

## İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve Premature Morbiditeleri: Bronkopulmoner Displazi, Premature Retinopatisi, İntraventriküler Kanama ve Nekrotizan Enterokolit

*Insulin-Like Growth Factor-1 and Morbidities of Prematurity: Bronchopulmonary Dysplasia, Retinopathy of Prematurity, Intraventricular Hemorrhage and Necrotizing Enterocolitis*

Bayram Ali Dorum<sup>1</sup>, Nilgün Köksal<sup>1</sup>, Hilal Özkan<sup>1</sup>, Salih Çağrı Çakır<sup>1</sup>, Cansu Yılmaz<sup>2</sup>, Taner Özgür<sup>2</sup>, Ferah Budak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Bursa.

<sup>3</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) fetal ve postnatal dönemde etkili önemli bir büyüme faktörüdür. Prematüre doğum sonrası serum IGF-1 düzeyleri hızlıca düşmekte intrauterin dönemden daha da düşük seviyelerde kalabilmektedir. Bu çalışmada serum IGF-1 düzeylerinin, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (PR), intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi prematüre morbiditeleri ile ilişkisinin olup olmadığı ve morbiditeleri ön görmede belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağı araştırılmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Bu ileriye yönelik, gözlemsel çalışmaya, doğum yaşı ≤32 hafta olan prematüre bebekler alındı. Bebeklerin yaşamların 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerinde serum IGF-1 düzeyleri ölçüldü. Neonatal morbiditeler açısından izlemleri yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya toplam 93 bebek alındı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1236,11±354,06 gr, ortalama doğum yaşları 29,43±2,10 hafta idi. BPD ve PR gelişen bebeklerin serum IGF-1 değerleri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük saptandı. İVK ve NEK gelişen hastalarda ise IGF-1 düzeyleri açısından gelişmeyenlere göre anlamlı fark saptanmadı.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Prematüre bebeklerde BPD ve PR gelişimi ile ilk 4 haftadaki düşük IGF-1 düzeyleri arasında belirgin ilişki mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler:** Bronkopulmoner displazi, insülin benzeri büyüme faktörü-1, prematüre, prematüre retinopatisi.

*Yayın hakları Güncel Pediatri 'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Bayram Ali DORUM. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bursa*

*E-posta:*

## ***SUMMARY***

***INTRODUCTION:*** Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is important for fetal and postnatal development. After premature births, serum IGF-1 concentrations rapidly decrease and can stay at much lower levels than during the intrauterine period. In this study, we aimed to ascertain whether IGF-1 is associated with morbidities of prematurity such as bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhage (IVH), and necrotizing enterocolitis (NEC), and is a useful predictor of these diseases.

***METHODS:*** We enrolled newborn infants born at a postmenstrual age of  $\leq 32$  weeks in this prospective observational cohort study. Serum IGF-1 levels were measured serially in blood samples on the 1st, 3rd, 7th, 21st, and 28th day.

***RESULTS:*** A total of 93 infants were enrolled in the study. All these infants had the following characteristics at birth: weight  $1236.11 \pm 354.06$  g, and gestational age  $29.43 \pm 2.10$  weeks. All of the IGF-1 levels were significantly lower in the group which developed BPD or ROP ( $p < 0.001$ ). The patients who developed IVH and NEC also had lower IGF-1 levels.

***DISCUSSION and CONCLUSION:*** Strong correlations have been found between low serum IGF-1 levels during the first four weeks and development of BPD and ROP.

***Keywords:*** Bronchopulmonary dysplasia, insulin-like growth factor-1, prematurity, retinopathy of prematurity.

## **Giriş**

Prematüre doğumlar yenidoğan ölümlerinin başlıca sebeplerindendir. Yaşayan bebeklerde de, kısa ve uzun dönem önemli etkileri olan, bronkopulmoner displazi (BPD), premature retinopatisi (PR), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK) gibi ciddi morbiditeler görülebilmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) intrauterin büyüme ve gelişim için gerekli ve önemlidir (1). Gebelik haftası arttıkça, özellikle son haftalarda, konsantrasyonları hızla artmaktadır (2). Ancak prematüre bir doğum sonrası plasental ve maternal kaynakların kaybı ile IGF-1 düzeyleri hızlıca düşmekte ve beklenen düzeylerin altında kalmaktadır (3). Literatürde düşük IGF-1 düzeylerinin BPD, PR, İVK, NEK gibi morbiditeler ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bildirilmektedir (1,4,5). Tamamlanmamış retinal vaskülarizasyon ile doğan prematüre bebeklerde, IGF-1 normal vaskülarizasyon için önemli ve gereklidir. IGF-1 eksikliğinde normal vaskülarizasyon olamamakta ve bu durum retinopati gelişimine zemin hazırlamaktadır. IGF-1 replasmanının hayvan deneylerinde oksijene bağlı retinopati duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (2). Prenatal dönemde akciğerlerde organogenez ve akciğer gelişimi üzerine olumlu etkileri olan IGF-1'in eksikliği, alveolarizasyonunu tamamlamadan doğan bebeklerde kronik akciğer hastalığı gelişimine katkıda bulunmaktadır (4). Bir çok dokuda olduğu gibi santral sinir sisteminde de beyin hücrelerinin apoptoz, proliferasyon, matürasyon ve farklılaşmasında IGF-1'in etkileri olmaktadır (1,2).

Bu çalışmada prematüre bebeklerde düşük IGF-1 düzeylerinin prematüre morbiditelerinin artışı ile ilişkili olduğu hipotez edilmiş ve yaşamın ilk bir ayı içerisindeki seri olarak bakılan serum IGF-1 düzeylerinin prematüre morbiditeleri ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## ***Gereç ve Yöntemler***

Çalışma prospektif, gözlemsel olarak 2015-2017 yılları arasında, üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için yerel etik komiteden izin alınmıştır (Karar no: 2014-2/24). Çalışmaya 32 gestasyonel hafta ve altında doğmuş olan prematüre bebekler dahil edilmiş, çalışmaya alınan bebeklerin ebeveynlerinden yazılı ve sözlü onam alınmıştır. Doğumsal anomalisi olan, çalışmayı tamamlamadan ölen bebekler çalışmadan çıkartılmıştır.

Bebeklerin izlemlerinde nabız oksimetrede saturasyon hedefi %90-95 arasında hedeflenmiştir. Bebeklere ilk günden itibaren 3 gr/kg/gün protein ve 1 gr/kg/gün lipid içeriği olan total parenteral beslenme (TPB) başlanmıştır. Üçüncü günden itibaren TPB, 3.5 gr/kg/gün protein, ve 3 gr/kg/gün lipid olacak şekilde sürdürülmüştür. Enteral beslenme miktarları 80 ml/kg/güne ulaşıncaya TPB kesilmiştir. Sonrasında bebekler güçlendirilmiş anne sütü ya da prematüre maması ile beslenmişlerdir. Ünite protokolümüze göre profilaktik olarak, 1250 gr altındaki tüm bebekler kafein tedavisi, 1000 gr altındaki bebekler de flukonazol tedavisi almışlardır

Bebeklerin PR açısından takipleri Amerikan Pediatri Akademisi önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (6). Göz muayeneleri haftalık ya da iki haftada bir, çalışmadan haberi olmayan, aynı oftalmolog tarafından gerçekleştirilmiştir. BPD tanı ve sınıflaması yeni BPD kriterlerine göre yapılmıştır (7). İVK açısından 1, 3 ve 7. günlerde ve ardından haftalık olarak kranyal ultrasonografi ile izlenmişlerdir. NEK için modifiye Bell kriterleri kullanılmıştır.

IGF-1 düzeyleri için hastalardan 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerde kan örnekleri alınmış ve santrifüje edilerek serumları -20°C'de saklanmışlardır. Tüm örnekler toplandıktan sonra serum IGF1 düzeyleri ELİSA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile kit üreticisi firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır (Wuhan Fine Biological Tec. Co., Wuhan, China).

İstatiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı (versiyon 23) kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki ve anlamlılık için t-test, Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanılmıştır. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. ROC analizleri için MedCalc yazılımı kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışma süresi boyunca gebelik yaşı  $\leq 32$  hafta ve altında, toplam 194 bebek ünitemize yatırılmıştı. Yirmi dört bebek anomalileri nedeniyle çalışmaya alınmadı. Kırk bebek aileleri onam vermediği ve 37 bebek çalışmayı tamamlayamadığı için değerlendirilmedi. Toplam 93 bebeğin verileri değerlendirildi. Bebeklerin genel demografik özellikleri ve morbidite oranları Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1:** Çalışmaya alınan bebeklerin genel özellikleri ve morbidite oranları

Neonatal özellikler ve morbiditeler	
Gestasyonel yaş (hafta), mean $\pm$ std	29,43 $\pm$ 2,10
Doğum ağırlığı (gram), mean $\pm$ std	1236,11 $\pm$ 354,06
Erkek cinsiyet, n (%)	48 (51,6)
Antenatal steroid uygulaması, n (%)	73 (78,5)
Sezaryan doğum, n (%)	84 (90,3)
Respiratuar distres sendromu, n (%)	61 (65,6)
Patent duktus arteriozus, n (%)	53 (57)
Sepsis, n (%)	29 (31,2)
Bronkopulmonar displazi, n (%)	36 (38,7)
Hafif, n (%)	16
Orta, n (%)	12
Ağır, n (%)	8
Prematüre retinopatisi, n (%)	30 (32,3)
Evre 1, n (%)	16
Evre 2, n (%)	8
Evre 3, n (%)	6
İntraventriküler kanama, n (%)	33 (35,5)
Evre 1, n (%)	20
Evre 2, n (%)	8
Evre 3, n (%)	3
Evre 4, n (%)	2
Nekrotizan enterokolit, n (%)	11 (11,8)
Evre 1, n (%)	7
Evre 2, n (%)	2
Evre 3, n (%)	2

Bebeklerin BPD gelişimi açısından demografik, neonatal özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Bronkopulmoner displazi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, neonatal özellikleri ve serum IGF-1\* düzeyleri

Demografik özellikler	Bronkopulmoner displazi		P
	Evet (n=36)	Hayır (n=57)	
Doğum ağırlığı (gram), mean±std	1058.44±281.15	1348.33±351.32	<0.001
Gestasyonel yaş (hafta), mean±std	28.13±1.86	30.24±1.83	<0.001
Preeklempsi, %	33.3	31.6	0.86
Antenatal steroid tedavisi, %	77.8	78.9	0.89
APGAR 5. dakika, mean±std	6.44±1.84	7.48±1.52	0.004
Sezeryan doğum, %	88.6	90.9	0.71
Oksijen tedavisi (gün), median (min-max)	48.5 (13-208)	15 (0-150)	<0.001
Entübasyon günü, median (min-max)	12 (0-115)	2 (0-45)	<0.001
Prematüre retinopatisi, %	52.8	19.3	0.001
Nekrotizan enterokolit, %	17.1	8.9	0.24
Patent duktus arteriozus, %	77.8	43.9	0.001
İntraventriküler kanama, %	45.7	29.8	0.12
Respiratuvar distres sendromu, %	83.3	55.4	0.006
<b>Laboratuvar sonuçları</b>			
IGF-1 1. gün (ng/mL), median (min-max)	16,68 (8,91 - 34,26)	33,36 (9,72 - 45,67)	<0.001
IGF-1 3. gün (ng/mL), median (min-max)	16,28 (4,24-41,34)	29,85 (4,74 - 44,46)	<0.001
IGF-1 7. gün (ng/mL), median (min-max)	17,91 (6,85 - 42,14)	32,65 (9,05 - 47,24)	<0.001
IGF-1 21. gün (ng/mL), median (min-max)	16,45 (7,82 - 41,21)	28,39 (10,63-46,87)	<0.001
IGF-1 28. gün (ng/mL), median (min-max)	17,21 (4,24 - 42,31)	31,67 (9,65 - 50,12)	<0.001

\*IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

BPD gelişen hastaların IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak, tüm örneklerde, daha düşük saptanmıştır. ROC analizinde BPD gelişimi açısından farklı günlerdeki IGF-1 kesme değerleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Doğum haftası ve doğum ağırlığı ile birlikte yapılan regresyon analizinde düşük IGF-1 değerinin BPD gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (p>0.05).

**Tablo 3.** Farklı günler için bronkopulmoner displaziyi öngörmeye kullanılabilecek IGF-1 kesme değerleri

Variable	Cut-off (ng/ml)	AUC	P	95% CI	Sensivite	Spesifite
IGF-1, 1. gün	≤30	0.857	<0.001	0.731 to 0.938	97	65
IGF-1, 3. gün	≤23	0.829	<0.001	0.699 to 0.919	74	81
IGF-1, 14. gün	≤26	0.837	<0.001	0.709 to 0.925	82	78
IGF-1, 21. gün	≤22	0.857	<0.001	0.731 to 0.938	87	68
IGF-1, 28. gün	≤22	0.876	<0.001	0.755 to 0.951	77	80

IGF-1: insulin-like growth factor-1

Bebeklerin PR gelişimi açısından demografik, neonatal özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4:** Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, neonatal özellikleri ve serum IGF-1\* düzeyleri

Demografik özellikler	Prematüre retinopatisi		P
	Evet (n=30)	Hayır (n=63)	
Doğum ağırlığı (gram), mean±std	1056.83±351.23	1321±58±324.58	0.001
Gestasyonel yaş (hafta), mean±std	28,03±2.18	30.09±1.72	<0.001
Preeklempsi, %	40	28.6	0.27
Antenatal steroid tedavisi, %	80	77.8	0.80
APGAR 5. dakika, mean±std	6.33±1.93	7.43±1.49	0.004
Sezeryan doğum, %	82.8	93.4	0.11
Oksijen tedavisi (gün), median (min-max)	44.0 (6-208)	17.50 (0-60)	<0.001
Entübasyon günü, median (min-max)	14 (0-115)	2 (0-33)	0.001
Nekrotizan enterokolit, %	20.7	8.1	0.085
Patent duktus arteriosus, %	63.3	54.0	0.39
İntraventriküler kanama, %	53.3	27.4	0.015
Respiratuvar distres sendromu, %	76.7	61.3	0.14
Bronkopulmoner displazi, %	63.3	27	0.001
<b>Laboratuvar sonuçları</b>			
IGF-1 1. gün (ng/mL), median (min-max)	14,61 (8,91 - 37,31)	30,37 (15,59 - 45,67)	<0.001
IGF-1 3. gün (ng/mL), median (min-max)	11,33 (4,24 - 39,27)	29,83 (14,87 - 44,46)	<0.001
IGF-1 7. gün (ng/mL), median (min-max)	12,88 (7,65 - 29,24)	3,12 (9,17 - 47,24)	<0.001
IGF-1 21. gün (ng/mL), median (min-max)	12,72 (7,82 - 46,87)	26,40 (16,40 - 46,70)	<0.001
IGF-1 28. gün (ng/mL), median (min-max)	15,37 (4,24 - 35,17)	30,93 (16,17 - 50,11)	<0.001

\*IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

PR gelişen hastaların IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak, tüm örneklerde, daha düşük saptanmıştır. ROC analizinde BPD gelişimi açısından farklı günlerdeki IGF-1 kesme değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Düşük IGF-1 düzeyleri, doğum haftası ve doğum ağırlığı ile birlikte yapılan regresyon analizinde PR gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 5.** Farklı günler için premature retinopatisini öngörmede kullanılabilir IGF-1\* kesme değerleri

Variable	Cut-off (ng/ml)	AUC	P	95% CI	Sensivite	Spesifite
IGF-1, 1. gün	$\leq 16$	0.876	<0.001	0.755 to 0.951	97	65
IGF-1, 3. gün	$\leq 16$	0.878	<0.001	0.757 to 0.952	74	81
IGF-1, 14. gün	$\leq 16$	0.906	<0.001	0.739 to 0.969	82	78
IGF-1, 21. gün	$\leq 16$	0.867	<0.001	0.744 to 0.945	87	68
IGF-1, 28. gün	$\leq 16$	0.927	<0.001	0.820 to 0.981	77	80

\*IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

İVK gelişen bebeklerin gestasyonel yaşları ( $28.81 \pm 2.39$  ile  $29.77 \pm 1.88$  hafta) ve doğum ağırlıkları ( $1129.39 \pm 275.07$  ile  $1304.55 \pm 375.84$  gr) gelişmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. IGF1 düzeyleri tüm örneklerde İVK gelişen bebeklerde daha düşük olmasına karşın anlamlı farklılık saptanmamıştır.

NEK gelişen bebeklerin gestasyonel yaşları gelişmeyen bebekler ile benzer iken, doğum ağırlıkları (990 (585-1245) ile 1310 (630-2200) gr) gelişmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. IGF1 düzeylerinin de her iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür.

## **Tartışma**

Prematüre bebeklerde gestasyonel yaş azaldıkça BPD, PR, İVK ve NEK gibi morbiditeler artmaktadır (8). Çalışmamızda, 32 hafta ve altında doğmuş prematüre bebeklerde BPD sıklığı %38, PR sıklığı %32, İVK sıklığı %35 ve NEK sıklığı %11 saptanmıştır. Ünitimizde saptanan bu oranlar gelişmiş ülkelerden yayınlanan literatür ile kıyaslandığında, bu ülkelerdeki 28 hafta ve altındaki oranlar ile benzerlik göstermekte olup, 32 hafta ve altı için yüksek görünmektedir (8).



Antenatal steroid kullanım oranlarının istenen düzeylerde olmaması bu durumun sebeplerinden biri olarak görünmektedir.

Bu morbiditelerin prematüre bebeklerde düşük IGF-1 düzeyleri ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (9). Birçok organda dokuların gelişimine etkisi olan IGF-1, retinada vaskülarizasyon, akciğerlerde matürasyon ve alveolarizasyon, beyin hücrelerinde farklılaşma ve gelişim üzerine etki etmektedir. Eksikliğinde bu organlarda gelişim bozuklukları ortaya çıkmakta ve bu durum sıklıkla organ gelişimlerin tamamlanmadan doğan prematüre bebeklerde gözlenmektedir. Hellström ve ark., 24-32 hafta arasındaki 84 prematüre bebekte düşük IGF1 düzeylerinin artmış BPD, PR, İVK ve NEK ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (10). Bu çalışmada da 32 hafta ve altında doğmuş olan 93 bebeğin yaşamın ilk ayında seri IGF-1 düzeyleri ölçülmüş ve morbidite gelişen bebeklerin daha düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada BPD gelişimi açısından hastaların farklı günlerdeki IGF-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. BPD gelişen hastaların anlamlı olarak düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak ROC analizi ile farklı günlerdeki BPD gelişimi açısından IGF-1 kesme değerleri tespit edilmiştir.

Deneyisel çalışmalarda IGF-1'in retinal vaskülarizasyon açısından önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (11,12). Prematüre doğum sonrası IGF-1 düzeyleri düşmekte ve bu durum VEGF sinyalizasyonunu ve retinal vaskülarizasyonu olumsuz etkilemektedir (13). Bunun yanında düşük IGF1 düzeylerinin klinik bir göstergesi olan postnatal yetersiz kilo alımı, PR gelişimi ile yakından ilişkilidir (14,15). Pérez-Muñuzuri ve ark. postnatal 3. haftadaki düşük IGF-1 düzeylerinin PR gelişimi açısından doğum haftasından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (16). Bu çalışmada da PR gelişen hastaların tüm örneklerde anlamlı olarak düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Ancak doğum haftası ve gestasyonel yaş ile birlikte yapılan regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Aynı zamanda PR gelişimi açısından kesme değerler tespit edilmiştir.

Literatürde yüksek IGF-1 düzeylerinin daha iyi bir nöromotor gelişim ile ilgili olduğu bildirilmektedir (17). Düşük IGF1 düzeylerinin de artmış İVK gelişimi riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (15). Bu çalışmada da İVK gelişen hastaların daha düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

Hellstrom ve ark. düşük IGF-1 düzeylerinin NEK riskini artırdığını bildirmişlerdir (10). Ozen ve ark. da yaptıkları deneysel çalışmada IGF-1'in intestinal mukoza üzerine koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (18). Bu çalışmada ise NEK gelişen ve gelişmeyen bebeklerin IGF1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı NEK olgu sayısı ve diğer morbiditeler açısından farklı evrelerdeki hasta sayısının azlığı ve bu alt grupların karşılaştırılamamasıdır.

## ***Sonuç***

Bu çalışmada düşük IGF1 düzeylerinin prematürite ve komplikasyonları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, BPD ve PR gibi morbiditeler için yüksek riske sahip bebeklerde IGF1 replasman tedavileri için kanıtlar sunmaktadır. Bununla birlikte, IGF1 düzeylerinin, NEK ve İVK gelişimi ile ilişkisinin daha net ortaya konması için çalışmalara gereksinim vardır.

## ***Kaynaklar:***

1. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:181-90.
2. Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Domellöf M, Friberg LE, Borg J, et al. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. *Pediatr Res* 2013;73:68-74.
3. Hansen-Pupp I, Hövel H, Löfqvist C, Hellström-Westas L, Fellman V, Hüppi PS, et al. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatr Res* 2013;74:564-9.
4. Löfqvist C, Hellgren G, Niklasson A, Engström E, Ley D, Hansen-Pupp I. Low postnatal serum IGF-I levels are associated with bronchopulmonary dysplasia (BPD). *ActaPaediatr* 2012;101:1211-6.
5. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, Hellström-Westas L, Löfqvist C, Larsson EM, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1129-35.
6. Academy A, Ophthalmology P. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
7. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.

8. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443–56.
9. Capoluongo E, Ameglio F, Zuppi C. Insulin-like growth factor-I and complications of prematurity: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1061–6.
10. Hellström A, Engström E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency Is Associated With Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. *Pediatrics* 2003;112:1016–20.
11. Chung JK, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Graham MA, Fetterly G, Sharma J, et al. Development and verification of a pharmacokinetic model to optimize physiologic replacement of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants. *Pediatr Res* 2017;81:504–10.
12. Stahl A, Connor KM, Sapienza P, Chen J, Dennison RJ, Krahn NM, et al. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2813–26.
13. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:5804–8.
14. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13:499–511.
15. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, et al. Influence of insulin-like growth factor 1 and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res* 2011;69:448–53.
16. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo J, Couce-Pico M, Blanco-Teijeiro M, Fraga-Bermúdez J. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010;99:519–25.
17. Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2008;122:1534–40.
18. Ozen S, Akisu M, Baka M, Yalaz M, Sozmen EY, Berdeli A, et al. Insulin-like growth factor attenuates apoptosis and mucosal damage in hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. *Biol Neonate* 2005;87:91–6.

## Çocukluk Çağı Özofagus Darlıklarda Tekrarlanan Savary-Gilliard Buji Dilatasyonları Etkili Midir?

*Repeated Bougie Dilation with Savary-Gilliard Dilators in the Treatment of Pediatric Esophageal Strictures: How Effective is it?*

Veli Avcı<sup>1</sup>, Burcu Güven<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Van

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Van

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Çocukluk çağı özofagus darlıkları ile ilgili veriler yetersizdir. Bu çalışmada amaç, çocukluk çağında farklı sebeplerden dolayı oluşan özofagus darlıklarında tekrarlanan Savary-Gilliard buji dilatasyon işlemlerinin etkinliğini saptamaktır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2012-2018 yılları arasında özofagus darlığı saptanan ve tekrarlanan buji dilatasyon programına alınan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, şikayeti, darlığın uzunluğu, etyolojisi, yeri, uygulanan endoskopik dilatörlerin ortalama çapı-uygulama sayısı, uzun dönem kontrol sonuçları ve komplikasyonları değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın 15 (%60)'ü erkek, 10 (%40)'i kız ve ortanca yaş 24 (5-132) ay idi. Hastaların hepsi yutma güçlüğü şikayeti ile başvurular. Etiyolojide en sık (n=18, %72) neden özofagus atrezi cerrahisi komplikasyonuydu. Uygulanan buji dilatörlerin çapı ortalama 11,4±2,32 (5-15) mm olup; her hasta için 2,2 (1-7) defa dilatasyon işlemi gerçekleştirildi. Dar özofagus segmentinin ortalama uzunluğu 15,84±7,97 (5-32) mm idi. Hastaların bir yıllık izlemlerinde 21 (%84) hastada şikayetleri tamamen geçti. Hiçbir hastamızda komplikasyon görülmedi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Özofagus darlığı gelişen çocuk hastalarda endoskopik buji dilatasyonu ideal bir tedavi yöntemidir. Savary-Gilliard dilatörleriyle tekrarlanan buji dilatasyonu basit, pratik, uygun maliyetli ve etkili bir tekniktir.

**Anahtar Kelimeler:** Özofagus, darlık, dilatasyon, Savary-Gilliard buji, çocuk.

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Veli AVCI. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD, Van,*

*Türkiye*

*E-posta:*

## **SUMMARY**

*INTRODUCTION:* Data on pediatric esophageal strictures is limited. The aim of this study was to investigate the efficiency of repeated bougie dilation with Savary-Gilliard dilators in the treatment of pediatric esophageal strictures caused by various etiologies

*METHODS:* The retrospective study included patients who underwent bougie dilation with Savary-Gilliard dilators due to esophageal strictures between January 2012 and July 2018. Demographic and clinical characteristics including age, gender, stricture length, etiology and localization, mean diameter of endoscopic dilators, mean number of endoscopies, and long-term outcomes and complications were reviewed for each patient.

*RESULTS:* The 25 patients comprised 15 (60%) boys and 10 (40%) girls with a median age of 24 (range, 5-132) months. Dysphagia was the only presenting symptom in all the patients. The most common etiology was primary repair of esophageal atresia (n=18; 72%). Mean dilator diameter was 11,4±2,32 (range, 5-15) mm and the mean number of endoscopies performed was 2,2 (range, 1-7) per patient. The mean length of the narrow esophageal segment was 15,84±7,97 (range, 5-32) mm. The complaints were completely resolved in 21 (84%) patients over a one-year follow-up period. No complication occurred in any patient.

*DISCUSSION and CONCLUSION:* Endoscopic bougie dilation is an ideal treatment method for pediatric esophageal strictures. Repeated bougie dilation with Savary-Gilliard dilators is a simple, practical, cost-effective, and effective technique.

**Keywords:** Esophagus, stricture, dilation, Savary-Gilliard bougie, pediatric.

## ***Introduction***

Esophageal strictures can have numerous causes including esophageal and gastric surgeries, caustic ingestions, collagen vascular disease, and infectious esophagitis (1). Dysphagia is the most common symptom of esophageal strictures and the diagnosis is primarily established by appropriate imaging studies followed by endoscopy (2,3). Prior to surgical intervention, dilatation is attempted as the initial treatment, which is often performed using bougie dilators at varying sizes depending on the size of the stricture (4,5).

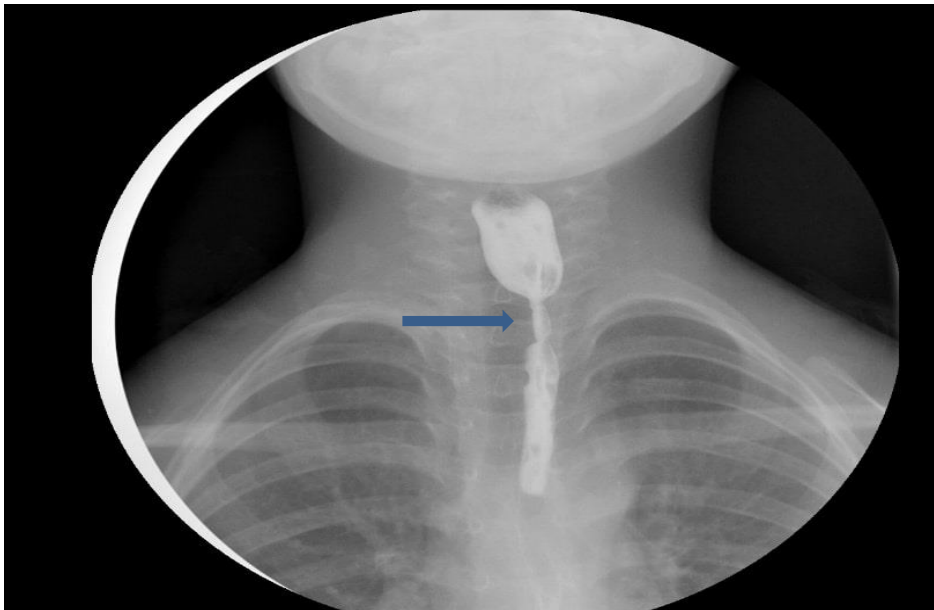
In this study, we aimed to investigate the efficiency of repeated bougie dilatation with Savary-Gilliard dilators in the treatment of pediatric esophageal strictures caused by various etiologies and also to contribute to the literature by presenting our experience in the administration of these dilatations in pediatric esophageal strictures.

## ***Methods***

The retrospective study included patients who underwent bougie dilatation with Savary-Gilliard dilators due to esophageal strictures in the Pediatric Gastroenterology and Pediatric Surgery Clinics at Yuzuncu Yil University Medical School between January 2012 and July 2018. Demographic and clinical characteristics including age, gender, stricture etiology and localization, mean diameter of endoscopic dilators, mean number of endoscopies, mean length of stricture and long-term outcomes and complications were reviewed for each patient.

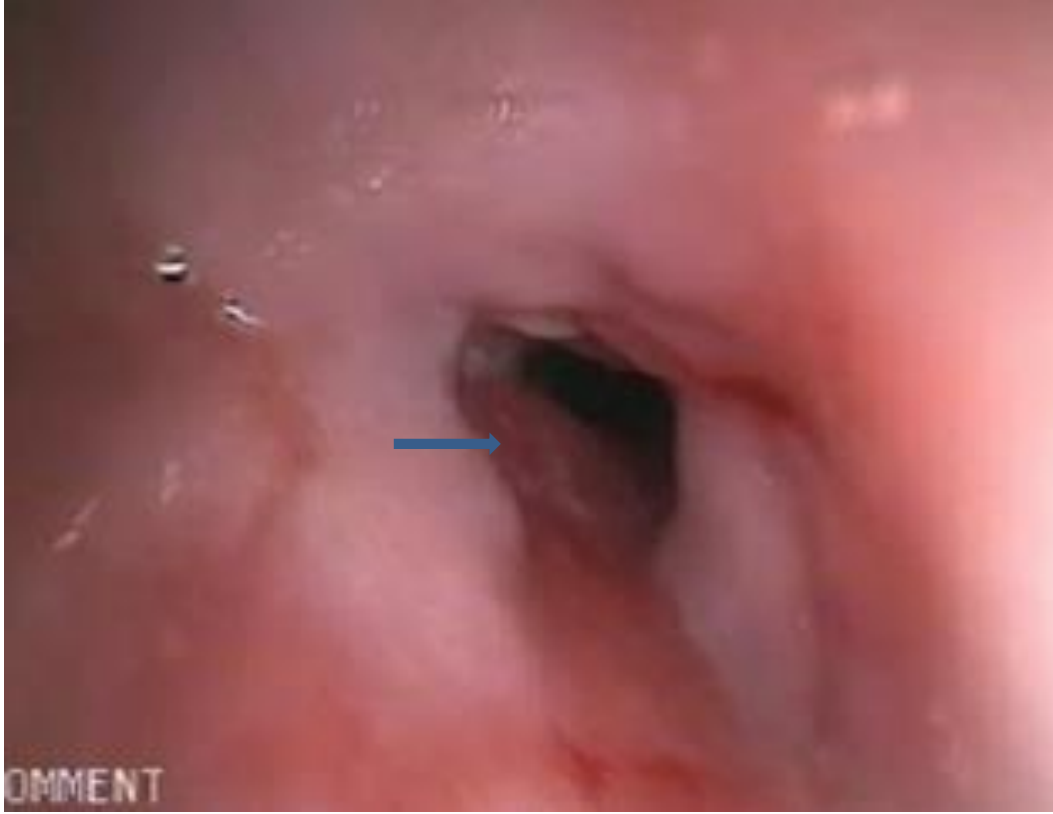
The diagnosis of esophageal strictures was established using esophageal barium radiography (Figure 1).

**Figure 1.** Barium esophagogram in patient shows a focal stricture



All the sessions were performed under general anesthesia and the stricture orifice was viewed by flexible endoscopy (FUJINON FUJIFILM Corporation 2500) (Figure 2).

**Figure 2.** Endoscopic view for focal stricture



By laryngoscopic monitoring of the esophagus, a guidewire was passed down to the distal end of the esophagus. The dilatation process was initiated using a Savary-Gilliard bougie dilator lubricated with vaseline, at a smaller size according to the age and body weight of the patient (Figure 3). After each dilatation, the dilator was cleaned with a moist sponge to assess bleeding. The dilator was upsized in consecutive steps and the “rule of three” was applied in each session. Length of stenosis was estimated by endoscopic imaging and radiography. The patient was followed up for 24 h for bleeding control and due to the risk of esophageal perforation and other complications. The sessions were performed according to the severity of dysphagia at four to six week intervals.

**Figure 3.** The Savary-Gilliard bougie dilators and equipments



The dysphagia score was used for this purpose (Table 1) (6). Early dilatation was performed in patients with a dysphagia score greater than 2. successful dilatation was defined as having no difficulty in swallowing solid food over a period of six months.

**Table 1.** Dysphagia score

Dysphagia score	Description
0	No dysphagia: able to eat normal diet
1	Moderate passage: able to eat some solid foods
2	Poor passage: able to eat semi-solid foods
3	Very poor passage: able to swallow liquids only
4	No passage: unable to swallow anything

*Rule of three:* This rule is only applied to wire-guided bougie dilators, not to balloon dilators. An ideal dilatation procedure is performed by starting with a bougie dilator that has nearly the same diameter as the lumen and to continue with progressively larger dilators until resistance to the passage of the dilator is encountered. The dilator that leads to resistance to passage is labeled as the first dilator, and subsequently, second and third dilators of successive size are administered, thereby totaling three dilators. Moreover, care should be taken to avoid skipping a dilator size (7).



*Ethics Approval:* The study was conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Ethics approval number 09-11-2018/08). Also in the study, informed consent was obtained from the legal guardians of all individual participants.

*Statistical analysis:* Data were analyzed using SPSS for Windows version 21,0 (IBM Statistics, Armonk, NY). Continuous variables were expressed as mean, standard deviation (SD), minimum, and maximum. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Comparison of continuous variables with regard to dilatation success was performed using Student-T test. Relationships between categorical variables were determined using the Chi-square Test. A p-value <0,05 was considered as statistically significant.

## **Results**

The 25 patients comprised 15 (60%) boys and 10 (40%) girls with a median age of 24 (range, 5-132) months. Dysphagia was the only presenting symptom in all the patients. The most common etiology was primary repair of esophageal atresia (n=18; 72%), followed by caustic ingestions (n=5; 20%), and surgery of hiatal hernia (n=2; 8%). In terms of dilatation success, a significant effect was not observed in the patients ( $p=0,62$ ).

Mean dilator diameter was  $11,4\pm 2,32$  (range, 5-15) mm and the mean number of endoscopies performed was 2,2 (range, 1-7) per patient. As the dilator diameter and the number of endoscopies increased, the dilatation success also increased ( $p=0,01$ ). However, mean length of stricture was  $15.84\pm 7.97$  (range, 5-32) mm, and there was a negative correlation between length of stricture and dilatation success ( $p=0,54$ ). The stricture was localized in the cervical esophagus in 21 (84%) and in the thoracic esophagus in 4 (16%) patients.

No pneumothorax or other complications were detected in the anterior-posterior chest radiography obtained after the procedure. In additionally, no complications such as esophageal perforation, chest pain, vomiting or mortality occurred in any patient. The complaints were resolved (dysphagia score: 0-1) in 21 (84%) patients over a one-year follow-up period while the remaining 4 (16%) patients that dysphagia scores  $\geq 2$ , are still being treated.

## **Discussion**

The first dilatation reported in the literature was performed by pushing “whale bone” down the esophagus in the 17<sup>th</sup> century by an Italian anatomist known as Fabricius ab Aquapendente, who used a wax bougie as a rigid dilator. The bougienage procedure for the dilatation of esophageal strictures was first published in 1821 (8).

Esophageal stricture can be caused by numerous etiologies including primary repair of esophageal atresia, caustic ingestions, esophageal fibrosis and scarring secondary to gastric surgery (9). In our patients, primary repair of esophageal atresia was the most common etiology. Moreover, the inclusion of the cases caused by caustic ingestions and hiatal hernia surgery was considered to widen the patient spectrum of the study.

Esophageal stricture may result in several complications including dysphagia, food impaction, and chest pain (7). Progressive dysphagia to solid food is the most common cardinal symptom (2,7). In our patients, dysphagia was the only presenting symptom, which could be attributed to the fact that all the patients were follow-up patients and thus the symptoms other than dysphagia were promptly managed before becoming apparent. Moreover, all of our patients were too young to describe symptoms such as odynophagia.

The diagnosis of esophageal strictures is primarily established by appropriate imaging techniques followed by endoscopy (3). Of these techniques, barium esophagography is the primary method of choice which provides information on the number, length and diameter, and localization of lesions at the stricture site and on the presence of other lesions, whether the esophageal wall is regular, and the lumen diameter. The data obtained on esophagography should be merged with endoscopic findings. Endoscopy is often performed prior to dilatation when no additional suspicion is detected on barium esophagography. Endoscopy is typically used for the confirmation of the diagnosis and also for treatment. Moreover, endoscopy is more sensitive than barium esophagography in the detection of mucosal lesions that are likely to be missed (9). In our study, the patients were primarily diagnosed by barium esophagography. However, endoscopy was performed only in the patients whose parents provided a written consent. In two patients, the initial dilatations were performed using endoscopy.

Prior to surgical intervention, dilatation should be attempted as the initial treatment (4). Dilatations often performed using Savary-Gilliard bougie dilators at varying sizes depending on the size of the stricture (5,9). The “rule of three” should be followed in each session to ascertain the safety of dilatation (7). The dilatation sessions can be performed at four to six week intervals (5,10,11). However, there are some other reports suggesting that the sessions should be performed at two to three week intervals (12). In our study, no surgical intervention was performed in any patient both before and after dilatation and the sessions were performed at four to six week intervals, as suggested by the majority of the studies in the literature. Moreover, the “rule of three” was followed for each patient and no additional rigid intervention was performed in any patient.

The goal of dilatation is to achieve an esophageal diameter of >12,8 mm in children aged younger than 5 years and a diameter of >14 mm in older children to allow regular food intake (5). In our patients, the mean dilator size was 11,4 mm in children aged younger than five years and 14,3 mm in older children. Dilatation is commonly performed with balloon and bougie dilators. Although balloon dilators provide only segmental benefit at best, bougie dilators can dilate through the entire length of the esophagus. Moreover, balloon dilators are generally more costly compared to bougie dilators and also lead to

increased risk of radiation exposure (11). In contrast, bougie dilators are cost-effective, reusable, and also provide dilatation to the extent of their diameters by applying force in both the longitudinal and radial planes (13). In our patient, we preferred bougie dilators since we had relatively greater experience in the use of these dilators and because they are less costly compared to balloon dilators. Moreover, it should be recognized that balloon dilators cannot achieve the expansion achieved by bougie dilators even when inflated to their maximum extent (13).

A number of complication can occur during dilatation, including hemorrhage, aspiration, and pneumothorax (4,9). Moreover, perforation at the stricture site is the most common cause of mortality (10). For these reasons, excessive force should be avoided during endoscopy (14). In our patients, the dilator was cleansed with a moist sponge after each dilatation to assess bleeding. When blood was detected on the dilator after removing, the dilatation procedure was terminated for that patient, in order to avoid esophageal perforation and hemorrhage. Furthermore, anterior-posterior chest radiography was performed to achieve prompt diagnosis of pneumothorax. Due to these measures, no complication or mortality occurred in any of our patients.

The present study is limited due to its small patient population and retrospective; however, the sole inclusion of pediatric patients could be considered as a remarkable strength of our study.

In conclusion, endoscopic bougie dilatation is an ideal treatment method for pediatric esophageal strictures. Repeated bougie dilatation with Savary-Gilliard dilators is an effective, simple, practical and cost-effective technique. Moreover, performing this technique over a wire and cleansing the dilator with a moist sponge after each dilatation could be useful in the reduction of complications.

**Funding:** The authors declared that this study received no financial support

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interest

## **References**

1. Dzeletovic I, Fleischer DE, Crowell MD, Pannala R, Harris LA, Ramirez FC, and Alexander JA. Self-dilation as a treatment for resistant, benign esophageal strictures. *Dig Dis Sci.* 2013;58(11):3218-23.
2. van Halsema EE, t Hoen CA, de Koning PS, Rosmolen WD, van Hooft JE, Bergman JJ. Self-dilation for therapy-resistant benign esophageal strictures: towards a systematic approach. *Surg Endosc.* 2018;32(7):3200-7.
3. Dzeletovic I, Fleischer DE, Crowell MD, Kim HJ, Harris LA, Burdick GE, and Sharma VK. Self dilation as a treatment for resistant benign esophageal strictures: outcome, technique, and quality of life assessment. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):435-40.
4. Koca T, Dereci S, Akçam M. The Successful Treatment of Congenital Esophageal Stenosis by Endoscopic Dilatation. *J Pediatr Res.* 2016;3(2):126-8.
5. Al-Hussaini A. Savary Dilation Is Safe and Effective Treatment for Esophageal Narrowing Related to Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):474-80.
6. Chang CH, Chao HC, Kong MS, Chen SY, Chen CC, Lai MW. Clinical and nutritional outcome of pediatric esophageal stenosis with endoscopic balloon dilatation. *Pediatr Neonatol.* 2018.
7. Baron TH. Management of benign esophageal strictures. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(1):46-9.
8. Kochman ML, McClave SA, Boyce HW. The refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(3):474-5.
9. Bilgin Buyukkarabacak Y, Taslak Sengul A, Pirzirenli MG, Basoglu A. Recurrent dilatation in resistant benign esophageal strictures: timing is significant. *Turk J Med Sci.* 2016;46(1):79-83.
10. Köksoy FN, Gönüllü D. The Benign Strictures of the Esophagus. *JAREM.* 2016;6:1-14.
11. Taylor JS, Danzer E, Berquist WE, Wall JK. Dilation of Esophageal Stricture in a Pediatric Patient Using Functional Lumen Imaging Probe Technology Without the Use of Fluoroscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):e20-1.
12. Stenstrom P, Anderberg M, Borjesson A, Arnbjornsson E. Dilations of anastomotic strictures over time after repair of esophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(2):191-5.
13. Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(3):142-52.
14. Bakken JC, Wong Kee Song LM, de Groen PC, Baron TH. Use of a fully covered self-expandable metal stent for the treatment of benign esophageal diseases. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):712-20.

