cinacalcet; bazı primer ve sekonder hiperparatiroidizm olgularında ve paratiroid karsinomu tedavisinde kullanılmaktadır (1,3,11-12). CaSR'lerin duyarlılığının bozulduğu FHH ve NSHPT hastalarında özellikle ağır hiperkalsemisi olanlarda yaşamı korumak için bu ilaçların kullanımı söz konusu edilmektedir. FHH'lı hastalarda normal gen tarafından kodlanan, sağlam CaSR'lerin aktive edildiği düşünülmektedir. NSHPT'li hastalarda ise hiç normal CaSR olmadığından bu hastalarda kullanımının yararlı olamayacağı da ileri sürülmektedir (1,11-14). Alon ve ark. (13), altı yaşında FHH'lı bir çocuğu 12 ay süre ile oral cinacalcet ile tedavi etmişlerdir. Serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin normal sınırlarda kalmasını sağlamışlardır. Ayrıca hiperkalseminin yol açtığı dens timpanoskleroz ve multipl kalsiyum depolanması nedeniyle iyileşmeyen, timpanoplasti yarasının iyileştiğini gözlemişlerdir. Bu hastada cinacalcet kullanımı ile hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Reh ve ark. (10), heterozigot de novo mutasyonu olan NSHPT'li bir yenidoğana yaşamın üçüncü haftasında test olarak oral cinacalcet verdiklerinde; kalsiyum ve PTH düzeylerinin düştüğünü gözledikleri için daha sonra oral cinacalcet tedavisine devam etmişlerdir. Halen on yedi aylık olduğu; serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve bu ilaç kullanımı ile ilgili hiçbir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Hastamızda da halen orta derecede hiperkalsemisi devam etmektedir. Bu nedenle; hastamızın cinacalcet kullanımı için değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Medikal tedavi ile kür sağlanamadığı için bu hastalara erken dönemde paratiroidektomi yapılmalıdır. Paratiroidektomi endikasyonları; ağır RDS, gelişme geriliği ve medikal tedaviye cevap vermeyen ağır hiperkalsemidir. Subtotal paratiroidektomiden sonra hiperkalsemi tekrarladığı için total paratiroidektomi yapılmalıdır (5,6,9). Total paratiroidektomi yapılan NSHPT'li beş hastaya yaşam boyu kalsiyum ve vitamin D desteğinden kaçınmak için aynı zamanda ototransplantasyon yapıldığı bildirilmiştir. Ancak bu olguların dördünde cerrahiden sonra kalsiyum ve vitamin D desteği gerekmiştir (15).

FHH'lı ve NSHPT'li hastalarda genetik ve fenotipik değişkenlik saptanmaktadır (1,4,16). FHH'lı hastalarda CaSR geninde 200'den fazla mutasyon gösterilmiştir. FHH'lı hastalar klinik olarak asemptomatiktir. Hiperkalsemi, hastaların çoğunda üçüncü dekatta rutin biyokimya analizlerinde saptanır. Bu hastalara medikal veya cerrahi tedavi gerekmemektedir. Yaşam süresi etkilenmez (3,17). Nefrolitiazis sıklığı artmamıştır. Tekrarlayan pankreatitis, kondrokalsinozis ve prematür vasküler kalsifikasyon sıklıkları hafifçe artmıştır (1,3). Ancak bazı FHH'lı süt çocuklarında alışılmadık bir şekilde ağır hiperkalsemi ve ağır klinik bulgular saptanmaktadır (1,4,5,6). Annesinde mutasyon saptanmayan, ancak parental geçişli veya de novo heterozigot inaktive edici mutasyona sahip, hasta bir fetüsün defektif CaSR'lerinde kalsiyum algılama eşliğinin yüksek olması nedeniyle; intrauterin normokalsemik ortamı, hipokalsemik olarak algıladığı ve sekonder hiperparatiroidizm geliştiği ileri sürülmektedir (4-7,16). Hastamızın annesinin kalsiyum ve PTH düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Doğumdan hemen sonra orta derecede hiperkalsemisi olmasına rağmen hastamızın kemiklerinde hiperparatiroidizmin herhangi bir bulgusu saptanmamıştır. Ayrıca anne ve bebekte vitamin D eksikliğinin olmasının sekonder hiperparatiroidizme yol açarak bebekte hiperparatiroidizm bulgularını ağırlaştırdığı ileri sürülmüştür (5,6).

