



e-ISSN 1308-6308

GÜNCEL PEDIATRİ

Journal of Current Pediatrics

Cilt 18 / Sayı 3 / 2020

Volume 18 / Issue 3 / 2020

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adına Sahibi
Anabilim Dalı Başkanı**

Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

Editör

Prof. Dr. Ömer TARIM

Yayın Kurulu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri

GÜNCEL PEDIATRİ

Journal of Current Pediatrics

Cilt 18 / Sayı 3 / 2020

Volume 18 / Issue 3 / 2020

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yayın Organıdır.

Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Dr. Birol Baytan (sekreter) / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sekreterliği / 16059 Nilüfer - BURSA

e-posta: baytanbirol@yahoo.com

Web sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri>

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Birol Baytan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Özlem M. Bostan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Ergün Çil

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Osman Dönmez

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Erdal Eren

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Melike Sezgin Evim

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Nilgün Köksal

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

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Hilal Özkan

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

Prof. Dr. Betül Sevinir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Fahrettin Uysal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Cem Akin

Harvard Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Marco Danon

Miami Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Florida, Amerika Birleşik Devletleri

Doç. Dr. Thomas Eiwegger

Toronto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Marek Jutel

Wroclaw Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Wroclaw, Polonya

Prof. Dr. Fima Lifshitz

Santa Barbara Sansum Diyabet Araştırma Enstitüsü, California, Amerika Birleşik Devletleri

Doç. Dr. Steven Ringer

Boston Çocuk Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

Aurora Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Colorado, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Magdi Tofeig

Sheikh Khalifa Sağlık Şehri, Çocuk Kalp Cerrahisi Bölümü, Abu Dhabi, Birleşik Arap Emirlikleri

Prof. Dr. Abdullah Bereket

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Agop Çıtak

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sevinç Emre

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim

Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nermin Güler

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Şükrü Hatun

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bülent Karadağ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sevgi Mir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Cevdet Özdemir

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Semra Sökücü

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Zeynep Tamay

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. İlhan Tezcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet Vural

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

İÇİNDEKİLER

Orjinal Araştırma

1. Dilate Kardiyomyopatinin Nadir Ancak Tedavi Edilebilir Bir Nedeni Olan ALCAPA Sendromlu Altı Olgunun Değerlendirilmesi

Nur ÖZCAN , Metehan KIZILKAYA , Tuğberk AKÇA , Özlem Mehtap BOSTAN.....290-299

2. Ebeveynlerin Aşı Tereddüt Düzeylerinin ve Karşıtlık Nedenlerinin İncelenmesi

Erhan AYGÜN , Hasan Said TORTOP.....300-316

3. Konjenital Hiperinsülinemik Hipoglisemi Tanılı Hastalarda Klinik ve Genetik Özellikler ile Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

İbrahim Mert ERBAŞ , Gönül ÇATLI , Ahu PAKETÇİ , Ahmet ANIK , Korcan DEMİR , Ece BÖBER , Ayhan ABACI.....317-335

4. Human Paraoxonase-1 Activity in Children with Acute Bronchiolitis

Ufuk ERENBERK , Feyza USTABAŞ KAHRAMAN , Mehmet Emin ÖZKAYA , Mustafa Atilla NURSOY , Ayşegül DOĞAN DEMİR , Özden TÜREL336-345

5. Contribution of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, RDW, RPR, MPV and MPR Indexes to Febrile Seizure Diagnosis

Turgay ÇOKYAMAN , Tolga KASAP 346-357

6. Geç Preterm ve Term Yenidoğanlarda Yenidoğanın Geçici Takipnesi Gelişimi ile Kortizol, Epinefrin ve Tiroid Hormonları Düzeyleri Arasındaki İlişki

Cemile Mukadder ÖZKILINÇ, Esin YALINBAŞ358-369

7. 0-24 Aylık Bebeği Olan Ebeveynlerin Bebek Bakımında Uyguladıkları Geleneksel Yöntemler

Ahmet ERGİN , Güliz AYDEMİR ACAR , Kerim BALTACI370-389

8. IgA Vaskuliti Tanılı Olgularda Klinik ve Hematolojik Parametrelerin İlişkisi

Arife USLU GÖKCEOĞLU, Meliha SEVİM, Sema Nilay ABSEYİ390-402

9. Clinical and Laboratory Follow up of Pediatric Craniopharyngioma Cases

Elif SÖBÜ , Erdal EREN , Betül SEVİNİR , M.özgür TAŞKAPILIOĞLU , Ömer TARIM403-410

- 10. Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromunda İndüksiyon Steroid Dozunun Klinik Seyire Etkileri**
Sibel YEL , Neslihan GÜNAY, Ayşe Seda PINARBAŞI, Aynur GENCER BALABAN, İsmail DURSUN,
Muammer Hakan POYRAZOĞLU411-420
- 11. Obez Çocuk ve Ergenlerde D Vitamini ve Tiroid Fonksiyonlarının Yağlı Karaciğer Hastalığı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi**
Selma TUNÇ , Meliha DEMİRAL421-433
- 12. Travma Dışı Nörolojik Yakınma İle Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi**
Rabia TÜTÜNCÜ TOKER, Muhittin BODUR, Abdullah Hakan ÖZMEN, Mehmet Sait OKAN.....434-443
- 13. Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with PFAPA Syndrome**
Vildan GÜNGÖRER , Alaaddin YORULMAZ , Şükrü ARSLAN.....444-456
- 14. Çocuklarda Arı (Hymenoptera) Sokmalarına Bağlı Reaksiyonların Prevalansı**
Yakup CANITEZ, Nihat SAPAN456 - 469

Derleme

- 1. Çocuk Acil Servislerine Gelen Akut Zehirlenme Olaylarının Değerlendirilmesi: Sistemik Derleme**
Süreyya SARVAN , Emine EFE , Ayşegül İŞLER470-483

Editöre Mektup

- 1. COVID-19 ve Çocuk Diş Hekimliğine Güncel Etkileri**
Çiğdem ELBEK ÇUBUKÇU.....484-488

Değerli Okurlar ve Yazarlar;

Güncel Pediatri Dergimizi yaklaşık üç yıldır Dergipark platformunda, amatör bir heyecan ve özveriyle, geliştirerek yayınlamaya devam ediyoruz. Dergimize ilgi gösteren bütün okur ve yazarlarımıza, Dergipark'a ve katkı sağlayan hakemlerimize çok teşekkür ediyoruz. Makalelerin hakem değerlendirme aşamasından dizgisine kadar bütün yayın sürecini sekreter desteği almadan sürdürüyoruz. Bu nedenle olabilen bazı aksaklıkların hoş görüldüğünü umuyoruz. Bu süreçte en büyük yardımı sağlayan Prof. Dr. Birol Baytan'a ayrıca teşekkür ediyorum.

Dergimizin ulusal ve uluslararası indekslerde daha kolay taranabilmesi, daha görünür kılınması ve 'impact' faktörünün yükselerek yeni indekslere girebilmesi için yazım kurallarında bazı değişiklikler yaptık:

1. Makale gönderimi sırasında yazarların 'ORCID' numaralarını eklemesi özellikle önem arz etmektedir.
2. Makaleler Galenos firmasının sağladığı 'Journal agent' sistemi üzerinden yüklenmelidir.

Diğer değişiklikleri lütfen 'Yazım Kuralları' bölümünde inceleyiniz. Bu konuda özen gösterilmesi değerlendirme sürecini hızlandıracaktır.

Bu vesileyle, 2020 yılının hepinize sağlık, mutluluk ve akademik başarılar getirmesini diliyorum.

Prof. Dr. Ömer Tarım
Baş Editör

*Dilate Kardiyomiyopatinin Nadir Ancak Tedavi Edilebilir
Bir Nedeni Olan ALCAPA Sendromlu Altı Olgunun
Değerlendirilmesi*

**Evaluation of Six Cases with ALCAPA Syndrome: a
Rare but Treatable Cause of Dilated Cardiomyopathy**

Nur Özcan (0000-0001-6093-6263)¹, Metehan Kızılkaya (0000-0001-6332-5302)², Tuğberk Akça (0000-0002-2747-974X)³, Özlem Mehtap Bostan (0000-0001-7707-2174)³

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Sol koroner arterin pulmoner arterden köken aldığı ALCAPA (anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery) sendromu, nadir görülen ve cerrahi tedavi ile düzelebilen bir doğuştan kalp anomalisidir. Tüm doğuştan kalp hastalıklarının %0,25-0,50'sini oluşturmaktadır. Olgular yenidoğan döneminde genellikle semptomsuz seyrederek. Kalp yetersizliği semptomları olan olgularda dilate kardiyomiyopati (DKMP) ve mitral kapak yetersizliği (MY) saptanır. DKMP'nin nadir bir nedeni olan ALCAPA'da hayatın ilk yılında erken cerrahi tedavi ile prognoz oldukça iyidir. Cerrahi tedavi olmayan hastalarda mortalite yüksektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Merkezimizde Ocak 2005-Aralık 2017 tarihleri arasında DKMP tanısı konulan ve etiyolojik değerlendirmede ALCAPA sendromu saptanan altı olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Olguların 5'i kız, 1'i erkekti. Ortalama tanı yaşları 4,75 ay idi. Tüm olgularda başvuruda kalp yetersizliği bulgu ve semptomları mevcuttu. Olguların hepsinde elektrokardiyografide (EKG) D1, aVL ile göğüs derivasyonlarında iskemi bulguları mevcuttu. Olguların tümünde ekokardiyografide (EKO) sol ventriküldilatasyonu ile mitral yetersizlik saptandı. Tüm olgularda tanısal kateter anjiyografi ile ALCAPA tanısı doğrulandı. Tüm olgulara reimplantasyon yöntemi ile düzeltme ameliyatı yapıldı. Olguların 4'ü cerrahi tedavi sonrası tamamen düzeldi. Bir olgu operasyondan 5 gün sonra kaybedildi. Bir olgu ise cerrahi tedavi sonrası kardiyak fonksiyonlarında düzelme olmaması nedeniyle medikal tedavi ile izlenmektedir.

¹Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bursa

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Nur Özcan: Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bursa, Türkiye

E-mail: drnur87@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.09.2020

Kabul tarihi/Accepted: 01.12.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri2020;18(3):290-99

TARTIŞMA ve SONUÇ: Dilatekardiyomyopati tanısı konulan olguların etiyolojisinde ALCAPA sendromu mutlaka düşünölmeli ve erken tanı ve tedaviyle tamamen iyileşebilen bir hastalık olduğu bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arterden çıkan anormal sol koroner arter sendromu, ALCAPA sendromu, dilatekardiyomyopati, kalp yetersizliği

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) is a rare congenital cardiac anomaly that can be cured with surgical treatment. It accounts for 0.25 to 0.5% of all congenital heart diseases. ALCAPA is generally asymptomatic in the neonatal period. Dilated cardiomyopathy (DCM) and mitral valve insufficiency (MVI) are detected in patients with symptoms of heart failure. ALCAPA, which is a rare cause of DCM, early surgical treatment provides quite good prognosis in the first year of life. However, mortality is high in patients who do not receive surgical treatment.