## Orta Karadeniz Bölgesindeki Çocuklarda Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Sıklığı ve Demir Eksikliği Anemisi ile İlişkisi

### *Pediatric Helicobacter Pylori Infection Prevalence and Iron Deficiency Anemia Coincidence among Children in North Central Turkey*

Sibel Uçak Semirgin  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

#### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Çalışmanın amacı, Orta Karadeniz bölgesindeki çocuklarda Helikobakter Piloni (H.Piloni) pozitiflik oranının belirlenmesi; H.Piloni enfeksiyonunun, demir eksikliği anemisi (DEA) ve ilişkili hematolojik parametreler ile korelasyonunun değerlendirilmesidir.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışmaya gastrointestinal sistem semptomları nedeni ile C-14 üre nefes testi uygulanan çocuklar dahil edildi. Hemoglobün, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (n=852); serum demir düzeyi (n=175), demir bağlama kapasitesi (n=175), ferritin (n=197), transferrin saturasyonu (n=254) ve C-14 üre nefes testi sonuçları (n=1006) retrospektif olarak değerlendirildi. H.Piloni pozitiflik oranı belirlendi; H.Piloni pozitif ve negatif çocuklarda hematolojik parametreler karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen çocuk hastaların %46,8' inde H.Piloni pozitif idi. H.Piloni pozitif hastalarda hemoglobün ve hematokrit düzeylerinin negatif hastalara kıyasla anlamlı oranda düşük olduğu tespit edildi (hemoglobün için T: 4,014 P: 0,000; hematokrit için T: 3,486 P: 0,001). Ortalama eritrosit hacmi H.Piloni pozitif hastalarda düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum demir düzeyi (T: 2,297 P: 0,023), ferritin düzeyi (T: 2,19 P: 0,03) ve transferrin saturasyonu (T: 2,541 P: 0,012) H.Piloni pozitif hastalarda anlamlı düzeyde düşük saptandı. Demir bağlama kapasitesi açısından anlamlı fark izlenmedi. Anemik çocuklarda ( $\chi^2$ : 23,533 P: 0,000), transferrin düzeyi düşük olan çocuklarda ( $\chi^2$ : 4,948 P: 0,026), ferritin düzeyi düşük olan çocuklarda ( $\chi^2$ : 6,96 P: 0,008) ve ferritin düzeyi düşük olan anemik çocuklarda ( $\chi^2$ : 13,74 P: 0,00) H.Piloni pozitiflik oranının yüksek olduğu tespit edildi. Kızlarda ve erkeklerde H.Piloni pozitif çocuklarda anemi oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (kızlarda  $\chi^2$ : 9,033 P: 0,003; erkeklerde  $\chi^2$ : 15,016 P: 0,000).

*Yayın hakları Güncel Pediatri 'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Sibel UÇAK SEMİRGİN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D. Samsun*

*E-posta:*

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Orta Karadeniz bölgesinde gastrointestinal sistem semptomu olan çocuklardaki H.Pilori pozitiflik oranının, ülkemizin diğer bölgelerindeki oranlar ile karşılaştırıldığında ortalama değer düzeylerinde olduğu düşünülmektedir. Çalışmaya dahil olan geniş pediatrik populyasyondan elde edilen sonuçlar, H.Pilori enfeksiyonu ile DEA arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Helicobakter Pilori, anemi, C-14 üre nefes testi

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** To estimate Helicobacter Pylori (H.Pylori) prevalence, coincidence of iron deficiency anemia (IDA) and related hematological parameters in children of North Central Turkey.

**METHODS:** Hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume (n=852); serum iron level (n=175), iron binding capacity (n=175), ferritin (n=197), transferrin saturation (n=254) and 14C urea breath test results (n=1006) were reviewed in children with nonspecific gastrointestinal symptoms. H.Pylori prevalence was determined; hematological parameters were compared in H.Pylori positive and negative patients.

**RESULTS:** Overall H.Pylori prevalence was 46,8%. Hemoglobin and hematocrit values were significantly lower in H. Pylori positive patients (T: 4,014 P: 0,000 for hemoglobin; T: 3,486 P: 0,001 for hematocrit). Although MCV values were lower in H. Pylori positive patients, the difference was not statistically significant. Serum iron levels (T: 2,297 P: 0,023), ferritin levels (T: 2,19 P: 0,03) and transferrin saturations (T: 2,541 P: 0,012) were significantly lower in H.Pylori positive patients. Iron binding capacity was higher in H.Pylori positive patients but this was also not significant. H.Pylori positivity is significantly higher in anemic patients ( $\chi^2$ : 23,533 P: 0,000), in patients with low transferrin ( $\chi^2$ : 4,948 P: 0,026), low ferritin ( $\chi^2$ : 6,96 P: 0,008) and in patients with low ferritin and anemia together ( $\chi^2$ : 13,74 P: 0,00). In females and males, anemia was significantly higher in H.Pylori positive patients ( $\chi^2$ : 9,033 P: 0,003 and  $\chi^2$ : 15,016 P: 0,000 in females and males respectively).

**DISCUSSION and CONCLUSION:** H.Pylori positivity rate in the pediatric population of North Central Turkey seems to be a median value within the range of yet reported Turkish prevalence. There is an association between H.Pylori and IDA according to the results of a large pediatric population.

**Keywords:** Helicobacter Pylori, anemia, 14C urea breath test.

## ***Introduction***

Helicobacter Pylori (H.Pylori) is a worldwide common infectious agent with increasing childhood prevalence in developing countries up to 80%. Disease prevalence is higher in low socioeconomic levels (1). Several publications imply that H.Pylori infection causes gastrointestinal, hematological, vascular, autoimmune and respiratory complaints (2,3). An association between iron deficiency anemia (IDA) and H.Pylori infection was extensively researched. It's the most common cause of IDA in children and may be the only sign of H. pylori infection (4). The objective of this study was to investigate H.Pylori prevalence, coincidence of IDA and possible relations to other hematological parameters in children of North Central Turkey (Central Black Sea Region).

## ***Methods***

Current study is a retrospective analysis of 1006 pediatric patients (12,3±3,04 yrs) referred to nuclear medicine department during January 2007 and January 2014 for 14C urea breath test. This retrospective analysis was approved by the ethical committee of our institution.

All patients had nonspecific gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting and recurrent abdominal pain. Exclusion criteria were history of chronic or recent severe disease, usage of iron preparations or certain drugs (such as antibiotics, antacids, H2 receptor antagonists, proton pump inhibitors) within one month prior to admission. Children with equivocal results on 14C urea breath test were also excluded from the study. <sup>14</sup>Carbon urea breath test results (n= 1006) blood levels of hemoglobin (Hb) (g/dL) (n= 852), hematocrit (Htc) (%) (n= 852), mean corpuscular volume (MCV) (fL) (n= 852); serum iron level (µg/dL) (n= 175), iron binding capacity (IBC) (µg/dL) (n= 175), ferritin (ng/mL) (n= 197) and transferrin saturation (%) (n= 254) were evaluated. Lower normal limits of Hb, Htc, MCV and ferritin were determined according to WHO criteria; serum iron level, IBC and transferrin saturation were evaluated according to Dallman's criteria (5,6). All parameters were compared in 14C urea breath test positive and negative individuals. To investigate the relation between H.Pylori prevalence and age, patients were also evaluated in 4 subgroups for < 5 years, 5-9 years, 10-14 years and ≥ 15 years of age.

For 14C urea breath test, 37 kBq (1 µCi) of 14C-urea/citric acid composition (Helicap™, Isotopes, Budapest, Hungary) were orally administrated with 50 ml water. Patients exhaled into a breathcard system (Heliprobe BreathCard™, Kibion Stockholm, Sweden) after 10 minutes. Activity was counted in a Geiger Muller counter (Heliprobe™ analyzer, Kibion, Stockholm, Sweden) for 250 seconds. Results were expressed in three categories in accordance with the instructions of the manufacturer:

<sup>14</sup>Carbon measurements below 25 counts per minute (CPM) were classified as not infected. Values over 50 CPM were classified as infected and values between 25-50 CPM as equivocal.

The data obtained from the study was analyzed using SPSS 21.0 statistical package program. The descriptive findings were given as number and percentage distributions for categorical variables, mean- standard deviation and smallest-largest values for numerical variables. Chi-square test was used to determine the relationship between the presence of H.Pylori and categorical variables. In the evaluation of the relationship between H.Pylori and numerical independent variables, based on the central limit theorem, the T test was used regardless of normal distribution. P value <0.05 was accepted as significant.

## Results

The total number of investigated patients was 1006. Gender distribution was as 461 males (45,8%) and 545 females (54,2%). Mean ages were  $12,2\pm 2,9$  and  $12,5\pm 3,1$  in males and females respectively. The difference between genders in age was not significant (T: -1,454; P: 0,144). Overall H.Pylori prevalence was 46,8%. Among 1006 patients, 471 were H.Pylori positive (216 males, 255 females). There was no difference in terms of H.Pylori positivity between genders ( $\chi^2$ : 0,000; P: 0,98). The mean age of H.Pylori positive group (471 of 1006) was significantly higher than that of negatives (T: -4,330, P: 0,00). In respect to age groups, increased H.Pylori prevalence with age was statistically significant and H.Pylori positivity was the highest in  $\geq 15$  aged group compared to other groups ( $\chi^2$ : 11,292; P: 0,010). Number and percentage of H.Pylori positive and negative patients in each age group was shown in table 1.

**Table 1:** Number and percentage of H. Pylori positive and negative patients in age groups.

Age (years)	H.Pylori negative n (%)	H.Pylori positive n (%)
<5	9 (69.2)	4 (30.8)
5-9	136 (60.4)	89 (39.6)
10-14	275 (53.1)	243 (46.9)
$\geq 15$	115 (46.0)	135 (54.0)

Hb, Htc and MCV values could be obtained in 852 patients, 405 were H.Pylori positive and 447 were H.Pylori negative. Hb and Htc values were significantly lower in H. Pylori positive patients (T: 4,014 p: 0,000 for Hb; T:3,486 P: 0,001 for Htc). Although MCV mean value was lower in H.Pylori positive



patients than negatives, the difference was not statistically significant (T: 1,411 P: 0,159). Mean values and standard deviations were given in table 2.

**Table 2:** Mean values and standard deviations of Hb, Htc and MCV values in H.Pylori positive and negative patients.

n=852	H.Pylori	Mean values	Standard deviation
Hb (g/dL)	Positive	12.76	1.38
	Negative	13.11	1.12
Htc (%)	Positive	37.26	3.72
	Negative	38.07	3.07
MCV (fL)	Positive	81.59	6.10
	Negative	82.14	5.19

Hb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, MCV: Mean corpuscular volume

In the analysis of patients whose serum iron level, IBC, ferritin levels and transferrin saturation rates can be obtained; serum iron levels (n= 175; T:2,297 P: 0,023), ferritin levels (n= 197; T:2,19 P: 0,03) and transferrin saturation rates (n= 254; T: 2,541 P: 0,012) were significantly lower in H.Pylori positive patients. Although IBC mean value was higher in H.Pylori positive patients, this was not statistically significant (n= 175; T: -1,313 P: 0,19). Number of patients, mean values and standard deviations of H.Pylori positive and negative patients were given in table 3.

**Table 3:** Mean values and standard deviations of serum iron level, IBC, ferritin and transferrin saturation in H.Pylori positive and negative patients.

	H.Pylori	n	Mean Values	Standard Deviation
Serum Iron Level ( $\mu\text{g/dL}$ ) (n=175)	Positive	86	61.0	34.84
	Negative	89	72.85	33.40
IBC ( $\mu\text{g/dL}$ ) (n=175)	Positive	86	371.92	63.97
	Negative	89	358.84	67.69
Ferritin (ng/mL) (n=197)	Positive	105	19.65	16.02
	Negative	92	25.34	20.42
Transferrin Saturation (%) (n=254)	Positive	113	18.03	10.70
	Negative	141	21.36	10.10

IBC: Iron binding capacity

Anemia was detected in 110 patients of which 76 (69,1%) were H.Pylori positive and 34 (30,9%) were H.Pylori negative. H.Pylori positivity rate was significantly higher in anemic patients ( $\chi^2$ :23,533 P: 0,000). H.Pylori positivity rate was also significantly higher in patients with low transferrin levels ( $\chi^2$ : 4,948 P: 0,026), low ferritin levels ( $\chi^2$ : 6,96 P: 0,008) and low ferritin and anemia together ( $\chi^2$ : 13,74 P: 0,00) (Table 4).

**Table 4:** Anemia rates and anemia related parameters in H.Pylori positive and negative patients.

		H.Pylori	
		Positive n(%)	Negative n(%)
Anemia (n=852)	Positive	76 (69.1)	34 (30.9)
	Negative	329 (44.3)	413 (55.7)
Ferritin (n=197)	Low	55 (64)	31 (36)
	Normal	50 (45)	61 (55)
Anemia and Ferritin together (n=188)	Low	25 (69.4)	11 (30.6)
	Normal	71 (46.7)	81 (53.3)
Transferrin saturation (n=254)	Low	48 (53.9)	41 (46.1)
	Normal	65 (39.4)	100 (60.6)

In females and males, anemia was significantly higher in H.Pylori positive patients than negatives ( $\chi^2$ : 9,033 P: 0,003 and  $\chi^2$ : 15,016 P: 0,000 in females and males respectively). The number and percentage of H.Pylori positive and negative anemic/nonanemic patients were given in table 5.

**Table 5:** Anemia rates and H.pylori positivity of male and female patients.

N=852	Anemia	H.pylori	
		Positive n (%)	Negative n (%)
Males (n=379)	Positive	24 (72.7)	9 (27.3)
	Negative	157 (45.4)	189 (54.6)
Females (n=473)	Positive	52 (67.5)	25 (32.5)
	Negative	172 (43.4)	224 (56.6)

## *Discussion*

Helicobacter Pylori is a common pathogen and affects about half of the world population. One of the serious hematological problems caused by this bacterium is IDA. There are several publications about the relationship between H.Pylori and IDA in literature but it's a controversial issue yet. The objective of this study was to investigate the association between H.Pylori infection and anemia in children of North Central Turkey.

Several invasive and noninvasive diagnostic tests are used for the diagnosis of H.Pylori infections. Histopathological evaluation and culture of endoscopic biopsy specimens is the gold standard method but is not practical because of its invasive nature. A serologic test with H.Pylori specific IgG antibodies is commonly used in the determination of H.Pylori. Although it is noninvasive and practical, false negative results can be obtained due to low antibody levels in children especially under 10 years of age (7-9). Urea breath test with  $^{13}\text{C}$  or  $^{14}\text{C}$  is the other noninvasive diagnostic method (10). Although  $^{13}\text{C}$  urea breath test is now recommended due to its nonradioactive nature,  $^{14}\text{C}$  urea breath test has been applied for a long time as a simple, safe and accurate method for detection of H. Pylori in children. The test dose of  $1\ \mu\text{Ci}$  is almost equals to the daily natural radiation levels (11-14). In our analysis, results obtained by  $^{14}\text{C}$  urea breath test were preferred due to the availability of higher amounts of digital archive data in our institution. Reported sensitivity of  $^{14}\text{C}$  urea breath test was 90-100% and specificity was 76-100% for H.Pylori detection in different studies (15-17).

The incidence of H.Pylori infection in developing countries is several times higher than in developed countries (18). Published positivity rate in pediatric population ranges between 7.1% and 86% in different countries (19-22). Data including symptomatic and asymptomatic children were available from different Turkish regions. As yet reported range of H.Pylori prevalence in Turkey is between 7,6% and 64,4% (23-29). Most investigations were carried out on patient populations including several hundred of children. Among these reports, reported H.Pylori prevalence was 7,6% in a study from Kırşehir (Central Turkey) including 1083 symptomatic children and was surprisingly lower compared to older studies in the same region (28). According to the authors, regional socioeconomic recovery and increasing educational level may have been the cause of this reduction. In another study including 1510 symptomatic children in Van (Eastern Turkey), H.Pylori prevalence was 39,9% (29). In our study group including 1006 symptomatic children from northern central Turkey (Black sea region), H.Pylori prevalence was 46,8% and was slightly higher than the latter regional investigation including also high number of patients. In our knowledge, there is no published data from North Central Turkey in both symptomatic and asymptomatic children and the current analysis is the first realized in this region. H.Pylori prevalence was found as 30,8% in children below the age of 5 years , increased gradually among age groups and reached 54,0% in children having ages of 15 years or above. This

finding was similar with already worldwide (including Turkey) published data reporting increased prevalence with age (21,23,30,31).

The possible relationship between IDA and H.Pylori was investigated by many authors yet no consensus been achieved. It was thought that H.Pylori affects iron absorption directly or indirectly. Decreased gastric ascorbic acid concentration was claimed to be the main cause of decreased iron absorption (32). In an interventional study, significantly decreased basal and stimulated (with pentagastrin) gastric acid output was found in H.Pylori positive individuals compared to negatives. They reported increased gastric acid output after H.Pylori eradication therapy (33). In H.Pylori positive children, lower serum ferritin levels and significantly higher prevalence of iron deficiency was reported. Iron absorption improved after eradication of bacteria even in therapy resistant anemia (34-36). On the other hand, there are some studies suggesting that there is no relationship between H.Pylori and anemia. In 6 cross-sectional studies from Latin America, Hb, ferritin and transferrin receptor levels were not associated with H.Pylori infection and no association was found between H.Pylori colonization and anemia (37). In some studies, controversial results were obtained from the same region about the relationship between H.Pylori and anemia. A study on 688 school aged child from rural Alaska implies a relationship between H.Pylori infection and iron deficiency anemia<sup>8</sup>. But in another report from the same region in the similar aged group, there was no significant improvement to be found in isolated iron deficiency or mild anemia up to 14 months after eradication treatment initiation (9). Few reports from Turkey emphasize a relationship between H.Pylori infection and anemia. In a study on 140 H.Pylori positive children between the ages of 6-16 years in Ankara, IDA was determined in 12,9% and they reported that a complete recovery of anemia was possible only after H.Pylori eradication (38). In a study from İstanbul, H.Pylori positivity rate was 53,8% and IDA was found in 46,2% of symptomatic children. There was no significant difference found in the frequency of H.Pylori infection between anemic and nonanemic patients(27). In another study on 70 symptomatic pediatric patients in Istanbul, H.Pylori positivity was 50% and IDA was detected in 57% of H.Pylori positive patients. They mentioned a relationship between H.Pylori and IDA but could not command on the underlying mechanism (26). The results we obtained in our study group indicate an association between H.Pylori and IDA. Especially significantly low Hb, Htc, serum iron and ferritin levels and transferrin saturations in the H.Pylori positive patients supported this association. Also mean MCV value was lower and mean IBC was higher in the H.Pylori positive patients but the differences were not significant. H.Pylori positivity rate was higher in anemic patients, in patients with low transferrin, low ferritin and also in anemic patients and with low ferritin.

In conclusion, our results indicate that H.Pylori positivity rate in the pediatric population of North Central Turkey seems to be a median value within the range of yet reported Turkish prevalence. Increasing H.Pylori positivity rate with age in our study was compatible with as yet reported data.

H.Pylori was associated with IDA, low ferritin and low transferrin in the study group. Although further well structured studies are needed, this study provided useful data on association between H.Pylori and IDA in a large pediatric population.

**Financial support and sponsorship:** No.

**Conflicts of interest:** There are no conflicts of interest.

## *References*

- 1- Cherian S, Forbes D, Sanfilippo F, Cook A, Burgner D. The epidemiology of helicobacter pylori infection in African refugee children resettled in Australia. *MJA* 2008; 189:438-41.
- 2- Kanbay M, Kanbay A, Boyacioglu S. Helicobacter pylori infection as a possible risk factor for respiratory system disease: A review of the literature. *Resp Med* 2007; 101:203-9.
- 3- Moon A, Solomon A, Beneck D, Cunningham-Rundles S. Positive association between helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:283-8.
- 4- Russo-Mancuso G, Branciforte F, Licciardello M, La Spina M. Iron deficiency anemia as the only sign of infection with Helicobacter pylori: a report of 9 pediatric cases. *Int J Hematol* 2003; 78:429-31.
- 5- WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers, 2001.
- 6- Dallmann, P R, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. P.413-50.
- 7- Peach HG, Bath NE, Farish SJ. Helicobacter pylori infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust* 1998; 169:188-90.
- 8- Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006; 163:127-34.
- 9- Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, Wainwright RB, Swaminathan B, Khanna B, et al. High prevalence of Helicobacter pylori in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7:885-8.
- 10- Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsu Y, Hassall E, et al. Helicobacter pylori infection in Children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:490-7.

- 11- Hino B, Eliakim R, Levine A, Spreche H, Berkowitz D, Hartma C, et al. Comparison of Invasive and Non-Invasive Tests Diagnosis and Monitoring of Helicobacter Pylori Infection in Children. *JPGN* 2004; 3:519-23.
- 12- Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, Alvarez F, Russo P, Seidman E. Accuracy of the [<sup>13</sup>C]-Urea Breath Test in Diagnosing Helicobacter pylori Gastritis in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:59-62.
- 13- Kato S, Nakayama K, Minoura T, Konno M, Tajiri H, Matsuhisa T, et al. Comparison between the 13C-14C urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol* 2004; 39:1045-50.
- 14- Logan RPH Urea breath tests in the management of H.pylori infection. *Gut* 1998; 43: 47-50.
- 15- Öztürk E, Yeşilova Z İlgan S, Arslan N, Erdil A, Celasun B, et al. A new, practical, low-dose 14C- urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: clinical validation and comparison with the standard method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1457-62.
- 16- Ahuja V, Bal C, Sharma M. Can the 14C urea breath test replace follow-up endoscopic biopsies in patients treated for H.Pylori infection? *Clin Nucl Med* 1998; 23(12): 815-9.
- 17- Hegedus O, Ryden J, Rehnberg AS, Nilsson S, Hellström PM. Validated accuracy of a novel 14C urea breath test for rapid Helicobacter pylori detection and in-office analysis. *Eur J Gastro Hepatol* 2002; 14:1-8.
- 18- Salih BA. Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long?. *Saudi J Gastroenterol.* 2009; 15(3):201-7.
- 19- Di Xu C, Chen SN, Jiang SH, Xu JY. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection among asymptomatic Chinese children. *World J Gastroenterol* 2000; 5:759-61.
- 20- Pradip K B. Epidemiological Features of Helicobacter pylori Infection in Developing Countries. *Clin Inf Dis* 1997; 25:973-8.
- 21- Sykora J, Siala K, Varvarovska J, Pazdiora P, Pomahačová R, Huml M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in asymptomatic children: a prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-instool enzyme immunoassay. *Helicobacter* 2009; 14:286-97.
- 22- Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Gold BD, Gessner BD. Endemic iron deficiency associated with Helicobacter pylori infection among school-aged children in Alaska. *Pediatrics* 2006; 117:396-404.
- 23- Selimoğlu MA, Ertekin V, İnandı T. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in children living in eastern Turkey. *Pediatrics International* 2002; 44:666-9.

- 24- Kaya AD, Gencay E, Ozturk CE, Yavuz T. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in children in northwest region of Turkey: relationship with iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2008; 54:353-4.
- 25- Kilinc M, Yuregir G, Ekerbicer H. Anemia and iron deficiency anaemia in south-east Anatolia. *Eur. J. Haematol.* 2002; 69:280-3.
- 26- Süoğlu ED, Gökçe S, Sağlam AT, Sökücü S, Saner G. Association of H. pylori infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatrics International* 2007; 49:858-63.
- 27- Baysoy G, Ertem D, Ademoğlu E. Gastric Histopathology, Iron Status and Iron Deficiency Anemia in Children with Helicobacter pylori Infection. *JPGN* 2004; 38:146-51.
- 28- Sezgin FM, Nar R, Babaoğlu ÜT, İlanbey B. Helicobacter pylori Prevalence in Pediatric Patients in Kırşehir Region. *Ahi Evran Med J* 2017; 1:14-7.
- 29- Erbey F, Acar MN, Okur M, Güven A. Van Gölü Havzasında 1-18 Yaş Grubu Çocuklarda Helicobacter pylori Sıklığı. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2010; 4:93-5.
- 30- Mishra S, Singh V, Rao GR, Dixit VK, Gulati AK, Nath G. Prevalence of Helicobacter pylori in asymptomatic subjects - a nested PCR based study. *Infect Genet Evol* 2008; 8:815-9.
- 31- Bhuiyan TR, Qadri F, Saha A, Svennerholm AM. Infection by Helicobacter Pylori in Bangladeshi children from birth to two years relation to blood group, nutritional status, and seasonality. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28:79-85.
- 32- Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, Katelaris PH, Domizio P, Farthing MJG. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut* 1998; 43:322-6.
- 33- Sarker SA, Davidsson L, Mahmud H, *et al.* H.pylori infection, iron absorption, and gastric acid secretion in Bangladeshi children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:149-53.
- 34- Cardamone M, Alex G, Harari MD, Moss WP, Oliver MR. Severe iron-deficiency anaemia in adolescents: Consider Helicobacter pylori infection. *J. Paediatr Child Health* 2008; 44:647-50.
- 35- Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Lovino P, *et al.* Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004; 36:455-60.
- 36- Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and Helicobacter pylori infection in children: A sero-epidemiologic study in Korea. *J Gastro Hepatol* 2002; 17:754-7.
- 37- Santos IS, Boccio J, Davidsson L, Hernandez-Triana M, Huanca-Sardinas E, Janjetic M, *et al.* Helicobacter pylori is not associated with anaemia in Latin America: results from Argentina, Brazil, Bolivia, Cuba, Mexico and Venezuela. *Public Health Nutr* 2009; 12:1862-70.
- 38- Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU. Is There a Relationship Between Childhood Helicobacter Pylori Infection and Iron Deficiency Anemia? *J Trop Ped* 2005; 51:166-9.

**Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Pediatrik Hastalarda Trombosit  
Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi***Evaluation of Platelet Functions in Pediatric Patients with Chronic Renal  
Failure*

Funda Tayfun Küpesiz<sup>1</sup>, Canan Vergin<sup>2</sup>, Mustafa Bak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü

<sup>3</sup>İzmir Çocuk Nefrolojisi Kliniği

**ÖZ**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üreminin ciddiyeti ve süresine bağlı olarak kanamaya yatkınlık görülebilir. Günümüzde etkin diyaliz işlemleri ile trombosit fonksiyon bozukluğu yapan üremik toksinlerin uzaklaştırılması kanama bozukluklarının kısmen düzeltilmesi sağlamıştır. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği hastalarında kanama bulgularını, trombosit fonksiyon bozukluğunun varlığını ve bunu etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde KBY olarak takip edilen hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma grubu 57 hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubundan oluştu. Trombosit yüzeyi fibrinojen (GP IIb-IIa) ve von Willebrand Faktör (vWF) reseptörleri (GP Ib-IX) akım sitometri ile ölçüldü. İn vitro kanama zamanı ise trombosit fonksiyon ölçüm (PFA 100) yöntemi ile ölçüldü.

**BULGULAR:** PFA 100 analizi sonucunda; hemodiyaliz hastalarında ortanca kollojen/epinefrin, kollojen/ADP kapanma zamanı periton diyalizi ve kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ); ancak bu değerler hemodiyaliz işleminden sonra normal düzeylere döndü ( $p=0,018$ ,  $p=0,028$ ). Periton diyalizi hastalarının in vitro kanama zamanı normal aralıktaydı. Periton diyalizi in vitro kanama zamanını hemodiyalize göre daha iyi düzeltiyordu. Akım sitometri ile yapılan analizlerde; diyaliz yapılan hastalardaki GP Ib (CD42b mAb) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0,037$ ). Hemodiyaliz yapılan hastalarda ise fibrinojen reseptör (GPIIb) düzeyi hemodiyaliz sonrası anlamlı düzeyde azalıyordu ( $p=0,018$ ).

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Funda TAYFUN KÜPESİZ. <sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü. Antalya*

*E-posta: fundatyfn@gmail.com*



*TARTIŞMA ve SONUÇ:* Üremik hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı primer hemostazı değerlendirebilmek için PFA 100 yöntemi akım sitometriye göre daha kolay uygulanabilen ve ulaşılabilen bir test olarak kanama riski olan hastaların ilk değerlendirmesinde yol gösterici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** kronik böbrek yetmezliği, diyaliz, trombosit fonksiyonu, PFA 100

## **SUMMARY**

*INTRODUCTION:* Patients with chronic renal failure may tend to bleed in relation to the severity and duration of uremia. Currently, effective dialysis procedures and the removal of uremic toxins that cause platelet dysfunction partially alleviate bleeding disorders. In this study, our aim was to evaluate bleeding, platelet dysfunction, and factors that were effective on platelet dysfunction in patients with chronic renal failure.

*METHODS:* This study was a prospective evaluation of patients who were followed by the Nephrology Clinic of Behçet Uz Children's Diseases and Pediatric Surgery Training and Research Hospital with a diagnosis of chronic renal failure. The study group consisted of 57 patients and 31 healthy controls. Platelet surface fibrinogen (GP IIB-IIa) and von Willebrand Factor (vWF) receptors (GP Ib-IX) were measured by flow cytometry. In vitro bleeding time was measured by the platelet function analyzer method (PFA 100).

*RESULTS:* PFA 100 analysis showed that median closure time was significantly higher among hemodialysis patients in terms of collagen/epinephrine, collagen/ADP comparisons ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ); however, these values returned to normal after hemodialysis ( $p=0.018$ ,  $p=0.028$ ). The in vitro bleeding time of patients undergoing peritoneal dialysis was found to be in the normal range. The in vitro bleeding time improvements were better in peritoneal dialysis compared to hemodialysis. Analysis with flow cytometry showed that; GP Ib (CD42b mAb) levels in dialysis patients were significantly higher than control group and predialysis patients ( $p=0.037$ ). The fibrinogen receptor (GPIIb) level decreased significantly in hemodialysis patients, after hemodialysis ( $p=0.018$ ).

*DISCUSSION and CONCLUSION:* The PFA 100 method, which is easier than the flow cytometry method for the evaluation of primary hemostasis due to platelet dysfunction in uremic patients, may prove to be an ideal method for the general evaluation of primary hemostasis in the event of bleeding in uremic patients.

**Keywords:** chronic renal failure, platelet function, dialysis, flow cytometry, PFA 100

## Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda kanama bozukluğu insidansı % 40-60'dır (1). Kanamanın ciddiyeti üremik durumun süresi ve derecesi ile ilişkilidir (2). Bu hastalarda klinik olarak önemsiz (peteşi, purpura ve epistaksis) hafif kanamalar görülebileceği gibi gastrointestinal sistem kanaması, intrakranial kanama ve hemorajik perikardit gibi ciddi kanamalar da görülebilir. Tanı ve tedavi için sıklıkla girişimsel işlemlere (cerrahi işlemler, böbrek biyopsisi veya santral venöz kateter yerleştirilmesi gibi) maruz kalan bu hasta grubu için kanamaya eğilim morbidite ve mortaliteyi arttırabileceğinden önemli bir sorundur (1). Günümüzde ise etkin diyaliz programlarının uygulanması ile kanama bozuklukları düzeltilerek ağır spontan kanamaların önlenmesini sağlamıştır (1,3,4).

Üremili hastalarda trombosit disfonksiyonu ve endotel etkileşimindeki bozulma özellikle primer hemostazı etkileyerek kanama zamanını uzatır (5-7). Vasküler bir hasar sonrasında trombositlerdeki adezyon ve agregasyon sürecinin in vitro koşullarda taklit edilebilmesini sağlayan 'Trombosit fonksiyon analizi (Platelet Function Analyzer PFA-100)' testi kullanılmaktadır (4,8). Akım sitometri yöntemi ise trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan trombosit yüzey glikoproteinlerinin (GP) epitoplarına bağlanan monoklonal antikorlar (mAb) aracılığıyla değerlendirilmesini sağlar. GP IIb (CD41) ve GP IIIa (CD61) ile birlikte fibrinojen reseptörü olan GP IIb-IIIa'yı oluşturur. GP IIb (CD41) alt üniti fibrinojeni bağlayan kısımdır ve trombosit agregasyonu için mutlaka gereklidir (9). GP Ib (CD42b) von Willebrand Faktörü (vWF) bağlamakla sorumlu olup GP IX (CD42a) ile birlikte GP Ib-IX reseptörünü oluşturarak trombosit adezyonunu sağlar (10). KBY 'li hastalarda vWF aktivitesinin azalması, nitrik oksit ve prostoglandin salınımının artması nedeni ile trombosit ve damar duvarındaki etkileşim ve adezyon azalmıştır. Ayrıca artmış olan fibrin yıkım ürünleri GP IIb-IIIa reseptörüne bağlanır ve trombositlerin fibrinojene bağlanmasını engelleyerek trombosit agregasyonunu bozar (11-15). Üremik plazmadaki inhibitörler nedeni ile bu hastaların trombositleri normal fonksiyonlarını sürdürebilmek daha fazla vWF' e ihtiyaç duyarlar (11). Plazmadaki toksik ürünler (Guanidosuccinic acid, phenol, phenoleic acid) nedeni ile trombositlerden ADP, epinefrin ve serotonin ve tromboksan A2 sentezi azalmıştır (11). Üremiye eşlik eden ağır derecedeki anemi, kan akımı içindeki hemodinamiyi bozar ve nitrik oksit metabolizmasını etkileyerek vazodilatasyon ve trombosit inhibisyonuna sebep olarak trombositlerle damar duvarı arasındaki karşılıklı etkileşimi olumsuz yönde etkiler (16). Bu hastalarda gastrik asit sekresyonunun artmasına bağlı gastrointestinal hastalıkların daha sık görülmesi, trombosit fonksiyon bozukluğu yapması nedeni ile üremik toksin gibi kabul edilen parathormon (PTH) yüksekliği, tanı ve tedaviye yönelik uygulanan cerrahi girişimler (renal

biyopsi, katater takılması) ile antikoagülan kullanımı gibi eşlik eden faktörler kanamayı kolaylaştırabilir (11).

Üremik hastalar kanama bulguları yönünden değerlendirilmeli ve riskli olan hastalarda kullanılacak ilaç seçimi, uygun heparinizasyonun yapılması kanama sıklığının ve ciddiyetinin azaltılmasını sağlayabilir. Biz de bu amaçla çalışmamızda KBY tanısı ile izlediğimiz hastalarda riskli grubu saptayabilmek amaçlı trombosit fonksiyonlarını ve bunu etkileyen faktörleri değerlendirdik.

## ***Gereç ve Yöntem***

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takip edilen 0-18 yaş arası son dönem böbrek yetmezliği (Evre 5) ve Evre 3– 4 KBY tanıları ile izlenen 115 hasta Şubat - Aralık 2009 tarihleri arasında prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek gönüllü onamları alındı.

Bilinen bir kanama bozukluğu olan hastalar ile trombosit sayısı  $<100.000/\mu\text{L}$  olan hastalar ile kan alınmadan önceki iki hafta içinde aspirin, diğer nonsteroid inflamatuvar ilaçlar ve penisilinler gibi trombosit fonksiyonunu etkileyebilecek herhangi bir ilaç alan hastalar çalışma dışında tutuldu. Böylelikle çalışmaya 57 hasta dahil edildi. Kontrol grubu için örneklem rutin çocuk sağlığı muayenesi için polikliniğe başvuran ve herhangi bir kanama yakınması olmayan sağlıklı çocuklardan seçildi. Kontrol grubu 31 hastadan oluşmaktaydı.

Hastalar, kanama varlığı ve kanamanın ciddiyeti açısından ‘Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)’ kanama skoru ile değerlendirildi (17). Hastaların yaş, cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği evresi, almakta olduğu diyaliz tipi, periton diyaliz modeli ve diyalizat tipi ile ne kadar süredir diyaliz tedavisi almakta olduğu ve kullandığı ilaçları kaydedildi.

Hastaların aylık kontrollerinde kan örnekleri alındı. Periton diyalizi hastalarının örnekleri diyaliz öncesinde, hemodiyaliz hastalarının örnekleri ise diyaliz öncesi heparin infüzyonu yapılmadan önce ve diyaliz bitiminde alındı. Hematolojik ölçümler için, tam kan sayımı yapılarak; hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit sayısı kaydedildi. Hastanın üremi dışında başka bir nedene bağlı kanama bozukluğunu dışlayabilmek için koagülasyon testi ile protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) ve fibrinojen bakıldı. Parametreler için laboratuvarımızın referans aralık değerleri (trombosit sayısı:  $150000-450000/\mu\text{L}$ , MPV: 7,4-10,4  $\mu\text{m}$  (femtolitre, fL), fibrinojen: 190-400 mg/dL) normal değerler olarak kabul edildi.

Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için PFA-100 testi ile in vitro kanama zamanı ölçüldü. Kollojen/epinefrin (CEPİ) ve kollojen/ADP (CADP) kapanma zamanı için kullanılan PFA 100 kitinin referans aralığı normal kabul edildi (CEPİ için 82-150 sn, CADP için 62-100 sn). Akım

sitometri ile trombosit yüzey glikoprotein mAb düzeyleri ölçüldü. PFA 100 için kan örneklerinin toplanması ve hazırlanması: Kan 21 G ya da daha büyük lümenli (20-19 G) iğne % 3,8 ya da % 3,2 tamponlanmış sitrat içeren (1 kısım antikoagülan 9 kısım kan) silikonlu cam tüplere alındı. Tüp 3-4 kez yavaşça çevrilerek antikoagülan ile karışması sağlandı. Oda ısısında (+16 - +26°C) bekleyen kan 4 saat içinde çalışıldı. PFA 100 tetkiki için 'Dade Behring PFA100 Kollojen/ Epinefrin ve Dade PFA100 Kollojen/ ADP kartuş ile Dade PFA100 tetikleme solüsyonu' kullanıldı.

Akım sitometri analizi için Beckman Coulter kitleri kullanıldı. Fluorescein Isothiocyanate (FITC) ve Phycoerythin (PE) ile konjuge edilmiş CD41, CD42a, CD42b, CD61 mAb` ları kullanılarak fibrinojen reseptörü olan GP IIb-IIIa (CD41-CD61), vWf reseptörü olan GP Ib-IX (CD42a-CD42b) moleküllerinin ekspresyonu ölçüldü.

İstatistiksel Analiz: Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS-v23 istatistik programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (%25 - % 75 persantil) ile sunuldu. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Korelasyon ve sayısal verilerin birbiri ile ilişkisini değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P <0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

## ***Bulgular***

Çalışmaya 29 (% 50,8) erkek ve 28 (% 49,2) kadın olmak üzere 57 hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 12±4,6 (2-19) yıldır. Kontrol grubundaki 31 çocuğun 16 (%52,0)`sı erkek, 15 (%48,0)`i kız olup ortalama yaşları 11,87±4,9 (2-20) yıl olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu demografik verileri benzer özelliklere sahipti.

Renal replasman tedavisi alan 38 hastanın 7 (% 12) `sine hemodiyaliz, 31 (% 56) `sına periton diyalizi yapılıyordu. Diyaliz yapılmayan 19 hastanın ise 8 (% 14) `ü Evre 4 KBY, 11 (% 18) `i de Evre 3 KBY olarak izleniyordu. Diyaliz yapılan hastalarda ortalama 30,28 ±21,81 (2-89) aydır diyaliz uygulanıyordu. Hastalarımızdan ikisinin menometroraji yakınması vardı ancak ISTH kanama skoru ile değerlendirdiğimizde anlamlı değildi, hastalarımızın hiçbirinde anlamlı mukokütanöz kanama yakınması yoktu.

Çalışmaya katılan hastalarımızın Hb ortalaması 11 ±1,43 g/dL iken Htc ortalaması % 32,42 ± 4,59 idi. Primer hemostazla ilişkili olan trombosit sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,860). Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayım sonuçları Tablo 1`de paylaşıldı.

Hastalarda kanama bozukluğu yapabilecek diğer nedenleri dışlayabilmek amacı ile PT, APTT ve fibrinojen değerlerine bakıldı. Hemodiyaliz yapılan hastalarda APTT değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,033).

**Tablo 1.** Hastaların tam kan sayımı ve koagülasyon test sonuçları

Gruplar (n)	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)	Trombosit sayısı (/µL)	Ortalama trombosit hacmi (fL)	PT (sn)	APTT (sn)
	Ort ± SD	Ort±SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort± SD
Tüm hastalar (57)	11±1,43	32,42±4,59	244650±89294	9,59±0,96	12,58±0,95	28,28±12,88
Hemodiyaliz (7)	11,45±0,95	33,41±2,69	200714±63036	9,64±0,89	12,54±0,41	<b>41,17±34,88</b>
Periton Diyalizi (31)	10,83±1,4	30,8±3,37	257032±90012	9,2±0,79	12,24±0,84	25,4±2,71
Evre 4 KBY (8)	11,53±1,22	37,51±5,11	244250±85354	<b>10,47±1,11</b>	13,22±1,11	28,75±3,11
Evre 3 KBY (11)	10,82±1,79	32,61±5,41	239428±101483	9,87±0,86	12,95±1,11	27,27±3,52
P	0,569	<b>0,003</b>	0,439	<b>0,013</b>	0,067	<b>0,009</b>
Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon, PT: Protrombin zamanı, APTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı						

PFA 100 ile in vitro kanama zamanının değerlendirilmesi: Çalışmaya katılan tüm böbrek yetmezliği hastaları diyaliz yapılan son dönem böbrek yetmezliği hastaları ve diyaliz ihtiyacı olmayan prediyaliz (Evre 3- 4 KBY) hastaları olarak analiz edildi ve Tablo 2’de sunuldu.

**Tablo 2:** KBY evresine göre monoklonal antikor düzeyleri ve kapanma zamanları

Hasta Grubu (n)	PFA 100				GP Ib-IX				GP Ib-IX			
	CEPI		CADP		CD41 mAb		CD61 mAb		CD42a mAb		CD42b mAb	
	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75
Kontrol(31)	116	100 - 127	85	76-95	93,2	86,4-96,6	99,4	98,9-99,6	99,4	98,9-99,7	95,8	92,1-97,2
Prediyaliz (19)	117	104 - 127	96	84-107	97,6	94,6-99,3	99,7	98,9-99,9	99,5	99-99,7	97,6	95,5-98,4
Diyaliz (38)	106	89 - 152	95	74-131	94,3	90,2-98,1	99,6	99-99,8	99,5	99,2-99,7	97,3	95,3-98,7
p	0,517		<b>0,080</b>		0,265		0,191		0,235		<b>0,030</b>	
Ort: Ortanca (median), P: Persantil												

Diyaliz hastalarında ortanca CEPİ değeri 106 sn iken prediyaliz hastalarında 117 sn olarak hesaplandı ( $p=0,517$ ). Ortanca CADP değerleri diyaliz hastaları için 95 sn iken prediyaliz hastaları için 96 sn olarak ölçüldü ( $p=0,080$ ). Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek Tablo 3'te ayrıntılı olarak sunuldu.

**Tablo 3:** Hemodiyaliz ve Periton diyalizi hastalarının monoklonal antikor düzeyleri ve kapanma zamanı

Analiz Hasta Grubu (n)	PFA 100				GP Ib-IX				GP Ib-IX			
	CEPİ		CADP		CD41 mAb		CD61 mAb		CD42a mAb		CD42b mAb	
	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75
Hemodiyaliz (7)	178	156-300	227	171-260	97,6	94,6-99,3	99,6	99,1-99,9	99,2	97,1-99,8	97,3	95,3-97,9
Periton Diyalizi (31)	98	85-115	85	72-106	94,3	90,2-98,1	99,4	98,9-99,8	99,5	99,3-99,7	97,3	94,9-99
Kontrol (31)	117	104-127	96	84-107	93,2	86,4-96,6	99,7	98,9-99,9	99,5	99-99,7	85,1	95,5-98,4
p	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>		0,109		0,405		0,216		0,763	
Ort: Ortanca (median), P: Persantil												

Hemodiyaliz yapılan hastaların ortanca CEPİ kapanma zamanı; 178 sn, periton diyalizi uygulanan hastalarda ortanca CEPİ kapanma zamanı; 98 sn olarak bulundu. CADP kapanma zamanları karşılaştırıldığında; hemodiyaliz uygulanan hastalar için ise ortanca değer 227 sn, periton diyalizi uygulanan hastalar için ortanca değer 85 sn olarak ölçüldü. Periton diyalizi hastalarının CEPİ ve CADP değerleri kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermezken hemodiyaliz grubunda her iki değer de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldi ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ).

Hemodiyaliz yapılan hastaların CADP ve CEPİ kapanma zamanlarını diyaliz uygulanmadan önce ve diyaliz bitiminde tekrar değerlendirdi. Diyaliz işlemi uygulandıktan sonra kapanma zamanlarının anlamlı olarak kısaldığı görüldü ( $p=0,018$ ,  $p=0,028$ ) (Tablo 4).