Hastamızın yaşamın 13. gününde tayin edilen vitamin D düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Bebekte normal vitamin D düzeyi, indirekt olarak annesinin vitamin D düzeylerinin de normal olduğuna işaret etmektedir. Öte yandan CaSR geninde heterozigot inaktive edici mutasyona sahip bazı olgularda, mutasyon olan gen ve defektif reseptörün normal gen ve reseptör üzerine fonksiyonel olarak dominant-negatif etki yaptığı ve normal gen tarafından kodlanan CaSR reseptörün fonksiyonunu bozarak paratiroidektomi gerektiren NSHPT kliniği ortaya çıkardığı gösterilmiştir (1,7). Hastamızda genetik analiz yapılmadığı için bu konuda yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Hastaların çoğunda CaSR genindeki otozomal resesif geçişli homozigot inaktive edici mutasyonlar, NSHPT gelişiminden sorumludur. Ailelerinde akrabalık öyküsü vardır. Ebeveynlerinin her ikisinde de CaSR geninde aynı heterozigot inaktive edici mutasyon bulunur ve klinik olarak FHH tanısı alırlar (1,3-5,8,9). Bazı NSHPT olgularında ise CaSR geninde heterozigot kompozit mutasyonlar saptanmıştır. Bu hastaların ebeveynleri de FHH tanısı alırlar ve CaSR genlerinde heterozigot farklı inaktive edici mutasyonlar bulunmaktadır (1,8,9). Diğer yandan her iki ebeveynin de normokalsemik olduğu, CaSR genlerinde herhangi bir mutasyon saptanmadığı bazı NSHPT olguları bildirilmiştir. Bu bebeklerde CaSR geninde fonksiyonel olarak dominant-negatif etki gösteren heterozigot de novo mutasyonlar bulunduğu gösterilmiştir (1,2,4,7,16).

Bazı NSHPT olgularında kliniğin tanı anında hafif olduğu, daha sonra da FHH'lı hastalara benzer benign bir klinik seyir gösterdiği bildirilmektedir (4,16). CaSR geninde aynı homozigot inaktive edici mutasyona sahip aile bireylerinin bazılarında kliniğin hafif, bazılarında paratiroidektomi gerektirecek kadar ağır seyrettiği gösterilmiştir (1,4,8).

Bu genotip ve fenotip değişkenliğinin sebebi bilinmemektedir. Genetik fonksiyonel çalışmalar yapılması gerekmektedir (8,16). Bazı hastalarda ise total paratiroidektomiye rağmen hiperkalsemi tekrarlamaktadır (3). Bu durumun nedenlerinden biri olarak böbrekteki defektif CaSR'lerin, yüksek serum kalsiyum düzeyine rağmen kalsiyum emilimine devam etmeleri neden olarak gösterilebilir (2). Hastamızda subtotal paratiroidektomiden iki hafta sonra PTH düzeylerinin hafif yüksek olduğu saptanmış ve vitamin D eksikliğinin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülerek hastaya vitamin D verilmeye başlanmıştır. Ancak daha sonra hastamızın vitamin D düzeylerinin aslında normal olduğu öğrenilmiştir. Paratiroidektomiden sekiz ay sonra hastada orta derecede hiperkalsemi ile bu kalsiyum seviyesi ile uyumsuz olarak değerlendirilebilecek normalin üst sınırında olan PTH düzeylerinin saptanması; devam eden hiperkalsemiden böbreklerin de sorumlu olabileceğini akla getirmiştir. Bu durumda hastamızda total paratiroidektomi yapıldıktan sonra ancak hiperkalsemi devam ederse böbreklerin hiperkalsemiye katkısı olduğuna karar verilebilir.