MATERIALS and METHODS: Six patients diagnosed with DCM at our clinic between January, 2005 and December, 2017 and detected with ALCAPA syndrome in their etiological assessment were re-evaluated retrospectively

RESULTS: Of the 6 patients, 5 were female and 1 was male. The average age of diagnosis was 4,75 months. All patients had the signs and symptoms of heart failure at admission. All cases had the signs of ischemia in the chest leads, D1 and aVL in the electrocardiograms (ECGs). In all cases, echocardiography (ECHO) showed mitral insufficiency and the dilation of the left ventricle and the mean ejection fraction was 29,3% (18-39%), and the mean shortening fraction was 12,6% (8-19%) in the ECHOs. Diagnostic catheter angiography was performed for all patients and the diagnosis of ALCAPA was confirmed. All patients underwent correction surgery with the implantation method. Four of the patients completely recovered after surgery. One patient died 5 days after the surgery. One patient is being followed up with medical treatment since there was no improvement in her cardiac functions after surgery.

CONCLUSIONS: The ALCAPA syndrome should definitely be considered in the etiology of cases diagnosed with dilated cardiomyopathy and it should be kept in mind that ALCAPA is completely treatable disease with early diagnosis and treatment.

Key words: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, ALCAPA syndrome, dilated cardiomyopathy, cardiac failure

GİRİŞ

Sol koroner arterin pulmoner arterden çıktığı ALCAPA sendromu, 300.000 canlı doğumda 1 görülen nadir bir doğuştan kalp anomalisidir (1,2). İlk klinik tanımlama 1933'te Bland, White ve Garland tarafından yapılmış olup bu anomali aynı zamanda Bland-White-Garland-Sendromu olarak da bilinmektedir (3). Olgular çoğunlukla kalp yetersizliği bulguları ile başvururlar (4). Bu nadir koroner arter anomalisinin, morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ve cerrahi yöntem ile düzelebilen bir hastalık olması nedeniyle teşhis edilmesi çok önemlidir. Cerrahi tedavi yapılamayan hastalar %90 oranında yaşamın ilk yılında kaybedilirler (5).

ALCAPA sendromunda doğumdan kısa bir süre sonra pulmoner arter basıncının düşmesi ile anormal yerleşimli sol koroner artere olan antegrad akım azalır ve miyokardiyaliskemi gelişir. Miyokardın oksijen tüketimi arttıkça zaman içinde miyokardiyaliskemi bulguları da derinleşir.

Hastalığın tipik klinik seyri pulmoner arter basıncının düştüğü yaşamın ilk 1-2 ayında ortaya çıkar. Olgularda beslenme güçlüğü, terleme, solukluk, irritabilite, takipne ve taşikardi gibi kalp yetersizliği bulguları saptanır.

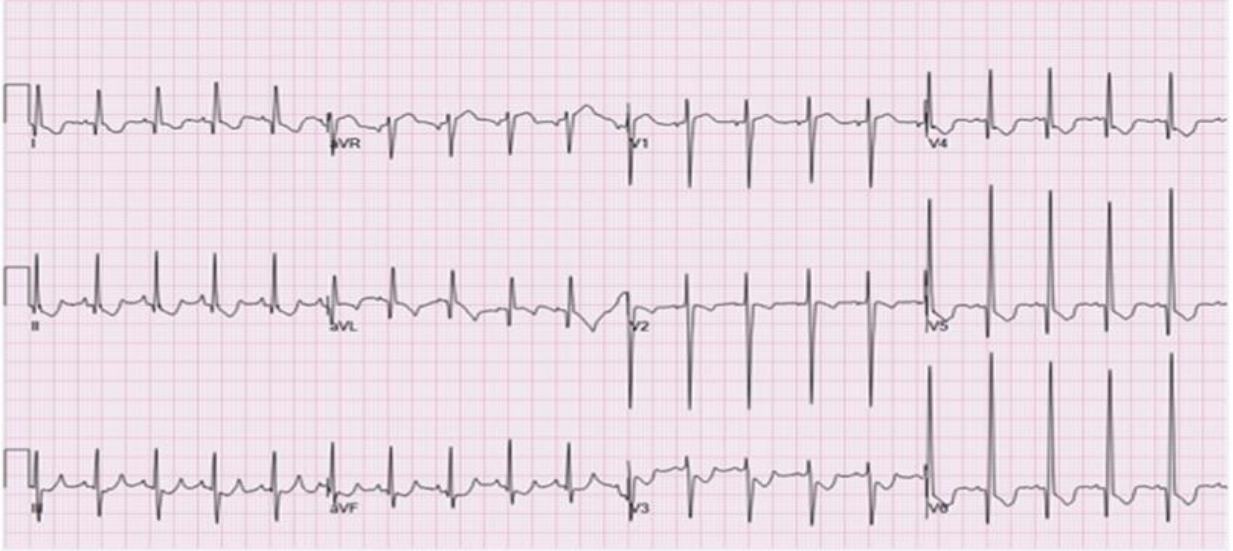
Bu çalışmada merkezimizde ALCAPA sendromu tanısı konulan altı olgunun klinik bulguları, tanı, tedavi ve izlem sonuçları sunuldu.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2005-Aralık 2017 tarihleri arasında DKMP tanısı konulan ve etiyolojik değerlendirmede ALCAPA sendromu saptanan altı olgu; tanı yaşı, cinsiyet dağılımları, başvuru semptomları, EKG, telekardiyografi, EKO, kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi sonuçları, tedavi ve prognoz açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

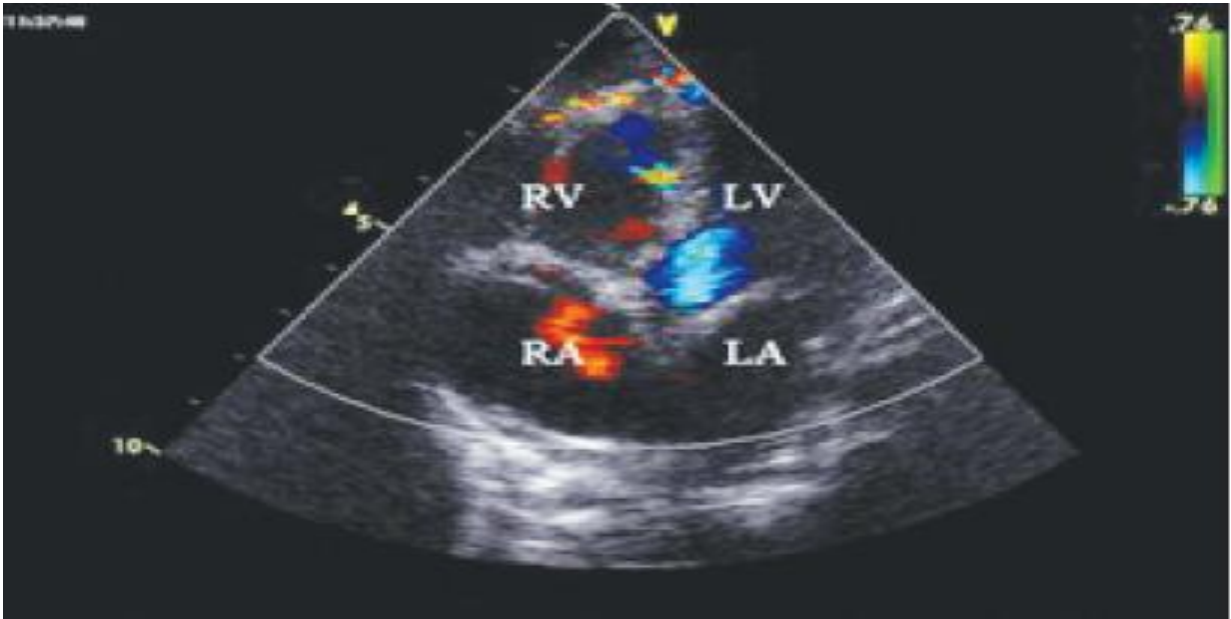
SONUÇLAR

Olguların 5'i kız, 1'i erkekti. Ortalama tanı yaşı 4,75 (2-11) ay ve ortalama vücut ağırlığı 5,1 (3-9) kg idi. Tüm olgularda kalp yetersizliği semptom ve bulguları mevcuttu. Olguların 1'ine tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle araştırılırken tanı konuldu. Tüm olgularda telekardiyografide kardiyomegali ve EKG'de D1 ve aVL'de derin Q dalgaları ile diğer göğüs derivasyonlarında ST depresyonu saptandı (Resim-1). Olgulara yapılan EKO incelemesinde; tüm olgularda sol ventriküldilatasyonu ve mitral kapak yetersizliği saptandı. Olguların sol ventrikülejeksiyon fraksiyonu (EF) ortalaması %29,3 (18-39), kısalma fraksiyonu (KF) ortalaması %12,6 (8-19) olarak ölçüldü.



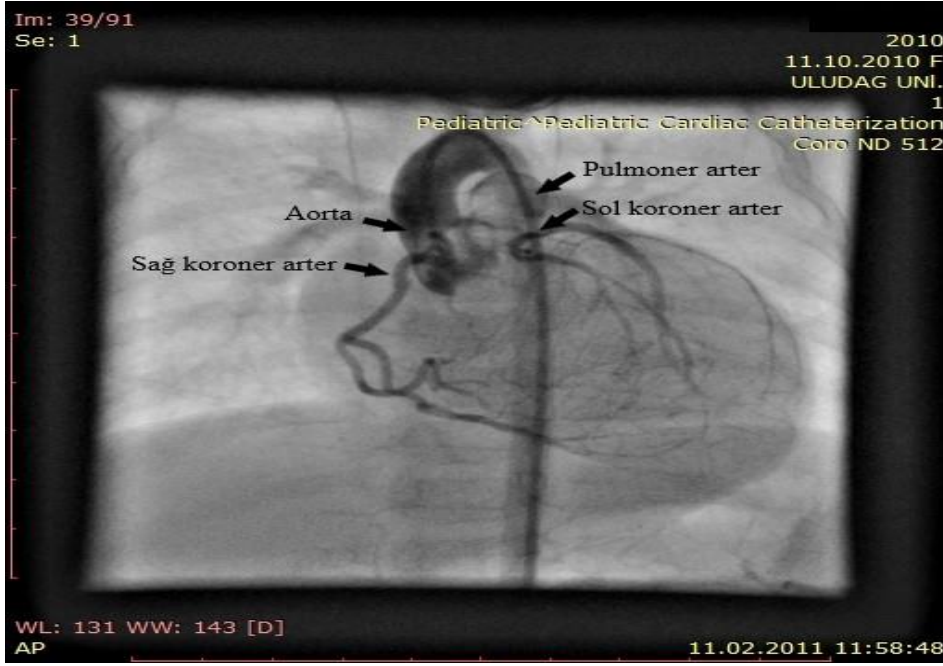
Figür 1: D1 ve aVL derivasyonlarında derin Q dalgaları, V5 ve V6'da sol ventrikül hipertrofisi bulgusu ile ST çökmesi ve T dalga inversiyonu görülmektedir.

Olguların 4'ünde renkli Doppler ile inter ventriküler septumda kollateral akımlar (Resim-2), 3 olguda papiller kaslarda ekojenite artışı ve 2 olguda sağ koroner arterde genişleme izlendi.