*Akım sitometri ile trombosit yüzey glikoproteinlerinin değerlendirilmesi:* Diyaliz ve prediyaliz hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; vWF reseptörü GP Ib (CD42b mAb) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ( $p=0,030$ ). Bu farklılığın hangi hasta grubundan kaynaklandığını ortaya koymak üzere yapılan analizde prediyaliz ve diyaliz hastaları arasındaki GP Ib (CD42b mAb) değerlerinin birbirine yakın olduğu ancak diyaliz yapılan

hastalardaki GP Ib (CD42b mAb) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0,037$ ). Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılan hastaların fibrinojen reseptörü GP IIb-IIIa (CD41-CD61 mAb) ve vWf reseptörü GP Ib-IX (CD42a- CD42b mAb) düzeyleri arasından anlamlı bir farklılık saptayamadık.

Hemodiyaliz yapılan yedi hastada işlem öncesi bakılan ölçümlerde trombosit yüzeyi fibrinojen reseptörü olan GP IIb (CD41 mAb) düzeyinin işlem sonrası anlamlı şekilde azaldığı görüldü ( $p=0,018$ ). Diğer trombosit yüzey glikoproteinleri için hemodiyaliz öncesi ve sonrası arasında farklılık bulunamadı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hemodiyaliz öncesi ve sonrası monoklonal antikor düzeyleri ve kapanma zamanı

Analiz	PFA 100				GP IIb-IIIa				GP Ib-IX			
	CEPİ		CADP		CD41 mAb		CD61 mAb		CD42a mAb		CD42b mAb	
	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75	Ort	Persantil %25 - %75
Hemodiyaliz Öncesi	178	156-300	227	171-260	97,6	94,6-99,3	99,6	99,1-99,9	99,2	97,1-99,8	97,3	95,3-97,9
Hemodiyaliz Sonrası	128	113-203	153	126-196	93,7	88,4-96,9	99,7	98,7-99,9	99,1	98,7-99,7	93,7	90,8-99
p	<b>0,018</b>		<b>0,028</b>		<b>0,018</b>		0,932		0,176		0,446	
Ort: Ortanca (median), P: Persantil												

## Tartışma

Böbrek yetmezliği ve üremi olan hastalarda kanama ve tromboz sıklıkla görülebilir ancak etkin diyaliz programlarının uygulanması ile trombosit fonksiyonları kısmen düzeltilebilir (4,18).

Hastalarımıza birebir uyguladığımız ISTH kanama skorlaması ile değerlendirdiğimizde hiçbir hastamızın klinik olarak anlamlı kanama bulgusunun olmadığını gördük Bizim çalışmamızda primer hemostaz testlerinin anlamlı uzun olduğu ancak yedi hemodiyaliz hastası mevcuttu. Hasta grubumuzun küçük olması nedeni ile bu ilişkinin gösterilememiş olduğunu düşünmekteyiz; daha büyük bir çalışma grubunda laboratuvar bozukluğu ile klinik anlamlı kanama yakınmaları arasındaki ilişkinin ortaya konulması mümkün olabilir.

Hemodiyaliz hastalarında CEPİ ve CADP kapanma zamanları periton diyalizi uygulanan hastalardan ve henüz diyaliz ihtiyacı olmayan Evre 3 ve Evre 4 KBY hastalarından belirgin olarak

uzundu. Mekawy ve arkadaşları hemodiyaliz yapılan hastaların %90'ında uzamış olan CEPİ süresinin hemodiyaliz işleminden sonra hastaların %22'sinde normale döndüğünü göstermişlerdir (3). Bilgin ve arkadaşları PFA 100 ile hemodiyalizin trombosit fonksiyonları üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında hemodiyaliz sonrasında CEPİ ve CADP' nin belirgin olarak düzeldiğini, her iki değer de hastaların dörtte birinde normale döndüğünü göstermişlerdir (4). Biz de çalışmamızda hemodiyaliz yapılan hastalarda uzun olan CEPİ ve CADP kapanma zamanlarının hemodiyaliz işlemi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaldığını gösterdik. Hemodiyaliz yapılan hastaların in vitro kanama zamanı diyaliz öncesi ölçümlerde uzun iken periton diyalizi yapılan hastaların in vitro kanama zamanının normal olması bize periton diyalizinin trombosit fonksiyonlarını daha iyi düzelttiğini düşündürdü.

Zupan ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında kanama bozukluğunun ciddiyeti ile anemi arasındaki kolerasyonu PFA 100 ile inceledikleri araştırmalarında hemodiyaliz hastalarında hedef Htc düzeyinin % 35'in üzerinde olmasının kanama zamanının normal sürelerde tutulması için yeterli olacağını öne sürmüşlerdir (8,19). Bu sonuç bizim çalışmamızdaki ortalama Htc değerleri ile benzerdi.

Trombosit aktivasyonunu akım sitometri ile değerlendirerek yaptığımız analizlerde, diyaliz yapılan hastalarda vWf reseptörü GP Ib (CD42b mAb)'nün daha yüksek olduğunu gösterdik. Diyaliz yöntemine göre hastaları değerlendirdiğimizde ise fibrinojen reseptörü GP IIb-IIIa (CD41-CD61 mAb) ve vWf reseptörü GP Ib-IX (CD42a- CD42b mAb) düzeyleri arasında bir farklılık saptamadık. Literatürde yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde; Gawaz ve arkadaşları üremili hastalarda trombosit agregasyonunda ve subendotele yapışmasında görevli olan fibrinojen reseptörü GP IIb-IIIa' nın fonksiyonunun bozuk olduğunu öne sürmüşler ve 11 üremik hastada akım sitometri ile fibrinojen reseptördeki azalmayı göstermişlerdir (9). Biz çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında fibrinojen reseptör fonksiyonlarının bozuk olduğunu eş zamanlı baktığımız PFA 100 tetkikindeki CEPİ ve CADP kapanma zamanlarındaki anlamlı uzama ile gösterdik. Gawaz ve arkadaşları hemodiyaliz ile özellikle GP IIb-IIIa (CD41-CD61 mAb) fonksiyonunun düzeltilebildiğini GP IIb-IIIa' ya fibrinojenin bağlanabildiğini göstermiştir. Bu çıkarıma dayanarak üremik toksinlerin trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini söylemişlerdir (9). Thekkedath ve arkadaşları akım sitometri ile üremik hastaların plazmasında normalden fazla bulunan endojen fibrinojen yıkım ürünlerinin fibrinojen reseptörü olan GP IIb-IIIa' ya bağlanarak bu reseptörü inhibe ettiğini ve trombosit fonksiyonunu bozduğunu göstermişlerdir (13).

Sreedhara ve arkadaşları hemodiyaliz sonrası ardışık ölçümler ile CD42b ve CD41 mAb'ları kullanarak trombositlerde GP Ib, GP IIb-IIIa fonksiyonlarını değerlendirdiklerinde; her iki mAb'un da hemodiyaliz sonrasında düştüğünü ancak bu düşüklüğün geçici olduğunu ve hemodiyalize bağlı olarak spesifik trombosit reseptörlerinin kaybedilmesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz işleminden sonra hastaların CD41 mAb düzeyinde anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Diyaliz sonrası trombosit yüzeylerindeki fibrinojen



reseptör sayısı azalmış olsa da eş zamanlı olarak bakılan PFA 100 analizinde kanama zamanının normale geldiği yani trombositlerin fonksiyonunun düzeldiği gösterildi.

Benigni A ve arkadaşları, çalışmalarında üremili hastaların trombositlerindeki fibrinojen reseptör sayısının normal olduğunu ancak bu reseptörlerin aktive olamadıklarını; vWf reseptörüne vWf bağlanma aktivitesinin ise normal olduğunu göstermişlerdir (21).

Salvati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; üremik hastalarda vWf reseptörü GP Ib ekspresyonu ile serum kreatin düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılması ile vWf reseptörü GP Ib (CD42b mAb) düzeyinin arttırılmadığını göstermişlerdir. Ancak periton diyalizi yapılan hastaların fibrinojen reseptörü GP IIb-IIIa'yı daha iyi düzelttiğini göstermişlerdir (22). Bizim çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılan hastalar arasında trombosit yüzeyindeki fibrinojen ve vWf reseptörü açısından anlamlı farklılığı gösteremedik. Ancak periton diyalizi yapılan hastalarda in vitro kanama zamanının normal olması periton diyalizi işleminin hemodiyaliz işlemine göre trombosit fonksiyonlarını daha etkin düzelttiğini düşündürdü. Çalışmamızda hemodiyaliz yapılan hasta sayısı düşüktü. Daha fazla hasta ile yapılan çalışmalar diyaliz yönteminin trombosit yüzey reseptörleri üzerine etkisini belirlemede yardımcı olabilir.

Akım sitometri ile trombosit fonksiyonlarını değerlendirebilmek oldukça sensitif bir yöntem olsa da spesifik bir ekipman ve deneyimli personel gereksinimi olması yaygın olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Üremik hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğunun Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için PFA 100 testi tam anlamıyla yeterli olamasa da bu test, kapanma zamanı normal olan hastalarda daha pahalı olan trombosit testlerinin yapılmasına olan gereksinimi ortadan kaldırdığı için tarama testi gibi kullanılabilir. Trombosit agregasyon testleri ise uzmanlaşmış laboratuvarlarda yapılabilen tetkiklerdir (3).

*Sonuç:* Cerrahi veya girişimsel işlemler planlanan üremik hastaların, özellikle kanama açısından riskli işlemler öncesinde trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilecek durumların önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınmasına yardımcı olacaktır. Üremili hastalarda kanama bozukluğunun değerlendirilmesi ve invaziv işlemlerden önce kanama riskinin öngörülmesi için PFA 100 testinin uygun bir test olabileceğini düşünüyoruz. Daha geniş hasta grupları ile hemodiyaliz ve periton diyaliz uygulamalarının trombosit fonksiyonları üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışma tasarlanması özellikle kanama yakınması olan hastalarda diyaliz yöntemleri açısından tercihte öncelik belirlenmesini sağlayabilir.

*Çalışmanın kısıtlılıkları:* Hemodiyaliz yapılan hasta sayısının görece az olması sonuçlarımızı etkileyen bir parametre olabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğu hakkında daha ayrıntılı bir değerlendirme yapılabilmesi için tromboagregometri, tromboelastografi gibi yöntemlerin kullanıldığı bir çalışmanın literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz (23).

## **Kaynaklar**

1. Gangji AS, Sohal AS, Treleaven D, Crowther MA. Bleeding in patients with renal insufficiency: a practical guide to clinical management. *Thromb Res* 2006;118(3):423-8.
2. Mohapatra A, Valson AT, Gopal B, Singh S, Nair SC, Viswabandya A, et al. Hemostatic Abnormalities in Severe Renal Failure: Do They Bark or Bite? *Indian J Nephrol* 2018;28(2):135-42.
3. Mekawy MA, Habashy DM, Abd El-Mohsen WA. Effect of hemodialysis on platelet function in end-stage renal disease Egyptian patients using in vitro closure time test (PFA-100 analyzer). *Platelets* 2015;26(5):443-7.
4. Bilgin AU, Karadogan I, Artac M, Kizilors A, Blogin R, Undar L. Hemodialysis shortens long in vitro closure times as measured by the PFA-100. *Med Sci Monit* 2007;13(3):CR141-5.
5. Rios DR, Carvalho M, Lwaleed BA, Simoes e Silva AC, Borges KB, Dusse LM. Hemostatic changes in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis. *Clin Chim Acta* 2010;411(3-4):135-9.
6. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004;30(5):579-89.
7. Soyoral YU, Demir C, Begenik H, Esen R, Kucukoglu ME, Aldemir MN, et al. Skin bleeding time for the evaluation of uremic platelet dysfunction and effect of dialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(2):185-8.
8. Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P. Utility of in vitro closure time test for evaluating platelet-related primary hemostasis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):746-51.
9. Gawaz MP, Dobos G, Spath M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(1):36-46.
10. Liani M, Salvati F, Golato M, Tresca E. Platelet glycoproteins GPIb and GPIIb/IIIa abnormalities in uremia. *Nephron* 1996;72(4):716.
11. Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 2006;118(3):417-22.
12. Sreedhara R, Itagaki I, Hakim RM. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb-IIIa receptors. *Am J Kidney Dis* 1996;27(3):355-64.
13. Thekkedath UR, Chirananthavat T, Leyboldt JK, Cheung AK, Mohammad SF. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol* 2006;81(12):915-26.

- 14.Kozek-Langenecker SA, Masaki T, Mohammad H, Green W, Mohammad SF, Cheung AK. Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1999;56(1):299-305.
- 15.Escolar G, Diaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep* 2005;4(5):359-67.
- 16.Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19(4):317-22.
- 17.Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):2063-5.
- 18.Zeck J, Schallheim J, Lew SQ, DePalma L. Whole blood platelet aggregation and release reaction testing in uremic patients. *Biomed Res Int* 2013;2013:486290.
- 19.Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P, Lavre J, et al. The study of anaemia-related haemostasis impairment in haemodialysis patients by in vitro closure time test. *Thromb Haemost* 2005;93(2):375-9.
- 20.Sreedhara R, Itagaki I, Lynn B, Hakim RM. Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):555-63.
- 21.Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 1993;22(5):668-76.
- 22.Salvati F, Liani M. Role of platelet surface receptor abnormalities in the bleeding and thrombotic diathesis of uremic patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2001;24(3):131-5.
- 23.Shaydakov ME, Blebea J. Thromboelastography (TEG). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.*

## Yanık Tedavisi Gören Çocukların Annelerinin Uyguladığı İlk Yardım Müdahalesi ve Bilgisi

*First Aid Intervention and Knowledge Applied by Mothers of Children with Burn*

Hesna Gurler<sup>1</sup>, İknur Yıldız<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği A.D, Sivas

<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Sivas

### ÖZ

**GİRİŞ:** Yanık tedavi merkezlerinde her yıl tedavi edilen yanık vakalarının çoğunluğu çocuk hastalar oluşturmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar çocuklara doğru ilk yardım müdahalesinde bulunulmadığını göstermektedir. Araştırma yanık tedavisi gören çocukların annelerinin yanık sonrası uyguladıkları ilk yardım müdahalesi ve bilgisini belirlemek amacı ile tanımlayıcı olarak yapıldı.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışmaya bir devlet hastanesinin yanık ünitesinde tedavi gören 0-16 yaş arası 60 çocuk ve annesi alındı. Veriler yanık kliniğinde Tanıtıcı Bilgiler ve Yanıkta İlk Yardım Bilgisi Formu kullanılarak yüz yüze görüşme tekniği ile toplandı. Veriler yüzdelik dağılımlar, ortalama ve ki kare testi kullanılarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Annelerin %70'inin yanıkta ilkyardım konusunda bilgi almadığı ve bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı, yanıkta ilk yardım müdahalesi olarak yanık bölgesine su (%53,3), yoğurt, yanık merhemi (%6.7), buz (%5.5), zeytinyağı, diş macunu (%3.3) uyguladığı, %18.3'ünün hiçbir uygulama yapmadan hastaneye götürdüğü saptandı. Çocukların %41,7'sinde yanık yarası ile ilişkili problem geliştiği, en sık gelişen problemin geç iyileşme (%68) olduğu belirlendi. Yanık ile ilişkili problem gelişme oranı ilk yardım müdahalesi olarak yanık bölgesini akan suya tutan ve ilk yardım konusunda bilgisi olan annelerin çocuklarında istatistiksel açıdan önemli düzeyde daha düşüktü.

**SONUÇ:** Annelerin ilk yardım konusunda bilgi düzeyleri ve doğru ilkyardım müdahalesi uygulama oranlarının yetersiz, yanık yarasına ilk yardım müdahalesi olarak sadece su uygulanmasının yanık yarasının iyileşmesinde önemli etkiye sahip olduğu belirlendi. Çalışmadan elde edilen bu bulgulara göre, aile, okul, hastane ve topluma dayalı yanıkta doğru ve yanlış ilkyardım uygulamalarını içeren farkındalık programları geliştirilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anne, çocuk, yanık, ilk yardım, bilgi

## **SUMMARY**

*INTRODUCTION:* Most of burn cases treated at burn treatment centers each year are pediatric patients. However, studies show that children with burns are not treated with correct first aid intervention. The study was carried out as a descriptive study to determine the first aid intervention and knowledge of the mothers of the children who were treated with burns.

*MATERIAL and METHOD:* Sixty children between the ages of 0-16 who were treated at a state hospital's burn unit and their mothers were included to the study. The data were collected by face-to-face interview technique by using Introductory Information and First Aid Knowledge Form. Data were evaluated using percentage distributions, means and chi-square test.

*RESULTS:* It was found that 70% of mothers did not receive information about first aid in burns and that their knowledge levels were low, Overall, mothers treated burns with water (53.3%), yoghurt and burn ointment (6.7%) ice (5.5%), olive oil (3.3%) and toothpaste, 18.3% took children to hospital without any application. It was determined that the problem associated with the burn wound occurred in 41.7% of the children and the most common problem was delayed wound healing. The rates of problem development were statistically significantly lower in the children of mother who treated burns with running water and who have knowledge about first aid for burns.

*CONCLUSION:* It was determined that mothers' knowledge about first aid in burn and rate of correct and effective first aid intervention were low, only water application as a first aid intervention to the burn wound had a significant effect on the healing of the burn wound. According to these findings, it is recommended that awareness programmes that include right and wrong first aid applications in family, school, hospital and community settings should be developed for first aid interventions.

**Keywords:** Mother, child, burn, first aid, knowledge

## **Giriş**

Yanıklar ciddi fiziksel, fonksiyonel ve psikososyal sonuçları olan evrensel bir toplum sağlığı problemidir (1-5). Dünya Sağlık Örgütü 2016 raporuna göre çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere dünya genelinde her yıl 180.000 kişi yanık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (6). Ülkemizdeki yanık tedavi merkezlerinde her yıl tedavi edilen yanık vakalarının çoğunluğu çocuk hastalardır (7,8). Yanıklar 0-19 yaş çocuklarda da ciddi oranlarda ölümlerle sonuçlanan ve ölüm nedenleri arasında 13. sırada yer alan yaralanmalardır (5,9).

Yanık sonrası ilk saat “altın saat” olarak ifade edilmektedir (10). Bu sürede yapılan doğru ve etkin ilk yardım müdahalesi yanık alanında ağrıyı, doku hasarı boyutunu, hastanede kalış süresini ve ölüm oranlarını azaltmakla birlikte epitel hücrelerin hızla çoğalmasını sağlayarak yanık iyileşmesini de hızlandırmaktadır (3,10,11). Ancak yapılan çalışmalarda yanmış çocuklara hastane öncesi doğru ve yeterli ilk yardımda bulunulmadığı, yanık yarasında ağrıyı azaltmak ve iyileştirmek amacıyla su kullanımının yetersiz olduğu, motor yağı, salça, tereyağı, dilimlenmiş patates, diş macunu gibi geleneksel tedavi yöntemlerinin ise yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir (3,4,7,8,12-15). Literatürden elde edilen bu bulgular annelerin yanıkta ilkyardım bilgisinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Yanıkta yapılan doğru ve etkin ilk müdahale yanık şiddetinin ve greft ihtiyacının azaltılmasını sağlayarak yanık iyileşmesini hızlandırmaktadır (3,12,14). Bu nedenle evde ilk müdahaleyi yapan kişinin çoğunlukla anne olması nedeniyle annenin yanıkta doğru ilk yardım uygulaması yanık iyileşme sürecinde oldukça önemli etkiye sahiptir (13,16). Ülkemizde çocuklarda yanıkta ilk yardım uygulamalarını araştıran çeşitli çalışmalar vardır, (4,5,7,8,15), ancak annelerde yanıkta ilkyardım uygulamaları ile birlikte ilk yardım bilgisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda bu çalışma yanık tedavisi gören çocukların annelerinin yanıkta uyguladıkları ilk yardım müdahalesi ve ilkyardım bilgisini belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı.

## **Gereç ve Yöntem**

Çalışma bir devlet hastanesinin Yanık Ünitesinde tanımlayıcı olarak gerçekleştirildi. Çalışmanın evrenini 01 Şubat 2018-31 Aralık 2018 tarihleri arasında yanık nedeniyle tedavi gören 65 çocuk ve annesi oluşturdu. Çalışmanın örneklemini ise Türkçe konuşabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 60 çocuk annesi oluşturdu. 5 çocuk annesi yabancı uyruklu olması nedeniyle iletişim kurulamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Veriler hastane odasında yüz yüze görüşme tekniği ile toplandı. Anneler yanıkta ilk yardım konusundaki bilgi düzeyleri değerlendirildikten sonra, yanıkta ilk yardım konusunda bilgilendirildi.

Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından literatüre dayalı olarak geliştirilen Tanıtıcı Bilgiler Formu ve Yanıkta İlk Yardım Bilgisi Formu kullanıldı (3,7,14). Tanıtıcı Bilgiler Formu çocuğun yaşı; annenin eğitim durumu, yaşı ve mesleği; babanın eğitim durumu, yaşı ve mesleği; sürekli yaşanan yer, kalınan evin ısınma durumu, çocuğun daha önce yanma durumu, yanık derecesi, hastanede kalış süresi, iyileşme

sürecinde yanık yarısında herhangi bir problem gelişme durumu, geliştiği ise gelişen problem; yanmanın gerçekleştiği yer, yanma nedeni; yanığa yapılan ilk yardım müdahalesi; daha önce yanıkta ilkyardım konusunda herhangi bir bilgi alma durumu, ilk yardım bilgisini aldığı kişi olmak üzere toplam 19 sorudan oluşmaktadır. Yanıkta İlk Yardım Bilgi Formu doğru yanlış bilmiyorum şeklinde ifade edilen yanıkta uygulanan ilkyardım bilgi ifadelerini içeren 15 maddeden oluşmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.00 programında değerlendirildi ve verilerin değerlendirilmesinde yüzdeler dağılımlar, ortalama ve ki kare testi kullanıldı. Araştırmaya başlamadan önce çalışmanın yürütüldüğü ilin Klinik Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (Etik onay no: 2017-10/17). Çalışmanın yürütüleceği kurumdan izin alındıktan sonra araştırmaya katılan bireylerden yazılı ve sözel izin alındı. Anneler araştırma hakkında detaylı olarak bilgilendirildi. Anketler annelere çocukların tedavi ve beslenme saatleri dışındaki saatlerde uygulandı. Anket formunun doldurulması ve form doldurulduktan sonra yanıkta ilk yardım konusunda bilgilendirme yaklaşık 25 dakika sürdü.

## Bulgular

Yanık tedavisi gören çocukların %75'i 0-3 yaş arasındadır. Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalaması  $29.55 \pm 6.06$ , %70'i ilköğretim mezunu ve %48'i ev hanımıdır. Ailelerin %50'si il merkezinde, %45'i sobalı bir evde yaşamaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmaya Katılan Çocuk ve Annelerin Sosyodemografik Özellikleri

Tanıtcı Özellikler	N (n=60)	%
<b>Çocuğun yaş grubu</b>		
0-3 yaş	45	75.0
3-6 yaş	8	13.3
6-12 yaş	6	10.0
12-18 yaş	1	1.7
<b>Anne eğitim düzeyi</b>		
İlköğretim	42	70.0
Lise	8	13.3
Üniversite	10	16.7
<b>Anne Yaşı: <math>X \pm SD = 29.55 \pm 6.06</math></b>		
<b>Anne çalışma durumu</b>		
Çalışıyor	12	20.0
Çalışmıyor	48	80.0
<b>Yaşanılan yer</b>		
İl	30	50.0
İlçe	9	15.0
Köy	21	35.0
<b>Yaşanılan evin ısınma durumu</b>		
Soba	27	45.0
Kalorifer	33	55.0

Yanık ve ilk yardım müdahalesine ilişkin özellikler Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Çocukların Yanık Özellikleri ve Annelerin Uyguladıkları İlk Yardım Müdahaleleri

Yanık Özellikleri	N (n=60)	%
<b>Çocuğun daha önce yanma durumu</b>		
Evet	6	10.0
Hayır	54	90.0
<b>Hastanede kalış süresi: <math>X \pm SD = 6.00 \pm 4.18</math> gün</b>		
<b>İyileşme sürecinde yanık bölgesinde problem gelişme durumu</b>		
Evet	25	41.7
Hayır	35	58.3
<b>Gelişen problem (n=25)</b>		
Geç iyileşme	17	68.0
Kanama	4	16.0
Enfeksiyon	2	8.0
Ödem	2	8.0
<b>Yanmanın gerçekleştiği yer</b>		
Ev içi	53	88.3
Ev dışı	7	11.7
<b>Yanığa yapılan ilk yardım müdahalesi*</b>		
Su uygulama	32	53.3
Su uygulaması ve diğer yöntemler	9	15.0
Diğer yöntemler	19	31.7
Hiçbir uygulama yapmadan hastaneye götürme	14	23.3
Yoğurt	4	6.7
Yanık merhemi	4	6.7
Buz uygulama	3	5.0
Zeytinyağı	2	3.3
Diş macunu	2	3.3
Salça	1	1.7
Elma kabuğu	1	1.7
Çiğ yumurta akı	1	1.7
Soğan	1	1.7



**Tablo 2.** Çocukların Yanık Özellikleri ve Annelerin Uyguladıkları İlk Yardım Müdahaleleri (Devamı)

Yanma nedeni		
Sıcak su dökülmesi	51	85.0
Sıcak objeye dokunma	7	11.7
Alev yanığı	2	3.3
<b>İlk yardım konusunda bilgi alma durumu</b>		
Evet	18	30.0
Hayır	42	70.0
<b>İlk yardım bilgisi alınan yer (n=18)</b>		
TV	2	11.1
Örgün eğitim	9	50.0
Sağlık personeli	4	22.2
Akraba	2	11.1
İnternet	1	5.6

\* Birden fazla cevap verilmiştir.

Çocukların %10'unun daha önce de yanık tedavisi gördüğü, tümünün 2. derece yanık ile ortalama 6.00±4.18 gün hastanede yattığı, yanıkların %88.3'ünün ev ortamında sıcak su dökülmesi (%85) nedeni ile gerçekleştiği saptandı. İyileşme sürecinde çocukların %41.7'sinde yanık yarası ile ilişkili problem geliştiği ve gelişen problemin %68 oranında geç iyileşme olduğu belirlendi. Annelerin yanığa yaptıkları ilk yardım müdahalesi değerlendirildiğinde %53.3'ünün çocuğun yanan bölgesini akan suya tuttuğu, %23.3'ünün hiçbir uygulama yapmadan hastaneye götürdüğü, %6.7'sinin yanık bölgesine yoğurt ve yanık merhemi, %5.5'inin buz, %3.3'ünün zeytinyağı ve diş macunu, %1.7'sinin salça, elma kabuğu, çiğ yumurta akı ve soğan uyguladığı belirlendi. Annelerin %70'inin yanıkta ilkyardım konusunda bilgi almadığı, bilgi alanlarda temel bilgi kaynağının %50 oranı ile örgün eğitim olduğu belirlendi.

Çalışmaya katılan annelerin %83'ünün yanma sırasında çocuğun derisine yapışmış giysilerin çıkarılmamasını, %75'inin yanık yarasına salça, %56.7'sinin yoğurt sürmenin, %43.3'ünün direkt buz uygulamanın ağrıyı azaltmadığını ifade ettiği bulundu. Annelerin %63,3'ü yanan yere yumurta, salça, diş macunu gibi şeyler sürmenin yaranın mikrop kapma olasılığını %58,3'ünün alerji riskini artırdığını bildiği belirlendi. %66.7'si yanıkta yapılması gereken en doğru müdahalenin 20-30 dakika akan suya tutmak olduğunu belirtmiştir. Annelerin %55'i yanık alanına nemli örtü örtülmesinin, %50'si bandaj uygulanarak hava ile temasının önlenmesinin, %60'ı yanık bölgesini kalp hizasına yükseltilmesinin ve %55'i yanık alanında oluşan içi su dolu kabarcıkların patlatılmamasının doğru olduğunu ifade etmiştir. Alev kaynaklı yanıklarda alevin sönmesi için %51.7'si bireyin koşmaması, %60'ı üzerinin bir kumaşla örtülerek hafifçe çevrilmesi gerektiğini belirtmiştir (tablo 3).

**Tablo 3.** Annelerin Yanıkta İlk Yardım Bilgi Düzeyleri

Yanıkta ilk yardım bilgi ifadeleri	Doğru		Yanlış		Bilmiyorum	
	N	%	N	%	N	%
1. Yanma sırasında çocuğun derisine yapışmış giysiler çıkarmak için zorlanmamalı ve çekilmemelidir.	50	<b>83.3</b>	4	6.7	6	10.0
2.Yanık yarasına diş macunu sürmek iyileşmeyi hızlandırır	3	5.0	42	<b>70.0</b>	15	25.0
3. Yanık yarasına salça sürmek ağrıyı azaltır	1	1.7	45	<b>75.0</b>	14	23.3
4.Yanık yarasına yoğurt sürmek ağrıyı azaltır	10	16.7	34	<b>56.7</b>	16	26.7
5.Yanıkta yapılması gereken en doğru ilk yardım uygulaması yanan yerin 20-30 dakika akan suya tutulmasıdır.	40	<b>66.7</b>	7	11.7	13	21.7
6. Yanan yere direkt buz konularak ağrı azaltılır	12	20.0	26	<b>43.3</b>	22	36.7
7.Yanan yere yumurta sürmek yanık izini azaltır	7	11.7	26	<b>43.3</b>	27	45.0
8. Yanan yere yumurta, salça, diş macunu gibi şeyler sürmek yaranın mikrop kapma olasılığını artırır.	38	<b>63.3</b>	4	6.7	18	30.0
9. Yanan yere yumurta, yoğurt gibi şeyler sürmek alerji olasılığını artırır.	35	<b>58.3</b>	6	10.0	19	31.7
10. Yanık alanı temiz yapışkan olmayan nemli bir örtü ile örtülmelidir	33	<b>55.0</b>	6	10.0	21	35.0
11.Yanık alanına bandaj uygulanarak hava ile teması önlenmelidir.	30	<b>50.0</b>	15	25.0	15	25.0
12. Yanık alanında oluşan içi su dolu kabarcıklar delinmemeli/patlatılmamalıdır.	33	<b>55.0</b>	16	26.7	11	18.3
13. Yanık el, kol, ayak veya bacaklarda ise bu kısımlar alta destek konularak kalp hizasına yükseltilmelidir.	36	<b>60.0</b>	7	11.7	17	28.3
14. Alev kaynaklı yanıklarda bireye koşması söylenerek alevin sönməsi sağlanır.	18	30.0	31	<b>51.7</b>	11	18.3
15. Alev kaynaklı yanıklarda bireyin üzeri battaniye veya kalın bir kumaşla örtülerek hafifçe çevrilmelidir.	36	<b>60.0</b>	8	13.3	16	26.7

Annelerin yanıkta ilk yardım müdahalesi ve bilgisine göre yanıkla ilişkili problem gelişme durumu değerlendirildiğinde (Tablo 4), problem gelişme oranlarının yanık durumunda ilk yardım müdahalesi olarak hiçbir şey yapılmadan hastaneye götürülen ya da zararlı yöntemlerin uygulandığı (%77.8) ( $X^2=14.588$ ,  $p<0.001$ ) ve annesi yanıkta ilk yardım konusunda bilgi sahibi olmayan çocuklarda (%50) istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek ( $X^2=4.00$ ,  $p<0.05$ ) olduğu saptandı.

**Tablo 4.** Annelerin Yanıkta Uyguladığı İlk Yardım Müdahalesi ve Bilgisine Göre Yanıkla İlişkili Problem Gelişme Durumu

	Problem gelişme durumu				İstatistiksel analiz
	Evet		Hayır		
Yanıkta ilk yardım müdahalesi	N	%	N	%	
Yalnızca su uygulama	7	22.6	24	77.4	$X^2=14.588$ $p<0.001$
Su ve diğer yöntemler	3	33.3	6	66.7	
Diğer yöntemler*	14	77.8	4	22.2	
Yanıkta ilk yardım konusunda bilgi sahibi olma durumu					
Evet	4	22.2	14	77.8	$X^2=4.00$ $p<0.05$
Hayır	21	50.0	21	50.0	

\*Hiçbir uygulama yapmama, buz uygulama, yoğurt, diş macunu, salça, elma kabuğu, çiğ yumurta akı

## Tartışma

Yanıkta doğru ve hemen yapılan ilkyardım müdahalesi ağrıyı ve doku hasarı boyutunu önemli ölçüde azaltarak yanık iyileşmesini hızlandırmakta ve hayatta kalma oranını artırmaktadır (3,12,14). Yanıkta ilk yardım uygulamalarını araştıran güncel kanıtlar yanık yarasına su dışında hiçbir şeyin uygulanmaması gerektiğini, yanık bölgesinin yaralanmadan sonraki ilk 3 saat içinde 20 dakika 2-15 °C akan suda tutulmasının yanıkta en uygun ilkyardım müdahalesi olduğunu bildirmektedir (5,6,12,14,16,17). Bu tedavi mast hücreleri ve histamin salınımını stabilize ederek yanık alanında ödem ve ağrıyı azaltmakla birlikte (4), epitel hücrelerinin hızlı çoğalmasını sağlayarak yara iyileşmesini de hızlandırmakta ve skar doku oluşumunu azaltmaktadır (16-18). Ancak dünya genelinde çocuk ve yetişkinlerle yapılan çalışmalarda yanıkta ilkyardım müdahalesi olarak su kullanımının istendik düzeyde olmadığı (2-4,7,11,12,15,19), su uygulamasının ne kadar süre yapılacağı konusunda bilgilerinin olmadığı (14,20) ve suyun zarar verebileceği inancına sahip oldukları (3,10) bildirilmektedir. Outwater ve ark.nın (2018) Tanzanya’da yanık durumunda hastane öncesi uygulanan tedavi yöntemlerini araştırdıkları bir metanaliz çalışmasında ilk yardım müdahalesi olarak su kullanım oranının %14.3 (21); Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada %54.6 (12), Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise %20.3 olduğu belirlenmiştir (2). Çalışmamızda da yanık yarasına su uygulayan anne oranı %53.3 olarak belirlenmiş olup bu oranın yeterli olmadığı görülmektedir. Çalışmada ayrıca yalnızca su uygulanan çocuklarda yanık ile ilişkili problem gelişme oranının diğer yöntemlerin uygulandığı çocuklardan önemli ölçüde daha düşük olduğu saptandı. Fadeyibi ve ark. (2015)’nin

çocuk ve yetişkinlerde yanıkta ilk yardım uygulamalarını değerlendirdiği bir çalışmada da yanığa su uygulaması yapan bireylerde üçüncü derece yanık, yanıkla ilişkili komplikasyon oranı ve greft gereksiniminin su uygulamayanlardan daha düşük olduğu belirlenmiştir (19). Harish ve ark. nın (2019) yanık deneyimi olan 4918 bireyle (22) ve Wood ve ark. nın (2016) 2320 bireyle yaptığı kohort çalışmalarında da (18) ilk yardım müdahalesi olarak 20 dakikalık su uygulamasının greft ve yoğun bakım gereksinimi, yanık derinliği, reepitalizasyon zamanı ve ölüm oranını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Çalışmamız ve diğer çalışmadan elde edilen bu bulgular literatürü destekler nitelikte akan su uygulamasının yanık yarasının iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir.

Yanıkta ilk yardım konusunda ebeveynlerin bilgisi yanık sonuçlarını önemli ölçüde etkilemesi ve ağrıyı azaltması açısından oldukça önemlidir (14). Ancak yanıkta ilk yardım konusunda annelerin uygulamalarını değerlendiren çalışmalarda annelerin %57-85'inin (7,12,14) yanıkta ilk yardım konusunda bilgi almadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda literatüre paralel şekilde annelerin %70'inin yanıkta ilkyardım konusunda bilgi almadığı, %34'ünün yanan bölgeyi akan suda tutmanın yanıkta en uygun ilkyardım müdahalesi olduğunu, %30'unun diş macunu, %25'inin salça, %56.7'sinin buz uygulamasının yanıkta ağrıyı azaltmak amacı ile ilk yardım uygulaması olarak kullanılmaması gerektiğini, %36.7'sinin uygulanan bu yöntemlerin enfeksiyon riskini, %37.7'sinin ise alerji riskini artırdığını bilmediği saptandı. Annelerin yanıkta ilkyardım konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması zararlı olabilecek uygulamaların yapılması ile sonuçlanmaktadır (13,22). Çalışmamızda da bu bilgiyi destekler nitelikte annelerin %31.7'sinin yanıkta ilk yardım müdahalesi olarak çocuklarına ya hiç bir şey uygulama yapmadan hastaneye götürdüğü ya da yanık yarası için zararlı olabilecek yoğurt, buz, zeytinyağı, diş macunu, salça, elma kabuğu, çiğ yumurta akı, soğan ve yanık merhemi kullandıkları belirlendi. Çalışmamızdan elde edilen bu bulgular annelerin yanıkta ilkyardım uygulamaları konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıklarını ve bu konuda bilgilendirilme gereksinimlerinin olduğunu göstermektedir. Yanıkta bakım vericiler ve toplumun ilk yardım uygulamalarını değerlendiren benzer çalışmalarda da bireylerin %17.5-46'sının yanık sonrası ilk yardım müdahalesi olarak hiçbir şey yapmadıkları (8,11,19,21), ağrıyı azaltmak ve iyileştirmek amacıyla etkin olmayan geleneksel tedavi yöntemlerinden çiğ yumurta (4,11,12,14,19), buz (4,7,14), yoğurt (4,7,15), salça (4,14), bal (2,8,14,21), tereyağı/margarin/zeytinyağı (8,11,15); dilimlenmiş patates (3,14,15), diş macunu (2-4,8,14,15), idrar ve ezilmiş hamam böceği (17) kullandıkları bildirilmektedir. Yanık yarasına uygulanan bu tür yöntemlerin yanık alanında hava ile teması engelleyerek ağrıyı azaltıcı etkisi vardır, ancak bu yöntemler yanık alanında bakteri proliferasyonunu artırarak enfeksiyona ve alerjik reaksiyonlara yol açabilir (2,3,13,17). Ayrıca yanık yarasına direkt buz uygulaması da yanık bölgesinde vazokonstrüksiyona yol açarak yanık şiddetini artırır, hipotermi ve şoka neden olur (5,12,16). Chirongoma ve ark. nın (2017) ebeveynlerde yanıkta ilk yardım uygulama ve inançlarını değerlendirdiği bir çalışmada da yanık yarasına ilk yardım müdahalesi olarak yumurta ve margarin gibi zararlı maddelerin kullanıldığı çocuklarda yanık alanında enfeksiyon görülme oranının daha

yüksek olduğu belirlenmiştir (17). Çalışmamızda da yanıkta ilk yardım müdahalesi olarak yoğurt, buz, zeytinyağı, diş macunu, salça, elma kabuğu, çiğ yumurta akı, soğan ve yanık merhemi uygulanan çocuklarda yanık yarası ile ilişkili problem gelişme oranı %77.8 olarak belirlenmiş olup, bu bulgu zararlı maddelerin yanık için olumsuz etkilere sahip olduğu kanıtını desteklemektedir. Bu nedenle ilk yardım uygulamalarında ne yapılması gerektiğinin bilinmesi kadar nelerin yapılmaması gerektiğinin de bilinmesi yaşamsal önem taşımaktadır (3,8). Yanık yarasına uygulanan ilk yardım müdahalesi doğru ve etkin olduğunda morbidite ve mortaliteyi azaltma etkisi dikkate alındığında, annelerin yanıkta ilkyardım konusunda uygulanması ve uygulanmaması gereken yöntemler konusunda bilgilerinin artırılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

*Sınırlılıklar:* Çalışmamızda örneklem sayısının az olması ve annelerin su uygulamasını ne kadar süre yaptığının değerlendirilmemesi çalışmanın sınırlılıklarıdır. Bu nedenle daha fazla sayıda örneklem grubunun dahil edildiği ve uygulanan ilk yardım yöntemleri ve uygulama sürelerini değerlendiren başka çalışmaların planlanması önerilmektedir.

*Sonuç:* Çalışmamızda annelerin yanıkta ilk yardım konusunda bilgi ve uygulamalarının istendik düzeyde olmadığı, yanıkta ilk yardım müdahalesi olarak su kullanımının yanık yarasında problem gelişme oranını azalttığı, zararlı uygulamaların ise artırdığı belirlendi. Çalışmamızdan elde edilen bu bulgular doğrultusunda pediatri ve yanık hemşirelerinin, yanıkta kullanılabilecek güncel, doğru ve etkin ilk yardım yöntemleri ve yapılma süreleri, toplumda sık uygulanan diş macunu, salça, yağ gibi geleneksel yöntemlerin zararları konusunda eğitsel programlar geliştirerek bireylerin farkındalığını artırmaları önerilmektedir.

## ***Kaynaklar***

1. Wang T, Nie C, Zhang H, Zeng X, Yu H, Wei Z, et al. Epidemiological characteristics and factors affecting length of hospital stay for children and adults with burns in Zunyi, China: A retrospective study. Peer J 2018;3(6):1-13.
2. Mishra SK, Mahmood S, Baig MA. Burn first aid knowledge and its determinants among general population of Rawalpindi. Eur J Trauma Emerg Surg 2018;22:1-8.
3. Bazargani HS, Fouladi N, Alimohammadi H, Sadeghieh A, Agamohammadi M, Mohamadi R. Prehospital treatment of burns: A qualitative study of experiences, perceptions and reactions of victims. Burns 2013;39(5):860-5.
4. Karaöz B. First-aid home treatment of burns among children and some implications at Milas, Turkey. J Emergency Nurs 2010;36(2):111-4.
5. Kılıç M, Polat S, Çimen S. Çocuklarda Sıvı Elektrolit Dengesi ve Bozuklukları, 2013. Conk Z, Başbakkal Z, Balyılmaz H, Boluşık B (Ed), Pediatri Hemşireliği. 1. Baskı, Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2013: 208-14.
6. World Health Organization, Media centre, fact sheet, burns, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>, Erişim tarihi 27.05.2019

7. Battaloğlu İnanç B, Say Şahin D, Demir C. Mardin il merkezinde 1-6 yaş grubu çocuğu olan annelerin yanıklarda ilk uygulamalarının incelenmesi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2013;4(3):175-8.
8. Çarman KB, Palancı Y, Kılıç K. Anneler yanan çocuklarını tedavi etmek için neler yapıyorlar?. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17:169-74.
9. Santomé LM, Leal SMC, Mancía JR, Gomes AMF. Children hospitalized due to maltreatment in the ICU of a Public Health Service. *Rev Bras Enferm* 2018;71(3):1420-7.
10. Biswas A, Abdullah ASM, Dalal K, Deave T, Rahman F, Mashreky SR. Exploring perceptions of common practices immediately following burn injuries in rural communities of Bangladesh. *BMC Health Serv Res* 2018;18(1):467.
11. Chirongoma F, Chengetanai S, Tadyanemhandu C. First aid practices, beliefs, and sources of information among caregivers regarding paediatric burn injuries in Harare, Zimbabwe: A cross-sectional study. *Malawi Med J* 2017;29(2):151-4.
12. AlQahtani FA, Alanazi MA, Alanazi MK, Alshalhoub KS, Alfarhood AA, Ahmed SM. Knowledge and practices related to burn first aid among Majmaah community, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care* 2019;8(2):594-8.
13. Bennett CV, Maguire S, Nuttall D, Lindberg DM, Moulton S, Bajaj L, et al. First aid for children's burns in the US and UK: An urgent call to establish and promote international standards. *Burns* 2019;45(2):440-9.
14. Alomar M, Rouqi FA, Eldali A, Konowledge, attitude and belief regarding burn first aid among caregivers attending pediatric emergency medicine departments, *Burns* 2016;42:938-43.
15. Kavurmacı M, Küçüköğlü S. Determination of the pre-hospital practices performed for children with burn injuries, *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2015; 6:806-10.
16. Davies M, Maguire S, Okolie W, Watkins W, Kemp AM. How much do parents know about first aid for burns?, *Burns* 2013;39:1083-90.
17. Varley A, Sarginson J, Young A. Evidence-based first aid advice for paediatric burns in the United Kingdom. *Burns* 2016;42(3):571-7.
18. Wood FM, Phillips M, Jovic T, Cassidy JT, Cameron P, Edgar DW. Steering water first aid Is beneficial in humans post-burn: Evidence from a bi-national cohort study. Committee of the Burn Registry of Australia and New Zealand (BRANZ). *PLoS One* 2016;25(11):1-13.
19. Fadeyibi IO, Ibrahim NA, Mustafa IA, Ugburo AO, Adejumo AO, Buari A. Practice of first aid in burn related injuries in a developing country. *Burns* 2015;41(6):1322-32.
20. Burgess JD, Watt KA, Kimble RM, Cameron CM. Knowledge of childhood burn risks and burn first aid: Cool Runnings. *Inj Prev* 2018;1-6.
21. Outwater AH, Thobias A, Shirima PM, Nyamle N, Mtavangu G, Ismail M, et al. Prehospital treatment of burns in Tanzania: a mini-meta-analysis. *Int J Burns Trauma* 2018; 20;8(3):68-76.
22. Harish V, Tiwari N, Fisher OM, Li Z, Maitz PKM. First aid improves clinical outcomes in burn injuries: Evidence from a cohort study of 4918 patients. *Burns* 2019;45(2):433-9.