Hastamızın ebeveynlerinin normokalsemik olması, hastamızda saptadığımız NSHPT'den de novo bir mutasyonun sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, hastamızın kardeşlerinin PTH düzeyleri, normal sınırın hemen üstünde olarak saptanmıştır. Babaannesinde böbrek taşı öyküsü ve hipokalsiuri tespit edilmiştir. Bu durumda tüm kalsiyum metabolizması parametreleri normal sınırlarda olan babanın asemptomatik FHH hastası olabileceği akla gelmektedir. Dahası normokalsemik bir anneden doğan hastamızın doğumda daha ağır klinik bulgulara sahip olması gerekirdi. Genetik analiz, hastamızda genotip ve fenotiple ilgili açıklanamayan durumları aydınlatmada yararlı olabilirdi. Fakat genetik analiz, hem FHH'lı hemde NSHPT'li hastalara rutin olarak önerilmemektedir. Çünkü bu analiz hem pahalı hem de zaman gerektirmektedir. Yanlış negatif sonuçlar alındığı ve FHH'lı olguların bazılarında (%30'unda) herhangi bir mutasyon saptanmadığı bildirilmiştir (1,2,8,16). Genetik analiz aile öyküsü olmayan FHH'lı olgulara ve ailesel izole hiperparatiroidizm olgularına önerilmektedir (2).

Hastamızın ailesinin sosyal sorunları nedeniyle işbirliği yapmaması ve hastayı takibe getirmemesi nedenleriyle, hastanın yattığı sürede ve bir yaşında iken hastamız ve ailesi, klinik ve laboratuvar açıdan daha ayrıntılı olarak incelenememiştir. Bir yaşında iken hala orta derecede hiperkalsemisi devam eden hastamıza total paratiroidektomi uygulanmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. Ancak total paratiroidektominin kür sağlayıp sağlamayacağı belli değildir. Henüz çocuklarda çok az deneyim bildirilen, çocuklarda kullanım onayı olmayan ve uzun vadedeki etkileri hakkında yeterli bilgi birikimi olmayan cinacalcet kullanımını da diğer tedavilerin yarar sağlamadığı olguların uzun süreli tedavisinde değerlendirilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:129-48.
2. Arnold A, Lautre K. Genetics of hyperparathyroidism including parathyroid cancer. In: Genetic diagnosis of endocrine disorders. Weiss RE, Refetoff S (eds). first edition. USA: Elsevier Comp; 2010. p. 141-8.
3. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract* 2011;17:13-7.
4. Pearce S, Steinmann B. Casting new light on the clinical spectrum of neonatal severe hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:691-3.
5. Fox L, Sadowsky J, Kevin P, Kidd A, Murdoch J, David E.C, et al. Neonatal hyperparathyroidism and pamidronate therapy in an extremely premature infant. *Pediatrics* 2007;120:1350-4.
6. Obermannova B, Banghova K, Sumnik Z, Dvorakova HM, Betka J, Fencel F, et al. Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to a heterozygous inactivating mutation in the CASR gene. *Eur J Pediatr* 2009;168:569-73.
7. Bai M, Pearce SH, Kifor O, Trivedi S, Stauffer UG, Thakker RV, et al. In vivo and in vitro characterization of neonatal hyperparathyroidism resulting from a de novo, heterozygous mutation in the Ca-sensing receptor gene: normal maternal calcium homeostasis as a cause of secondary hyperparathyroidism in familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Invest* 1997;99:88-96.
8. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, Thakker R, Cranston T, Pearce S, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr* 2004;163:589-94.
9. Al-Khalaf FA, Ismail A, Soliman AT, Cole DE, Ben-Omran T. Neonatal severe hyperparathyroidism: further clinical and molecular delineation. *Eur J Pediatr* 2011;170:625-31.
10. Reh CM, Hendy GN, Cole DE, Jeandron DD. Neonatal hyperparathyroidism with a heterozygous calcium-sensing receptor (CaSR) R185Q mutation: clinical benefit from cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E707-12.
11. Cohen A, Silverberg SJ. Calcimimetics: therapeutic potential in hyperparathyroidism. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:734-9.
12. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol* 2010;80:297-307.

13. Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, de Boer H, Hermus AR. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Intern Med* 2006;260:177-82.
14. Alon US, VandeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1747-50.
15. Al-Shanafey S, Al-Hosaini R, Al-Ashwal A, Al-Rabeeah A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: one center's experience. *J Pediatr Surg.* 2010;45:714-7.
16. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995;96:2683-92.
17. Lam CW, Lee KF, Chan AO, Poon PM, Law TY, Tong SF. Novel missense mutation in the CASR gene in a Chinese family with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Clin Chim Acta* 2005;360:167-72.