Figür 2: Apikal 4 boşluk renkli Doppler EKO'da inter ventriküler septum üzerinde çok sayıda koroner kollateral arterlere ait akımlar görülmektedir.

Tüm olgulara kateter anjiyografi yapıldı. Anjiyografide pulmoner arterden çıkan sol koroner arter saptandı (Resim-3)



Figür 3: Anjiyografide pulmoner arterden köken alan sol koroner arter görülmektedir.

Tüm olgulara sol koroner arterin aort köküne reimplantasyonu yöntemi ile düzeltme ameliyatı yapıldı. Ortalama ameliyat yaşı 6 (2-11,5) ay idi. Olguların düzeltme ameliyatı sonrası ortalama takip süresi 44,75 (0,1-104) aydı. Ameliyat sonrası 1 hasta kaybedildi. Olguların 4'ünün izlemde yapılan EKO kontrollerinde ventrikül fonksiyonlarında tamamen düzelme saptandı ve tedavileri kesildi. Bir olgunun ise sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olmadığı için medikal tedavi ile izlemine devam ediliyor. Olguların ortalama düzelme süresi 15,25 ay olarak saptandı. En erken düzelme 2 ay, en geç düzelme 33 ay olarak tespit edildi (Tablo-1).

Tablo 1: ALCAPA sendromu olgularının demografik ve klinik özellikleri

Olgu no	1	2	3	4	5	6
Cinsiyet	K	K	K	K	K	E
Tam yaş (ay)	3,5	5	11	4	2	3
Semptomlar/Bulgular	Dispne KY bulguları	Dispne KY bulguları Sık akciğer enfeksiyonu	KY bulguları	Dispne KY bulguları	Dispne KY bulguları	Dispne KY bulguları
EKG	D1-AVL de Patolojik Q dalgası ST yüksekliği	D1-AVL de Patolojik Q dalgası ST yüksekliği	D1-AVL de Patolojik Q dalgası ST yüksekliği	D1-AVL de Patolojik Q dalgası ST yüksekliği	D1-AVL de Patolojik Q dalgası ST yüksekliği Sol ventrikül dilatasyonu	D1-AVL de Patolojik Q dalgası ST yüksekliği
Telekardiyografi	Kardiyomegali	Kardiyomegali	Kardiyomegali	Kardiyomegali	Kardiyomegali	Kardiyomegali
EKO	EF=%24 KF=%11 MY=+3 İVKA=var PH=yok	EF=%34 KF=%10 MY=+2 İVKA= yok PH= var	EF=%18 KF=%8 MY=+2 İVKA= var PH= yok	EF=%30 KF=%14 MY=+2 İVKA= var PH= yok	EF=%39 KF=%19 MY=+4 İVKA= yok PH= var	EF=%31 KF=%14 MY=+1 İVKA= var PH= var
Kateter anjiyografi	ALCAPA	ALCAPA	ALCAPA	ALCAPA	ALCAPA	ALCAPA
Ameliyat tekniği	Reimplantasyon	Reimplantasyon	Reimplantasyon	Reimplantasyon	Reimplantasyon	Reimplantasyon
İzlem süresi ve verileri	30 ay izlem EF=%60 MY=+1	53 ay izlem EF=%64 MY=+1	22 ay izlem EF=%21 MY=+3	104 ay izlem EF=%58 MY=+1	Operasyon sonrası 5. günde eksitus	45 ay izlem EF=%70 MY= yok
Sonuç	İyileşme	İyileşme	Haliyle	İyileşme	Ölüm	İyileşme

ALCAPA: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, E: Erkek, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, İVKA: interventriküler kollateraller akımları, K:Kız, KF: Kısalma fraksiyonu, KY: Kalp yetersizliği, MY: Mitral yetersizlik, PH: Papillerhiperekoinite

Ameliyat sonrası izlemde sol ventrikül fonksiyonlarında normale dönme süresi geciken iki olguya 2. kez kateter anjiyografi yapıldı ve koroner arterlerde anormallik saptanmadı.

TARTIŞMA

ALCAPA sendromu, nadir görülen ancak tedavi edilmediğinde yaşamın ilk yıllarında yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Bu hastalığın patofizyolojik ve klinik özellikleri, sol ventrikül miyokardının zayıf perfüzyonuyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle hastaların %85'i yaşamın ilk 2-3 ayında semptomatik hale gelir. Hastaların %15'inde klinik semptomlar erişkin yaşa kadar ortaya çıkmayabilir (1). Yapılan çalışmalarda (7,9,15) olguların tanı yaş aralığı 3-54 ay olarak bildirilmiştir. Birkaç hasta ise yenidoğan döneminde tanı almıştır. Bazı çalışmalarda kız cinsiyette daha sık olduğu saptanmıştır (7, 15). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 4,75 (2-11) ay olarak tespit edildi. Olguların 5'i kız 1'i erkek idi. Konjestif kalp yetersizliği (KKY) bulguları nedeniyle hastalar genelde yaşamın ilk bir yılında tanı alır. Süt çocukluğu döneminde ağlama atakları, emmede azalma, çabuk yorulma, takipne gibi semptomlar; infantil kolik, gastroözafagialreflü ve bronşit gibi tanıları düşündürebilir (2). Yapılan bir çalışmada (4) bir olgunun 3 haftalıkken ani bebek ölümü nedeniyle yapılan otopsisinde ALCAPA sendromu tanısı aldığı ve daha önceki hastane başvurularında infantil kolik olarak değerlendirildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada olguların genellikle beslenmede azalma, gelişim geriliği ve huzursuzluk nedeniyle başvurduğu ve uzun süre kolik, gastroözafagialreflü olarak tedavi edildiği saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise (10) 28 günlükken başvuran bir hastada emerken morarma ve hızlı nefes alma gibi kalp yetersizliğini düşündüren bulguların saptanması üzerine yapılan anjiyografide ALCAPA sendromu saptanmış ancak ameliyat sonrası erken dönemde kaybedildiği bildirilmiştir. Olgularımızın hepsinde başvuruda KKY bulguları mevcuttu. Olguların 1'inde ise ek olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonu vardı.

DKMP hastalarında ALCAPA tanısını koymak çok önemlidir. Bu hastaların büyük çoğunluğu bir grup uzun süreli laboratuvar testlerine tabi tutulur. Bu durum tanı gecikmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Diğer yandan DKMP hastalarında ALCAPA'yı düşündüren bazı ipuçları vardır. EKG'de D1, aVL ve V4-V6'da patolojik Q dalgaları saptanabilir (6). Yaygın kollateral akımı olan hastalarda EKG bulguları spesifik olmayabilir (1). Çalışmamızdaki olguların hepsinde EKG'de anterolateral derivasyonlarda miyokardiyaliskemi bulguları ve ST segmentinde çökme saptandı. EKO incelemesinde olguların çoğunda; sol ventriküldilatasyonu ve disfonksiyonu, papiller kas hiperekoinitesi, pulmoner arterde diyastolde retrograd akım, değişen derecelerde MY ve interventrikülerseptumdakollateral akımlara ait görüntüler saptandığı bildirilmiştir (14). Bir çalışmada ise olguların hepsinde sağ koroner arterin aortun çapına oranının normalden yüksek saptandığı belirtilmiştir (15). Çalışmamızda olguların hepsinde sol ventrikül dilatasyonu ve MY mevcuttu. Olguların 4'ünde inter ventriküler septumda kollateral akımlar, üç olguda papiller kaslarda ekojenite artışı ve 2 olguda sağ koroner arterde genişleme saptandı. Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anomalisi günümüzde EKO cihazlarındaki çözünürlüğün artması ile daha erken tanınabiliyor olsa da başlangıçta olgular idiyopatik DKMP olarak bir süre izlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %75 ve %78,3 olarak bildirilmiştir

(15-16). Olguların tanı alana kadar geçirdikleri sürelerle baktığımızda ilk çalışmada (15) 4 olgunun 3'üne sırasıyla; 3 gün, 3 ay ve 30 ay sonra tanı konulduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda bir olgunun tanısı ilk başvurudan 2 ay sonra yapılan kateter anjiyografi ile konuldu. Diğer olgular ise EKG ve EKO değerlendirmesi ile ilk başvurularında tanı aldılar.

ALCAPA'nın tedavisinde birkaç farklı cerrahi yöntem uygulanmaktadır. Hepsindeki amaç, iki koroner arterli bir sistem oluşturmak ve sol ventrikül fonksiyonlarını düzeltmektir. En sık kullanılan yöntem sol koroner arterin aort köküne direkt reimplantasyonudur. Diğer bir yöntem ise aortopulmoner pencere oluşturarak kan akışının aorttan sol koroner artere yönlendirilmesidir (Takeuchi yöntemi). Bu uygulamalar sonrasında sol ventrikül fonksiyonları ne kadar bozulmuş olsa da miyokardiyal kanlanma hızla düzelebilmektedir (14). Jin ve ark.larının yaptıkları çalışmada (13) tüm olgulara reimplantasyon yöntemi uygulanmış ve hepsinde sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (14) olguların 8'ine koroner reimplantasyon, diğer 2'sine Takeuchi yöntemi uygulanmış ve tüm olgularda sol ventrikül fonksiyonlarının normal düzeye geldiği görülmüştür. Uysal ve ark.larının çalışmasında (17) ise 7 ALCAPA tanılı olgunun 5'ine Takeuchi operasyonu, 2'sine reimplantasyon işlemi yapılmıştır. Takeuchi operasyonu ve reimplantasyon işlemi yapılan 1'er olgu postoperatif, diğer 1 olgu da preoperatif dönemde kaybedilmiştir. Çalışmamızda olguların hepsine reimplantasyon yöntemi uygulandı. Olguların 1'i operasyondan 5 gün sonra kaybedildi. Bir olgunun ise sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olmadı.