**Dirençli Epilepsili Çocuklarda İlaç Dışı Tedavinin Etkinliği***The Efficacy of Nonpharmacologic Treatment in Children with Pharmacoresistant Epilepsy*

Özge Vural<sup>1</sup>, Ayşe Serdaroglu<sup>1</sup>, Aysegül Nese Cıtağ Kurt<sup>1</sup>, Tuğba Hirfanoglu<sup>1</sup>, Gökhan Kurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara

**ÖZ**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Epilepsi en yaygın kronik, nörolojik bozukluklardan biridir. Halen epilepsi tedavisinde eski ve yeni çok çeşitli antiepileptik ilaç kullanılmaktadır. Bu antiepileptik ilaçların kullanımına rağmen hastaların yaklaşık %20-30'u başarılı bir şekilde tedavi edilemez. Bu hasta grubuna ilaca dirençli epilepsi hastaları denir. Dirençli epilepsi hastalarında nöbetlerin sıklığı hastanın yaşam kalitesini ve bilişsel fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Günümüzde epilepsi cerrahisi uygulamaları ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmanın amacı; dirençli epilepsili çocuklarda epilepsi cerrahisinin (rezektif/vagal sinir stimülasyonu) etkinliğini değerlendirmektir.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Uzun Süreli Video EEG Monitorizasyon Ünitesinde epilepsi tanısı ile izlenen ve epilepsi cerrahi konseyi kararına göre epilepsi cerrahisi uygulanan 62 çocuk hastanın özellikleri incelendi.

**BULGULAR:** Hastalardan 48'ine vagal sinir stimülasyonu (VSS), 14'üne rezektif cerrahi uygulandı, 31'i kız, 31'i erkek ve nöbet başlangıç yaşı  $35,2 \pm 37,0$  ay, cerrahi uygulanma yaşı  $11,9 \pm 3,8$  yaş, cerrahi öncesi izlem süresi  $8,7 \pm 4,1$  yıl idi. Rezektif cerrahi uygulanan hastalardan 12'si halen nöbetsiz iken, vagal sinir stimülasyonu yapılan hastalardan 3'ü nöbetsiz, 1 hastada %90'dan fazla, 7 hastada %75'den fazla, 19 hastada %50'den fazla nöbet kontrolü sağlanmıştır.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Sonuç olarak; gerek rezektif cerrahi gerekse VSS ilaca dirençli epilepsisi olan çocuk hastalarda uygulanan etkili tedavi yöntemleridir. VSS görece güvenli ve hafif yan etkileri olan bir yöntemdir. Erken dönemde, uygun hastalara uygulanan rezektif epilepsi cerrahisinin mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Epilepsi hastalarında uygun cerrahi yöntem ve uygun hasta seçimi ile nöbet kontrolü büyük ölçüde sağlanabilmektedir. Uzun dönem izlenen seriler bize bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve avantajlarını daha iyi gösterecektir. Daha etkili yöntemler bulunana kadar VSS ve rezektif cerrahi, ilaca dirençli epilepsi hastalarında cazip tedavi yöntemleri olmaya devam edecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Özge VURAL. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji B.D, Ankara, Türkiye*

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders. Currently, a variety of older and newer AEDs are used in the treatment of epilepsy. Despite the use of these AEDs, about 20-30% of patients are not successfully treated. This group of patients is called pharmacoresistant epilepsy patients. The frequency of seizures in patients with refractory epilepsy, adversely affects the quality of life and cognitive functions. Today, successful results are obtained from the epilepsy surgery. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of epilepsy surgery (resective/VNS) in children with pharmacoresistant epilepsy.

**METHODS:** This study was conducted among 62 children that were followed in Gazi University department of neurology long-term video EEG monitorization unit, with the diagnosis of epilepsy. They underwent the epilepsy surgery with the decision of the epilepsy surgery council.

**RESULTS:** The study included 48 patients that underwent VNS treatment and 14 patients that underwent resective surgery. 31 patient were girls, 31 patients were boys, age at onset of seizures (range) was  $35,2 \pm 37,0$  months, age at epilepsy surgery was  $11,9 \pm 3,8$  years, time before epilepsy surgery was  $8,7 \pm 4,1$  years. 12 patients that underwent resective surgery were seizure free, 3 patients with VNS implantation were seizure free after surgery. Seizure reduction  $> \%90$  was achieved in 1 patient,  $> \% 75$  in 7 patients and  $> \% 50$  in 19 patients.

**DISCUSSION and CONCLUSION:** In conclusion resective surgery and VNS are effective treatment methods in children with pharmacoresistant epilepsy. VNS is relatively safe. In early period, resective epilepsy surgery for appropriate patients reduces the mortality. With appropriate patient and appropriate surgical method selection in patients with epilepsy, seizure control can be achieved largely. Until more effective therapies are developed, VNS and resective surgery will remain attractive alternatives for pharmacoresistant epilepsy.

**Keywords:** Epilepsy, epilepsy surgery, vagal nerve stimulation



## Giriş

Epilepsi, çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisi olup beyinde değişik nedenlerle ortaya çıkan anormal elektriksel deşarjlar sonucu oluşan geçici serebral fonksiyon bozukluğudur (1). İki veya daha fazla ateş veya kafa travması gibi uyarıcı bir neden olmaksızın nöbet görülmesi durumunda epilepsi tanısından söz edilir (2). Epilepsi çocukluk döneminin nörolojik hastalıkları içinde en sık görülenlerinden biridir.

Epilepsi tedavisinde ilk seçenek antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımınıdır. Yaşa, nöbet tipine ve EEG bulgularına göre farklı seçeneklerin olduğu birçok AEİ tek başlarına veya birkaç ilaçtan oluşan kombinasyonlar halinde, genellikle en az iki yıl süreyle olmak üzere bazen daha uzun süreleri kapsayan dönemde, bazense ömür boyu kullanılmaktadırlar. Ancak bu tedavilere rağmen nöbetleri devam eden hastalara dirençli epilepsili hastalar denir. Tüm epilepsi hastalarının %20-25'ini oluşturur (3). Bu hastalarda birden çok ilaçla bile nöbet kontrolü sağlanamaz ve kötü prognoz söz konusudur (6). Bu hastalara epilepsi cerrahisi uygulanır. Epilepsi cerrahisi ile amaç; nöbet kontrolünde iyileşme sağlanması, yan etkileri en alt seviyeye indirmek, yaşam kalitesini daha iyi hale getirmektir (4).

Epilepsi cerrahisinin hedefi epileptojen dokunun uzaklaştırılması ile nöbet nedeninin ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bunu yaparken nöropsikolojik defisite neden olmamak gerekir. Bundan dolayı ameliyat öncesi dönemde invaziv ve invaziv olmayan detaylı incelemeler yapılır (5). Hasta bu incelemeler sonrası uygun cerrahi yöntem seçilerek opere edilir (7).

Postoperatif dönemde nöbet kontrolünün değerlendirilmesi yapılır. Bunun için çeşitli sınıflama sistemleri kullanılır. En çok kullanılanı Engel sınıflamasıdır (8). Postoperatif nöbet kontrolü hastaya psikososyal açıdan olumlu etkide bulunur (9).

Rezektif cerrahi için uygun olmayan dirençli epilepsili hastalara fonksiyonel cerrahi uygulanır. Bu amaçla vagus sinir stimülasyonu (VSS) yapılmaktadır. Semptomatik jeneralize epilepsilerde, refrakter idiyopatik jeneralize epilepside, Lennox Gastaut epilepsisinde VSS'nin efektif olduğuna dair kanıtlar vardır (10). Hastanın son iki yıl içerisinde status epileptikus geçirmemiş olması tedaviden optimal yararlanmayı sağlamaktadır. VSS ile çeşitli yan etkiler görülebilir. Yan etkiler stimülasyon akım şiddeti ile orantılıdır. Yüksek akım şiddetlerinde daha fazla yan etki görülmektedir.

Bu çalışmada, tüm epilepsi hastalarının yaklaşık %20'lik kısmını oluşturan dirençli epilepsisi olan çocuk hastalarda rezektif ve fonksiyonel cerrahinin postoperatif dönemde nöbet kontrolüne etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## ***Gereç ve Yöntem***

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Uzun Süreli Video EEG Monitorizasyon Ünitesinde Nisan 2002-Eylül 2010 yılları arasında dirençli epilepsi tanısı ile izlenen ve cerrahi konseyinde cerrahi kararı alınan 18 yaşın altında 62 hasta çalışmaya alınmıştır.

Her hastanın cerrahiden 4-8 hafta öncesinde bazal değerlendirilmesi yapıldı ve cerrahi sonrası takip edildi. Epilepsi başlama yaşı, cerrahi uygulanma zamanı, epilepsinin süresi, nöbet tipi (jeneralize, parsiyel, miks), tahmini neden(ler), eşlik eden gelişimsel bozukluk ya da bağlantılı durum, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anormallik, kapsamlı epilepsi değerlendirilme bilgileri hasta dosyalarından elde edildi.

Aylık nöbet sıklığı verileri, takip kontrollerinde (cerrahi uygulandıktan sonraki 2, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 veya daha sonraki aylarda) ailelerden veya bakıcılardan elde edildi. Kullanımı, etkinliği ve yan etkileri standardize edilmiş, cerrahi ile ilgili izlem, kontrollerinde doldurulan nöbet sıklık formlarına kaydedildi. Cerrahi öncesi ve sonrası nöbet sıklığı özel nöbet tipine göre (atonik, kompleks parsiyel, jeneralize tonik-klonik ve miyoklonik) not edildi. Aile onayı alındıktan sonra VSS uygulanacak hastalara VSS terapi sistemi; her hastaya, aynı beyin cerrahisi ekibi tarafından sol klavikulanın alt kısmındaki subkutan cebe implante edildi. Uyarı parametreleri VSS implante edilen hastalar için standart medikal yaklaşıma göre ayarlandı. Antiepileptik ilaç tedavisi VSS terapisinin ilk iki senesi sabit tutuldu. Daha sonra ilaç ayarlamasına izin verildi. İlaç ayarlaması döneminde sadece ilaç değişikliklerini değerlendirebilmek için VSS parametrelerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Rezektif cerrahi planlanan hastalara aynı beyin cerrahisi ekibi tarafından uygun cerrahi yapıldı.

Retrospektif olarak nöbetlerde azalmanın; nöbetin başlangıç yaşı, cerrahi uygulanma zamanı ve süresi ile ilişkisi değerlendirildi. Bütün bu faktörler tedavi süresince nöbet sıklığının tedavi öncesindeki nöbet sıklığıyla karşılaştırılmasına göre değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 17.0 programı (Statistical Package for Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluk testi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler için non parametrik testler kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Chi square testi, sayısal verilerin değerlendirmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. P <0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışmada 18 yaşından önce rezektif cerrahi ve VSS tedavisi görmüş 62 hasta yer aldı. Hastaların 48'ine VSS, 14'üne rezektif cerrahi uygulandı. Bütün hastaların nöbetleri antiepileptik ilaç tedavisine dirençliydi.

Tüm hastaların 31'i kız 31'i erkekti. VSS uygulanan hastaların 23'ü kız, 25'i erkek; rezektif cerrahi uygulanan hastaların ise 8'i kız, 6'sı erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri

Özellik	Genel	Rezektif Cerrahi	VSS
Nöbet başlangıç yaşı(ay)	35.2±37.0	48.2 ± 40.8*	31.5±35.4*
VSS/Rezektif cerrahi uygulama yaşı(yıl)	11.9±3.8	14.3±3.9*	11.2±3.5*
Cins(K/E)	31/31	8/6	23/25
Nöbet sıklığı ( nöbet/ay)	139.3±145.2	100.6±126.4	150.6±149.6

\* $p<0.05$

Hastaların yaş ortalaması  $35,2 \pm 37,0$  ay idi. Cerrahi uygulama yaşı  $11,9 \pm 3,8$  yıl. Cerrahi öncesi geçen süre  $8,7 \pm 4,1$  yıldır. Hastaların nöbet sıklığı ayda  $139,3 \pm 145,2$  idi.

VSS uygulanan hastaların nöbet başlangıç yaşı  $31,5 \pm 35,4$  ay, rezektif cerrahi uygulanan hastaların nöbet başlangıç yaşı  $48,2 \pm 40,8$  ay idi. VSS uygulanma yaşı  $11,2 \pm 3,5$  yıl, rezektif cerrahi uygulama yaşı  $14,3 \pm 3,9$  yıl idi. İki hasta grubu arasında nöbet başlangıç yaşı ve VSS/rezektif cerrahi uygulanma yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

Etiyolojide 4 hastada febril konvülsiyon, 3 hastada travma, 9 hastada menenjit/ensefalit, 8 hastada hipoksik doğum öyküsü, 2 hastada yenidoğan hipoglisemisi, 1 hastada kernikterus, 1 hastada intrakraniyel ampiyem saptandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların 39'u tek 15'i iki tip ve 8'i de üç tip nöbet geçiriyordu.

VSS uygulanan hastalardan 28'i tek tip, 12'si iki tip, 8'i üç tip nöbet geçiriyordu. Rezektif cerrahi uygulanan hastalardan 11'i tek tip, 3'ü iki tip nöbet geçiriyordu. VSS uygulanan hastaların 24'ünde gelişim geriliği, 9'unda ciddi gelişim geriliği, 4'ünde davranış bozukluğu, 2 hastada ise serebral palsi saptandı. Rezektif cerrahi uygulananların 4'ünde gelişim geriliği mevcuttu. Toplam 37 hastanın MRG bulguları normalken 25 hastada anormal MRG bulguları vardı. Hastaların 7'sinde ensefalomalazi, 2'sinde kortikal atrofi, 1'inde araknoid kist, 1'inde Dandy Walker variantı, 2 hastada hipokampal skleroz, 1 hastada glial tümör, 1 hastada dev hücreli astrositom, 4 hastada mezial temporal skleroz, 5 hastada gliozis, 1 hastada korpus kallosumda perivasküler genişleme saptandı.

VSS uygulanması sonrası nöbet kontrol yüzdesi değerlendirildiğinde; 3 hasta nöbetsiz, 1 hastada nöbet kontrolü %90'dan fazla, 7 hastada %75'den fazla, 19 hastada %50'den fazla, 18 hastada %50'den azdı. VSS uygulanan hastaların %63'ünde nöbet kontrol yüzdesinin %50'nin üstünde olduğu görüldü.

VSS uygulanan hastaların 18'i, 12 yaşından büyüktü. 12 yaş üstündeki hastaların 1'i nöbetsiz, 5'inin nöbet kontrol yüzdesi %75'ten fazla, 4'ünün %50'den fazla, 8'inin %50'den az olarak saptandı. 12 yaşın altındaki hastalardan ikisi nöbetsiz, birinin nöbet kontrol yüzdesi %90'dan fazla, 3'ünün %75'ten fazla, 13'ünün %50'den fazla, 11'inin %50'den azdı.

VSS uygulanan hastalardan izlem süresi 24 ayın üstündeki 29 hastadan 18'inin nöbet kontrol yüzdesi %50'nin üstünde saptanırken, izlem süresi 24 ayın altındaki 19 hastanın 12'sinde nöbet kontrol yüzdesi %50'nin üstünde saptandı.

VSS uygulanan 7 hastada Lennox-Gestaut Sendromu vardı. Lennox-Gestaut Sendromu olan hastaların birinde nöbet kontrol yüzdesi %75'ten fazla, 3'ünde %50'den fazla, 3'ünde %50'den az olarak saptandı.

Rezektif cerrahi uygulanan hastalardan 12'si cerrahi sonrası nöbetsizdi. Hastalardan biri Engel sınıflamasına göre Tip 3, biri Tip 4 olarak sınıflandırıldı.

## ***Tartışma***

Epilepsi; beyindeki nöronların anormal elektriksel desarjıyla ortaya çıkan tekrarlayıcı serebral fonksiyon bozukluğudur. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bu hastalık önemli bir kronik sağlık sorunudur. Epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda konvülsiyonlar uygun medikal tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Ancak çalışmalar epilepsili hastaların %13-20'sinin medikal tedavilerin tüm formlarına dirençli olduğunu göstermiştir. Direnç kriterleri üzerine herhangi bir ortak karar verilmemiştir. Buna rağmen uygun antiepileptik ilacın yeterli ve uygun zaman diliminde kullanılmasına rağmen konvülsiyonların tekrarlanması şeklinde tanımlanmıştır. Son olarak kabul gören tanım, en az iki antiepileptik ilacın uygun dozda ve aralıkta en az 6 ay kullanılmasına rağmen ayda bir ya da daha fazla konvülsiyon olması şeklinde açıklanmıştır (11,12). Medikal tedaviye dirençli epilepsisi olan hastalarda rezektif cerrahi ve VSS'ye başvurulabilir.

Medikal tedaviye dirençli ve rezektif cerrahi uygulanamayan hastalarda kullanılabilecek potansiyel tedavi yaklaşımı VSS'dir. Bir çok çalışmada VSS'nin uzun dönem etkinliği araştırılmıştır (13-16). Çok sayıda çalışma güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymuştur (17). Pediatrik hasta grubunda yaptığımız çalışmamız, etkinlik açısından daha önce yapılan çalışmalarla benzer özellik göstermektedir. VSS uygulanan 48 hastadan 3 hasta nöbetsiz, 1

hastada nöbet kontrolü %90'dan fazla, 7 hastada %75'den fazla, 19 hastada %50'den fazla; hastaların %63'ünde nöbet kontrol yüzdesi %50'den fazla olarak saptanmıştır.

Birçok çalışma VSS tedavisinin etkinliğinin implantasyondan sonra geçen zamanla artışı göstermiş ve nöbet sıklığını azaltmada VSS'nin kümülatif etkisi olduğunu öne sürmüştür (18,19). VSS tedavisinden maksimum etkinlik sağlayabilmek için dikkat edilmesi gereken durumlardan bahsetmiştir. Morrow ve arkadaşları VSS'nin nöbet sıklığını azaltmadaki etkisini ayrıntılı bir şekilde çalışmış ve 12 ayın sonunda yaklaşık %30'luk bir azalma ve ayrıca 2 hastanın nöbetlerinde %80 gerileme saptamıştır (16). Ardesch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 5 senenin sonunda nöbet sıklığında yaklaşık %50 gerileme saptamış olup bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (15). George ve Morris implantasyondan sonraki ilk 3 aylık süreçte nöbetlerde anlamlı azalma saptamışlardır (19,20). DeGiorgio ve arkadaşları 1 yılın sonunda VSS'nin etkinliğinin arttığını göstermiştir ve hastaların %20'si nöbetlerin azaldığını (> % 75) doğrulamıştır (18). Uzun dönem iyileşmenin en önemli nedeninin VSS'nin nöbetlere olan kümülatif etkisinin olduğu düşünülmektedir. Bizim hastalarımızda da nöbetlerde zamanla azalma tespit edilmiştir. 24 ayın üstünde takip edilen hastaların %63'ünde nöbetlerde %50'den fazla azalma görülmüştür. Hastaların nöbet şiddetinde de azalma saptanmıştır. Ardesch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nöbet şiddetinde azalma ve postiktal periodda azalma saptanmıştır. Ayrıca hastalar VSS ile birlikte yaşam kalitelerinde iyileşmeden bahsetmektedir.

12 yaş altı çocuklar ve adölesanda VSS etkinliği açısından çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Spanaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kabul edilebilir fark olduğu saptanmıştır (14). You ve arkadaşları VSS'nin genç hastalarda daha etkili ve kolay tolere edilebildiğini göstermiştir (21). Bir çok çalışma bu iki yaş grubu için nöbet azalmasında anlamlı fark saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da anlamlı fark bulunmadı.

VSS ile ilgili ana sorunlardan biri kimin fayda göreceğinin önceden tahmin edilemeyeşidir. Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) gibi spesifik hasta grupları için yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Frost ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada VSS'nin LGS'de ilaca dirençli epilepside etkin olduğu bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızda LGS'li hastaların %57 sinde nöbetlerinde %50'den fazla azalma saptandı.

VSS genellikle, baş dönmesi, ataksi, uykusuzluk, bilişsel gerilik, kilo alımı, seksüel disfonksiyon gibi santral sinir sistemi yan etkilerine neden olmaz. Çocuklarda VSS implantasyonu ile ilişkili komplikasyonlar olarak; boğaz ağrısı, öksürük, ağız sulanması, sol vokal kordun geçici paralizisi, insizyon bölgesinde enfeksiyon, baş ağrısı ve aygıtta hasarlanma görülebilir. Bizim çalışmamızdaki hastaların %50'sinden fazlasında uyarıyla indüklenen semptomlar (boğaz ağrısı, seste kabalaşma, öksürük ve ağızda sulanma) görüldü. Ancak hastalarda aygıtı çıkarmaya gerek olmadı. Bu semptomlar hafif ve geçiciydi. Bir hastada yara

yeri enfeksiyonu gelişmesi ve bir hastada da aygıtın kablosunun kırılması nedeniyle aygıt değiştirildi.

Epilepsi cerrahisinin daha önce yapılan uzun dönem çalışmalarda etkinliği saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda temporal lob epilepsi cerrahisi yapılan hastaların %60-70'inde nöbetsizlik görülmüştür. Ekstratemporal lob epilepsi cerrahisine giden hastaların da %32-45'i nöbetsiz olmuştur (23,24). Mathern ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma nöbetlerin kontrol altına alınmasının ciddi, semptomatik, erken başlangıçlı çocukluk çağı epilepsileri ile ilişkili nöbete bağlı ensefalopati gelişme riskini azalttığını göstermiştir (24). Postoperatif nöbet kontrolünü etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. MRG'de saptanan temporal lob ve hipokampal anormalliği olan hastalarda ve yabancı doku lezyonlarında daha yüksek başarı beklenir (25,26). Kısa süreli epilepsi öyküsü olanlarda postoperatif başarı oranı yüksek olarak beklenir (27). Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada temporal lob rezeksiyonlarında postoperatif değerlendirmede hastaların %61,3'ü, ekstratemporal rezeksiyon yapılan hastaların %57,5'i, multilober rezeksiyon yapılan hastaların %27,6'sı, fonksiyonel hemisferektomi yapılan hastaların tamamı Engel sınıf 1 olarak, kallosotomi yapılan hastaların %57'si Engel sınıf 3, %43'ü Engel sınıf 4 olarak değerlendirilmiş (28). Bizim çalışmamızda hastaların % 85,7'si Engel sınıf 1 (nöbetsiz) olarak değerlendirildi. Kallosotomi uygulanan bir hasta da postoperatif değerlendirme Engel sınıf 4 idi.

Sonuç olarak; gerek rezektif cerrahi gerekse VSS ilaca dirençli epilepsisi olan çocuk hastalarda uygulanan etkili tedavi yöntemleridir. VSS'nin etkisi yıllar geçtikçe devam etmekte hatta artmaktadır. Bunda VSS'nin kümülatif etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. VSS görece güvenli ve hafif yan etkileri olan bir yöntemdir. Erken dönemde, uygun hastalara uygulanan rezektif epilepsi cerrahisinin de mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Hastaların psikomotor gelişimleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Uzun dönem izlenen seriler bize bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve avantajlarını daha iyi gösterecektir. Daha etkili yöntemler bulunana kadar VSS ve rezektif cerrahi, ilaca dirençli epilepsi hastalarında cazip tedavi yöntemleri olmaya devam edecektir.

## ***Kaynaklar***

1. Dallas J, Englot DJ, Naftel RP. Neurosurgical approaches to pediatric epilepsy: Indications, techniques, and outcomes of common surgical procedures. *Seizure*. 2018 Nov 16. pii: S1059-1311(18)30546-6.
2. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(4):1061-86.
3. Garcia Gracia, C., Yardi, R., Kattan, M.W., Nair, D., Gupta, A., Najm, I. et al, Seizure freedom score: a new simple method to predict success of epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015;56:359–65.
4. Jayakar, A., Bolton, J. Pediatric epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:1–8.
5. Spencer, S., Huh, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008;7:525–37.
6. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524
7. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700
8. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 609-22;1993.
9. Lendt M, Helmstaedter C, Elger CE. Pre and postoperative socioeconomic development of 151 patients with focal epilepsies. *Epilepsia* 1997; 38: 1330-7.
10. Baaj AA, Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL: Trends in the use of vagus nerve stimulation for epilepsy: analysis of a nationwide database. *Neurosurg Focus* 2008;25(3),10-15
11. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-1120.
12. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002;105:13-17.
13. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004;63:1124-6.
14. Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, Morris GL. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university based epilepsy center. *Seizure* 2004;13:587-90.
15. Ardesch JJ, Buschman HPJ, Wagener-Schimmel LJJC, van der AaHE, Hageman G : Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy : a long-term follow-up study. *Seizure* 16: 2007; 579-85.

16. Morrow JI, Bingham E, Craig JJ, Gray WJ : Vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Effect on seizure frequency, severity and quality of life. *Seizure* 9: 2000; 442-5.
17. Schachter SC : Vagus nerve stimulation therapy summary : five years after FDA approval. *Neurology* 2002; 59: 15-20.
18. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al : Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-1200.
19. Morris GL 3rd, Muller WM : Long-term treatment with vagus nevre stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-05. *Neurology* 1999; 53 : 1731-5.
20. George R, Salinski M, Kuzniecky R, Rosenfel W, Bergen D, Tarver WB, et al : Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures : long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 1994; 35 : 637-43.
21. You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS, et al : Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy : a Korean Multicenter Experience. *J Korean Med Sci* 2007; 22 : 442-5.
22. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagal nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42:1148-52.
23. Davies KG, Weeks RD. Temporal lobectomy for intractable epilepsy : experience with 58 cases over 21 years. *Br J Neurosurg* 1993; 7:23–33.
24. Mathern GW, Giza CC, Yudovin S, Vinters HV, Peacock WJ, Shewmon DA, et al. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients : the UCLA experience, 1986-1997. *Epilepsia* 1999;40:1740–9.
25. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions : excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993;34:878–83.
26. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GC, Brazenor GA, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy : an actuarial analysis. *Neurology* 1995;45:1358–63.
27. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis : predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128:395–404.
28. Myoung-Hee Lee, M.D., Eun-Ik Son, M.D., Ph.D. Comparison between Initial and Recent Surgical Outcome of 15-Year Series of Surgically Remediable Epilepsy *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48: 230-5.



## Pediatric Üst Solunum Yolunun Rijit Teleskop Video Laringoskopi Yöntemi ile Değerlendirilmesi

### *Evaluation of Pediatric Upper Airway Diseases with Rigid Telescope Video Laryngoscopy*

İbrahim Ketenci<sup>1</sup>, Alperen Vural<sup>1</sup>, Kerem Kökoğlu<sup>2</sup>, Mehmet İlhan Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi

<sup>2</sup>Develi Devlet Hastanesi, Kayseri, Türkiye

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Pediatric üst solunum yolu problemlerinin ayırıcı tanısı zordur. En iyi method direkt görüntülemektir. Fleksibl nazofaingoskopi en sık uygulanan yöntemdir. Rijit teleskop video laringoskopi (RTVL), fleksible nazofaringoskopi uygulanamayan hastalarda bir alternatif olabilir. Bu çalışmada RTLV ile üst solunum yolu değerlendirilen hasta sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Üst solunum yolu problemi nedeniyle RTVL uygulanan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların semptomları, ek hastalıkları ve bulguları kaydedildi. Uygulamalar 30 derece rijit teleskop video laringoskop ile aynı tecrübeli KBB uzmanınca gerçekleştirildi. Hastalar fleksibl nazofaringoskopi yapılamayan ya da cerrahi planlanan hastalara yapıldı. Bulgular ve cerrah işlemler kaydedildi.

**BULGULAR:** 332 hastaya 427 işlem uygulandı. Stridor en sık endikasyondur. En sık bulgu laringomalaziydi. 73 hastada endikasyon ekstübasyon başarısızlığıydı. Bu hastaların 59'unda entübasyon granülomu en sık bulguydu. 67 hastaya trakeotomi işlemi yapıldı. Trakeotomi için en sık endikasyon uzamış entübasyondur. Tüm işlemler içinde tek ciddi komplikasyon bir hastada gelişen bradikardiydi ve uygun müdahale ile normale döndü.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Stridor ve uzamış entübasyon pediatric üst havayolu için en sık semptomdu. Gastro-özefageal reflü ile birlikte olan ya da olmayan laringomalazi en sık bulguydu. Rijit teleskop - video laringoskopi uygulaması, fleksibl nazofaingoskopi yapılamayan hastalarda yararlı bir methodtur.

**Anahtar Kelimeler:** stridor, laringomalazi, ses kısıklığı, entübasyon

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: İbrahim KETENCİ. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Kayseri, Türkiye*

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** It is hard to make a differential diagnosis of upper airway diseases in pediatrics. Best method is direct visualization. Flexible nasopharyngoscopy is the most performed method. Rigid telescope-video laryngoscopy (RTVL) could be an alternative in patients who can not be performed flexible nasopharyngoscopy. It is aimed to review RTVL results of pediatric patients for the evaluation of upper airway problems.

**METHODS:** A retrospective analysis of patients who underwent RTVL because of upper airway problems were conducted in the study. The patients' symptoms, additional diseases and examination findings were recorded. The examinations were performed with a 30 degree rigid telescope – video laryngoscopy by a same, experienced physician. The procedures were performed when flexible video nasopharyngolaryngoscopy was unsuccessful or when any kind of surgical intervention was planned. Examination findings as well as the surgical procedures performed were recorded.

**RESULTS:** Total of 427 procedures were performed to 332 patients. Stridor was the most common indication for the procedure. The most common examination finding was laryngomalacia. There were 73 patients who had extubation failure and were applied rigid telescope – video laryngoscopy for this reason. Fifty-nine patients had intubation granuloma and this was the most common finding in patients with extubation failure. Tracheotomy was applied to 67 patients. The most common indication for tracheotomy was prolonged intubation. One patient experienced bradycardia during all procedures who recovered with appropriate intervention.

**DISCUSSION and CONCLUSION:** Stridor and prolonged intubation were the most common symptoms of pediatric upper airway diseases. Laryngomalacia with or without gastro-esophageal reflux were the most common causes. Rigid telescope – video laryngoscopy may be a useful method to evaluate pediatric upper airway diseases when flexible laryngoscopy can not be performed.

**Keywords:** stridor, laryngomalacia, hoarseness, intubation

## ***Introduction***

Evaluation of the larynx and the upper airway is crucial in patients with stridor, voice disorders and other upper airway symptoms. This evaluation can be troublesome in children. Although this examination can be done by flexible fiber optic laryngoscopy or indirect laryngoscopy in older children, it might be difficult in newborns and toddlers [1].

Children with congenital upper airway anomalies may have multiple pathologies in the airway thus a complete examination of the upper airway must be performed to achieve a keen diagnosis. Rigid telescope – video laryngoscopy (RTVL) is an appropriate method of examination in children on whom flexible fiber optic laryngoscopy (FFL) or indirect laryngoscopy cannot be performed. RTVL is a kind of direct laryngoscopy supported by video and recording system. Direct laryngoscopy is a useful procedure for intubation and examination of the upper airway in children. RTVL is a modified technique supported by video system. There is no article which named this procedure as RTVL in the literature. This study presents the results of 427 RTVL procedures over 9 year's period.

## ***Materials and Methods***

The study was planned as a retrospective study. After the approval of local ethical committee (Nr: 2018-160), the study was performed. Patients and collecting data: Patients who underwent RTVL between January 2007 and December 2016 were enrolled into the study and the data was examined retrospectively. The ages, genders, any comorbidities, procedure indications and examination findings of the patients were recorded. Children who underwent flexible fiber optic laryngoscopy or indirect laryngoscopy and had pharyngolaryngeal infection were ruled out. Patients were divided into 3 groups according to their ages as; newborns (0-28 days), infants (29 days-24 months) and toddlers (25 months -6 years).

*Definitions:* Laryngomalacia was defined as a larynx with omega-shaped elongated epiglottis, short aryepiglottic folds and collapsing of these structures towards the glottis during inspiration. Myer-Cotton staging system was used in order to stage subglottic stenosis[2]. To define a vocal cord paralysis, movements of vocal cords of patients were examined. If a patient was re-intubated in 48 hours after extubation, it was defined as extubation failure. When intubation time of a patient was longer than 7 days, it was defined as prolonged intubation. Post-cricoidal hyperemia and edema of arytenoids were accepted as gastro-esophageal reflux disease (GERD) findings.

*Anesthesia:* After oxygenation, anesthesia was induced by midazolam (0.1 mg/kg), sufentanyl (0.1–0.2 µg/kg), and propofol (1–2 mg/kg) intravenously. During procedures; electrocardiograms, noninvasive blood pressure measurements and pulse oximeters were continuously examined by a surgical monitor. In addition, the ventilation status was observed by auscultation of the lungs, skin color, and observation

of thorax excursions as well as following via the monitor. Muscle relaxants were not used in order to see vocal cord movements and respiration at the upper airway and to avoid tracheal intubation. Anesthesia was maintained with an infusion of propofol (6–8 mg/kg/h). After anesthesia induction, spontaneous breathing was maintained. Tracheal intubation and general anesthesia conditions were prepared for the possibility of hypoxemia and other respiratory and cardiac complications.

*Procedure:* RTLTV was a kind of direct laryngoscopy supported by video and recording system. While a child was unconscious, not intubated or paralyzed, RTLTV was performed. Firstly, the tongue base was elevated by an intubation laryngoscope and 30 degree telescope was proceeded through the larynx. Laryngeal structures and vocal cord movements could be seen. Then telescope was conducted to subglottic area. All procedures were applied by an experienced otolaryngologist. Before the procedures, a written informed consent was obtained from the parents both for the procedures and for the use of the patient data in scientific purposes. After the induction of anesthesia, the operator elevated the tongue base with an appropriate size of laryngoscope. Then; upper airway (oropharynx, tongue base, hypopharynx, supraglottis, vocal cords, subglottic area, upper esophagus, and trachea) was examined by 30°, 4 mm telescope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). Images were transferred to a HD monitor by a video system and recorded.

## Findings

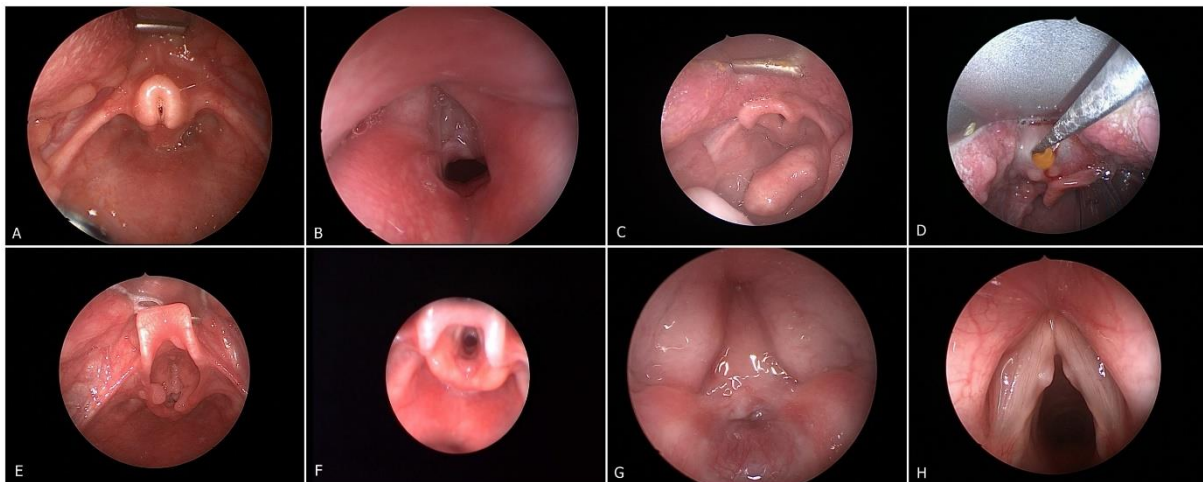
There were 332 patients enrolled into the study (174 boys and 158 girls) who underwent a total of 427 procedures. The ages were between 0-6 years. The youngest patient was 0 days old and the oldest one was 6 years old. Infants (29 days – 2 years) consisted 67.8 % of all patients (N=225). The most common indication of RTVL was stridor (48.8%, N:162) followed by extubation failure (22%, N:73). Table 1 shows the indications of procedures.

**Table I.** Rigid Telescope Video Laryngoscopy Indications According To Age Groups;

Indications	<b>0 - 28 days (n:44; 13.25%)</b>	<b>29 days – 24 months (n:225; 67.77%)</b>	<b>25 months - 6 years (n:63; 19%)</b>	<b>Total %* (n:332)</b>
Stridor	14 (8.6 %)	126 (77.7 %)	22 (13.6 %)	162 (48.8 %)
Extubation Failure	10 (13.7 %)	51 (69.8 %)	12 (16.4 %)	73 (22.0 %)
Respiratory Distress	12 (21 %)	32 (56.1 %)	13 (22.8 %)	57 (17.2 %)
Hoarseness	6 (25 %)	11 (45.8 %)	7 (29.1 %)	24 (7.2 %)
Dysphagia	2 (18.2 %)	3 (27.3 %)	6 (54.5 %)	11 (3.3 %)
Aspiration	-	2 (40 %)	3 (60 %)	5 (1.5 %)
<i>*indicates the percent of total indications, not about age groups.</i>				

There were 23 patients with normal upper airway. 309 patients had at least one upper airway pathology. Twenty-nine patients had 2 and 2 patient had 3 different pathologies at the same time when patients with only GERD were excluded. Laryngomalacia (Figure 1A) was the most common examination finding in patients with stridor followed by intubation granuloma (Figure 1B). Table 2 shows the examination findings during procedure. Eighty-one patients (24.4%) underwent surgery following RTVL procedures. The surgeries performed were; 67 tracheotomies, 18 endo-laryngeal laser surgeries, 6 cold-knife surgeries, 13 granuloma excision, 1 laryngocele excision, 1 hypo-pharyngeal mass excision (Figure 1C), 1 tongue-base mass excision (Figure 1D) and 3 foreign body extraction.

**Figure 1:** Picture showing laryngoscopy findings.



A: Laryngomalacia, B: Intubation Granuloma, C: Hypopharyngeal mass, D: Tongue base mass, E: Laryngeal papillomatosis, F: Subglottic stenosis, G: laryngeal atresia, H: Vocal nodules

Sixty-one patients underwent RTVL more than once. A patient with laryngeal papillomatosis (Figure 1E) was taken to the operation 8 times either for tracheotomy or laser surgery. Fifty of these 61 patients had tracheotomies and RTVL was performed to evaluate the airway if decannulation was appropriate. Seventy-three RTVL's were applied for extubation failure. There were 59 patients who had had intubation granuloma, 29 subglottic stenosis (Figure 1F), 9 bilateral vocal cord paralysis, 10 left vocal cord paralysis and 2 tongue-base mass. The mean intubation time was 24.13 days before tracheotomy. An urgent tracheotomy was performed to a baby with laryngeal atresia (Figure 1G).

There were 9 patients who had bilateral vocal cord paralysis. Four had metabolic disease. Etiology was unknown in others. There were 11 patients with unilateral vocal cord paralysis 10 of which were on the left. Five patients with left vocal cord paralysis had a history of cardiac surgery, 3 of them for Fallot's tetralogy and 2 for ventricular septal defect. There were 5 patients with laryngeal web and 7 patients with vocal nodule (Figure 1H). Stridor was the main complaint in laryngeal web patients, while hoarseness was the main in vocal nodule patients. Eighty-one patients (24.4%) had GERD which had concurrent laryngomalacia. Rate of GERD in patients with laryngomalacia was 40.1%. Severe

bradycardia occurred in one patient during the procedure which was immediately managed by anaesthesiology team. No other complication was observed.

**Table II.** Examination Findings According To Age Groups;

Findings	0-28 days (n:41; 12%)	29 days – 24 months (n:236; 69%)	25 months - 6 years (n:65, 19%)	Total (n:342)
<b>Laryngeal Problems</b>				
Laryngomalacia	16 (13.2 %)	93 (76.9 %)	12 (9.9 %)	121
GERD+Laryngomalacia	-	63 (77.7 %)	18 (22.2 %)	81
Laryngeal Nodule	-	2 (28.6 %)	5 (71.4 %)	7
Laryngeal Web	2 (40 %)	3 (60 %)	-	5
Laryngeal Papillomatosis		1 (33.3 %)	2 (66.6 %)	3
Laryngeal Foreign Body		1 (33.3 %)	2 (66.6 %)	3
Laryngocele	-	1 (50 %)	1 (50 %)	2
Epiglottic Anomaly	1 (50 %)	1 (50 %)	-	2
Laryngeal Cleft	-	1 (100 %)	-	1
Saccular cyst		1 (100 %)		1
Laryngeal Atresia	1 (100 %)	-	-	1
<b>Glottic Problems</b>				
Intubation Granuloma	8 (13.5 %)	34 (57.6 %)	17 (28.8 %)	59
Left Vocal Cord Paralysis	2 (20 %)	6 (60 %)	2 (20 %)	10
Bilateral Vocal Cord Paralysis	2 (22.2 %)	5 (55.6 %)	2 (22.2 %)	9
Right Vocal Cord Paralysis	-	-	1 (100 %)	1
<b>Subglottic Problems</b>				
1 <sup>0</sup> Subglottic Stenosis	5 (35.7 %)	8 (57.1 %)	1 (7.1 %)	14
2 <sup>0</sup> Subglottic Stenosis	1 (9.1 %)	8 (72.7 %)	2 (18.2 %)	11
3 <sup>0</sup> Subglottic Stenosis		1 (50 %)	1 (50 %)	2
Subglottic hemangioma		2 (100 %)		2
Tracheomalacia		2 (100 %)		2
<b>Other Problems</b>				
Tongue-Base Mass	1 (50 %)	1 (50 %)	-	2
Tracheo-esophageal Fistula	1 (100 %)			1
Hypopharyngeal hamartoma	-	1 (100 %)	-	1
Palatal Giant Polyp	1 (100 %)	-	-	1
<i>There were normal examination findings in 3,12 and 8 patients in groups respectively.</i>				

## Discussion

Endoscopic examination is very crucial in the diagnosis of laryngeal upper airway pathologies. Either with rigid direct laryngoscopy (RDL) or with flexible fiber optic laryngoscopy (FFL) the larynx and the upper and sometimes the lower airway must be examined [3]. Each of the methods has advantages and disadvantages and also in a way they complete each other. In FFL technique, the instrument is passed through the nose, nasopharynx and oropharynx and vision is provided. In selected cases it can even be extended through the trachea and bronchia if needed. It provides a magnified image by a fiber optic light source [4]. Because FFL is performed during spontaneous respiration, respiration dynamics can be observed better in this technique [5]. In RDL procedure, the larynx is examined by a tubular tool with naked eyes. The tool is placed inside the mouth on larynx or vallecula. Sometimes vision is provided by a microscope or rigid telescope [3]. Intubation is often needed in this technique which might disrupt the vision. In RDL, laryngeal movements can not be seen. They are disadvantages of this technique [6]. Glass rod telescopes are developed for RDL and this provides a better vision than FFL, which is the advantage of RDL [7].