Sonuç: Dilatekardiyomyopati tanısı konulan hastalarda etiyojide ALCAPA mutlaka akla gelmeli ve EKO incelemesinde koroner arter çıkışları ve interventrikülerseptumdakollateral akımları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Günümüzde gelişmiş cerrahi teknikler ve yoğun bakım şartları ile morbidite ve mortalite oldukça azalmıştır. Bu nedenle ALCAPA'nın erken tanı ve tedaviyle tamamen iyileşebilen bir hastalık olduğu bilinmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamızın kısıtlı yanları, az sayıda olguyu içermesi ve retrospektif bir inceleme olmasıdır.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Yıldız CE, Binnetoglu K et al. A rare but treatable cause of dilated cardiomyopathy: ALCAPA case report. *Yeditepe Medical Journal* 2012;6:502-5.
2. Çiftel M, Ertuğ H. Anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery. *İKSST Derg* 2014 6:109-12.
3. Kristensen T, Kofoed KF, Helqvist S, Helvind M, Sondergaard L. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) presenting with ventricular fibrillation in an adult: A case report. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2008;3:33.
4. Brotherton H, Philip RK. Anomalous left coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA) in infants: a 5-year review in a defined birth cohort. *Eur J Pediatr* 2008;167:43-6.
5. Yam M-C, Menahem S. Mitral valve replacement for severe mitral regurgitation in infants with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Pediatr Cardiol* 1996;17:271-4.
6. Hoffman JIE. Electrocardiogram of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery in infants. *Pediatr Cardiol* 2013;34:489-91.
7. Walsh MA, Duff D et al. A review of 15-year experience with anomalous origin of the left coronary artery. *Ir J Med Sci* 2008;177:127-30.
8. Lange R, Vogt M et al. Long-term results of repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1463-71.
9. Florent C, Vouhe PR, Khoury W, et al. Anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery: A series of 27 infants under going operation in the first years of life. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 4: 445-9.
10. Babaoglu K, Binnetoglu K, Altun G, Cetin G, Saltik L. A rare cause of dilated cardiomyopathy in the newborn period: ALCAPA syndrome. *Turk Arch Ped* 2011;46:256-8.
11. Michielon G, Di Carlo D, Brancaccio G, Guccione P, Mazzera E, et al. Anomalous coronary artery origin from the pulmonary artery: Correlation between surgical timing and left ventricular function recovery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:581-8.
12. Lange R, Vogt M, Hörer J, Cleuziou J, Menzel A, et al. Long-term results of repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2007;8:1463-71.
13. Jin Z, Berger F, Uhlemann F, Schröder C, Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, et al. Improvement in left ventricular dysfunction after aortic reimplantation in 11 consecutive paediatric patients with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Early results of a serial echocardiographic follow-up. *Eur Heart J*. 1994;15(8):1044-9.
14. Guzeltas A, Ozturk E, Tanidir CI, Kasar T, Haydin S. Evaluation of anomalous coronary arteries from the pulmonary artery. *Braz J Cardiovasc Surg* 2017;32:29-37.

15. Ceylan Ö, Ürün UA ve ark. Pulmoner arterden çıkan anormal sol koroner arter: Dört olgu sunumu Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2013;21:122-6.
16. Zheng JY, Han L, Ding WH, Jin M, Zhang GZ, Xiao YY, et al. Clinical features and long-term prognosis of patients with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Chin Med J (Engl) 2010;123:2888-94.
17. Uysal F, Bostan OM, Semizel E, Signak IS, Asut E, Cil E. Congenital anomalies of coronary arteries in children: The evaluation of 22 patients. Pediatr Cardiol 2014;35:778-84.

Ebeveynlerin Aşı Tereddüt Düzeylerinin ve Karşıtlık Nedenlerinin İncelenmesi

Investigation of Parents' Vaccine Hesitation Levels and Reasons of Vaccine Refusal

1. İstanbul Esenyurt Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk
Gelişimi Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Erhan AYGÜN: İstanbul Esenyurt
Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Çocuk Gelişimi Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

E-mail: dr.erhanaygun@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.06.2020

Kabul tarihi/Accepted: 18.08.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri2020;18(3):300-16

Erhan Aygün (0000-0002-4495-5824), Hasan Said Tortop (0000-0002-0899-4033)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Ebeveynlerin çocukluk çağı aşılarına yönelik tereddüt düzeylerinin ve aşı retlerinin altında yatan bireysel endişelerin ve nedenlerin belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nitel ve nicel araştırma yöntemlerine göre karma desende tasarlanan araştırma İstanbul ili sınırları içinde bulunan 4 ilçedeki aile sağlığı merkezlerinde 2020 yılında yapılmıştır. Araştırmanın evreni olarak İstanbul ili sınırlarında ikamet eden, belirtilen ilçelerdeki sağlık merkezlerine başvuran, 5 yaşında veya daha küçük çocuğu olan 276 ebeveyn kabul edilmiştir. Bireylerde aşya ilişkin tereddüt düzeyini ölçmeye yarayan Likert tipi, olumlu-olumsuz sorulardan oluşan toplam 10 soruluk öz bildirim türünde olan Aşı Tereddüt Ölçeği kullanıldı. Nitel araştırma için aynı merkezlerde görüşme talebini kabul eden, aşı uygulamasını reddeden 25 ebeveyn ile yüz yüze yarı yapılandırılmış derinlemesine görüşmeler yapıldı. Niteliksel verilerin değerlendirilmesinde içerik analizi yöntemi kullanıldı. Kayıtlı cümlelerden kodlar oluşturuldu. Meydana gelen kodlardan sonra tematik kodlamaya geçildi uygun temalar oluşturuldu. Ardından tüm görüşme verileri kodlanıp ve yorumlanarak rapor haline getirildi. Nicel veriler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR: Katılımcıların %87'si kadın, %22'si 20-30 yaş ve %55'i 31-40 yaş grubunda, %32,6'sı 2 çocuk, %21'i 3 çocuk sahibi, %43,5'i ilköğretim mezunuydu. Annelerin %25,4'ü aşı bilgilendirme seminerlerine katılmıştı. Katılımcıların aşı tereddüt düzeyinin yüksek olduğu bulundu. Katılımcıların aşı tereddüt düzeylerinde yaşa, çocuk sayısına, eğitim düzeyine ve seminer alma durumuna göre anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Nitelik araştırma bulgularına göre, katılımcıların büyük çoğunluğu aşıların dinen

sakıncalı olduğunu (n:16,%64), hastalık kaynağı ve içeriğinin zararlı olduğunu(n: 18,%72), aşıların yararsız olduğunu (n:16,%64), aşılar hakkında yeterli bilgilendirme yapılmadığı(n: 14,%56), aşılar hakkındaki kararlarında sosyal medyanın etkisiz olduğu(n: 17, %68), bulaşıcı hastalıkların tehlikeli olmadığı (n: 13,%52), aşı yaptırmaya ilişkin tereddütte oldukları (n:18,%72) şeklinde görüş belirtmişlerdir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Aşılarla yönelik olumsuz tutumlar, dini inanışlar, aşı ve hastalıklara yönelik bilgi yetersizliklerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Çocuk sağlığı ve gelişimi alanında çalışanların bulgulara yönelik uygulama ve araştırmaları detaylandırmaları önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Aşılama, aşı reddi, aşı kararsızlığı

ABSTRACT

INTRODUCTION: It was aimed to determine the parents' level of hesitation about childhood vaccinations and the individual concerns and reasons underlying vaccination refusal.

MATERIALS and METHODS: The research designed mixed pattern as research methods in 2020. Family health centers in 4 districts in Istanbul. Population of the study, 276 parents are living Istanbul. Sampling criteria are having children aged 5 years or younger. The Vaccine Hesitation Scale was used to measure the level of vaccine hesitation level. For qualitative research, semi-structured in-depth interviews were conducted face-to-face with 25 parents refused vaccine application. Content analysis method was used to evaluate qualitative data. Quantitative data were analyzed SPSS program.

RESULTS: Socio-demographic data of 276 participants were evaluated. 87% of the participants are women, 22% are in the 20-30 age group and 55% are in the 31-40 age group, 32.6% have 2 children, 21% have 3 children, 43.5% are primary education. She was a graduate 25.4% of the mothers had attended vaccine information seminars. Participants were found to have a high vaccine hesitation level. There was no significant difference in vaccine hesitation levels of the participants according to age, number of children, education level and seminar status($p > 0.05$). Qualitative research findings that vaccines are unfavorable to religion (n: 16, 64%), source and content of disease are harmful(n: 18, 72%), vaccines are useless(n: 16, 64%), insufficient information is given about vaccines(n: 14, 56%), that social media are ineffective in their decisions(n: 17, 68%), infectious diseases are not dangerous(n: 13, 52%), they are hesitant about vaccination(n: 18, 72%).

CONCLUSIONS: It was determined that the reasons for this were negative attitudes towards vaccines, religious beliefs, lack of knowledge about vaccines and diseases. It may be suggested that those working in the field of child health and development should elaborate on the practices and research on the findings.

Key words: Vaccination, vaccine refusal, vaccine hesitancy

GİRİŞ

Aşılama, hastalıkların önlenmesinde dünyada en yaygın başvurulan önleyici uygulamalardandır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'ne göre dünya üzerinde 5 yaşından küçük ölümlerin yaklaşık beşte biri (%17) aşıyla önlenmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre; aşılama programları ile yıllık 2–3 milyon ölümün engellendiği ve küresel kızamık mortalitesinin %73 azaldığı bildirilmiştir (2).

Günümüzde aşı reddi hızla arttığından eradike edilen hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aşı yaptırmayan ebeveynlerin gündemde olması ile aşı yaptıran ebeveynlerde de tereddütler oluşmaya başlamıştır. DSÖ tarafından 2019 yılında belirlenen 10 küresel sorunda aşı reddine bildirilmiştir (3).

Ülkemizde hızla artış gösteren aşı karşıtlığı; 2011'de 183'ken, yıllar içerisinde sürekli artış göstererek 2018 yılı itibari ile yirmi üç bin ve 2019 yılı itibarıyla ise kırk binin üzerinde çıktığı belirtiliyor (4, 5).

Ülke genelinde 2017 yılında 84 çocukta kızamık görülürken, 2018 yılında kızamık vaka sayısı 716'ya ulaşmıştır. Aynı yılda kızamık insidansı 100.000 nüfusta 0,09 iken, 2018 yılında 0,87 değerine ulaşarak yaklaşık 10 kat artış göstermiştir (6).

DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin verilerine göre, 2018 yılında dünya çapında, çoğunluğu 5 yaş altında olan 140.000'den fazla insanın kızamıktan öldüğü bildirilmiştir (7, 8). DSÖ'nün ve Sağlık Bakanlığı'nın bu verilerine rağmen, aşıların tamamını veya bir kısmını yaptırmayanların sayısı her geçen gün artmaktadır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı aşılama oranları ortalama olarak yüksek olmakla beraber, bu ülkelerde de aşılarının tamamını ya da bazılarını yaptırmayan aileler artmaktadır (7, 8).

Bu araştırmada, ebeveynlerin aşı tereddüt düzeylerinin ve bu tereddüt ve karşıtlığın nedenlerinin belirlenmesini amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, tanımlayıcı nitelikte olup, nitel ve nicel araştırma yöntemlerinin birlikte yapıldığı karma desenedir.

Nicel Araştırma Boyutu: Nicel araştırma basamağında, İstanbul ili sınırları içinde 2020 yılında yapılmıştır. Çalışmanın verileri 01.01.2020-01.02.2020 tarihleri arasında toplanmıştır. Araştırmanın evreni olarak İstanbul ili seçilmiştir. Amaçlı örneklem olarak sosyoekonomik düzeyi vasat olan ilçelerden anket uygulaması açısından kolay olacak şekilde Esenyurt, Bağcılar, Başakşehir, Küçükçekmece ilçelerindeki sağlık merkezleri belirlenmiştir. Bu açıdan örnekleme metodu, aşı reddi ve tereddütü açısından literatürdekine benzer olarak sosyoekonomik düzeyi orta ve altı olan bölgeler seçilmesi ve 5 yaşında veya daha küçük çocuğu olan ebeveynlerin belirlenmesi nedeniyle ölçüt örnekleme metodu kullanılmıştır. Araştırmanın katılımcıları 276 kişi olarak belirlenerek aşı tereddüt ölçeği uygulanmıştır.

Veriler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'den daha küçük değerler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi kabul edildi.