In the presented RTVL technique, 30<sup>0</sup>, 4 mm rigid telescopes (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) were used. With the use of a 30<sup>0</sup> telescope, the laryngeal structures can be adequately seen. The procedures were performed during spontaneous respiration and apneic intermittent ventilation, thus respiration dynamics - especially movements of vocal cords and epiglottic collapse - for the diagnosis of laryngomalacia and paralysis could be well observed. The procedure does not require tracheal intubation.

This technique provides observation of the respiration dynamics as FFL does. Images received are transferred to video screen and are routinely recorded. The limited vision disadvantage of RDL is avoided. Without sedation, the awake approach is typically limited to a diagnostic evaluation of the upper airway by which the dynamic conditions can also be observed. It can be safely performed in an office setting under topical anesthesia without sedation in children of all ages. The limitation of performing this procedure in an office setting without sedation is the inability to pass the scope below the vocal cords [8].

Spontaneous ventilation under general anesthesia is generally used for endoscopy of the pediatric airway. However, the multiple techniques in use indicate that no single method is universally accepted. Spontaneous breathing techniques in neonates and infants should be limited to shorter examinations. Under anesthesia; a combination of reduced elastance and high compliance of the pediatric airways and chest wall, increased oxygen consumption and further airflow limitations imposed by the surgical instrumentation inside and around the airway can lead to a rapid hypoxemia if spontaneous ventilation is maintained. If spontaneous ventilation fails due to apnea or hypoventilation, institution of alternative ventilation techniques must be promptly implemented [8].

For the physiologic reasons mentioned previously, apneic intermittent ventilation (AIV) in young pediatric patients is suitable for only very short procedures, such as a diagnostic bronchoscopy [8].

In children, supraglottic jet ventilation (JV) is probably most commonly used. Subglottic JV is used less frequently, because the smaller, compliant airways of infants and small children may not allow adequate exhalation, potentially leading to a higher incidence of barotrauma [9]. We used combination of spontaneous breathing and AIV in our procedure. Upper airway was examined with spontaneous ventilation to investigate vocal cord movements and supraglottic structures during inspiration, which is very important to diagnose laryngomalacia. Lower airway was examined with AIV to avoid laryngospasm.

When indications of procedure were investigated; the most common reason was stridor. Stridor is defined as noisy breathing which occurs because of turbulent flow in the airway in narrowed places [10]. It can be congenital or acquired. History of mechanical ventilator must be asked in a child with stridor. Laryngomalacia, vocal cord paralysis and congenital subglottic stenosis could be reasons for congenital stridor. Acquired stridor is usually related to mechanic ventilation and intubation granuloma, subglottic stenosis and laryngeal edema [11, 12]. Inspection of larynx is necessary in a child with stridor. The diagnosis of laryngomalacia, subglottic stenosis, vocal cord palsy and intubation granuloma were easily set by RTVL method. The most common cause of stridor in our series was laryngomalacia followed by subglottic stenosis, vocal cord palsy and laryngeal web.

Extubation failure was the second reason for RTVL. It can be defined as re-intubation of a patient after extubation. There are different sights about time between extubation and re-intubation for definition of extubation failure. Gupta et al.[13] defined this period as 24 hours; while Edmunds et al. [14] emphasized it as 48 hours. In the current study, if a patient was re-intubated in 48 hours after extubation, it was defined as extubation failure. There are some anatomical and physiological reasons for extubation failure. Subglottic area is narrow in children. Therefore; intubated younger children tend to develop subglottic edema, granuloma and stenosis[14]. Besides; compliance of chest wall increases and elastance decreases in younger children. Children consume more effort than adults to provide same tidal volume. Intubation granuloma was the most common cause of extubation failure in the present study. Baisch et al. reported 4.1% of 3193 children with extubation failure which the most common causes are multifactorial and upper airway obstruction [15]. Jang et. al reported that to avoid developing of intubation granuloma appropriate intubation protocols, endotracheal tube size, and adequate sedation are required [16]. In RTVL procedure with the indication of extubation failure, the most common pathology was intubation granuloma. It is especially seen in traumatic and/or oversized tube intubation. Another pathologic finding was intubation related subglottic stenosis[17]. Fifty-nine patients had intubation granuloma and 27 had subglottic stenosis in the current study. Subglottic stenosis was the third common cause of stridor [18]. Myer – Cotton staging system is used to stage subglottic stenosis. Grade 1 defines as narrowness to 50%, grade 2 is 51 to 70%, grade 3 is 71 to 99% and grade 4 defines total obstruction [2].



The most common examination finding was laryngomalacia. Laryngomalacia can be defined as collapsing of supraglottic structures towards glottis during inspiration [19]. Laryngomalacia could easily be observed in RTVL because respiration is not depressed and movements of laryngeal structures can be dynamically seen. Children with laryngomalacia show a high incidence of GERD (65%) and require anti-reflux treatment [20]. This rate was 40.1% in our study. It is the most common cause of stridor in neonates and children, accounting for 60-70% of cases [21]. Laryngomalacia is blamed 45 -75 % of children with stridor [22]. Laryngomalacia had less rate in the presented study. It could be related to excluding patients who can be performed FFL in the study group.

Vocal cord palsy consists 10-22% of all laryngeal diseases in children and is the second most common congenital laryngeal anomaly [23, 24]. Left sided unilateral cord palsy is more common [25, 26]. The cause of vocal cord palsy might be either idiopathic or iatrogenic - caused by surgical traumas like cardiac or neck surgery [27]. Unilateral vocal fold paralysis is considered the most common neurologic disorder of the larynx and is frequently caused by intubation or neonatal cardiothoracic surgery [28]. In this study, there were 10 left vocal cord palsy cases, 5 of which were after cardiac surgeries, which was compatible with literature. There were 9 children with bilateral vocal cord palsies. Two of them were idiopathic, 4 had metabolic diseases and 3 had neurological disturbances.

There were 67 children who underwent tracheotomy. While the most common indication was upper airway infections in the past; recently, in this study, the most common reason for tracheotomy was prolonged intubation with the rate of 76%. The mean time between the first intubation and tracheotomy was 24.13 days. Because of its possible complications, tracheotomy must be terminated as soon as possible. When a prolonged intubation requirement is assumed for a patient, tracheotomy must be applied without undue delay to avoid complications like subglottic stenosis.

Vocal nodules are the most common causes of chronic hoarseness in children. Among the 646 children Shah et al. [29] examined, 254 had vocal nodules. Their study demonstrated that vocal nodules are most commonly seen in boys especially between the ages 3-10. Interestingly, they presented 6 infants with vocal nodules (less than 7 months of age). They suggested that hyperfunction of the larynx correlates with nodule size while the presence of reflux disease does not correlate. The treatment and the evaluation of vocal nodules are based on a few principles: voice rest, speech therapy, treatment of reflux disease, and evaluation for other etiologies that result in nodules [30].

Laryngeal atresia is a rare and lethal upper airway anomaly. There are few reports in the literature related to this pathology. Fetus prenatally presents with hyperechogenic lungs, ascites or hydrops. Visualization of a dilated trachea distal to the obstruction is a direct diagnostic sign [31]. In our clinic, an urgent tracheotomy was applied to a newborn immediately after birth with a diagnosis of laryngeal atresia.

Epiglottic anomaly is another rare condition. Bifid epiglottis has been reported in the literature. It presents congenital stridor and may be associated with congenital syndromes like Pallister Hall Syndrome. Patients must also be investigated for associated hypothyroidism and hypothalamic

abnormalities. If respiratory distress is serious, malacic part of the anomalic epiglottis must be removed by sharp instrumentation or laser [32].

Laryngeal papilloma is one of the most common benign neoplasms in children. It is most commonly located on the true vocal cords but may also involve supraglottic or subglottic areas. It is suggested that a congenital transmission via the genitalia of the mother occurs in children with laryngeal papillomas [33]. There were 3 patients with laryngeal papillomatosis. One of them underwent a tracheotomy and 8 times laryngosurgery.

*Conclusions:* This study contributes the literature by evaluating a large case series with pediatric upper airway problems. RTVL is a valuable examination method to evaluate pediatric upper airway diseases with a minimal morbidity when flexible laryngoscopy cannot be performed and the patient is planned to have any type of airway surgery. With this method, laryngeal dynamics could be examined because it is performed without muscle relaxants. Stridor and prolonged intubation were the most common causes and laryngomalacia, subglottic stenosis were the most common findings of laryngeal diseases as consistent with the literature, in the presented study.

*Author's Contribution:*

I.K. ; Design, Main Thought, Performing the Procedures, Revising of the Final Manuscript

A.V. ; Design, Writing, Revising of the Final Manuscript

K.K.; Collection of Data, Analysis, Writing

M.I.Ş. ; Analysis, Revising of the Final Manuscript

*Funding:* None

*Conflict of Interest:* The authors declare no conflict of interest.

## **References**

- 1.Haddad GG, Palazzo RM. Diagnostic Approach to Respiratory System. In: Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, et al., editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 ed: Elsevier; 2011.1378.
- 2.Myer 3rd C, O'connor D, Cotton R. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:319-23.
- 3.Benjamin B. Technique of laryngoscopy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1987 Oct;13:299-313.
- 4.Nussbaum E. Flexible fiberoptic bronchoscopy and laryngoscopy in infants and children. Laryngoscope 1983;93:1073-5.
- 5.Holinger LD. Diagnostic endoscopy of the pediatric airway. Laryngoscope 1989;99:346-8.
- 6.Handler SD. Direct laryngoscopy in children: rigid and flexible fiberoptic. Ear Nose Throat J 1995;74:100-4, 6.
- 7.Wood RE. Evaluation of the upper airway in children. Curr Opin Pediatr 2008;20:266-71.

- 8.Hagberg C A, C GJ. Operative Pediatric Airway Endoscopy and Microlaryngeal Surgery. In: Hagberg C A, C GJ, editors. Benumof and Hagberg's Airway Management. Houston, Texas: Elsevier; 2013;807-9.
- 9.Jaquet Y, Monnier P, Van Melle G, et al. Complications of different ventilation strategies in endoscopic laryngeal surgery: a 10-year review. *Anesthesiol* 2006;104:52-9.
- 10.Martins RH, Dias NH, Castilho EC, Trindade SH. Endoscopic findings in children with stridor. *Rev Brasileira Otorrinolaringol* 2006;72:649-53.
- 11.Contencin P, Narcy P. Size of endotracheal tube and neonatal acquired subglottic stenosis. Study Group for Neonatology and Pediatric Emergencies in the Parisian Area. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:815-9.
- 12.Holzki J, Laschat M, Stratmann C. Stridor in the neonate and infant. Implications for the paediatric anaesthetist. Prospective description of 155 patients with congenital and acquired stridor in early infancy. *Paediatr Anaesth* 1998;8:221-7.
- 13.Gupta P, Kuperstock JE, Hashmi S, et al. Efficacy and predictors of success of noninvasive ventilation for prevention of extubation failure in critically ill children with heart disease. *Pediatr Cardiol* 2013;34:964-77.
- 14.Edmunds S, Weiss I, Harrison R. Extubation failure in a large pediatric ICU population. *CHEST J* 2001;119:897-900.
- 15.Baisch SD, Wheeler WB, Kurachek SC, Cornfield DN. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Critic Care Med* 2005;6:312-8.
- 16.Jang M, Basa K, Levi J. Risk factors for laryngeal trauma and granuloma formation in pediatric intubations. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;107:45-52.
- 17.Weiss M, Dave M, Bailey M, et al. Endoscopic airway findings in children with or without prior endotracheal intubation. *Paediatr Anaesth* 2013;23:103-10.
- 18.Choo K, Tan H, Balakrishnan A. Subglottic stenosis in infants and children. *Singapore Med J*. 2010;51:848-52.
- 19.Landry AM, Thompson DM. Laryngomalacia: disease presentation, spectrum, and management. *Int J Pediatr* 2012;:753526.
- 20.Thompson DM. Laryngomalacia: factors that influence disease severity and outcomes of management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:564-70.
- 21.Daniel SJ. The upper airway: congenital malformations. *Paediatr Resp Rev* 2006;7:260-S3.
- 22.Friedman EM, Vastola AP, McGill TJ, Healy GB. Chronic pediatric stridor: etiology and outcome. *The Laryngoscope* 1990;100:277-80.
- 23.Brigger MT, Hartnick CJ. Surgery for pediatric vocal cord paralysis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 126:349-55.
- 24.Daya H, Hosni A, Bejar-Solar I, Evans JN, Bailey CM. Pediatric vocal fold paralysis: a long-term retrospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:21-5.

25. Truong MT, Messner AH, Kerschner JE, et al. Pediatric vocal fold paralysis after cardiac surgery: rate of recovery and sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:780-4.
26. Bent J. Pediatric laryngotracheal obstruction: current perspectives on stridor. *Laryngoscope* 2006;116:1059-70.
27. Garcia-Lopez I, Penorrocha-Teres J, Perez-Ortin M, et al. Paediatric vocal fold paralysis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 201;64:283-8.
28. Irace AL, Dombrowski ND, Kawai K, et al. Aspiration in children with unilateral vocal fold paralysis. *The Laryngoscope* 2019;129:569-73.
29. Shah RK, Woodnorth GH, Glynn A, Nuss RC. Pediatric vocal nodules: correlation with perceptual voice analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69:903-9.
30. Zeitels SM, Healy GB. Laryngology and phonosurgery. *N Engl J Med* 2003;349:882-92.
31. Bui T-H, Grunewald C, Frenckner B, et al. Successful EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure in a fetus diagnosed prenatally with congenital high-airway obstruction syndrome due to laryngeal atresia. *Europ J Pediatr Surg: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery Zeitschrift fur Kinderchirurgie* 2000;10:328-33.
32. Wiatrak BJ. Congenital anomalies of the larynx and trachea. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:91-110.
33. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97:678-85.

**Epilepsili Çocukların Annelerinin Yaşam Doyumu ve Başa Çıkma Tutumları***Satisfaction with Life and Cope of Mothers with Epileptic Children*

Hatice Başkale<sup>1</sup>, Bengü Çetinkaya<sup>1</sup>, Sibel Serap Ceylan<sup>2</sup>, Ümran Öztaş<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D, Denizli,

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D, Denizli,

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri, Denizli, Türkiye

**ÖZ:**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Epilepsi yalnız epilepsili kişiyi etkilememekte, bir birim olan ailenin de etkilenmesine neden olmaktadır. Aile çocuğun epilepsi tanısı alması ile birlikte birçok sorunla yüzleşmek zorunda kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı epilepsili çocuğa sahip annenin yaşam doyumunu ve başa çıkma tutumlarını belirlemektir.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Bu tanımlayıcı çalışmaya Ege Bölgesi'ndeki bir ilde bulunan bir devlet ve üniversite hastanesine gelen epilepsi tanısı almış 60 çocuğun annesi alınmıştır. Annelere Sosyodemografik Bilgi Formu, COPE (Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği) ve Yaşam Doyumu Ölçeği uygulanmıştır.

**BULGULAR:** Epilepsili çocuğu olan annelerin "Yaşam Doyum Ölçeği" puan ortalamaları  $19.41 \pm 7.20$  olarak belirlenmiştir. Puan ortalamaları ile çocuğun epilepsi tanısı alma yaşı, yıllık nöbet geçirme sayısı, annenin eğitim ve çalışma durumu ile ailede epilepsi tanısı olan başka bir kişinin varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ekonomik durumu orta düzeyde olan annelerin Yaşam Doyum Ölçeği puan ortalamalarının daha yüksek ve "Disfonksiyonel Başa Çıkma" tutumunu daha sık kullandıkları bulunmuştur. Yaşam Doyum Ölçeği puan ortalaması ile Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği alt ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**SONUÇ:** Bu çalışmanın sonuçları epilepsili çocuğu olan ailelerle ilgilenen sağlık çalışanlarının bu ailelerin sağlık ve destek gereksinimlerini saptamalarına ve uygun girişimleri ve eğitimleri planlamalarına yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Epilepsi, çocuk, anne, yaşam doyumu, başa çıkma tutumları

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** Epilepsy does not only affect the person with epilepsy, but also the family. The family has to face many problems with the diagnosis of epilepsy. The aim of this study was to determine the satisfaction with life and coping attitudes of the mother with epileptic child.

**METHODS:** This descriptive study included mothers of 60 children diagnosed with epilepsy from a state and university hospital in a province in the Aegean region. Sociodemographic Information Form, COPE (Evaluation of Coping Attitudes Scale) and Satisfaction with Life Scale were applied to the mothers.

**RESULTS:** The mean scores of the Satisfaction with Life Scale of mothers with epileptic children were  $19.41 \pm 7.20$ . The mean age of epilepsy diagnosis, the number of seizures per year, the mother's education and employment status, and the presence of another person with a diagnosis of epilepsy in the family were not significantly correlated. It was found that the mean scores of Satisfaction with Life Scale of mothers with moderate economic status were higher and they used Dysfunctional Coping attitude more frequently. No significant relationship was found between the mean scores of the Satisfaction with Life Scale and the mean scores of the Coping Attitudes Scale.

**CONCLUSION:** The results of this study can help healthcare professionals interested in families with epileptic children to identify health and support needs and plan appropriate initiatives and training.

**Key words:** Epilepsy, child, mother, satisfaction with life, coping behaviors

## **Giriş**

Epilepsi çocukluk döneminin en sık görülen kronik nörolojik hastalığıdır (1). Çocukluk çağında görülen kronik hastalıklar ailenin yaşam kalitesini ve yaşam doyumlarını olumsuz etkilemektedir (1,2,3). Yaşam doyumu, bir insanın beklentileriyle (ne istediği), elinde olanların (neye sahip olduğu) karşılaştırılmasıyla elde edilen durum ya da sonuçtur. Diğer bir deyişle kişinin beklentilerinin, gerçek durumla kıyaslanmasıyla ortaya çıkan sonucu gösterir (4). Yapılan çalışmalara göre kronik hastalıklı çocuğu olan ebeveynlerin yaşam doyumu düşük olmaktadır (5-9).

Epilepsi yalnız epilepsili kişiyi etkilememekte, bir birim olan ailenin de etkilenmesine neden olmaktadır. Aile çocuğun epilepsi tanısı alması ile birlikte birçok sorunla yüzleşmek zorunda kalmaktadır (1,10-13). Epilepsili çocukların ailelerinde psikososyal ve ekonomik problemler (3), anksiyete, depresyon (12,14-16), uyku sorunları (17), ailesel problemler (18) ve yaşam kalitesinde düşme (12,19) gibi sorunlar görülmektedir.

Ailenin anksiyete yaşamasına en fazla bilinmemezlik, nöbetlerin sıklığı ve kontrol altına alınamaması, nöbet sırasında çocuğun yaralanması, ilaçların çocukların zekâlarına olabilecek yan etkileri ve nöbetin ne zaman olacağını bilememe neden olmaktadır (16,18-22). Aileler sonuçta hastalığı saklamayı tercih etmektedirler (20). Çocuğun nöbet geçireceği korkusu bile ailenin günlük yaşamını olumsuz etkilemektedir (23). Çocuğun hastalığından kaynaklanan stres aynı zamanda yaşam doyumunun düşmesine yol açmaktadır (7,9). Çocuğu epilepsi olan anneler bu duruma uyum sağlasalar da migren, depresyon, hipertansiyon gibi fiziksel sorunlar ortaya çıkmakta ve uykusuzluk yaşamaktadırlar (20,24).

Hastalık, ebeveynlerin maddi sıkıntı yaşamasına, kişiler arası ilişkilerinin zayıflamasına, sosyal izolasyon ve damgalanma korkusu yaşamalarına neden olmaktadır (3,20,25,26). Anneler bilgi eksikliği veya hastalıkla ilgili yanlış tutumlar nedeniyle çocuklarına ve kendi hayatlarına kısıtlılıklar getirmekte, çocuğun bakımına ilişkin destek alamamaktadır (13,20). Sonuçta anneler epilepsili çocuklarıyla destekleyici ve arkadaşça iletişim kuramamakta, çocuklarına karşı daha sinirli ve öfkeli olmakta, çocuk bakımında eşyle anlaşmazlık yaşamakta, çocuğunu aşırı cezalandırmakta, aşırı koruyucu davranmakta ve otoriter tutum göstermektedirler (18,27,28). Nöbetler konusunda yapılacak eğitim annenin bilgisini ve algıladığı yararları artırmakta, algıladığı engelleri azaltmakta ve epilepsi ile ilgili başetme stratejileri geliştirmelerini sağlamaktadır (25,29).

Ebeveynler çocuklarının hastalığa uyum sağlamasında önemli bir rol oynar (30). Bazen ebeveynler ebeveynlik yetenekleri ile ilgili olarak düşük güven düzeyine sahip olabilirler (31). Kısacası ebeveynler çocuğun kronik hastalığı ve güçlükleri ile başa çıkmak durumundadır. “Başa çıkma”, bireyin kendisi için stres oluşturan olay ya da etkenlere karşı direnmesi ve bu durumlara karşı dayanma amacıyla gösterdiği bilişsel, duygusal ve davranışsal tepkilerin tümü olarak tanımlanabilir (32). Çocuğun hastalığına uyumu ne kadar yüksek ise annenin başetmesi de iyi olmaktadır (9).

Çalışmalarda kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin stresle başa çıkmada etkili yöntemler olan kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım ve sosyal destek arama yöntemlerini kullandıkları saptanmıştır (33,34). Ebeveynin duygu-odaklı başetme davranışı ve uyum bozucu başetme yollarının kullanımı ebeveyn stresini artırdığı için etkisiz bir başetme biçimidir (27,35). Taylor ve ark. epilepsi ve diğer kronik hastalığı olan çocukların ailelerinin psikososyal desteğe gereksinimleri olduğunu belirtmiştir (13). Ailenin yaşam doyumları yüksek olduğunda ve sorunlarla daha iyi başa çıktıklarında epilepsili çocuk da olumlu etkilenebilmektedir. Annelerin yaşam doyumlarını ve başetme durumlarını saptamak geniş kapsamlı stratejiler geliştirmek ve holistik bir bakış açısı oluşturmak açısından katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı epilepsili çocuğa sahip annenin yaşam doyumunu ve başa çıkma tutumlarını belirlemektir

## ***Gereç ve Yöntem***

*Araştırmanın Tipi:* Araştırma çocuğu epilepsili annelerin yaşam doyumları ve başa çıkma tutumlarını belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak planlanmıştır.

*Araştırmanın Yeri ve Örneklemi:* Çalışmaya en az 6 aydır epilepsi tanısı alan, ağır mental ve fiziksel bakım gerektirmeyen çocukların anneleri alınmıştır. Altta yatan diğer nörolojik, metabolik ve genetik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Örneklemi Denizli ilindeki bir devlet ve üniversite hastanesine gelen epilepsi tanısı almış çocukların anneleri oluşturmuştur.

*Verilerin toplanması:* Veriler çocuk nöroloji servislerinde ve EEG odasında epilepsi tanısı almış çocukların annelerinden toplanmıştır.

*Veri toplama araçları:* Sosyodemografik Bilgi Formu: Bu form çocuğun yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, nöbet sıklığı, anne-babanın eğitim durumu ve meslekleri ve ailenin ekonomik durumuna ilişkin değişkenleri içeren 15 sorudan oluşmaktadır. Form araştırmacılar tarafından literatüre dayalı olarak hazırlanmıştır.

*COPE (Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği):* Ölçek 60 sorudan oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından 2005 yılında yapılmıştır. Ölçek şu şekilde bir açıklama paragrafıyla başlar: “Bu ölçek yardımıyla insanların günlük yaşamlarında güç veya bunaltı verici olaylarla ya da sorunlarla karşılaştıkları zaman nasıl tepki verdiklerini araştırmayı amaçlıyoruz. İnsanların karşılaştıkları sorunlarla baş etmelerinin çok sayıda yolu olabilir. Ancak yine de siz seçenekleri bir sorunla karşılaştığınızda, genel olarak ne yaptığınızı ya da nasıl davrandığınızı düşünerek işaretlemeye çalışın. Seçenekleri işaretlerken bir öncekinden bağımsız düşünmeye özen gösterin.” Altmış farklı durum dört seçenek üzerinden yanıtlandırılır. Bu yanıtlar: 1=Asla böyle bir şey yapmam; 2=Çok az böyle yaparım; 3=Orta derecede böyle yaparım; 4=Çoğunlukla böyle yaparım. Ölçek 60 soru ve 15 alt ölçekten oluşmuştur. Her alt ölçek dörder sorudan oluşmaktadır. Bu alt ölçeklerin her biri ayrı bir başa çıkma tutumu hakkında bilgi verir. Sonuç olarak alt ölçeklerden alınacak puanların yüksekliği hangi başa çıkma tutumunun kişi tarafından daha



çok kullanıldığı hakkında yorum yapma olasılığı verir. Bu 15 başa çıkma tutumu ya da alt ölçek şunlardır: 1. Pozitif yeniden yorumlama ve gelişme, 2. Zihinsel boş verme, 3. Soruna odaklanma ve duyguları açığa vurma, 4. Yararlı sosyal destek kullanımı, 5. Aktif başa çıkma, 6. İnkâr, 7. Dini olarak başa çıkma, 8. Şakaya vurma, 9. Davranışsal olarak boş verme, 10. Geri durma, 11. Duygusal sosyal destek kullanımı, 12. Madde kullanımı, 13. Kabullenme, 14. Diğer meşguliyetleri bastırma, 15. Plan yapma (32).

*Yaşam Doymu Ölçeği:* Yaşam doymu ölçeği bireylerin yaşamdan aldıkları doymu belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Yaşam Doymu Ölçeği-The Satisfaction with Life Scale (SWLS) Diener ve ark. tarafından 1985 yılında geliştirilmiştir (36). Yaşam Doymu Ölçeği hiç uygun değil (1) ile tamamıyla uygun (7) arasında değişen Likert tipinde 5 maddeden oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Yaşam doymu ölçeğinden alınabilecek en düşük puan 5, en yüksek puan 35'tir. Yükselen puanlar yaşam doymununun arttığını göstermekle birlikte farklı yaşam doymu seviyeleri şöyle sınıflanmaktadır: 5-9 puan arası yaşamından hiç memnun değil, 10-14 arası yaşamından memnun değil, 15-19 arası yaşamından az memnun, 20 puan nötr, 21-25 puan yaşamından biraz memnun, 26-30 puan arası yaşamından memnun ve 31-35 puan arası yaşamından çok memnun. Diener ve ark. orijinal çalışmada ölçeğin güvenilirliğini Cronbach Alpha=.87 olarak bulmuşlardır. Ölçeğin Türk popülasyonuna uygulamasını yapan Yetim tarafından ölçeğin güvenilirliği yüksek bulunmuştur (Alpha=.86) ve test-tekrar test güvenilirliği ise .73 olarak elde edilmiştir (36-38).

*Verilerin değerlendirilmesi:* Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında Pakenham ve Bursnall'ın çalışma bulgularından yararlanılmıştır (9). %95 güven aralığı %80 güç ve puan farkının 0,5 olacağı öngörüsü ile örneklem büyüklüğü 55 olarak hesaplanmıştır (39). Veri kayıpları göz önünde bulundurularak çalışmaya 60 kişi alınmıştır.

Verilerin analizi PASW (Predictive Analytics Software) 18 istatistik programında tanımlayıcı istatistikler, t testi ve Pearson's korelasyon analizi ile yapılmıştır. Normal dağılım Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Çalışmada  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

## **Bulgular**

Epilepsili Çocukların ve Annelerinin Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Çocukların yaş ortalaması (8.44±5.26) iken %53.3'ünün erkek olduğu görülmektedir. Araştırma kapsamındaki annelerin %60'ının 5 yıl eğitim gördüğü yani ilkökul mezunu olduğu ve %71.7'sinin de bir işte çalışmadığı belirlenmiştir. Annelerin büyük çoğunluğu ailenin ekonomik durumunu orta olarak tanımlamıştır.

**Tablo 1.**Epilepsili Çocukların ve Annelerinin Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı (n=60)

Özellikler	n (%)	Ortalama±SD, (min-max)
<b>Çocuğun Yaşı</b>		8.44±5.26, (1-17)
<b>Çocuğun Cinsiyeti</b>		
Kız	28(46.7)	
Erkek	32(53.3)	
<b>Epilepsi Tanısı Alma Yaşı(yıl)</b>		3.93±4.02, (1-15)
<b>İlaç Tedavisi Alma Süresi(yıl)</b>		3.98±4.15, (1-15)
<b>Nöbet Sayısı(yıl)</b>		5.86±7.04, (0-24)
<b>Annenin Eğitim</b>		
5 yıl	36(60)	
5 yıl üzeri	24(40)	
<b>Babanın Eğitim Düzeyi</b>		
5 yıl	26(43.3)	
5 yıl üzeri	34(56.7)	
<b>Annenin Çalışma Durumu</b>		
Çalışan	17(28.3)	
Çalışmayan	43(71.7)	
<b>Babanın Çalışma Durumu</b>		
Çalışan	60(100)	
Çalışmayan	-	
<b>Ailede Epilepsi Tanısı olan Kişi</b>		
Var	12(20.0)	
Yok	48(80.0)	
<b>Ailede Epilepsi Tanısı olan Kişinin Yakınlığı (n=12)</b>		
Baba	6(50.0)	
Anne	2(16.7)	
Kardeş	4(33.3)	
<b>Ailenin Ekonomik Durumu</b>		
Düşük	20(33.3)	
Orta	40(66.7)	
Yüksek	-	

Epilepsili çocuğu olan annelerin “Yaşam Doyum Ölçeği”(YDÖ) puan ortalamaları  $19.41 \pm 7.20$  olarak belirlenmiştir. Puan ortalamaları ile çocuğun epilepsi tanısı alma yaşı, yıllık nöbet geçirme sayısı, annenin eğitim ve çalışma durumu ile ailede epilepsi tanısı olan başka bir kişinin varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ), ancak ailenin ekonomik durumu ile anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Ekonomik durumu orta düzeyde olan annelerin (YDÖ) puan ortalamaları daha yüksektir.

**Tablo 2.** Annelerin “Yaşam Doyum Ölçeği” Puan Ortalamalarının Bazı Değişkenlerle İlişkisinin Dağılımı

DEĞİŞKENLER	YAŞAM DOYUMU ÖLÇEĞİ	
<b>Epilepsi Tanısı Alma Yaşı</b>	$r = -0.11$	
	$p = 0.40$	
<b>Nöbet Sayısı(yıl)</b>	$r = -0.04$	
	$p = 0.75$	
<b>Annenin Eğitim Düzeyi</b>	$\bar{X}$	Sd
5 yıl	18.25	6.97
5 yıl üzeri	21.16	7.33
T	-1.55	
P	0.12	
<b>Annenin Çalışma Durumu</b>	$\bar{X}$	Sd
Çalışan	19.00	7.54
Çalışmayan	19.58	7.15
T	-0.27	
P	0.78	
<b>Ailede Epilepsi Tanısı olan Kişi</b>	$\bar{X}$	Sd
Var	18.25	5.84
Yok	19.70	7.54
T	-0.62	
P	0.5	
<b>Ailenin Ekonomik Durumu</b>	$\bar{X}$	Sd
Düşük	15.30	5.47
Orta	21.47	7.13
T	-3.39	
P	0.01*	

\*: $p < 0.05$

Annelerin “Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği”(COPE) puan ortalamaları incelendiğinde “Disfonksiyonel Başa Çıkma” tutumu puanının en yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Anneler “Disfonksiyonel Başa Çıkma” tutumunu daha sık kullanmaktadırlar.

**Tablo 3.** Annelerin “Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği” Puan Ortalamalarının Dağılımı

Baş Çıkma Tutumu	$\bar{X}$	Sd
Sorun Odaklı Baş Çıkma	52.93	7.29
Duygusal Odaklı Baş Çıkma	48.68	7.49
Disfonksiyonel Baş Çıkma	53.90	7.87

YDÖ puan ortalaması ile COPE alt ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

## Tartışma

Bu çalışmanın sonuçları çocuğu epilepsili olan ebeveynlerin pozitif yeniden yorumlama ve gelişme tutumlarını daha sık, en az soruna odaklanma ve duyguları açığa vurma tutumlarını kullandıklarını ve ekonomik durumu orta olanların yaşam doyumu puan ortalamalarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Yaşam doyumunun incelendiği epilepsili çocukların aileleriyle yapılan çalışma sayısı az olmasına rağmen farklı kronik hastalıklı çocuğu olan ebeveynlerle yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin yaşam doyumlarını inceleyen bir çalışmada toplam yaşam doyum puanları  $14.3\pm 8.6$  olarak bildirilmiş, bunlardan nörolojik hastalıklı çocukları olanların yaşam doyumları ( $10.5\pm 6.9$ ) endokrin sistem hastalıklı çocukları olanlardan ( $17.4\pm 8$ ) düşük bulunmuştur (2). Engelli çocuğu olan ebeveynlerin yaşam doyumunu puan ortalamaları  $20.18\pm 60.38$  (40), zihinsel yetersiz çocuğu olan ailelerde  $17,22\pm 6,92$ ’dir (41). Serebral palsili çocuğu olan ebeveynlerin yaşam doyumları olmayanlara göre daha düşüktür (5,42). Otizmlili çocuğu olan annelerle yapılan bir çalışmada ebeveynlerin kendini suçlama, umutsuzluk, bakım yükü ve stresleri azaldıkça yaşam doyumlarının arttığı bildirilmiştir (43). Halstead, Griffith & Hastings sosyal desteğin yaşam doyumunu ile negatif ilişkili olduğunu bulmuştur (42). Epilepsi hastalığı, serebral palsy, otizm, zihinsel ya da fiziksel engellilik gibi dışarıdan görülebilen bir hastalık olmaması ve ilaç tedavisi ile günlük yaşamın sürdürülebileceği bir hastalık olması nedeniyle fiziksel ve sosyal olarak daha az kısıtlılığa neden olmaktadır. Bu yüzden çalışmamızdaki ailelerin yaşam doyumunu puan ortalamalarının diğer hastalıklardan daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yaşam doyumunu etkileyen pek çok faktör (yaş,

cinsiyet, çalışma ve iş koşulları, eğitim seviyesi, din, ırk, gelir düzeyi, evlilik ve aile yaşamı, yaşama yüklenen anlam, sosyal ilişkiler, fiziksel olarak bireyin kendisini iyi hissetmesi ve kişilik özellikleri gibi) bulunması nedeniyle yapılan çalışmalarda bu kadar farklı sonuçların saptandığı düşünülmektedir (44,45). Bu nedenle farklı değişkenleri de inceleyen çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Sonuçlar çocuğun epilepsi tanısı alma yaşı, yıllık nöbet geçirme sayısı, annenin eğitim ve çalışma durumu ile ailede epilepsi tanısı olan başka bir kişinin varlığı ile yaşam doyumu arasında bir ilişki saptamamıştır. Benzer sonuçlar Çattık ve Aksoy'un çalışmasında da bildirilmiştir (46). Bazı çalışmalar ebeveynlerin eğitim durumu ile yaşam doyumu arasında ilişki saptarken (2), bazılarında böyle bir ilişki saptanmamıştır (46). Kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeyi sekiz yılın üzeri olanlarda ve ekonomik durumunu yüksek olarak bildirenlerde yaşam doyumu puanları artmıştır. Aynı çalışmada yaşam doyumu puanı ile hastalığın süresi arasında bir ilişki bulunmamıştır (2).

Bu çalışmada orta gelir düzeyindeki ebeveynlerin yaşam doyumunun daha fazla olduğu bulunmuştur. Çattık & Aksoy gelişimsel yetersizliği olan çocukların ebeveynlerinde yaptıkları çalışmada yaşam doyumu ile gelir düzeyi arasında bir ilişki saptamamıştır (46). Baykan, Baykan & Naçar ise kronik hastalıklı çocuğu olan ailelerin kendi varlık durumlarını değerlendirme biçimleri arttıkça yaşam doyum puanlarının da arttığını bildirmiştir (2). Gelir durumunun artmasının çocuğun tıbbi imkanlardan daha fazla yararlanmasını sağlaması, ailenin sosyal destek ağlarının artmasını desteklemesi nedeniyle yaşam doyumunu olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Ailenin uyumu yaşam kalitesini olumlu etkilerken (47) bakım yükü ebeveynlerin yaşam kalitesini ve başetme stratejilerini de olumsuz etkilemektedir (48). Bu çalışmada annelerin başetmede Disfonksiyonel Başa Çıkma tutumunu kullandıkları belirlenmiştir. Şengül ve Baykan'ın çalışmasına göre zihinsel engelli çocuğu olan anneler en sık yararlı sosyal destek kullanımını, sağlıklı çocuğu olan anneler ise pozitif yeniden yorumlama ve gelişme, en az madde kullanımı başa çıkma tutumunu tercih etmektedirler (49). Çocuğunda görme yetersizliği olan ebeveynler çoğunlukla dini başa çıkma yöntemini kullanmaktadırlar (50). Ganjiwale ve ark. epilepsili çocukların ebeveynlerinin duygusal odaklı başetme davranışını kullandıklarını saptamıştır (51). Fazlıoğlu ve ark. epileptik çocukların anne-babalarının zihinsel boş verme başa çıkma becerisinin, sağlıklı çocukları olan anne-babalara göre daha düşük olduğunu ve annelerin sıklıkla var olan sorunu kabullenme eğiliminde olduklarını bildirmiştir (52). Epilepsili çocuğu olan ebeveynlerin en sık kullandıkları başetme yöntemleri aktif başa çıkma, plan yapma, kabullenme ve duygusal sosyal destek kullanımı olarak bildirilmiştir (34).

Epilepsili çocuğu olan ebeveynlerle yapılan kalitatif bir çalışmada tetikte ebeveynlik bir başetme stratejisi olarak bildirilmiştir (53). Diğer bir çalışmada ise ebeveynlerin sosyal destek arama, psikolojik gerilimlerle baş etme girişimlerinde bulunmak ve benlik saygısı duygularını korumaya çalışmak gibi başetme yöntemlerini kullandıkları belirtilmiştir (54).

Ebeveynlerin başetmeleri çocuğun nöbet sıklığı ile ilişkilidir. Çocuğu epilepsili olan ailelere yönelik yapılan eğitimler ailelerin başetmelerini artırmakta, epilepsiye yönelik korkularını azaltmaktadır (29). Stresörler ve başetme davranışları ebeveyn-çocuk ilişkisini ve ebevenliği etkiler. Duygusal-odaklı

başetme ebeveynlerin stresini artırdığı için etkisiz bir başetme yöntemidir. Bu nedenle çalışmalarda ebeveyn stres kaynaklarından ziyade olumlu başetme davranışlarını geliştiren başetme yöntemlerine odaklanılmalıdır (35,42).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar epilepsili çocuğu olan ailelerle ilgilenen sağlık çalışanlarının bu ailelerin sağlık ve destek gereksinimlerini saptamalarına ve uygun girişimleri ve eğitimleri planlamalarına yardımcı olabilir.

Ailelerin başetme yöntemlerinin ve yetersiz başetme tutumlarının belirlenmesi ailenin uyumunu desteklemek için uygun girişimler planlanmasına yol gösterici olabilir. Böylelikle ailelerin yaşam doyumları yükselebilir ve çocuğun hastalığıyla olumlu başetme davranışları geliştirebilirler. Sonuçta epilepsili çocukların da yaşam kaliteleri ve hastalığa uyumları da daha kolay olabilir. Epilepsili çocuk ve ailelerinin uyumu ve başetme sistemlerinin geliştirilmesi disiplinlerarası çalışmayı gerektirir. Çocuğun hastalığından farklı şekillerde etkilenebilecek ailelere yönelik girişimlerde hemşire ile birlikte diğer sağlık profesyonellerinin işbirliği içinde çalışmaları önem arz etmektedir. Bu nedenle sağlık profesyonelleri hastalık hakkında yeterli bilgi, hastalık ve nöbetlerin yönetiminde özyeterliliği, etkili başetmeyi ve yaşam doyumlarını artıran eğitim programları planlayabilirler.

Epilepsili çocuğa sahip olmak ailelerin yaşam doyumunu ve başetmesini etkilemektedir. Sosyal destek ve özyeterlilik yaşam doyumunu artıran faktörlerdendir (46). Her ne kadar çalışmamızın amacı yaşam doyumunu ile başetme tutumları arasındaki ilişkiyi incelemek olmasa da olumlu başetme davranışlarının yaşam doyumunu artıracığı düşünülmektedir. Bu ilişkiyi inceleyen çalışmaların yapılması, ailelere yönelik destek gruplarının ve eğitimlerin yaşam doyumunu ve başetmeye etkisini inceleyen araştırmaların planlanması önerilmektedir. Çocuğa primer bakım verici olan anneler çocuğun hastalığından dolayı olumsuz etkilenmektedir. Bununla birlikte babalar da kronik hastalığı olan çocuğun bakımına dahil olduğu için babaların yaşam doyumunu ve başetmelerini inceleyen çalışmalar yapılması önerilmektedir.

*Çalışmanın sınırlılıkları:* Bu çalışmanın sınırlılıkları bir ildeki iki hastaneden verilerin toplanmış olmasıdır. Bu nedenle çalışma sonuçları Türkiye'deki tüm epilepsili ailelere genellenemez.

Bu çalışma 21-22 Eylül 2018 tarihinde Prague, Czech Republic'de düzenlenen 18th World Congress on Clinical Nursing & Practice'de Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

## Kaynaklar

1. Goldbeck L. The impact of newly diagnosed chronic paediatric conditions on parental quality of life. *Quality of Life Research* 2006;15:1121-31.
2. Baykan Z, Baykan A, Naçar M. Kronik Hastalıklı Çocukları Olan Ailelerin Yaşam Doyumlarının İncelenmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 2010;27:174-7.
3. Jensen MP, Liljenquist KS, Bocell F, Gammaitoni AR, Aron CR, Galer BS et. al. Life impact of caregiving for severe childhood epilepsy: Results of expert panels and caregiver focus groups. *Epilepsy & Behavior* 2017;74:135-43.
4. Neugarten BL. The measurement of the life satisfaction, *Journal of Gerontology* 1961;16:134-143 içinde Erdoğan B. Evde bakım hizmeti alan özürlü bireye sahip ailelerin sosyo-ekonomik durumlarının incelenerek, umutsuzluk ve yaşam doyum düzeylerinin belirlenmesi. [Yükseklisans tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
5. Cheshire A, Barlow J, Powell L. Coping using positive reinterpretation in parents of children with cerebral palsy. *Journal of Health Psychology* 2010;15(6):801-10.
6. Fotiadou M, Barlow JH, Powell LA, Langton H. Optimism and psychological well-being among parents of children with cancer: an exploratory study. *Psycho-Oncology* 2008;17:401-9.
7. Helgeson VS, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Families with children with diabetes: implications of parent stress for parent and child health. *Journal of Pediatric Psychology* 2012;37:467-78.
8. Jang CH, Joo MC, Noh SE, Lee SY, Lee DB, Lee SH, et al. Effects of Hippotherapy on Psychosocial Aspects in Children With Cerebral Palsy and Their Caregivers: A Pilot Study. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2016;40:230-6.
9. Pakenham KI, Bursnall S. Relations between social support, appraisal and coping and both positive and negative outcomes for children of a parent with multiple sclerosis and comparisons with children of healthy parents. *Clinical Rehabilitation* 2006;20:709-23.
10. Fazlıoğlu K, Hocaoğlu Ç, Sönmez FM. Çocukluk Çağı Epilepsisinin Aileye Etkisi, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches In Psychiatry 2010;2:190-205.
11. Harden J, Black R, Chin RFM. Families' experiences of living with pediatric epilepsy: A qualitative systematic review. *Epilepsy & Behavior* 2016;60:225-37.
12. Lv R, Wu L, Jin L, Lu Q, Wang M, Qu Y et al. Depression, anxiety and quality of life in parents of children with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009;120:335-41.
13. Taylor J, Jacoby A, Baker GA, Marson AG. Self-reported and parent-reported quality of life of children and adolescents with new-onset epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1489-98.
14. Ferro MA, Speechley KN. Stability of latent classes in group-based trajectory modeling of depressive symptoms in mothers of children with epilepsy: an internal validation study using a bootstrapping procedure. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2013;48:1077-86.