Nitel araştırma kısmında ise İstanbul ili Esenyurt, Bağcılar, Başakşehir, Küçükçekmece ilçelerinde yaşayan 24-44 yaş aralığında olan sağlık merkezine başvuranlar arasından aşı uygulamasını reddeden ve aşı tereddüt ölçeği uygulanmayan 25 ebeveyn belirlendi. 10 sorudan oluşan yarı yapılandırılmış görüşme formu ile veriler alındı. Elde edilen veriler içerik analiziyle tema ve alt temalar şeklinde raporlandı.

Aşı Tereddüt Ölçeği (Vaccine Hesitancy Scale): ATÖ, Shapiro et all. (9) tarafından geliştirilmiş, bireylerde aşıya ilişkin tereddüt düzeyini ölçmeye yarayan Likert tipi öz-bildirimsel bir ölçektir. Ölçek 10 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin dilsel geçerliği için uzmanlardan destek alınmıştır. Araştırmada ölçeğin Cronbach Alfa katsayısı 0.59 olarak belirlenmiştir.

Nitel Araştırma Boyutu: Araştırmada katılımcılarında belirlenmesinde amaçlı örnekleme metodu kullanılmıştır. Aşı tereddütünün yaşanabileceği yerleşim yerleri genelde sosyo-ekonomik ve eğitimsel açıdan vasat olarak düşünebilecek İstanbul ilinin ilçeleri seçilmiştir. Bu ilçeler; Esenyurt, Bağcılar, Başakşehir, Küçükçekmece ilçeleridir. Aşı tereddütünün kuramsal çerçevesine bakıldığında inanç açısından zengin verileri alabilmek için gelenekselci yaklaşım ve hayat görüşünün olduğu ilçelerin de seçilmesi gereklidir. Bu ilçelerin kuramsal çerçeve açısından da araştırmanın kapsamına alınması gerekli görülmüştür. Araştırmada sağlık merkezlerinde görüşme protokolünü kabul eden ebeveynler ile yapılmıştır. Çalışmaya İstanbul'un değişik bölgelerinde ikamet eden ve değişik sosyo-demografik özellikleri olan görüşme talebini kabul eden, aşı uygulamasını reddeden 25 ebeveyn ile yüz yüze yarı yapılandırılmış derinlemesine görüşmelerle veriler toplanmıştır.

Yarı-yapılandırılmış Görüşme Formu: Formun hazırlanmasında aşı tereddütü ile ilgili 5 makale incelenmiştir. Bu makalelerde yer alan kuramsal çerçeve ve yapılan 3 katılımcı ile oluşturulan görüşmelerden 10 soru oluşturulmuştur. Bu görüşme soruları 3 çocuk gelişimi uzmanının görüşüne sunulmuştur. Uzman görüşleri sonucunda görüşme sorularına son hali verilmiştir. Görüşmeler ortalama 30 dakika sürmektedir. Örnek görüşme soruları şu şekildedir; Aşı içeriğinde dinen sakıncalı olan katkı maddeleri (domuz vs.) olduğuna inanıyor musunuz? Açıklayınız., Aşıların olumsuz etkisi (otizm ve kronik hastalık ile ilişkisi) olduğuna ilişkin düşünceleriniz nelerdir? Açıklayınız.

Araştırma, İstanbul Esenyurt Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan 2020-02 dosya numaralı izinle gerçekleştirilmiştir.

Herhangi bir kişi ya da kurumdan destek alınmamış, kırtasiye ve ulaşım masrafları araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

SONUÇLAR

Nicel Araştırmalara Yönelik Bulgular:

276 katılımcının sosyo-demografik verileri değerlendirildi. Katılımcıların %87'si kadın, %22'si 20-30 yaş ve %55'i 31-40 yaş grubunda, %32,6'sı 2 çocuk, %21'i 3 çocuk sahibi, %43,5'i ilköğretim mezunuydu. Annelerin %25,4'ü aşı bilgilendirme seminerlerine katılmıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Nicel araştırmaya yönelik katılımcıların özellikleri ve aşı tereddüt düzeyi ile ilişkisi

Değişkenler		n	%	p
Cinsiyet	Kadın	240	87	>0.05
	Erkek	36	13	
Yaş (yıl)	20-30	62	22,4	>0.05
	31-40	152	55	
	41-55	62	22,4	
Çocuk sayısı	1	66	23,9	>0.05
	2	90	32,6	
	3	58	21,0	
	4 ve üzeri	62	22,5	
Eğitim düzeyi	İlkokul	120	43,5	>0.05
	Ortaokul	60	21,7	
	Lise	52	18,8	
	Üniversite	54	15,9	
Aşı seminerine katılım	Katılmış	70	25,4	>0.05
	Katılmamış	206	74,6	
Toplam		276	100	
ANOVA ve T testi uygulandı.				

Tablo 1 'de görüldüğü üzere katılımcıların aşı tereddüt düzeylerinde yaşa, çocuk sayısına, eğitim düzeyine ve seminer alma durumuna göre anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 2. Katılımcıların aşı tereddüt düzeylerine ilişkin betimsel istatistik

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Katılımcı sayısı	276	1,20	2,80	2,10	0,36

Tablo 2 'de görüldüğü üzere katılımcıların aşı tereddüt düzeylerinin $\bar{X}=2.10$ olduğu görülmektedir. Ölçekten alınan puanların yüksekliği aşı tereddütünün yüksekliğini gösterecektir. Ancak elde edilen bu bulgu katılımcıların aşı tereddüt düzeyinin düşük düzeyde olduğunu göstermektedir.

Nitel Araştırma Bulguları**Tablo 3.** Nitel araştırmaya yönelik katılımcıların özellikleri

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Kadın	22	88
	Erkek	3	12
Yaş (yıl)	20-30	11	44
	31-40	8	32
	41-55	6	24
Çocuk sayısı	1	6	24
	2	11	44
	3	8	32
	4 ve üzeri	0	0
Eğitim düzeyi	İlkokul	4	16
	Ortaokul	5	20
	Lise	7	28
	Üniversite	9	36
Sosyoekonomik düzey	Düşük	2	8
	Orta	23	92
	İyi	0	0
Toplam		25	100

Aşı Tereddüt ve Karşıtlığına Yönelik Belirlenen Tema ve Alt Temalar

Tablo 4. Dini İnanış Boyutu'na İlişkin İçerik Analizi

Tema 1. Dini İnanış Alt Tema 1. Din Açısından Sakıncalı Bulma Durumu	Alıntılar	n
Dinen Sakıncalı Olduğuna İnanma	<i>“Evet içerisinde domuz yağı ve yine dinen kullanılması yasak olan içerikler dolayısıyla aşıya karşıyım ve bilimsel olarak bunlar kanıtlanmıştır. (K2-K-24) ”</i>	16
Dinen Sakıncalı Olduğuna İnanmama	<i>“Aşıların içindeki maddelerin hepsi bakanlık tarafından açıklanıyor, ben baktım domuz jeli falan görmedim, bence uydurma bunlar (K17-K-28). ”</i>	5
Görüş yok		4
Tema 1. Dini İnanış Alt Tema 2. Aşıya Karşı Kaderci Yaklaşım	Alıntılar	n
Kaderci İnanışa Sahip Olma	<i>“Evet sergiliyorum, Allah'a bıraktım aşı olmasa bile O (Allah) ne demişse o olur (K7-K-37)”</i> <i>“Bulaşıcı hastalıkların bazıları geçirilmesi gereken vücudumuzun ashnda ihtiyacı olan hastalıklardır. Bir mikrop vücuda gelirse vücudumuzda onu yenecek güç vardır. Buna rağmen yenik düştü ise zaten ona aşıda ilaçta bişey yapmaz (K12-K26)”</i>	3
Kaderci İnanışa Sahip Olmama	<i>“Bu aşıya karşı kaderci yaklaşım olmuyor. Biz doğal yollarla çocuklarımıza zararlı gıdalar vermeyerek zaten önlemlerimizi önceden almış oluyoruz. Okuduğum kitaplarda doğal yollarla koruma var (K25-K-34).”</i>	22

Tablo 4 'te görüldüğü üzere katılımcıların büyük çoğunluğu (n:16) aşıların dinen sakıncalı olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak ikinci temaya bakıldığında katılımcıların büyük çoğunluğu (n:22) aşıya ilişkin kaderci bir yaklaşıma sahip olmadıkları ancak aşı yerine geçecek olan diğer tedavi yöntemlerini denediklerini belirtmişlerdir.

Tablo 5. Aşıların Olumsuz Etkisi Boyutu'na İlişkin İçerik Analizi

Tema 1. Aşıların Olumsuz Etkisi Alt Tema 1. Aşı Zararları	Alıntılar	n
Hastalık Kaynağı Olması	“Otizm ve kronik hastalıklar kesinlikle aşılarla alakalı (K12-K-26).” “Komşumun çocuğu aşı sonrası havale geçirdi. Altı aya kadar sapa sağlam çocuktu. Sara hastalığı tanısıyla yıllardır ilaç kullanıyor. Akraba evliğı sonucu oluşan bir hastalıkta olabilir demişler ancak biz de biliyoruz çocuk sağlıklı idi. Aşı sonrası sara hastası oldu (K23-K-32).”	10
Bozuk Oluşu	“Aşılar bozuk olup, sağlığımızı bozabilir (K6-K-42)”	1
İçeriğinin Zararlı Oluşu	“Aşıların içindeki ağır metallerin otizm gibi hastalıklara sebep olabileceğini düşünüyorum (K3-K-34)”	8
Bağışıklığı Zayıflatma Etkisi	“İçeriğindeki maddeler çocuğun bağışıklık sistemini baskılayarak vücudu savunmasız bırakıyor (K13-K-33)”	4
Nüfus Azaltma Politikası	“Aşıların yarardan çok zararı vardır, bu bir silahtır. Yani nüfusu azaltma politikasıdır. Şöyle düşünün kanser olmadan kemoterapi alıyor muyuz? Ya da bir yerimiz ağrımadan ağrı kesici alıyor muyuz ki, kızamık olmadan kızamık ilacı alalım. Çok saçma ama çok geç anladım (K11-K-26)”	2
Tema 1. Aşıların Olumsuz Etkisi Alt Tema 2. Aşıların Yararsızlığı	Alıntılar	n
Yararsız Olma Durumu	“Kızamık aşısı yaptıran çocuk yine kızamık hastalığı geçiriyor. Eski zamanlarda aşı yoktu. Sağlıklı çocuklar vardı. Şimdi anne karnında hasta çocuk çok (K14-K-28).”	16
Etkisiz Olma Durumu	“Aşılar çoğunun gereksiz olduğunu düşünüyorum. Bazı hastalıklara karşı tabi ki etkilidir, kızamık gibi. Çünkü eskiden bu hastalıklardan çocuklar çok zarar görüyordu. Bizim bir komşumuz topallayarak yürüyordu. Çocukken, çocuk felci hastalığı geçirmiş. Şimdi bunları görmüyoruz. Ama bunları öne sürerek gereksiz çok aşı yapıldığını düşünüyorum (K21-K-38).”	9

Tablo 5 'de görüldüğü üzere “Aşıların Olumsuz Etkisi” temasının altında iki tema oluşmuştur. Birinci tema “Aşı Zararları” teması olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (n:18) aşıların hastalık kaynağı ve içeriğinin zararlı olduğunu ifade ettikleri görülmektedir. Bunun yanında bağışıklığı azaltma etkisi (n:4),

nüfus azaltma politikası (n:2), bozuk oluşu (n:1) şeklinde görüşler de ortaya çıkmıştır. İkinci tema ise “Aşıların Yararsızlığı” şeklinde olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (n:16) aşıların yararsız olduğunu, diğerleri ise (n:9) aşıların vücutta bir etki yaratmadığını düşündükleri görülmüştür.