15. Ferro MA, Avison WR, Campbell MK, Speechley KN. Prevalence and trajectories of depressive symptoms in mothers of children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:326-36.
16. Gallop K, Wild D, Verdian L, Kerr M, Jacoby A, Baker G. Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): Development of conceptual models of health-related quality of life (HRQL) for caregivers and children. *Seizure* 2010;19:23-30.
17. Shaki D, Goldbart A, Daniel S, Fraser D, Shorer Z. Pediatric epilepsy and parental sleep quality. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2011;7:502-6.
18. Akay AP, Kurul SH, Ozek H, Cengizhan S, Emiroğlu N, Ellidokuz H. Maternal reactions to a child with epilepsy: Depression, anxiety, parental attitudes and family functions. *Epilepsy Research* 2011;95:213-20.
19. Williams J, Steel C, Sharp GB, DelosReyes E, Phillips T, Bates S et al. Parental anxiety and quality of life in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:483-6.
20. Avcı Ö. Eğitimin Epilepsili Çocuk ve Annelerinin Hastalığı Yönetme, Kaygı ve Yaşam Kalitesine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü [Yüksek Lisans Tezi]. Kayseri:Erciyes Üniversitesi; 2010.
21. Farrace D, Tommasi M, Casadio C, Verrotti A. Parenting stress evaluation and behavioral syndromes in a group of pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013;29: 222-7.
22. Ju HO, McElmurry BJ, Park CG, McCreary L, Kim M, Kim EJ. Anxiety and uncertainty in Korean mothers of children with febrile convulsion: cross-sectional survey. *Journal of Clinical Nursing* 2011;20:1490-7.
23. Kolahi A, Tahmoorezadeh S. First febrile convulsions: inquiry about the knowledge, attitudes and concerns of the patients' mothers. *European Journal of Pediatrics* 2009;168:167-71.
24. Shore PC, Austin JK, Dunn WD. Maternal adaptation to a child's epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:557-68.
25. Mohsen S, Mahboobeh SH. The Effect of Education Based on Health Belief Model (HBM) in Mothers about Behavior of Prevention from Febrile Convulsion in Children, *World Journal of Medical Sciences* 2013;9):30-5.
26. Murugupillai R, Wanigasinghe J, Muniyandi R, Arambepola C. Parental concerns towards children and adolescents with epilepsy in Sri Lanka—Qualitative study. *Seizure* 2016;34:6-11.
27. Şenses Dinç G. Kistik fibrozis tanısı olan çocukların ve annelerinin psikiyatrik özellikleri. [Uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.
28. Rodenburg R, Meijer AM, Scherphof C, Carpay JA, Augustijn P, Aldenkamp AP et al. Parenting and restrictions in childhood epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013;27:497-503.
29. Hagemann A, Pfäfflin M, Nussbeck FW, May TW. The efficacy of an educational program for parents of children with epilepsy (FAMOSEs): Results of a controlled multicenter evaluation study. *Epilepsy & Behavior* 2016;64:143-51.



30. Modi AC. The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: Parenting stress and activity patterns. *Epilepsy & Behavior* 2009;14:237-42.
31. Duffy VL, Vessey JA. A Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of the Creating Opportunities for Parent Empowerment (COPE) Program for Parents of Children with Epilepsy and Other Chronic Neurological Conditions. *Journal of Neuroscience in Nursing* 2016;48:166-74.
32. Ağargün MY, Beşiroğlu L, Kıran ÜK, Özer ÖA, Kara H. COPE (Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği): Psikometrik özelliklere ilişkin bir ön çalışma. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:221-6.
33. Sezer TA. Kronik hastalığa sahip çocuk-ergen ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi algıları. [Yüksek lisans tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
34. Wojtas K, Oskędra I, Cepuch G, Świdarska E. The Level Of Negative Emotions, Coping with Stress and Social Support for Parents of Children with Epilepsy. *Folia Medica Cracoviensia* 2014;1:79-86.
35. Rodenburg R, Meijer AM, Dekovic M, Aldenkamp AP. Parents of children with enduring epilepsy: Predictors of parenting stress and parenting. *Epilepsy & Behavior* 2007;11:197-207.
36. Diener E, Emmons R, Larsen R, Griffin S. The satisfaction with life scale. *J Pers Assess* 1985;49:71-5.
37. Diener E. (2006). Understanding Scores on the Satisfaction with Life Scale Ed Diener. Available from: [http://labs.psychology.illinois.edu/~ediener/Documents/Understanding%20SWLS %20.pdf](http://labs.psychology.illinois.edu/~ediener/Documents/Understanding%20SWLS%20.pdf)
38. Yetim U. Life satisfaction: A study based on the organization of personal projects. *Social Indicators Research* 1993;29:277-89.
39. DSS Research. Available from: <https://www.dssresearch.com/knowledgecenter /toolkitcalculators/ statisticalpowercalculators.aspx>
40. Gül Can F. Engelli Çocuğu Olan ve Olmayan Ebeveynlerin Evlilik Uyumu Yaşam Doyumunun ve Etkileyen Faktörler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği [Yüksek Lisans Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.
41. Akarsu Ö. Zihinsel Yetersiz Çocukların Aile Yüğü, Öz bakım Becerileri, Annelerinin Yaşam Doyumu ve Etkileyen Faktörler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı [Yüksek Lisans Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi, 2014.
42. Halstead EJ, Griffith GM, Hastings RP. Social support, coping, and positive perceptions as potential protective factors for the well-being of mothers of children with intellectual and developmental disabilities. *International Journal of Developmental Disabilities* 2017. doi: 10.1080/20473869.2017.1329192
43. Da Paz NS, Siegel B, Coccia MA, Epel ES. Acceptance or Despair? Maternal Adjustment to Having a Child Diagnosed with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2018;48:1971-81.

44. Akandere M, Acar M, Baştuğ M. Zihinsel ve fiziksel engelli çocuğa sahip anne ve babaların yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerinin incelenmesi. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2009;22:24-30.
45. Baştuğ G, Duman S. Examining life satisfaction level depending on physical activity in Turkish and German societies. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 2010;2:4892-5.
46. Çattık M, Aksoy V. An Examination of the Relations among Social Support, Self-Efficacy, and Life Satisfaction in Parents of Children with Developmental Disabilities. *Eğitim ve Bilim* 2018;43:65-77.
47. Mendes TP, Crespo CA, Austin JK. Family Cohesion, Stigma, and Quality of Life in Dyads of Children With Epilepsy and Their Parents. *Journal of Pediatric Psychology* 2017;42:689-99.
48. Carona C, Silva N, Crespo C, Canavarro MC. (2014). Caregiving Burden and Parent-Child Quality of Life Outcomes in Neurodevelopmental Conditions: The Mediating Role of Behavioral Disengagement. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 2014;21:320-8.
49. Şengül S, Baykan H. Zihinsel Engelli Çocukların Annelerinde Depresyon, Anksiyete ve Stresle Başa Çıkma Tutumları. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2013;14:30-9.
50. Nergiz H, Uluç S. Çocuğunda Görme Yetersizliği Olan Anne ve Babaların Çeşitli Psikolojik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi* 2018;19:79-103.
51. Ganjiwale D, Ganjiwale J, Sharma B, Mishra, B. Quality of life and coping strategies of caregivers of children with physical and mental disabilities. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2016;5:343-8.
52. Fazlıoğlu K, Hocaoğlu Ç, Sönmez FM, Cansu A. Epilepsi tanısı konan çocukların aile işlevleri, anne-babalarındaki kaygı ve başa çıkma tutumları. *Yeni Sempozyum Dergisi*, 2010;48:198-206.
53. Mu PF. Transition experience of parents caring of children with epilepsy: a phenomenological study. *Int J Nurs Stud* 2008;45:543-51.
54. Hobdell EF, Grant ML, Valencia I, Mare J, Kothare SV, Legido A et. al. Chronic Sorrow and Coping in Families of Children with Epilepsy. *Journal of Neuroscience Nursing* 2007;39:76-82.

**Sistemik Başlangıçlı Juvenil İdiyopatik Artrit Tanılı Olguların Değerlendirilmesi***Evaluation of Patients with Systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis*

Sukru Cekic, Yasin Karalı, Sara Şebnem Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk İmmünoloji B.D, Bursa

**ÖZ**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Sistemik başlangıçlı juvenile idiyopatik artrit (JİA) nadir görülen bir JİA alt tipi olarak kabul edilir ve diğer JİA alt gruplarından farklı olarak otoinflamatuvar hastalık grubunda değerlendirilir. Ülkemizde sistemik başlangıçlı JİA ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde sistemik başlangıçlı JİA tanılı olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Kliniğimizde takip edilen 303 JİA tanılı olgu tarandı ve 18 sistemik başlangıçlı JİA tanılı olgu (%5,9) tespit edildi. Olguların verileri elektronik dosya kayıtlarından geriye dönük olarak taranarak elde edildi.

**BULGULAR:** Olguların yaşları ortanca 11,7 yıl (5,3-20 yıl) ve kız erkek oranı 4/14 idi. Tanı yaşları ortanca 4,9 yıl (1,5-15,2 yıl) ve tanıda gecikme süresi ortanca 4 hafta (2 hafta-10,8 yıl) olarak saptandı. En sık başvuru yakınması olguların tümünde görülen ateş ve artrit (n=18, %100) idi. Bir olguda monoartrit görülürken diğer olgularda birden fazla eklem tutulumu vardı. En sık görülen form monosiklik formdu (n=7, %38,8). Olgularda görülen en sık komplikasyon boy kısalığı (n=4, %22,2) idi ve makrofaj aktivasyon sendromu 2 olguda (%11,1) gelişti. Tedavide en sık steroidler (n=17, %94,4) kullanılırken biyolojik tedavi 7 olguda (%38,8) kullanıldı. Bu olguların son tedavilerine bakıldığında; 5 olgunun tocilizumab, bir olgunun canakinumab aldığı, kalan 1 olgunun ise takibi bıraktığı saptandı. Takipten çıkan bir olgu dışında tüm olgularda remisyon sağlandı.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Sistemik başlangıçlı JİA, diğer JİA alt gruplarına kıyasla daha az olarak görülmektedir. Hastalık enfeksiyon hastalıkları ve diğer inflamatuvar hastalıklarla karışabildiği için tanı gecikebilmektedir. Kortikosteroid tedavisine çoğunlukla olumlu yanıt alınmakla birlikte steroide dirençli olgularda anti IL-6 ve anti IL-1 ilaçlar etkili olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit, otoinflamatuvar hastalık, çocukluk çağında biyolojik tedavi

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Şükür ÇEKİÇ. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk İmmünoloji B.D, Bursa, Türkiye*

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a rare, systemic inflammatory disease classified as a subtype of JIA. There are few studies on sJIA in our country. The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory features of patients with sJIA.

**METHODS:** Three hundred three cases with JIA followed up in our clinic were screened, 18 of them (5.9%) diagnosed with sJIA were included to our study. The data was obtained from the electronic file records retrospectively.

**RESULTS:** The median age of the patients was 11.7 years (5.3-20 years), the female/male ratio was 4/14, and the median diagnosis age was 4.9 years (1.5-15.2 years). The median diagnosis delay was 4 weeks (2 weeks-10.8 years). The most common complaints were fever and arthritis which were seen in all cases (n = 18, 100%). One patient had monoarthritis while the other cases had more than one joint involvement. The most common form was the monocyclic form (n = 7, 38.8%). The most common complications were short stature and macrophage activation syndrome which developed in 2 cases. Almost all patients were treated by corticosteroids (n = 17, 94.4%), biological therapy was used in 7 patients (38.8%). Biological treatments were tocilizumab in five patients, canakinumab in one and anakinra in 1 one patient. Remission was achieved in all cases except one patient who was out of follow-up.

**DISCUSSION and CONCLUSION:** sJIA can be challenging to diagnose. Fever and rash in sJIA clinic may inadvertently be attributed to infectious disease. Corticosteroids were the main treatment modalities in treatment, whereas in resistant cases biologicals were highly effective and safe.

**Keywords:** Systemic onset juvenile idiopathic arthritis, autoinflammatory disease, biologic therapy in childhood

## **Giriş**

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta boyunca devam eden nedeni bilinmeyen artrit ile karakterize ve farklı fenotipik özelliklere sahip alt gruplardan oluşan, çocukluk çağının kronik inflamatuvar hastalığıdır (1). Juvenil idiyopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen kronik eklem hastalığı olup sıklığı 16-150/100.000 olarak bildirilmektedir (2). Uluslararası Romatoloji Birliği {*The International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*} sınıflamasına göre JİA 7 alt grupta değerlendirilmektedir, bunlar; sistemik başlangıçlı, oligoartriküler, poliartriküler romatid faktör (RF) pozitif, poliartriküler RF negatif, entezit ilişkili, psöriatik ve sınıflandırılmayan artrit olarak sıralanmaktadır (3).

Sistemik başlangıçlı JİA, diğer alt gruplardan farklı olarak sıklıkla ateş, döküntü ve serozit gibi sistemik belirtilerle kendini gösterir (1). Ayrıca belirli bir otoantikorla veya insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkili olmaması ve aktif hastalık döneminde doğal bağışık yanıtın baskın olduğunu gösteren pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksekliği, sistemik başlangıçlı JİA'nın poligenik bir otoinflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (4). ILAR sınıflamasına göre sistemik başlangıçlı JİA tanı kriterleri; en az 2 hafta süren ateş ve artrite ek olarak tipik döküntü, yaygın simetrik lenfadenopati, karaciğer veya dalağın büyümesi veya serozit (perikardit, plevral veya perikardiyal efüzyon, nadiren peritonit) tablolarından en az birinin varlığıdır (3). Ateş, günde bir veya iki kez 39° C veya daha yüksek değere ulaşarak tekrar düşerek tipik paterni oluşturur. Eritematöz, somon pembesi maküler döküntüler genellikle ateşle birlikte görülür. Artrit sıklıkla simetrik ve poliartrit şeklinde olup bazen hastalık başlangıcında mevcut olmayabilir ve daha sonra gelişebilir. Özgül olmayan sistemik inflamasyon belirtileri hemen her zaman vardır (5). Hastalık seyrinde tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanabilen makrofaj aktivasyon sendrom'u (MAS) gelişebilmektedir (5). Sistemik başlangıçlı JİA nadir görülse de JİA ilişkili mortalitenin 2/3'ünden sorumludur (6,7).

Bu çalışmada kliniğimizde sistemik başlangıçlı JİA tanısı ile takip edilen olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **Olgular ve Yöntem:**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Romatoloji Polikliniğe son 15 yılda başvuran JİA tanılı 303 olgunun dosyaları tarandı ve ILAR kriterlerine göre tanı almış 18 sistemik başlangıçlı JİA tanısı almış olguya (%5,9) ulaşıldı. Olguların elektronik dosya verilerinden başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar göstergeleri, görüntüleme sonuçları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları araştırıldı.

Sistemik başlangıçlı JİA tanısı alan olgular, hastalığın klinik seyrine göre; monosiklik (bir dönem aktif hastalık sonrası inaktif hastalık), polisiklik (aralarda inaktif dönemlerin olduğu tekrarlayan aktif hastalık) ve persistan (sürekli aktif hastalık) olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11 Aralık 2018 tarih ve 2018-21/15 nolu karar ile onay alındı.

### **Bulgular:**

Olguların yaşları ortanca 11,7 yıl (5,3-20 yıl) ve kız erkek oranı 4/14 idi. Tanı yaşları ortanca 4,9 yıl (1,5-15,2 yıl) ve tanıda gecikme süresi ortanca 4 hafta (2 hafta-10,8 yıl) olarak saptandı. Anne baba arasında akrabalık ve 1. derece akrabalarda romatizmal hastalık öyküsü bir olguda (%5,5) vardı. Olgularda en sık görülen bulgular; ateş, artrit ve döküntüydü. Bir olguda monoartrit görülürken diğer olgularda birden fazla eklem tutulumu vardı. Artrit süresi ortanca 6 ay (1-36), ateş süresi ortanca 28 gün (10-90) olarak tespit edildi. Olguların genel özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit tanılı olguların genel özellikleri.

Kız erkek oranı	4/14
Yaş	11,7 yıl (5,3-20)
Tanı yaşı	4,9 yıl (1,5-15,2)
Yakınmaların başlama yaşı	3 yıl (0,25-15)
Tanıda gecikme süresi	4 hafta (2 hafta-10,8 yıl)
Monosiklik	7 (%38,8)
Polisiklik	6 (%33,3)
Persistan	5 (%27,7)
Ateş süresi	30 gün (15-540)
Artrit süresi	3,5 ay (0,5-36)
Klinik özellikler	
Ateş	18 (%100)
Artrit	18 (%100)
Döküntü	16 (%88,8)
Splenomegali	5 (%27,7)
Hepatomegali	4 (%22,2)
Lenfadenopati	1 (%5,5)

Olguların ilk başvuru anında en sık düşünülen ön tanılar; nedeni bilinmeyen ateş ve Kawasaki hastalığı iken, sistemik başlangıçlı JİA sadece 2 olguda düşünülmüştür. Diğer düşünülen ön tanılar Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Olguların ilk başvurusunda düşünülen ön tanılar.

	n	%
Nedeni bilinmeyen ateş	11	64,7
Kawasaki hastalığı	5	29,4
Alerjik döküntü	4	23,5
Sistemik başlangıçlı JİA	2	11,8
Pnömoni	2	11,8
Tüberküloz	2	11,8
İmmün yetmezlik	2	11,8
Ailevi akdeniz ateşi	2	11,8
Guillain Barre sendromu	1	5,9
Bruselloz	1	5,9
Salmonelloz	1	5,9
Kızamıkçık	1	5,9
Vaskülit	1	5,9
Sepsis	1	5,9
Menenjit	1	5,9

Olguların ilk yakınmaları ve izlemde ortaya çıkan yakınmaları incelendiğinde ateş başlangıçta 17 olguda mevcut iken izlemde 18 olguda, artrit veya artralji başlangıçta 12 olguda varken izlemde 18 olguda, döküntü başlangıçta 12 olguda saptanırken izlemde 16 olguda gelişmiştir.

Olguların başvuru döneminde; ortanca lökosit sayıları  $16200/\text{mm}^3$  ( $8170\text{-}28800/\text{mm}^3$ ) ve ortanca trombosit sayıları  $368000/\text{mm}^3$  ( $112000\text{-}669000/\text{mm}^3$ ) saptandı. İlk başvuru dönemlerinde ortanca hemoglobin (Hb) konsantrasyonu 10,5 gr/dl (8-13,6) idi ve 12 olguda (%66,6) anemi (Hb <11,5 gr/dl) mevcuttu.

Son yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde ise ortanca Hb konsantrasyonu 12,3 gr/dl (8,6-16) ve anemisi olan olgu sayısı 4 (%22,2) idi. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A tüm olgularda yüksek bulundu (sırasıyla ortanca 74 mm/saat (21-120 mm/saat), 10,2 mg/dl (0,4-28,1 mg/dl) ve 686 mg/L (118-948 mg/L). Fibrinojen ise bakılan 14 olgunun 10’unda (%7,14) yüksek idi (ortanca değer: 466,5 mg/dl (302-860 mg/dl)).

Anti nükleer antikor 2 olguda (%11,1) 1/100 ve 1/320 dilüsyonda pozitif, RF ise tüm olgularda negatif saptandı. MEFV geninde mutasyon araştırılan 9 (%50) olgudan birinde heterozigot R202Q ve bir diğerinde heterozigot E148Q olmak üzere 2 olguda (%22,2) mutasyon tespit edildi.

Tedavide 17 olguda (%94,4) sistemik steroid, 11 olguda (%61,1) metotreksat ve 3 olguda (%16,6) intravenöz immünoglobulin kullanıldı. Anti TNF, anti IL-1 veya anti IL-6 gibi biyolojik tedavilerin herhangi birini alan olguların sayısı 7 (%38,8) idi. Tedavi yanıtlarına göre ilaç geçişleri sonrası kullanılan nihai biyolojik ajanlara bakıldığında; 5 olgunun tocilizumab, bir olgunun canakinumab aldığı, kalan 1 olgunun ise tedavileri reddedip takipten çıktığı saptanmıştır. Olgularda kullanılan biyolojik ilaçlar Tablo 3’de verilmiştir. Tedaviyi bırakan bir olgu dışındaki tüm olgularda yakınmalar kontrol altına alınmıştır.

**Tablo 3.** Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit tanılı olgularda kullanılan biyolojik ilaçlar.

İlaçlar	n	%
Tocilizumab	6	33,3
Etanercept	5	27,7
İnfliximab	2	11,1
Anakinra	2	11,1
Canakinumab	2	11,1
Adalimumab	1	5,5
Toplam	18	100

Makrofaj aktivasyon sendromu’nun 2 olguda (%11,1) geliştiği saptanmıştır. Sistemik başlangıçlı JİA izlemi sırasında saptanan diğer komplikasyonlar; boy kısalığı (n=4, %23,5), osteoporoz (n=2, %11,1), osteopeni (n=1, %5,5), tüberküloz (n=1, %5,5), anksiyete (n=2, %11,1), depresyon (n=2, %11,1) olarak sıralanmıştır. Olguların izlemi sırasında görülen diğer klinik durumlar ise; sol fasyal paralizi (n=1, %5,5), miyozit (n=1, %5,5), IgG3 eksikliği (n=1, %5,5) ve anterior üveit (n=1, %5,5) idi. Tüberküloz gelişen olguda, tüberküloz tanısından önce veya tanı sırasında herhangi bir anti-TNF ilaç kullanılmadığı tespit edilmiştir. Biyolojik ilaç başlamadan önce olguların akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi ile değerlendirildiği görülmüştür. Bu olgularda tedavi süresince veya sonrasında tüberküloz gelişiminin olmadığı saptanmıştır.



## ***Tartışma:***

Sistemik başlangıçlı JİA nadir bir hastalıktır, insidansı yılda 100,000'de 0.4-0.9, prevalansı ise 3,5/100.000 olarak bildirilmektedir (7,8). Sistemik başlangıçlı JİA, tüm JİA'ların Avrupa ve Amerika'da %10'unu, Japonya ve Hindistan gibi bazı Asya ülkelerinde ise %25-50'sini oluşturmaktadır (9-11). Türkiye'de JİA prevalansı % 0.032 olarak bildirilirken sistemik başlangıçlı JİA prevalansı bilinmemektedir (12). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda; tüm JİA'lar içinde sistemik başlangıçlı JİA sıklığı %8,9-,14,9 olarak bildirilmiştir (13,14). Çalışmamızda ise sistemik başlangıçlı JİA tanılı olgular tüm JİA tanılı olguların %5,9'unu oluşturduğu tespit edilmiştir.

Sistemik başlangıçlı JİA için temel tanısız zorluk patognomonik bir klinik özellik veya laboratuvar belirleyicisinin olmamasıdır ve tanı çoğunlukla diğer tanılarla dışlanarak konulmaktadır (15,16). Çoğu zaman hastalık başlangıcında sistemik başlangıçlı JİA tanı kriterleri tam olarak karşılanmaz ve izlemde ortaya çıkan artrit ile tanı netleşmektedir (16). ILAR kriterlerine göre olguların sadece %30'unun hastalık başlangıcında tanı kriterlerini tam olarak karşıladığı bildirilmektedir (17). Ayırıcı tanıda enfeksiyon hastalıkları, malignite ve Kawasaki hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve periyodik ateş (otoinflamatuvar) sendromları (kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu veya Ailesel Akdeniz Ateşi gibi) dışlanmalıdır (15). Artrit herhangi bir eklemi tutabilir, ancak hastalığın başlangıcında bu bulgunun olmaması olguların geç tanı almasına neden olmaktadır (15). Çalışmamızda olguların ilk başvurusunda en sık nedeni bilinmeyen ateş ve ikinci sıklıkta Kawasaki hastalığı akla gelirken, sadece 2 olguda sistemik başlangıçlı JİA düşünülmüştür. Ayrıca sistemik başlangıçlı JİA tanısına götüren klinik bulguların olguların önemli bir kısmında izlem sürecinde ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkılarak sistemik başlangıçlı JİA tanısının erken dönemde akla gelmemesinin nedenleri arasında, hastalık farkındalığının azlığı ve sistemik başlangıçlı JİA düşündürecek bulguların hastalık başlangıcında tam olarak oluşmamasına bağlanmıştır.

Sistemik başlangıçlı JİA erkek ve kız cinsiyeti benzer sıklıkta etkilemektedir (17). Çalışmamızda ise erkelerde sistemik başlangıçlı JİA sıklığı önemli oranda yüksek saptanmıştır.

Sistemik başlangıçlı JİA; monosiklik, polisiklik veya persistan seyir gösterebilir ve artrit ile seyreden tablolarda persistans daha belirgindir (15,16). Çalışmamızda olguların en sık monosiklik karakter gösterdiği ve 5 olguda persistans görüldüğü tespit edilmiştir.

Sistemik başlangıçlı JİA'nın en önemli komplikasyonu hayatı tehdit eden MAS'dır (15). Makrofaj aktivasyon sendromu makrofajların ve "sitokin fırtınasına" yol açan T lenfositlerin hızlı çoğalması ve aktivasyonu sonucu oluşur. Makrofaj aktivasyon sendromu varlığında; sürekli ateş, sabit döküntü gibi sistemik başlangıçlı JİA için tipik olmayan yakınmalar görülür. İzlemde miyokardit, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopati, kanama eğilimi, solunum sistemi ve merkezi sinir sistemi tutulumu gibi ağır tablolar eşlik edebilir (15). Önceki yıllarda sistemik başlangıçlı JİA olgularında

mortalite ve morbiditenin yaygın nedenlerinden biri olarak amiloidoz görülmüşse de tedavideki gelişmelerle bu komplikasyonun insidansı önemli ölçüde azalmıştır (15). Bildirilen diğer hayatı tehdit eden komplikasyonlar ise interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyondur (15,18). Tüm bu ölümcül komplikasyonlara rağmen sistemik başlangıçlı JİA'da tedavi başarısı yıllar içinde artmıştır (19-21). Sistemik başlangıçlı JİA'nın diğer komplikasyonları arasında osteopeni, büyüme geriliği ve eroziv artrit bulunmaktadır (16). Çalışmamızda 2 olguda MAS gelişimi saptanırken; amiloidoz, pulmoner hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı hiçbir olguda saptanmamıştır. Ayrıca olgularımızda gelişen en sık komplikasyonun boy kısalığı olduğu tespit edilmiştir.

Sistemik inflamasyonun laboratuvar göstergeleri sistemik başlangıçlı JİA'da diğer inflamatuvar hastalıklara göre daha yüksektir ve bu durum bazen diğer inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir (22). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda ESH, CRP, fibrinojen ve SAA gibi akut faz göstergeleri önemli oran ve sıklıkta yüksek saptanmıştır. MEFV genindeki mutasyonlar, inflamasyonda önemli rol oynayan IL-1 $\beta$ 'nin aktivasyonu ile ilişkilidir ve tek alleldeki mutasyonlar ya da polimorfizmlerin bile subklinik inflamasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (25-27). Ayaz ve ark. (28) ailevi akdeniz ateşi kliniği olmayan 35 sistemik başlangıçlı JİA olgusunun %14,28'inde MEFV gen mutasyonu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise Tel Hashomer kriterlerini (29) karşılayan olgu bulunmamakla birlikte MEFV gen mutasyonu araştırılan 9 olgunun 2'sinde (%22,2) heterozigot taşıyıcılık tespit edilmiştir.

Wakil ve ark. (23) 5 akraba evliliği olan aileden 13 sistemik başlangıçlı JİA olgusunda LACC1 geninde homozigot missense mutasyonu göstermişlerdir. Ombrello ve ark. (24) ise çalışmalarında HLADRB1\*11 ve varyantlarının sistemik başlangıçlı JİA için kuvvetli bir risk oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ailesel sistemik başlangıçlı JİA tablosu saptanmamıştır. Bununla birlikte sadece bir olgunun birinci derece akrabasında romatizmal hastalık mevcuttu.

Kortikosteroidler, steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar ve metotreksat, uzun süredir sistemik başlangıçlı JİA tedavisinin temel dayanağını oluşturmuştur. Günümüzde steroid kullanımı azalsa da şiddetli anemi, miyokardit, serozit ve MAS durumlarında hala mutlak endikasyon olarak kabul edilmektedir (16). Düşük doz oral metotreksat hastalığın sistemik bulgularının tedavisinde etkin bulunmamıştır (31). Bu sonuçlara rağmen, metotreksat bazı klinisyenler tarafından sistemik başlangıçlı JİA'nın eklem tutulumunun yönetimi için kullanılmaya devam etmektedir (15). Sistemik başlangıçlı JİA'daki anti-TNF ajanlarının değişken etkinliği bazı kontrolsüz çalışmalarda gösterilmiş olup bu ajanlar persistan artritli sistemik başlangıçlı JİA'da kullanılmaya devam etmektedir (32-35). Bununla birlikte genel olarak, anti-TNF ilaçların diğer JİA kategorilerine kıyasla sistemik başlangıçlı JİA'da daha az etkili olduğu düşünülmektedir (10,30). Sistemik başlangıçlı JİA'da diğer alt gruplardan farklı olarak patogenezdaki en önemli stokinler IL-1 ve IL-6'dır. Bu nedenle yeni biyolojik tedavilerin ana hedefi bu stokinlerin nötralizasyonudur (15). *American College of Rheumatology* 2013 kılavuzunda IL-1 antagonisti olan anakinra ve canakinumab ile IL-6 antagonisti olan

tocilizumab'ın gereken olgularda kullanımı önerilmektedir (36). Çalışmamızda hastalığı kontrol altına almak için sistemik steroid tedavisinin önemli oranda kullanıldığı saptanmıştır. Başlangıçta çeşitli anti-TNF ilaçlar kullanılmakla birlikte biyolojik tedavi alan tüm olgularda hastalığın remisyonu anti IL-6 ve IL-1 ajanlarla sağlanmıştır.

*Sonuç olarak* sistemik başlangıçlı JİA çocukluk çağının önemli bir morbidite ve nadiren mortaliteye neden olan kronik hastalığıdır. Erken tanı ve tedavi için hastalık ile ilgili farkındalığın hekimler arasında artmasına ihtiyaç vardır. İnterlökin 1 ve 6'yı hedef alan tedaviler remisyon sağlanmasında anti-TNF ilaçlara göre daha başarılıdır.

*Çalışmanın kısıtlılıkları;* nadir görülen bir hastalık olduğu için olgu sayısının az olması ve retrospektif olmasıdır.

### ***Kaynaklar:***

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2011;377:2138-49.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007; 369: 767-78.
3. Thomson W, Barrett JH, Donn R, et al. British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. Rheumatology (Oxford). 2002 Oct;41(10):1183-9.
4. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinfl ammaticus: the molecular pathophysiology of autoinfl ammatary disease (\*). Annu Rev Immunol 2009; 27: 621-68.
5. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatol Ther. 2016;3(2):187-207.
6. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev 2012;12(1):56-9.
7. Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. Int J Inflam 2011;2012:271569.
8. Modesto C, Antón J, Rodriguez B, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). Scand J Rheumatol 2010;39(6):472-9.
9. Sawhney S, Magalhaes CS. Paediatric rheumatology – a global perspective. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(2):201-21.
10. Seth V, Kabra SK, Semwal OP, Jain Y. Clinico-immunological profile in juvenile rheumatoid arthritis- an Indian experience. Indian J Pediatr 1996;63(3):293-300.
11. Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. Acta Paediatr Jpn 1997;39(2):245-9.

12. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32(4):895-908.
13. Şen V, Ece A, Uluca Ü, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia* 2015;19(1):63-8.
14. Erguven M, Kaya B, Hamzah OY, Tufan F. Evaluation of immune response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J Chin Med Assoc* 2011;74(5):205-8.
15. Sheno S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr* 2016;177:19-26.
16. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2016;15(9):931-4.
17. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008;35:343-8.
18. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:745-52.
19. Savolainen HA, Isomaki HA. Decrease in the number of deaths from secondary amyloidosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1201-3.
20. Immonen K, Savolainen HA, Hakala M. Why can we no longer find juvenile idiopathic arthritis-associated amyloidosis in childhood or in adolescence in Finland. *Scand J Rheumatol* 2007;36:402-3.
21. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010;62:599-608.
22. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, et al. Thymeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1 beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:883-91.
23. Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:288-95.
24. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, et al. HLADRB1\*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:15970-5.
25. Chae JJ, Wood G, Masters SL, 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 USA* 2006;103:9982-7.
26. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Jun;45(6):746-50.

27. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, et al. Are carriers for MEFV mutations "healthy"? Clin Exp Rheumatol 2006;24:S120-2.
28. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2009;48(1):23-5.
29. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40(10):1879-85.
30. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2011;306:2340-7.
31. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1849-57.
32. Sheno S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. Paediatr Drugs 2010;12:367-77.
33. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003;48:1093-101.
34. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:935-42.
35. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol 2009;36:1078-82.
36. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum 2013;65:2499-512.

## Çocuklarda Kortikosteroid Tedavisinin Kardiovasküler Yan Etkisi *Adverse Cardiovascular Effect of Corticosteroid Therapy in Children*

Çelebi Kocaoğlu

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Konya

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Kortikosteroidler pediatri pratiğinde birçok klinik durum için sıkça kullanılır. Steroidlerin kronik kullanımına bağlı yan etkiler iyi bilinmesine rağmen, kısa süre kullanımda ortaya çıkan yan etkiler bakımından daha az farkındalık vardır. Bu çalışmada biz düşük, orta ve yüksek doz kortikosteroidle tedavi edilen hastalarda ilaç öncesi ve ilaç sonrası kan basınçlarını ve nabız hızlarını değerlendirmeyi amaçladık. Kortikosteroid kullanımının klinik yansımalarını tanımlamak için, kortikosteroidle tedavi edilen ve edilmeyenlerin bulgularını karşılaştırdık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışmaya akut viral bronşiolitis ve nefrotik sendrom nedeniyle kortikosteroid tedavisi alan, 0-16 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Hastalar alınan kortikosteroid dozuna göre üç alt gruba bölündü. Kontrol grubu kortikosteroid tedavisi almayan hastalardan oluşturuldu.

**BULGULAR:** Hem kontrol grubunda, hem de grup-I ve grup-II de ilaç öncesi ve ilaç sonrası nabız hızları ortalaması arasında fark varken, pulse kortikosteroid alan grup-III'de ilaç öncesi ve ilaç sonrası ortalama nabız hızları arasında fark yoktu. Aşırı kardiyak disritmi hiçbir grupta gözlenmedi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Bizim çalışmamız gösterdi ki, kortikosteroid kullanımı ile kardiyak disritmiler arasında doğrudan bir nedensel ilişki yoktur. Muhtemeldir ki, kortikosteroid tedavisi sonrası gelişen disritmiler multi faktoriyeldir. Dolayısıyla, bu konuda herhangi bir yargıya varılmadan önce daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Sebep ne olursa olsun, özellikle karaciğer hastalığı olan, kardiyak patolojisi olan veya kardiyak ilaç alan hastalar, disritmiler konusunda yakından izlenmelidir. Kortikosteroidlerin, aksi ispatlanana kadar kardiyak disritmileri presipite edebileceğinin farkında olunması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak disritmiler, kortikosteroidler, nabız hızı, yan etki

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** Corticosteroids are widely used for many clinical conditions in pediatric practice. Although the adverse effects arising from the use of chronic corticosteroids are well-known, there is less awareness regarding the side effects emerging from use in short period. We aimed at evaluating the measurements of pre- and post-drug blood pressure and pulse rates in the patients treated with low, medium, and high doses of corticosteroids. To define the clinical reflections of corticosteroid treatment, we compared the findings of those treated with and without corticosteroids.

**METHODS:** Patients between 0-16 years of age who received corticosteroid treatment for acute viral bronchiolitis and nephrotic syndrome were included in the study. Patients were divided into three subgroups with respect to corticosteroid doses. The control group consisted of patients who did not receive corticosteroid treatment.

**RESULTS:** While there was difference between pre-drug and post-drug mean pulse rates in control group and group-I and group-II in the steroid group; there was no difference in group-III who received pulse corticosteroid therapy. No evident cardiac dysrhythmia was observed in any group.

**DISCUSSION and CONCLUSION:** Our study showed that there is no direct causal relationship between corticosteroid use and cardiac dysrhythmias. It is likely that dysrhythmias developing after corticosteroid treatment are multifactorial. So, more comprehensive studies must be performed before any judgment is reached in this topic. Whatever the reason, particularly patients with liver disease and those with cardiac pathology or taking cardiac drug must be closely monitored regarding dysrhythmias. It is important to be aware that corticosteroids can precipitate cardiac dysrhythmias until proven otherwise in other studies in large cohorts.

**Keywords:** Cardiac dysrhythmia, corticosteroids, pulse rate, side effect

## ***Introduction***

Corticosteroids are widely used for many clinical conditions in pediatric practice. However, they have some adverse effects, such as increased appetite, hyperglycemia, hypertension, mood changes, depression, osteoporosis, and Cushing's syndrome. Although the adverse effects arising from the use of chronic corticosteroids are well-known, there is less awareness regarding the side effects emerging from high doses used in short period. The rhythm changes due to corticosteroid therapies have mostly been reported in adults in recent years. These rhythm changes may be seen in the form of either tachyarrhythmias or bradyarrhythmias (1). Among these dysrhythmias are atrial fibrillation, premature atrial contractions, premature ventricular contractions and sinus tachycardia or bradycardia (2). Although generally asymptomatic and treated with simple observation, arrhythmias can sometimes cause symptoms, such as palpitation, chest pain, loss of consciousness, and even cardiac arrest (1-3). In this instance, arrhythmias are treated with chronotropic and antiarrhythmic agents, or temporary cardiac pacing administration.

How steroids cause dysrhythmias still remains a controversial entity. However, it has been shown in animal studies that high dose methyl-prednisolone has various effects on cardiovascular system, such as blunting of chronotropic response to catecholamines, particularly through  $\beta$ -1 receptor sensitivity (4). These effects may be due to both the direct action on electron exchange in myocardial cell membrane and alterations in sinoatrial node sensitivity to catecholamines (4-6). In addition, hypertension caused by corticosteroids and stimulating the baroreceptor-mediated reflex, and the resultant reduction in heart rate are other plausible explanations leading to bradyarrhythmias (1).

In our clinic, the sinus bradycardia was noticed in two children treated with corticosteroid in the last several years. Upon scanning literature, we realized that the number of publications investigating the association between dysrhythmias and corticosteroids is limited. Moreover, most of the previous studies were case reports where adult patients had been investigated. Whereupon, the present case-control study was planned in order to investigate the association between corticosteroids and dysrhythmias. Given the widespread use of corticosteroids in the treatment of various ailments, it is important for physicians to be aware of their cardiac adverse effects.

In the present study, we aimed at evaluating the measurements of pre- and post-drug blood pressure (BP) and pulse rates in the patients treated with low, medium, and high doses of corticosteroids. To define the clinical reflections of corticosteroid treatment, we compared the findings of those treated with and without corticosteroids.



## **Methods**

A total of 195 patients receiving corticosteroid treatment for acute viral bronchiolitis and nephrotic syndrome (NS) between 0-16 years of age were included into the study. Those with any cardiac pathology, undergoing cardiac surgery, or receiving cardiac drug were excluded from the study. All patients were monitored continuously during pre- and post-drug periods. The vital findings of the study participants, such as systolic and diastolic BP and pulse rates were measured before receiving drugs, and between the hours 0-6, 6-12, 12-18, 18-24, 24-48 and 96-104 after receiving drugs were recorded. To improve the reliability of the measurements, mean values were calculated for the patients with multiple measurements. The measurements performed when the patients had fever were ignored. The patients were divided into three subgroups in accordance with corticosteroid doses as group-I (2mg/kg/day), group-II (10 mg/kg/day) and group-III (30 mg/kg/day). The control group consisted of the patients not receiving steroid treatment.

All statistical analyses were performed using SPSS for Windows, release 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). The normality of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The descriptive statistical analyses were performed to calculate the averages and frequencies. The two-related samples test was used to compare the mean values of pre- and post-drug heart rate. The results were expressed as mean±standard deviation (SD), and a  $p < 0.01$  value was accepted as statistical significance. The study was approved by the local ethics committee.

## **Results**

The first patient inspiring the study was a 14-year-old male adolescent. After the oral methyl-prednisolone treatment was started at 2 mg/kg/day with the diagnosis of acute rheumatic fever (ARF), the patient developed bradycardia less than 50% of the baseline heart rate on the therapeutic 3rd day. Atropine infusion was started, when the pulse rate dropped to 42/min, and a complaint of fatigue was detected in the patient. The bradycardia lasted for 8 days and resolved spontaneously. The second patient was also 13-years-old male adolescent. He was also given oral methyl-prednisolone therapy at a dose of 2 mg/kg/day with ARF diagnosis, and developed bradycardia less than 50% of the baseline heart rate on the therapeutic 3rd day. Although the pulse rate fell under 48/min, the case was not symptomatic. Thus, atropine infusion was not initiated. The bradycardia in the second patient lasted for 4 days and resolved without intervention.

The entire study group consisted of 195 patients. Of all patients, 160 (82.1%) had been followed-up and treated due to acute viral bronchiolitis, and 35 (17.9%) due to NS (Table 1). Of the patients receiving corticosteroid treatment, 50 (34.5%) had received lower dose corticosteroids, and 74 (51%) had received middle dose, while 21 (14.5%) were treated with high dose corticosteroids. The control

group receiving no corticosteroid therapy was also composed of 50 patients. Mean age of the cases in the entire study group was 2 years [IQR 1.5-3] (min 1, max 16). Of all cases, 108 (55.4%) were boys, while 87 (44.6%) were girls.

**Table 1.** The some clinical features and distribution of groups.

	Indication					
	<u>Acute Viral Bronchiolitis (n=160)</u>				<u>Nephrotic Syndrome (n=35)</u>	
	Controls	Group-I	Group-II	Group-III	Group-I	Group-III
<b>Subject (n)</b>	50	36	74	0	14	21
<b>Age</b>	2±0.7 (min 1, max 3)				8.7±4.4 (min 1.5, max 16)	
<b>Gender</b>	88 (55%) male / 72 (45%) female				20 (57.1%) male/15 (42.9%) female	

Mean pre-drug pulse rates and post-drug pulse rates of the entire study group measured at the second-6th hours were 140±24.7 and 135.9±19.4, respectively (Table 2). A difference was observed between mean pre- and post-drug pulse rates in the entire study group ( $p < 0.01$ ).

**Table 2.** Comparisons of pre-drug and post-drug pulse rates of groups.

Groups	Pre-drug pulse	Post-drug first 6th hours pulse	Post-drug second 6th hours pulse	p
Entire study groups	140±24.7	138.9±13.8	135.9±19.4	< 0.01*
Controls	143.4±16.3	130.9±11.8	136.5±14	< 0.01#
Group-I	132.4±21.1	133.2±10.5	137.5± 26.9	< 0.01£
Group-II	149.9±19.6	144.9±14.7	140.4±18.6	< 0.01§
Group-III	102.3±13.5	103.3±21.4	109.1±25.6	> 0.01¥

\*: The difference was between pre-drug and post-drug second 6th hours pulse rates;

#: The difference was between both pre-drug and post-drug first 6th hours and between pre-drug and post-drug second 6th hours pulse rates;

£: The difference was between pre-drug and post-drug second 6th hours pulse rates;

§: The difference was between pre-drug and post-drug second 6th hours pulse rates;

¥: No the difference was between both pre-drug and post-drug first 6th hours and between pre-drug and post-drug second 6th hours pulse rates.

Mean pre- and post-drug pulse rates of the control group at the second-6th hours were 143.4±16.3 and 136.5±14, respectively. There was a difference between mean pre- and post-drug pulse rates in control group ( $p < 0.01$ ). Mean pre- and post-drug pulse rates of group-I at the second-6th hours were 132.4±21,1 and 137.5± 26.9, respectively. A difference was also detected between mean pre- and post-drug pulse rates in group-I ( $p < 0.01$ ). Mean pre- and post-drug second-6th hours pulse rates of group-II were 149.9±19,6 and 140.4±18.6, respectively, and there was a difference between mean pre- and post-drug pulse rates in group-II ( $p < 0.01$ ). Mean pulse rates of group-III measured before drug intake and during infusion were 102.3±13.5 and 97.08±15.6, respectively, and no difference was observed

between mean pre-drug and during infusion pulse rates in group-III. Mean post-drug pulse rate of group-III taken at the second 6th hours was  $109.1 \pm 25.6$ . No difference was found between mean pre- and post-drug pulse rates in group-III. Mean post-drug pulse rates of group-III were  $104.6 \pm 24.6$  on the second day and  $94.2 \pm 9.7$  on the fourth day. There was no difference between mean pre-drug pulse rate, and post-drug pulse rates on the second and fourth days in group-III.

Mean pre-drug and during infusion systolic BP rates of group-III were  $100.6 \pm 25$  and  $108.4 \pm 12$  mmHg, respectively. There was no difference between mean pre-drug and during infusion systolic BP rates in group-III. Mean pre- and during infusion diastolic BP rates of group-III were  $63.6 \pm 6.9$  and  $67.5 \pm 10.4$  mmHg, respectively, and no difference was found between mean pre- and during infusion diastolic BP rates in group-III.

To test whether the indication of corticosteroid administration was influential on the cardiac side effects, mean pre-drug pulse rate and post-drug pulse rate measured at the second 6th hours were separately compared in both the patients with acute viral bronchiolitis and those with NS. Mean pre- and post-drug pulse rates taken at the second 6th hours of those with bronchiolitis were found as  $148 \pm 18.4$  and  $138.7 \pm 16.5$ , respectively. There was a difference between mean pre- and post-drug pulse rates in the patients with acute viral bronchiolitis ( $p < 0.01$ ). In NS group, mean pre-drug pulse rate and post-drug pulse rate measured at the second 6th hours were also determined as  $103.9 \pm 14.3$  and  $102.9 \pm 20.8$ , respectively. There was no difference between mean pre- and post-drug pulse rates at the second 6th hours in those with NS.

## ***Discussion***

The reports of dysrhythmias, especially those related to sinus bradycardia, arising from steroid therapy, are usually anecdotal (1,2,7,8). To our knowledge, the single case-control study investigating the association between dysrhythmias and steroid therapy has been performed by Nagakura et al. (9). The researchers advocating this idea suggest that high dose methyl-prednisolone alters the sensitivity threshold of myocardial cells (1). While some authors assert that corticosteroids lead to the expansion of plasma volume by changing the physiology of sodium and water, triggering a reflexive bradycardia by pressure on baroreceptors (10), others propose a predisposing mechanism of myocardium to corticosteroids (11). Corticosteroids may cause transient shifts both in renal electrolyte excretion and across myocardial cell membrane, leading to cardiac dysrhythmia. In a study performed by Fujimoto et al. (6), it was suggested that electrolyte monitoring during corticosteroid therapy is essential, especially in patients at risk for electrolyte imbalance. The authors also recommend the Holter electrocardiogram monitoring with regard to cardiac dysrhythmias.

Steroid-induced dysrhythmias have been reported after both single and repetitive doses of steroids, and the onset of dysrhythmias may be as early as during the infusion of the medicament, or as late as a few days (12-14). In a study, Akikusa et al. reported that prolonged sinus bradycardia developed in 5 of the patients receiving pulse methyl-prednisolone treatment because of acute rheumatic disease (1). In their case study, mean time until the development of bradyarrhythmia was reported as 44 hours (min 24, max 60). In our study, however, when mean pre-drug pulse rates of the patients receiving pulse methyl-prednisolone therapy were compared with those taken during infusion and post-drug follow-ups, no difference was observed between the averages. Akikusa et al. also suggested that pulse methyl-prednisolone cause reflex bradycardia by raising systemic BP, and the development of bradycardia may be delayed until the 2nd or 3rd days. In our study, no significant difference was found between the averages of both pre- and post-systolic BP measurements, and pre- and post-diastolic BP measurements in those receiving pulse methyl-prednisolone treatment. In addition, there was also no difference between the averages of pre- and post-drug pulse rates of this group measured on the 2nd and 4th days.

Some researchers suggest that anti-inflammatory effects of corticosteroids may suppress the cytokine production and the function of sympathetic nervous system, resulting in bradycardia (9). Conversely, other researchers advocate that the decrease observed in pulse rate during the corticosteroid treatment cannot be due to the decrease of inflammation, but a real effect plays a role. The advocates of the latter notion report that they observed an improvement in bradycardia, when the corticosteroid treatment was discontinued. In our study, while a difference was present between mean pre- and post-drug pulse rates at the second-6th hours in the patients receiving the corticosteroid treatment and those diagnosed with viral bronchiolitis, there was no difference between mean pre- and post-drug pulse rates at the second-6th hours in the patients receiving the corticosteroid treatment due to the diagnosis of NS. This status can be explained by the clinical course of the disease rather than the pharmacodynamics of the corticosteroids. While such factors as relief in the clinical presentation through oxygen and bronchodilator treatment supplied to those with bronchiolitis, and smoothing of the worries such as white uniform anxiety experienced during the first admission may have caused a decrease in pulse rate, the decrease expected in NS group showing a more consistent course may not have been observed. However, this hypothesis is inadequate for explaining the decrease in pulse rates dropping below normal values in index cases.

Some authors report that other drugs administered together with corticosteroids may also contribute to dysrhythmias. In particular, phosphate-containing drugs can cause the formation of calcium and phosphate salts that precipitates sudden decreases in ionized calcium content, leading to a predisposing effect on cardiac dysrhythmias (15-16). In a case report performed by Pryse-Phillips et al., an anaphylactic reaction was observed in a patient given pulse methyl-prednisolone for the treatment of multiple sclerosis (17). In addition, in another study, it was suggested that corticosteroids are metabolized in the liver, so that conditions affecting the liver enzymatic system may change

pharmacokinetics of corticosteroids, and the level of their active metabolites may increase in blood (18).

The reports investigating the effects of corticosteroids on dysrhythmias give controversial information on dose and duration of drug regime. Some authors report that arrhythmias develop after a single dose or multiple doses, or with routine doses, as well as others stating that arrhythmias develop with pulse doses (1,12,14,15). In addition, the types of arrhythmias may also be different. While some studies report the development of bradycardia, others report the development of tachycardia (15). This discrepancy has created doubts or confusions about the arrhythmogenic effects of corticosteroids. In a limited number of cases in literature, it is reported that arrhythmias and associated symptoms resolved on their own in a few days (1,12). In their study performed in the patients with Kawasaki disease, Nagakura et al. reported the rate of bradycardia as 79.1% in those given standard dose prednisolone treatment (9). In the same study, it was reported that bradycardia was observed in half of the the patients on the average 2.6th day, while it was seen in the other half in one week. In our index cases, bradycardia started on the third day of the corticosteroid treatment and resolved spontaneously on the 8th days in the first patient and on the 4th day in the second patient. In our study, although the average of pre-drug pulse rates was higher than the average of post-drug heart rates on the 4th day, no statistical difference was found between the averages. This difference can also be interpreted as the improvement in the clinic of the patients due to the treatment. These findings suggest that the development of dysrhythmias is multifactorial and may be associated with an underlying disease, other accompanying pathologies such as liver disease, co-administered drugs, age of the patient or idiosyncrasis (15,19). Both of our index cases were followed due to the diagnosis of ARF. Considering that ARF is a pancarditis, it can be suggest that both the sinoatrial node and the pathways of communication will be affected by this situation. Therefore, bradycardia may have developed as a result of either direct carditis or decreased catecholamine sensitivity due to corticosteroids. In a study by Miura et al., bradycardia was reported to develop in 82% of 22 cases receiving pulse methylprednisolone therapy due to Kawasaki disease (20). Even so, in another study by Jain et al., bradycardia was reported as 30% in the patients with pemphigus receiving corticosteroids (21). The fact that bradycardia occurring at a higher rate in the treatment of cardiac disorders such as Kawasaki disease is seen in the patients with pemphigus at a lower rate supports our hypothesis, suggesting that bradycardia may be associated with an underlying disorder.

There are some limitations in our study. First, our study had non-homogeneous indications for the administration of corticosteroids. We administered corticosteroid therapy due to two different indications. The study could have been performed with one indication, but the number of subjects would not be enough to make statistics. Finally, the factors affecting patients' mood such as crying, sleeping or playing and relevant to the assessment of heart rate were not assessed because of the retrospective design of the study.

Our study showed that there is no direct causal relationship between the use of corticosteroids and cardiac dysrhythmias. It is likely that dysrhythmias developing after corticosteroid treatment are multifactorial. Dysrhythmias may be dependent on an underlying disease, adjuvant treatments applied, or other accompanying pathologies, such as liver disease and idiosyncrasies. So, we consider that further and more comprehensive studies should be performed to reach any judgement related to the topic. Whatever the reason, particularly the patients with liver disease and those with cardiac pathologies or taking cardiac drugs should be closely monitored in terms of dysrhythmias, if treated with corticosteroids. It is important to be aware that corticosteroids can precipitate cardiac dysrhythmias, until proven otherwise.

*Funding:* None

*Conflict of Interest:* The author declares no competing of interests

## **References**

1. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics* 2007;119:e778-82.
2. Taylor MR, Gaco D. Symptomatic sinus bradycardia after a treatment course of high-dose oral prednisone. *J Emerg Med* 2013;45:e55-8.
3. Moses RE, McCormick A, Nickey W. Fatal arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1981;95:781-2.
4. Hall ED, Plaster M, Braughler JM. Acute cardiovascular response to a single large intravenous dose of methylprednisolone and its effects on the responses to norepinephrine and isoproterenol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:338-43.
5. Svorčík C, Bicíková L. Effect of drugs on the stimulation threshold of the human heart. *Cor Vasa* 1978;20:184-95.
6. Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, Hisanaga S, Tanaka K. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 1990;10:231-6.
7. Kundu A, Fitzgibbons TP. Acute symptomatic sinus bradycardia in a woman treated with pulse dose steroids for multiple sclerosis: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:216.
8. van der Gugten A, Bierings M, Frenkel J. Glucocorticoid-associated Bradycardia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:172-5.
9. Nagakura A, Morikawa Y, Sakakibara H, Miura M. Bradycardia Associated with Prednisolone in Children with Severe Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2017;185:106-111.e1.
10. Anzai Y, Nishikawa T. Heart rate responses to body tilt during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;73:385-90.

11. Ozen S, Tokgozoglul L, Saatci U. Are late potentials operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy. *Int J Cardiol* 1992;36:234-5.
12. Marinov M, Fuessel MU, Unterrainer AF. Bradycardia after dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis during induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013;111:1025-6.
13. Guillén EL, Ruíz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis* 1998;32:E4.
14. Al Shibli A, Al Attrach I, Hamdan MA. Bradycardia following oral corticosteroid use: case report and literature review. *Arab J Nephrol Transplant* 2012;5:47-9.
15. John PR, Khaladj-Ghom A, Still KL. Bradycardia Associated with Steroid Use for Laryngeal Edema in an Adult: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Cardiol* 2016;2016:9785467.
16. Schmidt GB, Meier MA, Sadove MS. Sudden appearance of cardiac arrhythmias after dexamethasone. *JAMA* 1972;221:1402-4.
17. Pryse-Phillips WE, Chandra RK, Rose B. Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1119-21.
18. Küttemeyer S, Schürmeyer TH, von zur Mühlen A. Effect of liver damage on the pharmacokinetics of dexamethasone. *Eur J Endocrinol* 1994;131:594-7.
19. Lucas KG, Howrie DL, Phebus CK. Cardiorespiratory decompensation following methylprednisolone administration. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10:249-55.
20. Miura M, Ohki H, Yoshiba S, Ueda H, Sugaya A, Satoh M, et al. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005;90:1096-7.
21. Jain R, Bali H, Sharma VK, Kumar B. Cardiovascular effects of corticosteroid pulse therapy: a prospective controlled study on pemphigus patients. *Int J Dermatol* 2005;44:285-8.

## Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Ergenlerde Bağlanma Özellikleri ve Ebeveyn Tutumları

### *Attachment and Parenting Styles in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*

Mehmet Erdem Uzun<sup>1</sup>, Halit Necmi Uçar<sup>2</sup>, Ayşe Pınar Vural<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>3</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuk ve ergenler dürtü kontrolü, kendini sakinleştirme ve inhibisyon ile ilgili problemleri içeren öz-düzenleme eksikliklerinden dolayı yetişkinlerle özellikle de kendi aileleriyle problemler yaşamaktadırlar. Ayrıca ebeveyn tutumlarındaki sorunların, DEHB bulgularının şiddetini artırmada önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Bu iki durumdan dolayı DEHB olan ergenlerin bağlanma örüntüleri ve ebeveynlik tutumları arasında bir ilişki olabileceğini düşündük.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışmaya DEHB tanısı koyulan 59 ergen ile herhangi bir psikopatoloji saptanmayan 66 kontrol katılmıştır. Katılımcılara sosyodemografik veri formu ve İlişki Ölçekleri Anketi, ebeveynlerine ise Aile Hayatı ve Çocuk Yetiştirme Tutum Ölçeği uygulanmıştır.

**BULGULAR:** DEHB ve kontrol grubu arasında bağlanma stilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. DEHB olan ergenlerin ebeveynlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha çok ev kadınlığını reddetme, daha çok karı-koca geçimsizliği yaşadığı ve daha fazla baskı-disiplin uyguladığı değerlendirilmiştir. DEHB'li ergenlerde ebeveyn tutumu olarak baskı ve disiplin ile kayıtsız bağlanma arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Çalışmamız, nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB takibinde bağlanma özelliklerini ve ebeveyn tutumlarını değerlendirmenin bütüncül bir yaklaşım olarak gerekli olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, bağlanma, ebeveyn tutumu.

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Mehmet Erdem UZUN. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye*



## **SUMMARY**

*INTRODUCTION:* Children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) experience problems with adults, especially with their parents, due to self-regulation deficiencies involving impulse control, self-restraint and inhibition problems. It is also reported that problems in parental attitudes play an important role in increasing the severity of ADHD findings. Because of these two conditions, we thought that there may be a relationship between attachment patterns and parenting styles of adolescents with ADHD.

*METHODS:* 59 adolescents with ADHD and 66 adolescents without any psychopathology were included in the study. Socio-demographic data form and Adolescent Relationship Scales Questionnaire were applied to participants and Parental Attitude Research Instrument was applied to their parents.

*RESULTS:* There was no statistically significant difference in attachment styles between ADHD and control group. Parents of the ADHD group had significantly higher scores in the subscales of rejection of the homemaking role, marital conflict, and strict discipline than parents of the control group. Higher levels of dismissing attachment style were associated with higher strict discipline attitudes in the ADHD group.

*DISCUSSION and CONCLUSION:* Our study suggests that evaluation of attachment characteristics and parental attitudes in ADHD that is a neurodevelopmental disorder, may be necessary as an integrated approach.

*Keywords:* Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, attachment, parenting style.

## Giriş

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) erken çocukluk döneminde başlayan, temel belirtileri dikkat eksikliği, hareketlilik, dürtüsellik olan süreğen, gelişimsel nöropsikiyatrik bir bozukluktur [1]. Yapılan çalışmalarda DEHB'nin tüm dünyadaki birleştirilmiş sıklığı %5,9-7,1 olarak değerlendirilmiştir [2,3]. Dürtü kontrolü, kendini sakinleştirme, atılganlık, sebat, azim ve inhibisyon ile ilgili problemleri içeren öz-düzenleme eksiklikleri DEHB'li çocuklarda sıklıkla ortaya çıkan sıkıntılardır [4]. Bu özelliklerinden dolayı DEHB'li çocuk ve ergenler yetişkinlerle özellikle de kendi aileleriyle problemler yaşamaktadırlar [5].

Çocuk-aile ilişkisinde ebeveyn tutumlarındaki sorunların, DEHB açısından önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Katı ve tutarsız ebeveyn tutumunun davranım bozukluğu gelişiminde en önemli etkenler arasında olduğu bilinmektedir [6]. Yapılan çalışmalarda DEHB tanısı konmuş bireylerin ebeveynlerinde daha çok olumsuz anne-babalık tutumu saptanmıştır [7]. DEHB'li çocukların ebeveynleri sıklıkla aşırı hareketliliğe ve dürtüsel davranışlara seçici olarak dikkat etmektedirler. Bunun sonucunda da DEHB olmayan çocukların ebeveynlerine kıyasla daha çok sözel direktifler, tekrarlayan emirler, azarlar ve cezalar vermektedirler [8]. DEHB'li çocukların ebeveynleri, DEHB'li olmayan çocukların ebeveynlerinden daha az ödüllendirici olmaktadır. Örneğin, izin verici ve otoriter ebeveyn tutumları, DEHB'li çocuklarda daha çok yıkıcı ve daha az uysal davranışlarla ilişkilendirilmektedir [9]. Bağlanma, çocuk ve bakım veren kişi arasında gelişen; çocuğun bakım veren kişiyi arama ve yakınlık arayışı davranışları ile kendini gösteren, özellikle stres durumlarında belirginleşen, dayanıklı ve devamlılığı olan duygusal bir bağ olarak tanımlanmaktadır [10]. Ainsworth tarafından tanımlanmış olan bağlanma şekilleri güvenli, saplantılı, kayıtsız ve korkulu olmak üzere 4 kategoriye ayrılır. Bunlardan ilki olan güvenli bağlanma stilinde çocuk ebeveyni ile güvene dayalı bir ilişki geliştirmiştir ve benlik algısı olumludur. Saplantılı bağlanma stilinde çocuk olumsuz benlik modeline karşın ebeveyni idealize eder ve onun onayını almak için çabalar. Kayıtsız bağlanma stili benlik modelinin olumlu olduğu fakat ebeveyne karşı kayıtsız olduğu durumu ifade eder. Korkulu stil her iki modelin de olumsuz olduğu stildir [11]. Yaşamın ilk iki yılında temel bakım vereniyle güvenli bağlanma geliştiren bebeklerle yapılan birçok klinik araştırma sonucuna göre, bu bebeklerin gelecekteki yaşamlarında daha uyumlu oldukları bulunmuştur [12]. Güvensiz bağlanmanın ise psikopatoloji gelişimi için bir risk faktörü oluşturduğu söylenebilir. Bowlby'nin (1973) çalışmalarından başlamak üzere güvensiz bağlanma psikopatoloji ile ilişkilendirilmişken güvenli bağlanma sağlıklı süreçlerle ilişkilendirilmiştir [13]. DEHB ve bağlanmanın her ikisinde de emosyonel regülasyon önemli bir rol oynamaktadır. Yaşamının ilk dönemlerinde bebekler emosyonel regülasyon için ebeveynlerine bağlıdır ve zamanla bu regülasyonu içselleştirmeyi öğrenirler [4]. Güvenli bağlanma ile ilişkilendirilen emosyonel regülasyonun erken dikkat süreçlerinde önemli bir rolü olabileceği belirtilmiştir [14]. Diğer taraftan DEHB olan çocukların uyumsuz

davranışları ve bakım güçlükleri de, ebeveynler ve çocuklar arasında güvenli bağların gelişmesini engelleyebilir [15].

Zor mizaçlı DEHB'li çocuklarda, ebeveynlerin uygun olmayan tutumlarının, çocuğun kendini kontrolünü zorlaştırdığı ve aynı zamanda güvensiz bir bağlanma örüntüsüyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [16]. Ebeveyn tutumları bağlanmanın oluşumunda olduğu gibi, çocuklarda DEHB'nin gidişatını etkileyen önemli bir unsurdur [14]. DEHB olan çocukların zor mizaçlarının ebeveynler ve çocuklar arasındaki bağlanma ilişkisinin kalitesini etkilediği ve DEHB'si olan çocukların ebeveynlerinin daha otoriter bir tutum sergiledikleri görülmüştür [17]. DEHB'si olan çocuklar ve ebeveynleri arasındaki etkileşimin incelenmesi sonucu, güvensiz bağlanma örüntüsünde görülen ebeveyn-çocuk ilişkilerine benzer eksiklikler olduğu gözlenmiştir [18]. Bu alandaki yazın incelendiğinde özellikle DEHB'li olan ergen yaş grubunda bağlanma şekilleri ve ebeveyn tutumları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz de bu çalışmada DEHB olan ergenlerin bağlanma örüntülerini saptamayı ve bu örüntülerin ebeveynlik tutumları ile olan ilişkisini sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla aşağıdaki hipotezleri belirledik:

Hipotez 1: DEHB olan ergenler, sağlıklı akranlarına göre daha az güvenli bağlanma gösterirken daha fazla kayıtsız, korkulu ve saplantılı bağlanma göstermektedirler.

Hipotez 2: DEHB olan ergenlerin ebeveynlerinde sağlıklı akranlarının ebeveynlerine göre daha fazla olumsuz anne babalık tutumu vardır.

Hipotez 3: DEHB olan ergenler ve sağlıklı akranlarında bağlanma stilleri ile anne baba tutumları arasında bir ilişki vardır.

## ***Gereç ve Yöntem***

Çalışmaya 1 Kasım-31 Ağustos 2009 tarihleri arasında X Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran bireylerden yarı yapılandırılmış görüşmelerden sonra DEHB tanısı konan, çalışmaya katılmaya gönüllü olan 59 ergen alınmıştır. Kontrol grubu, X İl Milli Eğitim Müdürlüğüne bağlı okulların psikolojik danışma ve rehberlik bölümleri tarafından uygulanmış ve psikiyatrik bir tanı düşünülmeyenler kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu yaş ve cinsiyete göre hasta grubu ile eşleştirilmiştir. Veri toplama aşamasına geçilmeden önce X Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli yasal izin ve onay alınmıştır (24 Kasım 2009, no: 2009-5/15). Çalışmadaki tüm katılımcı ve velilerden, çalışmanın yöntem ve amaçları anlatıldıktan sonra onam alınmıştır. Katılımcıların zekâ düzeyi klinik olarak değerlendirilmiş, sınırda mental kapasite ve daha aşağısında olduğu düşünülen olgular ile kronik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm ergenlerden öncelikle araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formunu doldurmaları istenmiş ve daha sonra Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ergenlerin

Bağlanma stilleri, İlişki Ölçekleri Anketi (İÖA) ile ailelerin ebeveynlik tutumları ise Aile Hayatı Çocuk Yetiştirme Tutum Ölçeği (AHÇYTÖ) ile değerlendirilmiştir.

*Sosyodemografik veri formu:* Sosyodemografik veri formu (SDV) araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. SDV, katılımcıların yaş, cinsiyet, ebeveynlerin eğitim düzeyi, ebeveynlerin istihdam durumu, ebeveynlerinin birlikte yaşama durumu ve ailenin gelir düzeyi özellikleri hakkında bilgi toplamaktadır. Gelir düzeyleri 2009 yılı resmi açlık ve yoksulluk sınırlarına göre belirlenmiştir.

*Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu Türkçe Uyarlaması:* ÇDSG-ŞY, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (3. Baskı, DSM-III; Amerikan Psikiyatri Birliği, 1980) ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı tanı kriterlerine göre çocuk ve ergenlerde psikopatolojileri belirlemek için oluşturulmuş yarı yapılandırılmış bir tanısal görüşmedir. Kaufman ve ark. tarafından geliştirilmiş [19] ve Türkçe'ye çevrilmiştir. Türk çocuklarına yönelik geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve ark. tarafından yapılmıştır [20]. ÇDSG-ŞY, değerlendirmeye çocuk hakkında bilgi verebilecek en az bir ebeveynin katılımıyla yapılmıştır. Çocuktan ve en az bir ebeveyninden alınan bilgiler klinisyenin görüşleri ile birleştirilerek değerlendirme tamamlanmıştır.

*İlişki Ölçekleri Anketi:* Bartholomew ve Horowitz tarafından geliştirilen ve 4 bağlanma stilini ölçmeyi amaçlayan anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Sümer ve Güngör tarafından yapılmıştır [11,21]. On yedi maddelik anket, korkulu bağlanma, kayıtsız bağlanma, güvenli bağlanma ve saplantılı bağlanmadan oluşan dört bağlanma stilini belirlemektedir. Ölçekteki her bir madde 7'li likert tipinde puanlanmaktadır. "Güvenli bağlanma" boyutu dışındaki faktörlerde puan artışı sağlıklı bağlanmayı işaret etmektedir.

*Aile Hayatı Çocuk Yetiştirme Tutum Ölçeği:* Shaffer ve Bell tarafından geliştirilen, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Küçük ve arkadaşları tarafından yapılan bu ölçek, anne-babaların çocuk yetiştirme tutumlarının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır [22,23]. Likert tip, 60 maddeden oluşan ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0.91'dir. AHÇYTÖ'de aşırı annelik-AA, demokratik tutum ve eşitlik tanıma-DTET, ev kadınlığını reddetme-EKR, karı-koca geçimsizliği-KKG, baskı ve disiplin-BD olmak üzere beş boyut değerlendirilir. 'Demokratik tutum ve eşitlik tanıma' boyutu dışındaki boyutlarda puan artışı olumsuz anne-baba tutumlarını gösterir. AHÇYTÖ'nin alt ölçeklerinden alınabilecek en yüksek puan AA için 64, DTET için 36, EKR için 52, KKG için 24, BD alt ölçeği için 64'tür.

*İstatistik:* Çalışmanın verileri, IBM SPSS v.22 istatistik yazılım paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik veriler için frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Çalışma içindeki grupların verileri parametrik test koşulları sağlandığında Student's t Testi, sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanılarak, kategorik veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. İÖA puanları ile AHÇYTÖ puanları arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmamız 1 Kasım 2009-31 Ağustos 2010 tarihleri arasında 59 hasta ve 66 sağlıklı kontrol katılımcısı ile gerçekleştirilmiştir. DEHB ( $13,16 \pm 1,52$ ) ve kontrol grubunun ( $13,33 \pm 1,10$ ) yaş ortalaması benzer bulunmuştur. DEHB grubunun % 69,5'i (n=41) ve kontrol grubunun % 69,7'si (n=46) erkek olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark yoktur. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** DEHB ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

		DEHB grubu	Kontrol grubu	p*
		n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	41 (69,5)	46 (69,7)	0,980
	Kız	18 (30,5)	20 (30,3)	
<b>Yaş</b>		13,16±1,52	13,33±1,10	0,496**
<b>Ailenin gelir durumu</b>	<1000 TL	17 (28,8)	11 (16,7)	0,262
	1000 TL-2500 TL	26 (44,1)	33 (50,0)	
	>2500 TL	16 (27,1)	22 (33,3)	
<b>Anne baba birlikteliği</b>	Birlikte	55 (93,2)	64 (97,0)	0,420
	Birlikte değil	4 (6,8)	2 (3,0)	
<b>Anne eğitim durumu</b>	İlkokul	18 (30,5)	16 (24,2)	0,488
	Ortaokul	9 (15,3)	8 (12,1)	
	Lise	21 (35,6)	22 (33,3)	
	Üniversite	11 (18,6)	20 (30,3)	
<b>Anne çalışma durumu</b>	Çalışmıyor	40 (67,8)	38 (57,6)	0,239
	Çalışıyor	19 (32,2)	28 (42,4)	
<b>Baba eğitim durumu</b>	İlkokul	11 (18,6)	8 (12,1)	0,180
	Ortaokul	12 (20,3)	7 (10,6)	
	Lise	20 (33,9)	23 (34,8)	
	Üniversite	16 (27,1)	28 (42,4)	
<b>Baba çalışma durumu</b>	Çalışmıyor	13 (22,0)	7 (10,6)	0,082
	Çalışıyor	46 (78,0)	59 (89,4)	

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

\* ki-kare testi p skoru

\*\* student t testi p skoru

DEHB grubunda ÇDŞG-ŞY ile yapılan klinik görüşmeler neticesinde 15 ergene (%25,4) DEHB- dikkat eksikliği baskın tip, 2 ergene (%3,4) DEHB-hiperaktivite baskın tip ve 42 ergene (%71,2) DEHB-kombine tip tanısı koyulmuştur.

Çalışmamızın ilk hipotezi DEHB'si olan ergenlerin, sağlıklı akranlarına göre daha az güvenli bağlanma gösterirken daha fazla kayıtsız, korkulu ve saplantılı bağlanma göstereceğini öngörmüştür. Ancak gruplar arasında algılanan İÖA alt ölçek puanlarının tamamında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarının İÖA skorları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Grupların İÖA puanlarının 4 alt ölçeğe göre dağılımı

	DEHB grubu		Kontrol grubu		t	p*
	X	SD	X	SD		
<b>Korkulu bağlanma</b>	13,50	4,90	13,83	4,52	-0,385	0,701
<b>Kayıtsız bağlanma</b>	19,79	4,41	19,57	5,32	0,251	0,803
<b>Güvenli bağlanma</b>	19,42	4,45	20,69	4,61	-1,565	0,120
<b>Saplantılı bağlanma</b>	14,64	5,68	13,65	4,97	1,042	0,300

X: Ortalama, SD: Standart sapma

\*student t testi p skoru

Çalışmamızın ikinci hipotezi DEHB'si olan ergenlerin ebeveynlerinde sağlıklı akranlarının ebeveynlerine göre daha fazla olumsuz anne babalık tutumu olduğu şeklindedir. DEHB grubunun ebeveynlerinin, evlenme rolünün reddedilmesinde, karı-koca geçimsizliği ve baskı-disiplin alt gruplarında kontrol grubunun ebeveynlerinden anlamlı olarak daha yüksek puanlar aldıkları görülmüş ve bu sonuçlar hipotezimizi desteklemiştir. Hasta ve kontrol gruplarının AHÇYTÖ puanları Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Grupların AHÇYTÖ puanlarının 5 alt ölçeğe göre dağılımı

	DEHB grubu		Kontrol grubu		t	p*
	X	SD	X	SD		
<b>Aşırı annelik</b>	44,33	8,59	41,59	9,23	1,715	0,089
<b>Demokratik tutum ve eşitlik tanıma</b>	28,11	3,27	28,04	3,34	0,123	0,902
<b>Ev kadınlığını reddetme</b>	29,35	7,04	26,72	7,44	2,022	<b>0,045</b>
<b>Karı-koca geçimsizliği</b>	15,25	3,73	13,03	4,43	3,013	<b>0,003</b>
<b>Baskı ve disiplin</b>	37,94	7,49	34,87	8,01	2,203	<b>0,029</b>

X: Ortalama, SD: Standart sapma

\*student t testi p skoru

Üçüncü hipotezimiz DEHB olan ergenler ve sağlıklı akranlarında bağlanma stilleri ile anne baba tutumları arasında bir ilişki olduğunu öngörmüştür. Bu hipotezi test etmek için, DEHB grubunda ve kontrol grubunda İÖA puanları ile AHÇYTÖ puanları arasında Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. Her iki grupta kayıtsız bağlanma puanları ile baskı-disiplin alt ölçeği puanları arasında pozitif yönlü bir

ilişki görülmüştür. Kontrol grubunda ev kadınlığını reddetme ve karı-koca geçimsizliği puanları arttıkça güvenli bağlanma puanları azalmış korkulu bağlanma puanları ise artmıştır. Korelasyon analizleri, genel olarak Hipotez 3'ü desteklemiştir (Tablo 4 ve Tablo 5).

**Tablo 4.** DEHB grubunda bağlanma stilleri ve ebeveyn tutumları arasındaki korelasyon

		Aşırı annelik	Demokratik tutum ve eşitlik tanınma	Ev kadınlığını reddetme	Karı-koca geçimsizliği	Baskı ve disiplin
<b>Korkulu bağlanma</b>	r	0,033	0,072	0,070	0,059	0,112
	p	0,806	0,586	0,598	0,659	0,397
<b>Kayıtsız bağlanma</b>	r	0,228	0,094	-0,133	-0,115	<b>0,276</b>
	p	0,082	0,481	0,314	0,387	<b>0,034</b>
<b>Güvenli bağlanma</b>	r	-0,106	0,031	-0,075	-0,241	-0,183
	p	0,426	0,817	0,571	0,066	0,165
<b>Saplantılı bağlanma</b>	r	0,112	-0,056	-0,056	-0,095	0,038
	p	0,400	0,673	0,674	0,476	0,773

*r*: Pearson korelasyon katsayısı

*p*: anlamlılık değeri (2-tailed)

**Tablo 5.** Kontrol grubunda bağlanma stilleri ve ebeveyn tutumları arasındaki korelasyon

		Aşırı annelik	Demokratik tutum ve eşitlik tanınma	Ev kadınlığını reddetme	Karı-koca geçimsizliği	Baskı ve disiplin
<b>Korkulu bağlanma</b>	r	0,185	0,121	<b>0,264</b>	<b>0,266</b>	0,198
	p	0,136	0,331	<b>0,032</b>	<b>0,031</b>	0,111
<b>Kayıtsız bağlanma</b>	r	-0,223	-0,128	<b>-0,308</b>	-0,174	<b>-0,351</b>
	p	0,060	0,304	<b>0,012</b>	0,162	<b>0,004</b>
<b>Güvenli bağlanma</b>	r	-0,143	0,068	<b>-0,314</b>	<b>-0,327</b>	-0,235
	p	0,253	0,589	<b>0,010</b>	<b>0,007</b>	0,058
<b>Saplantılı bağlanma</b>	r	-0,138	-0,035	-0,186	-0,210	0,112
	p	0,269	0,780	0,135	0,090	0,371

*r*: Pearson korelasyon katsayısı

*p*: anlamlılık değeri (2-tailed)

## ***Tartışma***

Bu araştırmada, DEHB tanısı almış olan ergenlerin ebeveyn tutumları, bağlanma stilleri ve bu ikisi arasındaki ilişki kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. DEHB'li ve sağlıklı ergenler arasında bağlanma stilleri arasında bir fark olmadığı görülmüştür. DEHB olan ergenlerin ebeveynlerinin daha çok ev kadınlığını reddettiği, daha çok karı-koca geçimsizliği yaşadığı ve daha fazla baskı-disiplin uyguladığı saptanmıştır. DEHB'li ergenlerde ebeveyn tutumu olarak baskı ve disiplin ile kayıtsız bağlanma arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda DEHB'li ve sağlıklı ergenlerin İÖA skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, DEHB olan çocuklarda güvensiz bağlanma türüne daha sık rastlandığı yönünde vurgu yapan yazın bilgileriyle uyumlu değilken [24-26] DEHB'li ergenlerle sağlıklı akranları arasında bağlanma örüntüleri açısından fark olmadığını bulan Gençdoğan ve ark.'ın yazısıyla uyumludur [27]. Bu sonuç ergen yaş grubundaki bağlanmanın çocuk yaş grubuna göre daha farklı olabileceğini düşündürmüştür. Ergenlikte, diğer bireylerle, özellikle akranlarla kurulan bağlanma ilişkileri, ebeveynlerle kurulan bağlanma ilişkilerini etkiler. Bu durum, ergenlerin anne babalarıyla kurdukları bağlanma ilişkilerinin kalitesindeki değişiklikleri ve yeni bağlanma ilişkilerini gündeme getirmektedir. DEHB'li olan çocukların bağlanma örüntülerinin prospektif olarak ergenlik döneminde yeniden değerlendirilmesi daha sağlıklı değerlendirme yapmamıza katkı sunabilir.

Ailevi sıkıntılar DEHB ile ilişkili önemli bir faktördür [28,29]. DEHB tanılı çocukların aileleri, DEHB tanısı olmayan çocukların ailelerine göre daha fazla kişilerarası çatışmalar, anne stresinde artış, evlilik uyuşmazlıkları, bölünmeler ve boşanmalar ve daha az aile iletişimi ve olumlu aile deneyimleri bildirmektedir [30]. Buna ek olarak, DEHB tanılı çocukların ebeveynleri daha doğrudan komut ve ceza kullanma eğilimindedir ve çocuklarına karşı daha az olumlu tutum gösterirler [31-34]. Literatürle uyumlu olarak, bu çalışmada DEHB tanılı ergenlerin ebeveynleri, ev kadınlığını reddetme, karı-koca geçimsizliği ve baskı-disiplin uygulama alanlarında DEHB tanısı olmayan ergenlerin ebeveynlerine göre daha yüksek puanlar almışlardır. Bu çalışma ile benzer şekilde kullanılarak Türkiye'de yapılan araştırmaların sonuçları da DEHB'li ergenlerin ebeveynlerinin, ev kadınlığı rolünü reddetme, daha fazla evlilik çatışması yaşama ve daha fazla baskı-disiplin uygulama eğiliminde olduğunu göstermiştir. Buna ilave olarak bu çalışmada DEHB olan ergenlerin ebeveynlerinin kontrol grubundaki ergenlerin ebeveynlerinden daha az eşitlikçi tutum sergilediği görülmüştür [35,36].

Kayıtsız bağlanma stili benlik modelinin olumlu olduğu fakat başkaları modelinin olumsuz olduğu stildir [11]. Bu stilde başkalarına karşı reddedici bir tutum vardır. Kişi özerkliğine aşırı derecede önem verir [37]. Bağlanma figürünü elde edilemez ve sorumsuz olarak kabul ederler. Diğerlerinden uzak durarak ve bağlanma ihtiyaçlarını reddederek olası bir reddedilmeye karşı olumlu kendilik imajını korumaktadırlar [38,39]. Başkalarına karşı güvensiz oldukları, başkalarını destekleyici olarak algılamadıkları, kendilerini başkalarına açma ve yakınlık kurmada isteksiz oldukları [40] akranları



tarafından daha düşmanca algılandıkları bulunmuştur [37]. DEHB tanısı konmuş bireylerin anne-babalarında daha çok olumsuz-tepkisel davranış kontrolü ve daha az olumlu anne babalık tutumu saptanmıştır [7]. Katı ve tutarsız ebeveyn tutumunun davranım bozukluğu gelişiminde de ana etkenler arasında olduğu gösterilmektedir [6]. Birçok araştırmacı DEHB'nin gelişmesinde ebeveyn disiplininin büyük bir nedensel rol oynamadığına inanmalarına [41,42] rağmen disiplinin DEHB belirtilerinin şiddetinde ve DEHB'li çocuklarda Karşıt Olma Karşı Gelme (KOKG) ve Davranım Bozukluğu (DB) görülmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [43]. DEHB olmayan çocukların ebeveynlerinden daha çok sözel direktifler, tekrarlayan emirler, azarlar ve cezalar vermektedirler [8]. Özellikle ailede çocuğun DEHB ve yıkıcı davranışlarını yöneten tutum, bozukluğun seyrini ve şiddetini etkileyebilir. Maladaptif başa çıkma yöntemleri, DEHB'li çocuklarda daha çok yıkıcı ve daha az uysal davranışlara neden olan, izin verici ve otoriter ebeveyn tutumları gibi daha az yapıcı disiplin uygulamaları ile birleştirilmektedir [9]. Bizim çalışmamızın hem DEHB grubunda hem de kontrol grubunda kayıtsız bağlanma ile baskı-disiplin uygulama arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Baskıcı ve aşırı otoriter tutumlar çocuğun gelişimi sırasında ebeveyne karşı daha reddedici bir tutum geliştirmesine ve kendi özerkliğine daha çok önem vermesine yol açıyor olabilir. Bu davranış paterninin de daha sonra hem DEHB'li ergenlerde hem de sağlıklı ergenlerde kayıtsız bağlanmaya yol açtığı düşünülebilir.

Güvenli bağlanma stilinde hem benlik hem de başkaları modelleri olumludur. Bu stile sahip kişiler kendilerini değerli olarak algılar ve diğerlerini kabul eder ve destekleyici olarak görürler [11]. Bu kişiler hem başkalarıyla kolaylıkla yakınlık kurar hem de özerk kalmayı başarabilirler [37,39]. Korkulu stil güvenli bağlanmanın tam tersidir. Bu stile sahip kişilerin hem benlik hem de başkaları modeli olumsuzdur [37]. Diğerlerine aşırı bağımlıdırlar [38]. Bunlar kendilerini değersiz ve sevilmeyen olarak algılamakta başkalarını da güvenilmez ve reddedici olarak algılar. Diğerleri tarafından kabul edilmeyi istemelerine rağmen reddedilme beklentileri ya da korkuları yüzünden yakın olmaktan korkarlar [11]. Kendilerini başkalarına açma, yakınlık kurma ve stres anında başkalarından destek isteme konusunda rahatsızlık duydukları, kendine güvenlerinin az olduğu, sosyal ortamlarda atılganlık gösteremeyen kişiler oldukları bulunmuştur [11,40]. Bireylerin bağlanma stilleri anne-babaların çocuk yetiştirme tutumlarına göre şekillenir. Ergenlik döneminde ergen bağlanma örüntüsünde ve anne-baba-ergen arasındaki ilişkilerde temel dönüşümler yaşanır. Anne-babaya güvenli bağlanma, ergenin kimlik ve özerklik gelişimine yardım eder. Anne-babası tarafından tutarsız, zarar verici, ambivalan ya da tepkisiz kalma gibi uygunsuz bir tutumla karşılaşan çocuk güvensiz bağlanma geliştirir ve stresle karşı karşıya kaldığında mahremiyetini yitirdiğini hisseder. Güvensiz bağlanma geliştiren ergenlerse, çevrelerindekiyle güvenemediklerinden genellikle kişileri kontrolleri altına alma eğiliminde olurlar, öfkelerini doğrudan ifade edemezler, bütünlük duygusuna sahip olamaz ve öz değer duygusunu sürdürmezler. Bu kişilerin kimlik organizasyonlarında sorunlar yaşanır. Sonuç olarak, anne-babalar tarafından yön verilen bağlanma süreci gelecekteki kişiliğin gelişimi için önemlidir [44]. Çalışmamızın kontrol grubundaki ebeveynlerde ev kadınlığını reddetme ve karı-koca geçimsizliği arttıkça ergenlerin

güvenli bağlanma puanları azalırken korkulu bağlanma puanları artmıştır. Ebeveynlerin kendi içlerinde ve birbirleriyle yaşadıkları sorunlar ergenlerin güvenli bağlanmasını etkileyip tam tersi yönde kendilerini değersiz ve sevilmeyen olarak algılayarak başkalarını da güvenilmez ve reddedici olarak değerlendirip korkulu bağlanma geliştirmelerine yol açıyor olabilir.

Mevcut çalışmanın en önemli kısıtlılığı, kesitsel bir çalışma olmasıdır, bu nedenle nedensel bir ilişki kurulamamaktadır. Çalışmanın diğer kısıtlılıkları ise klinik bir örneklemede yürütülmüş olması, anne-baba tutumlarının sadece anne raporlaması ile değerlendirilmesi ve anne-baba tutumları ile ilişkili olabilecek anne özelliklerinin (DEHB belirtileri, psikopatoloji gibi) değerlendirilmemiş olmasıdır. Çalışmanın güçlü yönleri ise, benzer sosyodemografik özelliklere sahip bir kontrol grubunun olması, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan ölçeklerin kullanımı ve DEHB olan ergenlerde bağlanma ile anne baba tutumları arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk kontrollü çalışma olmasıdır.