Tablo 6. Sağlık Sistemine (Aşı ile İlgili) Yönelik Olumsuz Düşünce Boyutu’na İlişkin İçerik Analizi

Tema 3. Sağlık Sistemine (Aşı ile İlgili) Yönelik Olumsuz Düşünce Alt Tema 1. Bilgilendirme Yetersizliği	Alıntılar	n
Yeterli Bilgilendirme Yok	<i>“Tam anlamıyla tatmin etmiyorlar. Her doktor farklı bir şey söylüyor. Muallakta kalıyoruz. Ne zararlı olduğuna ne de yararlı olduğuna inandıramıyorlar (K1-K-29).”</i>	14
Gerçekleri Saklama	<i>“İnsanları kör edip gerçek bilgileri söylemeden aşı yaptırmaya çalışıyorlar (K4-K-28).”</i>	4

Tablo 6’te görüldüğü üzere “Sağlık Sistemine (Aşı ile İlgili) Yönelik Olumsuz Düşünce” temasının altında bir tema oluşmuştur. Birinci tema “Bilgilendirme Yetersizliği” teması olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (n:14) aşılar hakkında yeterli bilgilendirme yapılmadığı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Diğer katılımcılar (n:4) ise gerçeklerin saklandığı şeklinde görüş belirtmişlerdir.

Tablo 7. Sosyal Medya/Medya Etkisi Boyutu’na İlişkin İçerik Analizi

Tema 4. Sosyal Medya/Medya Etkisi Alt Tema 1. Sosyal Medya/Medya’nın Kararlara Etkisi	Alıntılar	f
Kararlarda Etkili Olma Durumu	<i>“Evet bazen Facebook’taki arkadaşlarımla söyledikleri kafama takılıyor. Aşıların birçok zararı olduğunu oradan öğreniyorum (K9-K-38).”</i> <i>“Geçenlerde internette bir profesör konuştu, aşılar gereksiz, tamamen ticari amaçlı üretilmiştir dedi. Kendisi de yaptırmamayı destekliyormuş. Ben de etkilendim bundan (K23-K-32).”</i>	4
Kararlarda Etkisiz Olma Durumu	<i>“Ben ve benim gibi aşı karşıtları kimsenin ne dediğine bakmayız. Kendimiz araştırırız ona göre karar veririz (K11-K-26).”</i>	17
Görüş Yok	<i>“Şehsen çok fazla sosyal medya kullanmıyorum. Bilemiyorum etkisi var mı yok mu?(K7-K-37).”</i>	4

Tablo 7’te görüldüğü üzere “Sosyal Medya/Medya Etkisi” temasının altında bir tema oluşmuştur. Birinci tema “Sosyal Medya/Medya’nın Kararlara Etkisi” teması olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (n:14) aşular hakkındaki kararlarında sosyal medya/medyanın etkisiz olduğu şeklinde görüş belirtmişlerdir. Diğer katılımcılar (n:4) ise kararlarında etkili olduğu ve bu konu hakkında görüşlerinin olmadığı (n:4) şeklinde görüş belirtmişlerdir.

Tablo 8. Bulaşıcı Hastalıklara Bakış Boyutu’na İlişkin İçerik Analizi

Tema 5. Bulaşıcı Hastalıklara Bakış Alt Tema 1. Bulaşıcı Hastalıklar Hakkında Düşünce	Alıntılar	n
Tehlikeli Olma Durumu	“Eşimle bu konuyu çok tartıştık. Ben aşuların çoğunun koruduğuna inanıyorum. Ama eşim kararlı yaptırmamakta. İnşallah bir şey olmaz (K22-K-32).” “Bulaşıcı hastalıklar tabii ki çok tehlikeli... (K23-E-32)”	7
Tehlikeli Olmama Durumu	“Çocuğumun bulaşıcı hastalıkları geçirerek atlattığını istiyorum (K5-K-35).” “Bağışıklık sistemi normal çocuklar için bulaşıcı hastalıklar hiçbir şey yapamaz. Ama bağışıklığı zayıfsa o çocuk hasta olur (K18-K-34).” “Bulaşıcı hastalıkların bazıları geçirilmesi gereken vücudumuzun aslında ihtiyacı olan hastalıklardır. Tüm aşular benim için biyolojik silahtır ve insan fıtratını yoldan çıkaran kimyasallardır (K12-K26)”	13
Kararsız	“Bulaşıcı hastalıkta başa gelen çekilir. Önce dedelerimiz ne yaptıysa onları da gözden geçiririz. Modern Tıbbı da gözden geçiririz, hangisi iyiyse ona göre karar veririz. Dua eder, güzel ve doğru bir bakımla ya atlatırız ya da Allah korusun atlatamayız. O Allah’a kalmış bir şey (K11-K-26)”	3

Tablo 8’de görüldüğü üzere “Bulaşıcı Hastalıklara Bakış” temasının altında bir tema oluşmuştur. Bu tema “Bulaşıcı Hastalıklar Hakkında Düşünce” teması olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (n:13) bulaşıcı hastalıkların tehlikeli olmadığı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Diğer katılımcılar (n:7) ise tehlikeli olduğu ve kararsız (n:3) şeklinde görüş belirtmişlerdir.

Tablo 9. Aşıların Alternatifi Boyutu'na İlişkin İçerik Analizi

Tema 6. Aşıların Alternatifi Alt Tema 1. Tamamlayıcı Tıp	Alıntılar	n
Aşı Yerine Geçerli Olma Durumu	<p>“Aşı yerine geçecek tıp yöntemleri olarak alternatif tıp yöntemlerini söyleyebiliriz (K13-K-34).”</p> <p>“İnanmak hafif kalır, eminim (K14-K-28).”</p> <p>“Zaten aşısı olan hastalık yok ki şimdi Ama koruyucu olarak alternatif tıp uygulamasını tercih ederim (K12-K-26).”</p> <p>“Evet alternatif tıp uygulamaları ile düzenli hacamat yaptırarak çocuğumun bağışıklığının daha iyi olacağını düşünüyorum (K9-K-38).”</p>	12
Aşı Yerine Geçerli Olmama Durumu	<p>“Hayır inanmıyorum tamamlayıcı tıba. K?-K-??”</p> <p>“Hiçbir tedavinin verilmesi tarafı değilim. Alternatif Tıp deneyen arkadaşlar oldu ama bence gereksiz şeyler (K24-K29)”</p>	6
Görüş Yok	“... çok takip etmiyorum bilgin yok bu konuda (K25-E-34).”	5
Tema 6. Aşıların Alternatifi Alt Tema 2. Bitkisel Ürünler		
Aşı Yerine Kullanılabilir	<p>“Bitkisel ürünlerle bağışıklık güçlendirilebilir (K9-K-38).”</p> <p>“Bitkisel ürünlerin bağışıklık sistemini güçlendireceğini düşünüyorum. Zencefil bal karışımını çocuklarıma sürekli veriyorum. Bağışıklığı çok iyi oluyor, az hastalanıyorlar (K4-K-28).”</p>	8
Aşı Yerine Kullanılamaz	<p>“Asla inanmıyorum çok saçma geliyor kulağa (K8-K-40).”</p> <p>“Bitkisel ürünlerinde yan etkileri olabilir, çünkü onların yeterli takibi olduğunu düşünmüyorum. Onlarda ticari amaçlı oldu son dönemlerde. Bence onlarda gereksiz (K10-K-34).”</p>	12
Görüş yok	“Arkadaşlarımdan bazıları aşı yerine kullanılabilir gibi bişeyler dese de ben bu konuda tatmin edici bilgiler göremedim. Olur olmaz diyemeyeceğim size (K5-K-35).”	3

Tablo 9’da görüldüğü üzere “Aşıların Alternatifi” temasının altında iki tema oluşmuştur. Birinci tema “Tamamlayıcı Tıp” teması olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (n:12) aşı yerinde geçerli olacağı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Diğer katılımcılar (n:6) ise aşı yerine geçerli olmama ve görüş yok (n:5) şeklinde görüş belirtmişlerdir. İkinci tema ise “Bitkisel Ürünler” teması olup katılımcıların büyük

çoğunluğu (n:12) aşı yerine kullanılamaz şeklinde görüş belirtmişlerdir. Diğer katılımcılar ise aşı yerine kullanılabilir (n:8) ve görüş yok (n:3) şeklinde görüş belirtmişlerdir.

Tablo 10. Aşı Yaptırmaya İlişkin Tereddüt Boyutu'na İlişkin İçerik Analizi

Tema 7. Aşı Yaptırmaya İlişkin Tereddüt Alt Tema 1. Tereddüt Durumu	Alıntılar	n
Yaptırmada Tereddütte Olma	<i>“Zorunlu aşular yapıldığı için tereddütteyim. Keşke yaptırmıyaydım. Çok tereddütlerim olduğu için aşulara karşıyım (K10-K-34).”</i> <i>“Düşünceliyim çünkü aşuların hepsi zararlı (K4-K-28).”</i>	18
Yaptırmamada Tereddütte Olma	<i>“Bazı hastalıkları duyunca acaba aşı bundan korur mu yaptırmamakla yanlış mı yaptık diye düşündüğüm oluyor (K17-K-28). “</i> <i>“Aslında son dönemlerdeki Suriyelilerin ülkemize gelişi, salgın hastalıklarla ilgili haberlerin artmasını duyunca yaptırmadığım için tereddüt biraz yaşadım (K12-K26)”</i>	6
Tema 8. Aşı Yaptırmaya İlişkin Tereddüt Alt Tema 2. Tereddüt Nedenleri		
Hastalıklardaki Artış	<i>“Tereddüte düşünüyorum tab ki, bu yüzden yaptırmıyorum. Ülkede ki bu kadar rahatsızlıkların eş cinselliğin çoğalması neden acaba? (K13-K-33).”</i>	4
Bilgilendirme Eksikliği	<i>“İçeriğini bilmediğim için ve sağlık bakanlığı tarafından tamamen bilgilendirilmediğimiz için aşulara güvenim yok. Çevremde de aşı yapıldığı için şu hastalıktan kurtuldu diye bir şey görmedim. Ama aşı sonrası çok hastalanan duydum. Bunları sorduğumuzda da kimseden net cevap alamıyoruz (K9-K-38).”</i>	8
Yan Etkisi	<i>“Yan etkilerinin çok büyük olması nedeniyle tereddüt yaşıyorum (K3-K-34).”</i>	13

Tablo 10’da görüldüğü üzere “Aşı Yaptırmaya İlişkin Tereddüt” temasının altında iki tema oluşmuştur. Birinci tema “Tereddüt Durumu” teması olup, katılımcıların büyük çoğunluğu (18) aşı yaptırmaya ilişkin tereddütte oldukları şeklinde görüş belirtmişlerdir. Diğer katılımcılar (6) ise aşı yaptırmamaya ilişkin tereddütte oldukları şeklinde görüş belirtmişlerdir. İkinci tema ise “Tereddüt Nedenleri” teması olup

katılımcılar, hastalıklardaki artış, bilgilendirme eksikliği, yan etkisinin olması şeklinde tereddüt nedenlerinin olduğu belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Araştırma, ebeveynlerin yaşadığı aşı kararsızlığı ve reddetme nedenleri niteliksel yüz yüze derinlemesine görüşme yapılarak sonuçların nicel çalışma ile birlikte sunulduğu ülkemizdeki ilk çalışmadır.