DEHB hastalarının ailesinin davranışları ve ortamı ile DEHB'nin tanı ve tedavisine rehberlik edebilecek bağlanma stillerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Bağlanma özelliklerinin değerlendirilmesi, DEHB'nin tedavisinde çok boyutlu yaklaşımın önemini göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışma ergenlik döneminde özellikle psikopatolojiye yatkınlığı olan DEHB gibi kronik hastalıklarda aile tutumlarının önemini göstermektedir. Çalışmamız, nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB takibinde prognoza olumlu katkı sağlayabilecek bağlanma özelliklerini ve ebeveyn tutumlarını değerlendirmenin bütüncül bir yaklaşım olarak gerekli olabileceğini düşündürmüştür.

### **Kaynaklar:**

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatrik Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IVR). E Köroğlu, ed. Ankara, Hekimler Yayın Birliği; 2000
2. Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 2007;164(6), 942-8.
3. Willcutt, E. G. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 2012;9(3), 490-9.
4. Clarke, L., Ungerer, J., Chahoud, K., Johnson, S., & Stiefel, I. Attention deficit hyperactivity disorder is associated with attachment insecurity. *Clin Child Psychol Psychiatry*, 2012;7(2), 179-98.
5. Shin, D. W., & Stein, M. A. Maternal depression predicts maternal use of corporal punishment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J*, 2008;49(4), 573-80.
6. Scott, S. Fortnightly review: aggressive behaviour in childhood. *BMJ Clinical Research*, 1998;316(7126), 202-6.
7. Kılıç B, Şener Ş. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu/Davranış Bozukluğu Eş Hastalanımında Aile İşlevleri ve Psikososyal Değişkenlerin Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Derg* 2005;16:21-8.

8. Modesto-Lowe, V., Danforth, J. S., & Brooks, D. ADHD: does parenting style matter?. *Clin Pediatr*, 2008;47(9), 865-872.
9. Conlon, K. E., Strassle, C. G., Vinh, D., & Trout, G. Family management styles and ADHD: utility and treatment implications. *J Fam Nurs*, 2008;14(2), 181-200.
10. Ainsworth, M. S. The personal origins of attachment theory. An interview with Mary Salter Ainsworth. Interview by Peter L. Rudnytsky. *Psychoanal Study Child*, 1997;52,386-405.
11. Bartholomew, K., & Horowitz, L. M. Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. *J Pers Soc Psychol*, 1991;61(2), 226.
12. Nakash-Eisikovits, O. R. A., Dutra, L., & Westen, D. Relationship between attachment patterns and personality pathology in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002;41(9), 1111-23.
13. Bowlby J. *Attachment and loss: Separation: Anxiety and anger (Vol. 2)*. New York: Basic Books; 1973.
14. Franc, N., Maury, M., & Purper-Ouakil, D. Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH): quels liens avec l'attachement? ADHD and attachment processes: Are they related?. *L'Encéphale*, 2009;35, 256-61.
15. Chronis AM, Lahey BB, PELHAM Jr WE, Kipp HL, Baumann BL, Lee SS. Psychopathology and substance abuse in parents of young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1424-32.
16. Finzi-Dottan, R., Manor, I., & Tyano, S. ADHD, temperament, and parental style as predictors of the child's attachment patterns. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2006;37(2), 103-14.
17. Çuhadaroğlu-Çetin, F., Akdemir, D., Tüzün, Z., Çak, T., Şenses-Dinç, G., Taşğın-Çöp, E., & Evinç, G. Identity status and attachment in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Turk J Pediatr*, 2013;55(2), 190-7.
18. Pinto, C., Turton, P., Hughes, P., White, S., & Gillberg, C. ADHD and infant disorganized attachment: a prospective study of children next-born after stillbirth. *J Atten Disord*, 2006;10(1), 83-91.
19. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36: 980-8.
20. Gökler, B., Ünal, F., Pehlivan Türk, B., Kültür, E. Ç., Akdemir, D., & Taner, Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2004;11(3);109-16
21. Sümer, N., & Güngör, D. Yetişkin bağlanma stilleri ölçeklerinin Türk örneklemini üzerinde psikometrik değerlendirilmesi ve kültürlerarası bir karşılaştırma. *Turk Psikol Derg*, 1999;14(43), 71-106.
22. Schaefer, E. S., & Bell, R. Q. Development of a parental attitude research instrument. *Child Dev*, 1958;339-61.
23. Kucuk, S. The validity of the Turkish form of the PARI subscales. doctorate Thesis University of Bogazici. 1987.

24. Storebø, O. J., Rasmussen, P. D., & Simonsen, E. Association between insecure attachment and ADHD: environmental mediating factors. *J Atten Disord*, 2016;20(2), 187-96.
25. Abrines, N., Barcons, N., Marre, D., Brun, C., Fornieles, A., & Fumadó, V. ADHD-like symptoms and attachment in internationally adopted children. *Attach Hum Dev*, 2012;14(4), 405-23.
26. Follan, M., Anderson, S., Huline-Dickens, S., Lidstone, E., Young, D., Brown, G., & Minnis, H. Discrimination between attention deficit hyperactivity disorder and reactive attachment disorder in school aged children. *Res Dev Disabil*, 2011;32(2), 520-6.
27. Gençođlan, S., Erkan, M., Akgüç, L., Keten, H. S., Özatalay, E., & Fettahođlu, E. Ç. The Effect of Attention Deficit Hyperactivity Disorder of Parents and Adolescents on Attachment Patterns of the Adolescents. *Ank Med J*, 2016;16(1).
28. Muñoz-Silva, A., Lago-Urbano, R., Sanchez-Garcia, M., & Carmona-Márquez, J. Child/adolescent's ADHD and parenting stress: The mediating role of family impact and conduct problems. *Front Psychol*, 2017;8, 2252.
29. Schei, J., Jozefiak, T., Nøvik, T. S., Lydersen, S., & Indredavik, M. S. The impact of coexisting emotional and conduct problems on family functioning and quality of life among adolescents with ADHD. *J Atten Disord*, 2016;20(5), 424-33.
30. Kendall, J., Leo, M. C., Perrin, N., & Hatton, D. Modeling ADHD child and family relationships. *West J Nurs Res*, 2005;27(4), 500-18.
31. DuPaul, G. J., McGoey, K. E., Eckert, T. L., & VanBrakle, J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001;40(5), 508-15.
32. Gadow, K. D., Nolan, E. E., Litcher, L., Carlson, G. A., Panina, N., Golovakha, E., ... & Bromet, E. J. Comparison of attention-deficit/hyperactivity disorder symptom subtypes in Ukrainian schoolchildren. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000;39(12), 1520-7.
33. Hinshaw, S. P., Zupan, B. A., Simmel, C., Nigg, J. T., & Melnick, S. Peer status in boys with and without attention-deficit hyperactivity disorder: Predictions from overt and covert antisocial behavior, social isolation, and authoritative parenting beliefs. *Child Dev*, 1997;68(5), 880-96.
34. Keown, L. J., & Woodward, L. J. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol*, 2002;30(6), 541-53.
35. Uçar, H. N., & Vural, A. P. Irritability and Parenting Styles in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled Study. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2018;56(9), 33-43.
36. Çöp E, Çengel Kültür E, Şenses Dinç G. Anababalık Tutumları ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Belirtileri Arasındaki İlişki. *Turk Psikiyatri Derg* 2017;28(1):25-32
37. Sümer N, Güngör D. Çocuk yetiştirme stillerinin bağlanma stilleri, benlik değerlendirmeleri ve yakın ilişkiler üzerindeki etkisi. *Turk Psikol Derg* 1999;14: 35-58.

38. Stefanović-Stanojević TZ. Adult attachment and prediction of close relationships. *Facta universitatis-series: Philosophy, Sociology and Psychology* 2004;3: 67-81.
39. Collins NL, Feeney BC. Working models of attachment shape perceptions of social support: evidence from experimental and observational studies. *J Pers Soc Psychol* 2004;87: 363.
40. Mikulincer M, Nachshon O. Attachment styles and patterns of self-disclosure. *Journal of Personality and Social Psychology* 1991;61: 321.
41. Barkley RA, Murphy KR. Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook. Guilford Press; 1998.
42. Whalen CK, Henker B. Attention-deficit/hyperactivity disorders. *Handbook of Child Psychopathology*: Springer; 1998. p. 181-211.
43. Toros, F. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Ergenlerin Algıladıkları Ebeveyn Tutumu Ve Ebeveynlerinin Evlilik Uyumları Arasındaki İlişki. *Yeni Symposium* 2010; 48(3);172-83
44. Keskin G, Çam O. Ergenlerin ruhsal durumları ve anne baba tutumları ile bağlanma stilleri arasındaki ilişkinin incelenmesi/Relationship between mental health, parental attitude and attachment style in adolescence. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2008;9: 139.

## İştahsız Çocuk ve Beslenme Tedavisi Yaklaşımları

### *Low Appetite Child and Nutrition Therapy Approaches*

Kadriye Toprak<sup>1</sup>, Gülhan Samur<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

### ÖZ

İştahsızlık, yemek seçiciliği ve besin fobisi gibi beslenme davranışları, özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda çok yaygın görülen sağlık problemleridir. Her bir beslenme davranışının altında önemli fizyolojik sebepler olabileceği gibi psikolojik sebepler de olabilmektedir. Tedavide öncelikli amaç iştahsızlık ve diğer beslenme sorunlarının altında yatan nedenlerin saptanmasıdır. Altta yatan organik bir neden varlığında öncelikli tedavi bu nedenin ortadan kaldırılması olmalıdır. Diğer önemli yaklaşımlardan birisi de çocukta beslenme güçlüğü'nün türünün saptanmasıdır. Bu durum tedavi yaklaşımlarının etkinliği açısından önem taşımaktadır. Saptanan beslenme sorunlarında çocuk veya bebeğin yaşına uygun beslenme ilkeleri, pratikte beslenme sorununun etkili bir şekilde tedavi edilmesini destekleyebilir. Beslenme güçlüğü'nün türünün belirlenerek tedavi yöntemlerinin buna yönelik olarak planlanması tedavinin etkinliği açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** iştahsız çocuk, sınırlı iştah, yemek seçme, besin fobisi, yeme reddi

### SUMMARY

Lack of appetite and nutritional difficulties such as food selection and food phobia are common health problems in childhood, especially in infants and young children. Under each nutritional behavior, there can be important physiological causes as well as psychological reasons. The primary aim of treatment is to determine the underlying causes of loss of appetite and other nutritional problems. In the presence of an underlying organic cause, priority treatment should be elimination of this cause. One of the other important approaches is the identification of nutritional problems. This situation is important for the effectiveness of treatment approaches. Nutritional principles appropriate for the age of the child or baby may support the effective treatment of nutritional problems in practice. Determination of the nutritional strength of the patient and the planning of treatment methods for it are important for the effectiveness of the treatment.

**Keywords:** low appetite, limited appetite, picky eaters, food neophobia, food rejection

*Yayın hakları Güncel Pediatri 'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Kadriye TOPRAK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara*

## Giriş

Yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanan iştah, bilinçli bir istek olup daha önce yiyecek ile olan deneyimlerden ve besinin görünümünden olumlu veya olumsuz olarak etkilenmektedir (1). İştahsızlık ise, klinik olarak iştah azlığı veya iştah kaybı ve yiyecek alımının azalması ile karakterize, yaygın görülen bir durumdur. İştahsızlık, her yaş grubu çocukta görülebilmekle beraber, özellikle 1 ila 6 yaş arasındaki çocuklarda sık görülmektedir (2). Normal büyüyen çocukların %30'unda, büyüme-gelişme problemleri olan çocukların ise %80'inde iştahsızlık görülebilmektedir (3, 4).

İştahsızlık birbirine bağlı pek çok karmaşık faktör sonucu olarak ortaya çıkabilmekle beraber altında yatan neden ciddi bir hastalık da olabilmektedir (5). Bu nedenle iştahsız olduğu düşünülen çocuklar uzman gözü ile değerlendirilmeli, iştahsızlık altında yatan nedenler araştırılmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır (6). İştahsızlık nedenleri genellikle organik veya organik olmayan-psikolojik kaynaklı nedenler olarak iki şekilde sınıflandırılabilir (5).

### İştahsızlık ve Beslenme Güçlüğü Nedenleri

**Organik Nedenler:** İştahsızlığın altında yatan organik nedenler çeşitli fiziksel nedenleri içermektedir. Konjenital kalp hastalıkları, nörolojik problemler, kronik enfeksiyonlar, gastroözefajiyal reflü, malabsorbsiyon, kistik fibrozis gibi hastalıklar iştahsızlığa sebep olabilecek organik nedenler olarak sayılabilmektedir (7). İştahsızlık gelişiminin, yarıdan daha az bir kısmının organik nedenlerden kaynaklandığı belirtilmiştir (8). Çeşitli tanı ve laboratuvar testleri ile iştahsızlığın altında organik bir neden varlığı sorgulanmalı ve var ise öncelikli hedef bu hastalığın tedavisi olmalıdır. Organik nedenler, aşağıda farklı başlıklar altında incelenmiştir.

**Endokrinolojik Bozukluklar:** Endokrin sistem, iştah kontrolü ile yakından ilişkilidir ve vücudun çeşitli organlarından salgılanan bazı hormonların iştahın düzenlenmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Mideden salgılanan ve oreksijenik özelliği bulunan ghrelin hormonu iştahı artırıcı özelliكتedir. Ghrelin seviyeleri öğün alımı sonrası düşerken, öğünden önce yüksek seviyelere ulaşmaktadır (9). İştahsız çocuklarda ghrelin seviyelerinin düşük olduğu öne sürülmüş ancak şu ana kadar yapılan çalışmalardan herhangi bir fikir birliği sağlanmamıştır. Araştırmaların bazılarında ghrelin ve iştahsızlık arasında ilişki saptanırken (10, 11), bazılarında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (12, 13). İştahsız ve normal iştahı olan ve herhangi bir gelişim geriliği olmayan çocuklar ile yapılan bir çalışmada her iki grupta da ghrelin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı sonucu elde edilmiştir (14).

İştahı düzenleyen diğer moleküllerden biri olan Nesfatin-1, merkezi sinir sisteminde yaygın olarak dağılmış besin alımı, enerji homeostazı ve metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynayan anoreksijenik bir peptiddir (15). Hem santral hem de periferik dokularda eksprese edilmekle beraber hipotalamustaki melanokortin sinyali ile ilişkili olan ve gıda alımını azaltan tokluk molekülüdür (16). Çocuklarda (2 ve 8 yaş grubu) yapılan bir çalışmada iştah kaybı olan çocukların kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (15).

**Parazit / Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları:** Bağırsak parazitleri anoreksiya, malabsorpsiyon, kilo kaybı, malnütrisyon ve anemi ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir (17-19). Parazitlerin diyareye neden olarak beslenme durumunu olumsuz etkilemesinin yanında iştahı azaltıcı etki yaratmasının sebebinin adipoz dokudan salgılanan bazı adipokinler üzerindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (19). Parazitlerin bağırsak mukozal enfeksiyonuna neden olması, adipoz dokuya komşu mezenterik lenf nodlarını aktive etmekte ve aktive edilen bu lenf nodlarının işleyişi için gereken enerji adipositlerin çeşitli adipositokinleri salgılaması ile sağlanmaktadır (17). Leptin ve adiponektin adipoz dokudan salgılanan bu önemli adipositokinlerdendir (19). Ob geni tarafından kodlanan ve sitokin benzeri bir hormon olan leptin, hipotalamusu etkileyerek enerji dengesi, iştah ve açlığın düzenlemede önemli bir rol oynamakta, adiponektinin de enerji regülasyonu ve iştah üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir (18). Leptin aynı zamanda bağırsak mukozasında lokal inflamasyonları kontrol etmek için pro-inflamatuar sitokinlerle etkileşimde bulunmaktadır (20). Bu sitokinlerin artışının iştahsızlığı tetiklediği belirtilmektedir. Parazite bağlı iştahsızlık/anoreksia, leptin sentezinin sitokin indüksiyonu yoluyla enfeksiyona karşı akut faz yanıtı olduğu savunulmaktadır (21). Parazit kaynaklı malnütrisyonu olan çocuklarda leptin ve adiponektin ilişkisini araştırmak için yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında farklı parazit enfeksiyonları olan 81 pediatrik hasta ve 35 sağlıklı kontrol olgusu incelenmiş, çalışma sonucunda bağırsak parazitleri ile leptin ve adiponektin arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (19).

**Disfaji:** Yutma gücünü olarak bilinen disfaji, yutma sırasında gelişen ağrı (odinofaji) veya aspirasyon, özellikle bebek ve henüz konuşamayan çocuklarda iştahsızlık ve besin reddinin önemli sebebi olabilmektedir (22). Disfaji veya odinofajinin kaynağı, alerjik, eozinofilik veya gastroözofajial reflü hastalığı ile indüklenen özafagus iltihabı veya üst gastrointestinal sistemin yapısal anomalileri veya ilaç kullanımı olabilmekle beraber, herhangi bir gıdanın alınması durumunda ağrı tetikleneceğinden çocuklarda yeme reddine ve iştahsızlığa yol açabilmektedir (23).

**Gelişimsel Gerilik:** Kromozomal, mitokondrial veya nörolojik hasardan dolayı yapısal bir bozukluğu olan çocuklarda iştahsızlık ve yemek seçimi görülebilmektedir (24). Yiyeceklere karşı olan bu aşırı seçicilik ve isteksizlik motor fonksiyonların gelişiminin gecikmesinden kaynaklanabilmektedir (25). Gelişim kusurları nedeniyle yemek seçen ve bazı yiyeceklere karşı iştahsızlık geliştiren çocuklar genellikle her tür yiyeceği ağızlarına alabilir ancak ağza alınan yiyecek yapısının kendine uygun olmayan/ beklentinin dışında bir nesne olması nedeniyle kusma eğiliminde olabilirler. Gelişimsel geriliği olan çocukların genellikle katı gıdaları reddetme eğiliminde oldukları belirtilmektedir (26).

**Anemi/ Demir Eksikliği:** Çocuklarda demir eksikliğinin bir sonucu olarak da iştah azalması görülebilmektedir (27). Türkiye’de yürütülen ve iştahsızlığı olan çocuklarda demir eksikliği anemisinin araştırıldığı bir çalışmada iştahsızlık nedeni ile hastaneye başvuran çocukların %30,1’inin anemik olduğu sonucu elde edilmiştir (28). Demir eksikliğinin iştahsızlık üzerindeki etki mekanizmasının araştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır (29, 30). Önerilen mekanizmalar arasında demir eksikliğinin iştah düzenleyici hormonlar ile etkileşimlerinden kaynaklı bir iştahsızlık gelişimi



yer almaktadır (30). Demir eksikliği olan çocukların ghrelin, obestatin ve nesfatin açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada nesfatin ve ghrelin seviyelerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ve bütün istatistiksel değerlendirilmelerin sonucunda demir eksikliği anemisinde görülen iştahsızlığın, iştah baskılayıcı hormon olan nesfatinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (30). Buna karşılık başka bir çalışmada demir eksikliği anemisinden kaynaklanan iştahın plazma leptin seviyelerinden bağımsız olduğu ancak demir suplemantasyonu ile iştahın geliştirilebileceği belirtilmektedir (29).

**Çinko Eksikliği:** Hücre büyümesi, farklılaşması ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan bir element olan çinkonun eksikliğinin bebek ve çocuklarda iştah kaybına neden olduğu bilinmektedir (31). Çinko eksikliği belirtileri arasında iştahsızlık sıklıkla yer almaktadır. 3-5 yaş arası çocuklar ile yapılan bir çalışmada çocukların % 75.7'nin besin alımı ve serum çinko düzeyleri boy ve kiloları ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (32). Büyümede başarısız olan 114 çocukta yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 6 aylık çinko desteğinin zayıf çocuklarda yaşa göre ağırlık Z skorunu ve serum çinko seviyesini %5.5 arttırdığı saptanmıştır (31). Bu bulgular çinko desteğinin, büyümede gecikmesi olan bebek ve çocukların büyümesi için yararlı etkileri olabileceğini ve büyümedeki gecikme derecesine göre çinko desteğinin gerekli olacağını düşündürmektedir (31).

**Organik Olmayan Psikolojik Nedenler:** Organik olmayan nedenler tanımlayıcı özellikte olan ve herhangi bir fiziksel hastalıkla ilişkisi olmayan nedenlerdir (33). Ailenin yetersiz beslenme bilgisi, bakım eksikliği veya bakım veren kişi ile çocuk arasındaki bozukluk gibi psikososyal faktörler örnek olarak verilebilir. Çocuğun iştahsızlığı, yeme reddi ve besinlere karşı gösterdiği isteksizlik bu gibi çeşitli psikolojik nedenlerden kaynaklanabilmektedir (8). Bu gibi olgularda aslında bir yeme bozukluğu durumu gelişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) beslenme bozukluğu/iştahsızlık durumunu; herhangi bir organik patolojisi olmayan, çocuklar için yeterli bakımın ve yeterli besin kaynağının varlığında görülebilen beslenme güçlüğü, besin reddi ve aşırı seçicilik olarak tanımlamaktadır (34). İştahsızlığın altında yatan nedenler duygusal olarak anne bakımına gereksinimden, anneye öfke göstererek dikkatini çekmekten ya da yaşla beraber artan özerklik gösterme ihtiyacından da kaynaklanabilmektedir (35). Bu çocuklarda uygun beslenme davranışlarını yerleştirme girişimlerinden önce psikolojik doyum sağlanmalıdır. Bunun yanı sıra, psikolojik nedenlere bağlı olarak gelişen iştahsızlık ve yeme bozukluğu durumunun sıklıkla aile veya bakım veren kişi ya da kişiler tarafından yapılmış anormal beslenme uygulamaları ile başladığı belirtilmektedir. Bu uygulamaların devam etmesi çocuktaki iştahsızlığı daha da arttırarak kısır bir döngü oluşmasına neden olmaktadır (8). Ebeveyn veya bakım veren kişi tarafından uygulanan ve iştahsızlığa yol açabilecek beslenme davranışları şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Gece Beslenme: Uyanırken yiyecekleri reddedeceği / az miktarlarda tüketeceği için uyurken beslemek
- Baskıcı Yaklaşım (Persecutory feeding): Reddetmeye rağmen sürekli beslemeye, başka bir parça daha vermeye çalışma

- Zorla Besleme: Ağzını açması için çocuğu zorlama (güç uygulayarak vs..)
- Mekanik Besleme: Düzenli olarak planlanan zamanlarda (saat başı, 3 saatte bir vs.) açlık işaretlerini görmezden gelerek besleme/ yemek sırasında çocuğu cansız bir nesne gibi düşünme.
- Koşullu Dikkat Dağınıklığı: Yemekleri dikkat dağıtarak yedirme, çocuk dikkat dağınıklık olmadan yemek olmaz ve gıdaya ilgi göstermez.
- Uzatılmış Yemekler: Bakım verenin anormal beslenme davranışları olsun-olmasın, başarı eksikliğine rağmen yedirmeye/yemeye devam eder. Genellikle 30 dakikadan fazla sürmektedir.

Bebek ve çocuğun doğuştan gelen gıda tercihleri ve tat algılamasının gelişimi, belirli gıdaları kabul etmede dahili bir engel oluşturabilmektedir. Dolayısıyla, bir çocuğun kendisine sunulan yeni gıdaları reddettikleri zaman tüketmeleri için baskı yapmak ters etki yaratabilmektedir (36). Stresli bir beslenme ortamı, çocuğun yeni gıdalara olumlu yanıt vermesini engellemektedir. Bununla birlikte pozitif besleme tarzı, çocuğun yeni gıdaları denemesinin ayrılmaz bir parçasıdır (37). Mei ve ark. (38) herhangi bir hastalığı bulunmayan normal çocukların büyüme eğrilerindeki düşüşün bakım veren kişiler veya aile tarafından açlık ve tokluk varlığı sorgulanmadan, sıklıkla besleme gibi müdahaleci davranışların çocuğun besin reddi geliştirmesine neden olarak büyüme eğrilerinde düşüslere neden olduğunu saptamışlardır.

**Çocukta İştahsızlık İle Sıklıkla Karıştırılan Diğer Tanımlamalar:** Altında yatan neden ne olursa olsun çocuklar yeme davranışlarına göre iştahsız, yemek seçen ve beslenme korkusu (food neofobi) olan çocuk olmak üzere 3 temel sınıfta toplanabilmektedir. Her kategorinin altında yatan nedenler birbirine benzerlik gösterebilir veya farklı da olabilir. Ancak çocuğun yemeğe gösterdiği tepkiler farklıdır (5). Bununla beraber sıklıkla iştahsızlık olarak düşünülen kavramlardır. Bu kavramlardan biri olan beslenme korkusu, kalıtsal ve uyumsal bir kişilik özelliği olarak görülmekte ve çocuğun tadını bilmediği yeni gıdalara karşı besin reddi olarak tanımlanmaktadır (39). Çocuğun beslenme çeşitliliğini arttırmaya yönelik en güçlü psikolojik engeller gıda fobisidir (37). Yaygınlığının %40-60 arasında değiştiği bildirilmiştir (40).

Seçici yeme (picky eating) ise food neofobi ile genellikle benzer ancak çocuğun hem tanıdığı hem de yeni olan/ilk defa denenen bir çok gıdaya karşı reddi olarak tanımlanmaktadır. Genellikle besin çeşitliliği olmayan diyetlerin bir sonucu olduğu belirtilmektedir (39). Bu davranış biçimi de yetersiz ve dengesiz beslenmeye neden olmaktadır (36). Yaygınlığının %5.8 ve 59 arasında değiştiği bildirilmiştir (40). Her iki kavram da birbiri ile ilişkilidir ve her iki sınıfta değerlendirilen çocuklar da iştahsız olarak kabul edilmektedir. Yaş ve cinsiyete bağlı değişmekte ve doğru bir yaklaşım ile düzeltilebilmektedir (37).

**İştahsızlık ve Benzer Yeme Güçlüğü Durumlarına Temel Yaklaşımlar:** İştahsızlık ve benzeri beslenme güçlükleri aileleri en çok endişelendiren durumlardan biri olduğundan ebeveynler bu konunun çözümü için sıklıkla uzmana danışmaktadır (5). İştahsız olduğu düşünülen bir çocuğa tıbbi

beslenme tedavisi yaklaşımındaki ilk adım, diyetsel öyküsünün alınarak beslenme ile ilgili davranışları hakkında aileden bilgi alınması ve mümkünse gözlem yapılmasıdır. Beslenme problemlerinin taranması ve tespitinde ebeveynler veya bakıcılardan kapsamlı öykü alınmasını sağlayan, standartlaştırılmış anketlerden yararlanılabilir. Bunun yanı sıra altta yatan organik hastalık veya malnütrisyon varlığının tespiti için yapılan fiziksel muayenenin yanı sıra vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi gibi antropometrik ölçümlerin alınması önemlidir (41).

İştahsızlık sorunu bulunan çocukta izlenecek diğer bir tedavi adımı ise, çocuğun iştahsızlığının sağlık profesyonellerince kategorize edilmesi ve altında yatan nedenin ne olduğunu saptanmaya çalışılmasıdır. Hafif derecede nitelendirilen zorluklar çocuk doktoru ile çözümlenebilir ancak orta ve ağır iştahsızlık durumları mutlaka multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (5). Üç temel beslenme güçlüğü olan ve iştahsızlık olarak kabul edilen iştahsızlık, yemek seçme ve beslenme korkusu durumlarının ayrımı iyi yapılmalı altında yatan nedenler gerek fiziki muayene gerek laboratuvar testleri gerekse ailenin ve/veya bakım verenin gözlemi yapılmalıdır. Her bir durumun ayrı ayrı görülebileceği gibi aynı anda da görülebilmektedir (5).

İştahsızlık tedavisinde öncelikle ebeveyn çocuğun kendi açlık tokluk algısının olduğuna ikna edilmelidir (5). Sonrasında iştahsızlığın altında yatan organik bir neden varlığı değerlendirilmeli buna göre tedavi ve beslenme planı belirlenmelidir (42). Organik bir neden varlığı yok ise, çocuğun büyüme ve gelişme durumuna, karakteristik özelliklerine ve iştahsızlık sınıflanmasına göre çeşitli beslenme önerilerinde bulunulabilir. İştahı kısıtlı enerjik bir çocuk için açlığı teşvik edici beslenme programı uygulanabilir. Ana ve ara öğün sayıları en fazla 5 öğün olacak şekilde planlanmalı, ve öğün aralarında su dışında herhangi bir sıvı verilmemelidir. Aile yemek zamanı ve düzeni konusunda rol model olmalıdır ve çocuğa da bu konuda çeşitli sınırlamalar koymalıdır (43). İçeriden kaynaklanan bir iştahsızlık durumu da yetersiz beslenmeye ve yetersiz kilo alımına neden olabilmektedir. Bebek ve çocuklar genellikle depresif, yemeye ve çevreye ilgisi az, göz teması kurmayan yapıya sahiptir (41). Bu durumlarda deneyimli ve beslenme konusunda yeterli bir bilgiye sahip bir birey tarafından beslenme önerilmektedir. Özellikle çocuğun sevdiği bir kişi tarafından besleme çocuğu yemeye özendirilebilir (5). Bu tür yapıya sahip iştahsız bebek anneleri için de ayrıca duygusal destek tedavisinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (41).

Seçici beslenme davranışı olan bir çocukta sorunun çözümünde bir yiyeceği 8-15 kez zorlamadan sunmanın işe yaradığı belirtilmektedir. Yiyecekleri çocuğun dikkatini çekebilen, sevdiği şekiller vererek hazırlama; hatta hazırlama aşamasında çocuğu da dahil etme genellikle fayda sağlamaktadır. Bunun yanı sıra hafif seçiciliği olan bir çocuğa bazı sebzeler çeşitli soslar ile sunmanın da yararı olabilmektedir (44, 45). Buna karşılık yüksek derecede seçiciliği olan çocukta daha yoğun ve sistematik bir yaklaşım gerekebilir. Davranışsal terapi yöntemini uygulayan terapistlerin de içinde olduğu multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerekmektedir. Temel öncelik besin çeşitliliğini artırma olmalıdır. Bu anlamda birbiri yerine geçen gıdalar denenebilir (46).

Diğer bir beslenme güçlüğü olarak tanımlanan beslenme korkusu (food neofobi) bulunan çocuklarda sorunu çözmedeki temel amaç, beslenme / yeme ile ilgili kaygıyı azaltma olmalıdır. Özellikle bebeklerde ve henüz konuşamayan küçük çocuklarda ağlama nedeninin beslenme kaynaklı olup olmadığına dikkat edilmelidir. Yanlış algılanan ağlama durumlarında bebeğin ihtiyacı güven duygusunun artırılmasıdır. Bunu yanı sıra ailenin ve bakım verenin de bu konu ile ilgili kaygılarının azaltılması önemli bir yaklaşım olacaktır. Ciddi ve aşırı düzeydeki beslenme korkusunda korku nedeninin bulunması en temel sebep olmalıdır. Beslenme tedavi sürecinin başlangıcında, bebek uykuya dalmaya başladığında, yeterli beslenmeyi sağlamaya izin verilebilir (47). Bunun yanı sıra beslenme ortamının, ekipmanının değiştirilmesi de besinlerin kabul edilmesinde fayda sağlayabileceği belirtilmektedir. Bazı çocuklarda, katı yiyeceklere daha erken geçiş yararlı olabilmektedir (5). Daha büyük çocuklarda beslenme korkusuyla iyileşme anahtarı güvencedir. İlk danışmanlık başarısız olursa, anksiyolitik ilaç (SSRI) kullanımı (48), ödülleri ile olumlu güçlendirme, bilişsel davranışçı terapi veya psikiyatrik başvuru gerekebilir (49). Ek olarak, dokular kademeli olarak ilerledikçe çocuğun beslenmesini desteklemek için sıvı oral takviyeler sıklıkla gereklidir (5).

Fiziksel ve nörolojik muayeneleri normal olan, standart büyüme eğrilerinde normal büyüme aşamaları kaydedilen çocuklarda rutin laboratuvar tetkikleri yapılmamaktadır. Altta yatan medikal bir durumdan şüphelenilen çocuklarda; tam kan sayımı (beyaz kan hücresi sayımı, lenfosit sayıları, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri), bazı kimya testleri (serum protein ve albümin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, karaciğer ve böbrek paneli), inflamatuvar belirteçler gibi laboratuvar testleri (eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein) ve idrar tahlili gibi testlerden faydalanılabilir. Organik bir hastalık varlığından şüpheleniliyorsa, önce temel tıbbi şartlar tedavi edilmelidir (41).

Beslenme güçlüğü şikayeti ile başvuran bebek ya da çocuğun ebeveyninin klinikten ayrılırken çocuğunun beslenme sorununun sınırlı bir iştah, seçicilik, beslenme korkusu veya bunların bir bileşimi olup olmadığını anlamalıdır. Bunun yanı sıra yemek düzen ve saatlerinin nasıl olması gerektiği, beslenme uygulamalarında ne gibi yanlışlar yapıldığını ve nasıl düzeltilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Özellikle beslenmesi ile ilgilenen ebeveyn veya bakım verene zorlayıcı beslenme türlerinin neler olduğunu ve sonuçlarının neler olabileceği anlatılması önem gerektiren konulardır (5).

**Sonuç:** İştahsızlık, yemek seçiciliği ve besin fobisi gibi beslenme güçlükleri, özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda, çocuklukta çok yaygın sağlık problemleridir. Her bir beslenme güçlüğünün altında önemli fizyolojik sebepler olabileceği gibi psikolojik durumlardan da kaynaklanabilmektedir. Sorunun altında yatan nedenlerin çoğunluğunun nonorganik etiyolojilerden kaynaklanmasına rağmen, özellikle büyümekte olan küçük çocuklarda, öncelikle detaylı bir beslenme öyküsü alınarak, semptomlar ve belirtiler değerlendirilerek, derinlemesine inceleme ve fizik muayene yoluyla altta yatan herhangi bir organik neden varlığı elimine edilmelidir. Organik nedenlerin saptanması durumunda öncelikli tedavi amacı bu nedenlerin ortadan kaldırılması olmalıdır. Bunların yanı sıra, gelişen beslenme sorunlarında çocuğun yaşına uygun enerji ve besin öğelerini içeren bir beslenme programı, pratikte beslenme sorununun etkili bir şekilde tedavi edilmesini destekleyebilir. Beslenme güçlüğünün türünün

belirlenerek tedavi yöntemlerinin bu duruma göre belirlenmesi gibi bir sistematik yaklaşımda bulunmak tedavi etkinliği olumlu etkileyecek en önemli yaklaşımlardan biridir.

Sonuç olarak, çocukluk döneminde görülen ve erken dönemde müdahale edilmeyen iştahsızlık durumu, ilerleyen yaşlarda hem beslenme tarzını hem de beslenme ile ilgili davranış biçimlerini etkilemektedir (50). Bu nedenle, iştahsızlığa neden olacak etkenler erken dönemde belirlenmeli, çocuğun büyümesi ve gelişmesi yakından izlenmelidir. İştahsızlık sorununun çözümünde doktor, diyetisyen, psikiyatrist, psikolog, sosyal hizmet uzmanı aile ile birlikte çok yönlü bir yaklaşım içinde birlikte hareket etmelidir. Ayrıca gebelik ve laktasyon döneminde annelere, çocukları için sağlıklı beslenme eğitimleri verilmesi altta yatan bir hastalık olmadan oluşan iştahsızlık şikayetlerinin önüne geçmede etkili bir yaklaşım olacaktır.

### **Kaynaklar**

1. Wright C, Birks E. Risk factors for failure to thrive: A population-based survey. *Child Care Health Dev* 2000;26(1):5-16.
2. Yang L, Bian Y, Shao J, Sheng W, Li W, Zeng L. Efficacy and safety of chiropractic therapy in infantile anorexia: A systematic review. *EuJIM* 2016;8(2):106-12.
3. Aldridge VK, Dovey TM, Martin CI, Meyer C. Identifying clinically relevant feeding problems and disorders. *Journal of Child Health Care* 2010;14(3):261-70.
4. Schädler G, Süss-Burghart H, Toschke AM, Von Voss H, Von Kries R. Feeding disorders in ex-prematures: causes-response to therapy-long term outcome. *EJPE* 2007;166(8):803-8.
5. Kerzner B, Milano K, MacLean WC, Berall G, Stuart S, Chatoor I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics* 2015;135(2):344-53.
6. Bıçılıoğlu Y, Eliçak K, Astarçioğlu G, Sarıtaş S, Bakiler AR. Are parents right? Evaluation of risk factors and growth in a child with poor appetite. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2015;5(2):95-100.
7. Essex C, Southall A, Southall A. Children with feeding difficulties: medical and nursing perspectives. In: Southall A, Martin C (eds). *Feeding Problems in Children: a practical guide*. Oxford: Radcliffe Publishing; 2010. p.26-50.
8. Levy Y, Levy A, Zangen T, Kornfeld L, Dalal I, Samuel E, et al. Diagnostic clues for identification of nonorganic vs organic causes of food refusal and poor feeding. *JPGN* 2009;48(3):355-62.
9. Albarran-Zeckler RG, Sun Y, Smith RG. Physiological roles revealed by ghrelin and ghrelin receptor deficient mice. *Peptides* 2011;32(11):2229-35.
10. El-Eshmawy MM, Aal IAA. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8(1):153.

11. Iñiguez Gn, Ong K, Peña V, Avila A, Dunger D, Mericq V. Fasting and post-glucose ghrelin levels in SGA infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5830-3.
12. Şen TA, Şimşek DG, Darcan Ş, Çoker M. Ghrelin levels in children with constitutional delay of growth and puberty. *JCRPE* 2010;2(3):117.
13. Stawerska R, Smyczynska J, Czkwianianc E, Hilczer M, Lewinski A. High concentration of ghrelin in children with growth hormone deficiency and neurosecretory dysfunction. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33:331-9.
14. Razzaghy-Azar M, Latifi M, Ilbeygi D, Larijani B, Nourbakhsh M. Total And Acylated Ghrelin Levels In Children And Adolescents With Idiopathic Short Stature And Poor Appetite. *Acta Endocrinol* 2015;11(3).
15. Kaba S, Karaman K, Kömüroğlu U, Bala K, Demir N, Kocaman S, et al. Role of circulating nesfatin-1 in the underweight children with poor appetite. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(24):4703-6.
16. Ramanjaneya M, Addison M, S Randeva H. Possible Role of NUCB2/nesfatin-1 in Adipogenesis. *Curr Pharm Design* 2013;19(39):6976-80.
17. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Müller-Alouf H, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117(1):73-81.
18. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Charizopoulou M, Kazantzidou E, Chrysopoulou T, Moka E, et al. Is there any association between leptin levels and bone mineral density in haemophiliac men? *Archives of medical science: AMS* 2013;9(3):459.
19. Yahya RS, Awad SI, Kizilbash N, El-Baz HA, Atia G. Enteric parasites can disturb leptin and adiponectin levels in children. *Archives of Medical Science.* 2018;14(1):101.
20. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005;174(6):3137-42.
21. Kyriazakis I, Tolkamp B, Hutchings M. Towards a functional explanation for the occurrence of anorexia during parasitic infections. *Animal behaviour* 1998;56(2):265-74.
22. Arvedson JC. Assessment of pediatric dysphagia and feeding disorders: clinical and instrumental approaches. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14(2):118-27.
23. Wu YP, Franciosi JP, Rothenberg ME, Hommel KA. Behavioral feeding problems and parenting stress in eosinophilic gastrointestinal disorders in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(8):730-5.
24. Hyman P. Role of development in infant and toddler food refusal. *Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders (Dysphagia)* 2010;19(3):64-7.
25. Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Acad Nutr Diet* 2010;110(2):238-46.

26. Palmer MM, Heyman MB. Assessment and treatment of sensory-versus motor-based feeding problems in very young children. *Infants and Young Children*. 1993;6(2):67-73.
27. Ibrahim A, Atef A, Magdy RI, Farag MA. Iron therapy and anthropometry: A case-control study among iron deficient preschool children. *Gaz Egypt Paediatr Assoc* 2017;65(3):95-100.
28. Küçük Ö, Göçmen AY, Biçer S. İştahsızlığı Olan Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Sıklığı. *Bozok Medical Journal* 2013;3(2):37-41.
29. Topaloglu AK, Hallioglu O, Canim A, Duzovali O, Yilgor E. Lack of association between plasma leptin levels and appetite in children with iron deficiency. *Nutrition* 2001;17(7):657-9.
30. Altıntaş S. Çocuklarda demir eksikliği anemisinde girelin, obestatin, nesfatin düzeyi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2017.
31. Park S-G, Choi H-N, Yang H-R, Yim J-E. Effects of zinc supplementation on catch-up growth in children with failure to thrive. *Nutr Res and Pract* 2017;11(6):487-91.
32. Yu KH. A study on the nutrient intakes and zinc nutritional status of preschool children in Ulsan. *Korean J Nutr* 2007;40(4):385-94.
33. Briggs S, Priddis L. Feeding difficulties in infancy and childhood: psychoanalytic perspectives. In: Southall A, Martin C (eds). *Feeding Problems in Children: a practical guide*. Oxford: Radcliffe Publishing; 2010. p.59-76.
34. WHO. World health Organization: International classification of diseases (ICD). Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>  
Accessed 4 Dec 2018
35. Kaymaz N, Bulur N, Yildirim S, Cevizci S, Topaloglu N, Tekin M, et al. Poor Appetite in School Children: Is It a False Perception of Parents? *J Pediatr Res* 2015;2(1):11-6.
36. Galloway AT, Lee Y, Birch LL. Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls. *J Am Diet Assoc* 2003;103(6):692-8.
37. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JC. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite* 2008;50(2-3):181-93.
38. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. *Pediatrics* 2004;113(6):e617-e27.
39. Taylor CM, Wernimont SM, Northstone K, Emmett PM. Picky/fussy eating in children: Review of definitions, assessment, prevalence and dietary intakes. *Appetite* 2015;95:349-59.
40. Brown CL, Vander Schaaf EB, Cohen GM, Irby MB, Skelton JA. Association of picky eating and food neophobia with weight: a systematic review. *J Child Obes* 2016;12(4):247-62.
41. Yang HR. How to approach feeding difficulties in young children. *Korean J Pediatr* 2017;60(12):379-84.
42. Stratton R, Elia M. The effects of enteral tube feeding and parenteral nutrition on appetite sensations and food intake in health and disease. *Clin Nutr* 1999;18(2):63-70.

43. Linscheid TR. Behavioral treatments for pediatric feeding disorders. *Behav Modif* 2006;30(1):6-23.
44. Zampollo F, Kniffin KM, Wansink B, Shimizu M. Food plating preferences of children: The importance of presentation on desire for diversity. *Acta Paediatr* 2012;101(1):61-6.
45. Leahy KE, Birch LL, Fisher JO, Rolls BJ. Reductions in entree energy density increase children's vegetable intake and reduce energy intake. *Obesity* 2008;16(7):1559-65.
46. Fraker C, Fishbein M, Cox S, Walbert L. *Food Chaining: The Proven 6-Step Plan To Stop Picky Eating, Solve Feeding Problems and Expand Your Child's Diet*. New York, NY:Marlowe Company; 2007.
47. Chatoor I. *Diagnosis and Treatment Of Feeding Disorders In Infants, Toddlers, and Young Children*. Washington, DC: Zero To Three; 2009.
48. Banerjee SP, Bhandari RP, Rosenberg DR. Use of low-dose selective serotonin reuptake inhibitors for severe, refractory choking phobia in childhood. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26(2):123-7.
49. Okada A, Tsukamoto C, Hosogi M, Yamanaka E, Watanabe K, Ootyou K, et al. A study of psycho-pathology and treatment of children with phagophobia. *Acta Med Okayama* 2007;61(5):261.
50. Ammaniti M, Lucarelli L, Cimino S, D'Olimpio F, Chatoor I. Feeding disorders of infancy: a longitudinal study to middle childhood. *Int J Eat Disord* 2012;45(2):272-80.