Literatürde, bulaşıcı hastalıkların kaderin bir parçası olduğu, sağlığın ve hastalığın Allah'tan geldiği inancı bildirilmiştir. Aşıların yaptırılmaması sonucu bir bulaşıcı hastalık geçirildiğinde, kader inancının duygusal stresi azaltabileceği düşünülmektedir (10). Çalışmamızda aşıları reddeden ebeveynlerin %64 aşıların dinen sakıncalı olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak %88'i kadercı bir yaklaşıma sahip olmadıkları belirtti. Araştırmamızda katılımcıların aşı tereddüt kaynağı olarak dinen sakıncalı olduğunu belirtmeleri literatür ile benzerlik göstermektedir. Ancak katılımcıların büyük bir kesiminin kadercı yaklaşım da bulunmamaları literatür ile çelişmektedir. Bu durum katılımcıların aşı tereddütü konusunda derinleşme noktaları olarak gösterilebilir. Çünkü bir yandan aşı içeriğinin dinen sakıncalı olması nedeniyle direkt red varken, kadercı yaklaşım sergilememeleri ve alternatif tedavi yöntemlerini denemeleri (%88) bu tereddütün derinleşmesi olarak söylenebilir. Bu durum gelişmiş ülkelerdeki araştırmalardan çok farklı bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, aşıların etkinliğinin düşük olduğu görüşünün aşıları reddedenler arasında yaygın olduğu saptanmıştır (8, 11). Avusturalya'da yapılan aşı reddi nedenlerine yönelik bir çalışmada ebeveynlerin %35,9'u aşı yan etkisinden korkma, %35,9'u aşı etkinliğinden şüphelenme ve %23,1'i ilaç endüstrisine güvensizlik olarak bildirilmiş (12). Bir başka çalışmada, ebeveynlerin aşılarla ilgili tereddütleri: aşıların zararlı olduğuna inanma (% 28,6), sağlık hizmetleri sorunları (% 26,1), kronik hastalık endişeleri (% 16,4), bağışıklık sistemi endişeleri (% 12,5) ve yan etkileri (% 9,3) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda aşığı reddeden ebeveynlerin %56'sının aşıların yararsız olduğunu düşündükleri görülmüştür. Ancak bu düşüncelerin temelinde hiçbir bilimsel açıklamaya başvurmamaları görülmüştür. Sadece yararsız olduğuna inandıklarını belirttiler.

Aşı güvenliği ile ilgili en sık bildirilen endişeler otizm, alerjik hastalıklar ve bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ile ilgili durumlardır (13, 14). Glanz ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada, aşıları reddeden veya geciktiren ebeveynlerin aşılama hakkındaki tutumlarını, tüm aşıları yaptıran ebeveynlere göre 8 kat daha fazla gözden geçirdiklerini bildirmişlerdir. Araştırmamızda, aşığı reddeden ebeveynlerin %72'si aşı yaptırmaya ilişkin tereddütte olduklarını, %24'ü ise aşı yaptırmamaya ilişkin tereddütte olduklarını belirtmişlerdir. Ebeveynler, kronik hastalıklardaki artış (%20), bilgilendirme eksikliği (%12), yan etkisinin olması (%28) şeklinde tereddüt nedenlerinin olduğu belirtmişlerdir. Aşıların kronik hastalıklara neden olabileceği algısının, aşı kararsızlığında rol oynayan en önemli faktörlerden biri olduğu görülmüştür. İleride kendini suçlu hissetme endişesi, olası bir kayıptan çekinme bu çalışmada da

bulgulara gördüğümüz bir durumdu. Bu durum bizlere, ebeveynlerin aşı yaptırmadığı takdirde doğabilecek risklerin daha açıklayıcı bir şekilde belirtilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bulaşıcı hastalıkların ebeveynler tarafından tehlikeli olarak algılanmadığı önceden yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Ebeveynler çocukların doğal yollarla bulaşıcı hastalığa yakalanıp, bunu takiben doğal yöntemlerle sağlıklarına kavuşmalarını beklemektedirler (13, 16). Benzer şekilde, araştırmamızda aşırı reddeden ebeveynlerin büyük çoğunluğu (%52) bulaşıcı hastalıkların tehlikeli olmadığı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Bir kısmı (%28) ise tehlikeli olduğu şeklinde görüş belirtmişlerdir. Aşırı reddeden ebeveynlerin %48'i 'tamamlayıcı tıbbın' aşı yerine geçerli olacağı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Ebeveynlerin %24'ü ise aşı yerine geçerli olamayacağı şeklinde belirtilmişlerdir. Bulaşıcı hastalıkların ciddiyeti bilinemediği için aşıların önemi yeterince anlaşılammaktadır. Ancak, aktif salgın döneminde durumun ciddiyetinin daha iyi anlaşıldığı dikkat çekmektedir. Aşı tereddütü olan ebeveynleri aşı güvenliğinden ziyade bulaşıcı hastalıkların yarattığı riskler açısından bilgilendirmenin daha iyi sonuç verebileceği bildirilmiştir (17). Mevcut bulgular çerçevesinde, aşı tereddütünün bulaşıcı hastalık riskiyle ilişkisine yönelik Covid-19 pandemi süreci sonrası yapılabilecek araştırmalar, bu bulgular ve yorumlarda değişime neden olabilir.

Luthy ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada ebeveynlerin algısında sağlık sistemiyle ilgili endişelerin olduğu gösterilmiştir. Görüşmeciler sağlık çalışanlarının özellikle aşı içerikleriyle ilgili bilgi eksikliği olduğu ve konuyu sonradan araştırmadıkları yönünde düşünceye sahiptiler. Aşırı reddeden ebeveynlerin %56'sı, aşılar hakkında yeterli bilgilendirme yapılmadığı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Bir kısım ebeveyn ise (%16) ise gerçeklerin saklandığı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Ancak, ebeveynlerin hemen hepsinin aile sağlığı merkezleri tarafından aşı takvimi takibinin çok iyi yapıldığı belirtildi. Yapılan birçok çalışmada, sağlık çalışanlarının hasta ile olan iletişiminin önemine dikkat çekilmiştir (14, 18). Türkiye'de başarılı bir şekilde uygulanmakta olan "Genişletilmiş Bağışıklama Programı" ile çocuk felci ve tetanoz gibi yüksek oranda mortaliteye yol açan hastalıklar elimine edilmiştir. Ülkemizde aşılama oranları son on yıldır %95'in üzerinde seyretmektedir (4). Ebeveynlerin aşı uygulamaları konusunda doğru, güvenilir ve anlaşılır olacak şekilde bilgilendirme yapılmasını belirtmeleri, aşı tereddütlerinin azaltılması açısından literatürle benzerlik göstermektedir. Ancak çocuk sağlığı alanındaki uygulamacıların pratikle desteklenmiş farkındalık artırma çalışmalarını yapmaları, aşı tereddütünü azaltma da çok daha etkili bir yöntem olarak düşünülebilir.

Birçok araştırmada, aşılar ve çeşitli sağlık konularında internet ve sosyal medyadan bilgi edinildiği ve bunların ailelerin karar vermelerinde etkili faktörler olduğu belirtilmiştir (8, 14, 19).

Araştırmamızda da ebeveynlerin tamamı aşılar hakkında bilgi edinme de interneti kullandığını belirtmişlerdir. Bu açıdan araştırma bulguları literatür ile benzerlik göstermektedir.

Ancak, aşı reddeden ebeveynlerin büyük çoğunluğunun (%56) aşı yaptırmamalarında sosyal medyanın etkisinin az olduğunu belirtmeleri, dikkat çekicidir. Bu durum Türkiye'de çocuk sağlığı konularında sosyal medya ve internet kaynaklarının aileler tarafından güvenilir kaynaklar olarak algılanmadığı

şeklinde yorumlanabilir. Bu durumun Türkiye’de çocuk sağlığı uzmanları ve uygulamacılarının eylem planlarına alması gereken önemli bir husus olduğu gözardı edilmemelidir.

Sonuç: Aşılarda tarihsel süreçte birçok kez suçlanmıştır. Bilimsel temele dayanmayan suçlama yöntemleri bulaşıcı hastalıkların öneminin yeterince anlaşılmasından, aşı içeriğindeki maddelerden ve aşılarda hastalıklara neden olabileceğinden kaynaklanmaktadır. Ülkemizde ve dünyada hızla yayılan aşı karşıtlığı düşüncesi ve bulaşıcı hastalıklar hakkında yeterli ciddiyetin gösterilmemesi yakın zamanda ciddi salgınlara yol açabilir. Çocuk felci, yenidoğan tetanozu ve difteri gibi eradikasyonu sağlanmış, morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıkların yeniden ortaya çıkmasına neden olabilecektir

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

- 1.WHO. Global Immunization Data 2014. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/global_immunization_data.
- 2.WHO. Immunization coverage 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
- 3.WHO. Ten threats to global health in 2019 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- 4.E. G. Vaccine hesitancy - vaccine refusal. Turk Pediatri Ars. 2019;54(1):1-2. Epub 2019/06/21. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.79990. PubMed PMID: 31217703; PubMed Central PMCID: PMC6559976.
- 5.haber wnctt. Türkiye’de aşı reddi 40 binin üzerinde 2019. Available from: https://www.ntv.com.tr/saglik/turkiyede-asi-reddi-40-bin-in-uzerinde,pnKCxfxi_UOAxg7P0c8PLQ.
- 6.Sağlık Bakanlığı, T.C. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018-2019. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0>.

- 7.WHO. Infants and young children most at risk of fatal complications, health agencies warn 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>.
- 8.Dube E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(8):1763-73. Epub 2013/04/16. doi: 10.4161/hv.24657. PubMed PMID: 23584253; PubMed Central PMCID: PMC3906279.
- 9.Shapiro GK TO, Dube E, Amsel R, Knauper B, Naz A. The vaccine hesitancy scale: psychometric properties and validation. *Vaccine.* 2018;36:660-7.
- 10.hinai I, Willott C, Dadari I, Larson HJ. Listening to the rumours: what the northern Nigeria polio vaccine boycott can tell us ten years on. *Glob Public Health.* 2013;8(10):1138-50. Epub 2013/12/04. doi: 10.1080/17441692.2013.859720. PubMed PMID: 24294986; PubMed Central PMCID: PMC4098042.
11. Lim WY A-SH, Jeganathan N, Rahmat H, Mustafa NA, Yusof FM. Exploring immunisation refusal by parents in the Malaysian context. *Cogent Medicine.* 2016;3:1-8. doi: 10.1080/2331205X.2016.1142410.
12. Sandhofer MJ, Robak O, Frank H, Kulnig J. Vaccine hesitancy in Austria : A cross-sectional survey. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(1-2):59-64. Epub 2016/08/28. doi: 10.1007/s00508-016-1062-1. PubMed PMID: 27565644.
13. Luthy KE, Beckstrand RL, Callister LC, Cahoon S. Reasons parents exempt children from receiving immunizations. *J Sch Nurs.* 2012;28(2):153-60. Epub 2011/11/15. doi: 10.1177/1059840511426578. PubMed PMID: 22074764.
14. Çıkkar S GnPD. Annelerin Çocukluk Çağı Aşları Hakkındaki Bilgi, Davranış Ve Tutumları Ve Aşı Reddi Nedenleri: Nitel Ve Nicel Bir Araştırma. *Ankara Med J.* 2020;1:180-95. doi: 10.5505/amj.2020.80148.
15. Glanz JM, Wagner NM, Narwaney KJ, Shoup JA, McClure DL, McCormick EV, et al. A mixed methods study of parental vaccine decision making and parent-provider trust. *Acad Pediatr.* 2013;13(5):481-8. Epub 2013/09/10. doi: 10.1016/j.acap.2013.05.030. PubMed PMID: 24011751; PubMed Central PMCID: PMC3767928.
16. Hausman BL GM, Hayek P, Mack E. . Stuff': The Rhetorical Ecology of Vaccination Concern. *Yale J Biol Med.* 2014;4:413-6. PubMed Central PMCID: PMC4257028.

17. Nyhan B, Reifler J, Richey S, Freed GL. Effective messages in vaccine promotion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2014;133(4):e835-42. Epub 2014/03/05. doi: 10.1542/peds.2013-2365. PubMed PMID: 24590751.
18. Avcı, E. Çocukluk Dönemi Aşılarına İlişkin Karşılaştırmalı Bir Analiz: Amerika Birleşik Devletleri Ve Türkiye. *Özgürlük Araştırmaları Derneği*. 2017;9:5-35.
19. Argüt N YA, Gökçay EG. The factors affecting vaccination acceptance. *The Journal of the Child*. 2016;16:16-24.

*Konjenital Hiperinsülinemik Hipoglisemi Tanılı Hastalarda
Klinik ve Genetik Özellikler ile Tedavi Sonuçları: Tek
Merkez Deneyimi*

**Clinical, Genetic Features and Treatment Results in
Patients with Congenital Hyperinsulinemic
Hypoglycemia: A Single Center Experience**

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi
Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

2 İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi
Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

3 Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Ayhan ABACI: Dokuz Eylül
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir,
Türkiye

E-mail: ayhanabaci@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.08.2020

Kabul tarihi/Accepted: 15.10.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri2020;18(3):317-35

İbrahim Mert Erbaş (0000-0001-9368-8868)¹, Gönül Çatlı (0000-0002-0488-6377)², Ahu Paketçi (0000-0001-8048-8066)¹, Ahmet Anık (0000-0002-7729-7872)³, Korcan Demir (0000-0002-8334-2422)¹, Ece Böber (0000-0001-8828-0892)¹, Ayhan Abacı (0000-0002-1812-0321)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi, pankreastan kontrolsüz insülin salınımı sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada, kliniğimizde konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri ile prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya, 2011–2020 yılları arasında kliniğimizde konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı ile takip edilen olgular dahil edildi. Olguların dosya kayıtlarından, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri, görüntüleme sonuçları, tedavi süreçleri ve prognozları ile ilgili bilgiler elde edildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun (altı kız, dört erkek) ortanca tanı yaşı 25 (3-183) gündü. En sık başvuru nedeni konvülsiyon (altı olgu) iken, olguların üçü semptomatik hale gelmeden rutin tarama sırasında saptanan hipoglisemi nedeniyle tanı aldı. Yedi hastaya genetik analiz yapıldı. Analiz yapılan genler (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A) arasında dört hastada ABCC8 geninde varyant saptandı (iki hasta heterozigot, bir hasta homozigot, bir hasta ise bileşik heterozigot). Yedi hastada diazoksit yanıt alınırken, diazoksit tedavisine yanıt alınamayan üç hastanın tedavisi oktreotid olarak değiştirildi. Bu hastalardan birisinde ABCC8 geninde heterozigot, bir diğerinde ise homozigot varyant saptandı. Altı hasta izlemde (ortanca süre 1,5 yıl) spontan remisyona girdi ve bu olgular geçici konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi olarak kabul edildi. ABCC8 geninde varyant saptanan dört hastanın üçü geçici hastalık tanısı aldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı ile izlenen olguların büyük çoğunluğu yenidoğan döneminde hipoglisemik konvülsiyon ile tanı almıştı ve diazoksit yanıtıydı. En sık varyasyon, daha önceki yayınlar ile benzer şekilde ABCC8 geninde saptandı.

Anahtar Kelimeler: diazoksit, hiperinsülinizm, hipoglisemi, nöroglükopenik semptom, KATP kanalı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Congenital hyperinsulinemic hypoglycemia is a rare disease caused by uncontrolled release of insulin from the pancreas. In this study, we aimed to evaluate the clinical and genetic characteristics and prognosis of the patients with congenital hyperinsulinemic hypoglycemia.

MATERIALS and METHODS: Patients who were followed up in our clinic between 2011-2020 years were included in the study. Clinical, laboratory and genetic information, imaging results, treatment approaches and prognoses were obtained from the medical records.

RESULTS: Ten patients (6 girls, 4 boys) included in the study [median age; 25 (3-183) days]. While the most common symptom was convulsion (Six patients), 30% of the cases were diagnosed during routine screening. Genetic analysis was performed in seven patients. Among the analyzed genes (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A), four patients had variants in the ABCC8 gene (two patients heterozygous, one patient homozygous, and one patient compound heterozygous). Seven patients were responsive to diazoxide treatment, but the treatment of three patients who could not respond to diazoxide was changed to octreotide. One of these patients showed a heterozygous, the other one showed a homozygous variant in the ABCC8 gene. Six patients underwent spontaneous remission during the follow-up (median time; 1.5 years). Three of four patients with variants in the ABCC8 gene were diagnosed as transient disease.

CONCLUSIONS: In this study, the majority of cases followed with congenital hyperinsulinemic hypoglycemia were diagnosed with hypoglycemic convulsion in the neonatal period and were responsive to diazoxide. The most common variant was detected in the ABCC8 gene.

Key words: diazoxide, hyperinsulinism, hypoglycaemia, neuroglycopenic symptom, KATP channel

GİRİŞ

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi (KHH), pankreastan kontrolsüz insülin salınımı sonucu ortaya çıkar ve erken çocukluk çağında görülen dirençli ve ağır hipogliseminin en sık nedenidir. Prevalansı yaklaşık 1/50000 olup, bazı toplumlarda 1/2500 kadar sık görülebilmektedir (1,2). Hipoglisemi atakları sonrası beyin hasarı oluşabileceğinden, hastalığın erken tanısı ve etkin tedavi edilmesi oldukça önemlidir (3). KHH'nin klinik bulguları oldukça değişken ve heterojendir. Bu hastalar özgül olmayan adrenerjik semptomlardan (beslenme güçlüğü, açlık hissi, çarpıntı, terleme), nöroglikopenik semptomlara (apne, nöbet, bilinç kaybı, letarji, koma ve hatta ölüm) kadar geniş bir yelpazede bulgu verebilir (4,5,6).

Hastalık altta yatan etiyolojiye göre geçici veya kalıcı olabilir. Geçici KHH genellikle gestasyonel diyabetes mellitus (DM), intrauterin büyüme geriliği (İUBG), perinatal asfiksi gibi belirli risk faktörlerine sahip yenidoğanlarda görülür. Bazı geçici KHH olgularından ise HNF4A, HNF1A veya ATP'ye duyarlı potasyum kanalını (KATP) kodlayan genlerdeki varyasyonlar sorumludur. Kalıcı KHH ise, genellikle pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını düzenleyen genlerdeki (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HADH, GCK, HNF4A, HNF1A, SLC16A1, UCP2, CACNA1D, FOXA2) varyasyonlardan kaynaklanır (7,8). KATP'nin SUR1 ve Kir6.2 alt birimlerini kodlayan ABCC8 ve KCNJ11 genlerindeki varyantlar kalıcı KHH'nin en sık nedenidir (1,8).

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde amaç kan glukoz seviyesini güvenli sınırlarda tutmak ve hipoglisemi ataklarını önlemektir. Bu amaçla, KATP aktivatörü olan diazoksit, medikal tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Diazoksite yanıt vermeyen olgularda oktretid, lanreotid, sirolimus, glukagon ve nifedipin tedavileride kullanılmakta, kontrol altına alınamayan dirençli hipoglisemi olgularında ise totale yakın pankreatektomi tercih edilmektedir (1,2).

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemili olgularda moleküler genetik analiz sonuçlarına göre tedaviye yanıt ve prognoz konusunda öngörü sahibi olunabilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde KHH tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri ile prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 2011–2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi kliniğinde KHH tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası olgular dahil edildi. Olguların dosya kayıtlarından, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri, görüntüleme sonuçları, tedavi süreçleri ve prognozları ile ilgili bilgiler elde edildi. Herhangi bir ek kronik hastalık öyküsü olanlar (kardiyovasküler, gastrointestinal, solunumsal, onkolojik, v.s), hipoglisemiye neden olabilecek ek hastalığı bulunanlar (hipopitüitarizm, adrenal yetmezlik, v.s), sendromik veya metabolik hastalığı bulunanlar ile dosya kayıtları eksik olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Olguların hipoglisemi anında (kan glukoz düzeyi <50 mg/dl) serum glukoz düzeyine ek olarak eş zamanlı alınmış olan serum insülin, C-peptid, kortizol, büyüme hormonu ve plazma amonyak düzeyleri ile idrar ketonu sonuçları kayıt edildi. Hipoglisemi anında büyüme hormonu >7 ng/mL ve kortizol düzeyi >20 µg/dL olan hastalarda sırasıyla büyüme hormonu eksikliği ve adrenal yetmezlik dışlandı (9).

Hipoglisemi (<50mg/dl) anında; tanısal üç kriterden ikisini varlığı ve/veya destekleyici biyokimyasal bulgulara göre KHH tanısı kondu (4,10).

Tanısal kriterler (Kan glukozu <50 mg/dL);

- i. İnsülin düzeyi >2 IU/L
- ii. Glukagon enjeksiyonu sonrası (0,03 mg/kg, IM) 30 dakika içerisinde alınan yanıt >30 mg/dL
- iii. Normoglisemiyi sağlayacak yüksek glukoz infüzyon hızı (8 mg/kg/dk ve üzeri)

Destekleyici kriterler;

- i. İdrarda keton negatifliği
- ii. Kan β-hidroksibutirat <2,0 mmol/L
- iii. Kan serbest yağ asidi <1,5 mmol/L

Boy ve ağırlık standart deviasyon skoru (SDS) değerleri, Neyzi ve ark.(11) çalışmasında yer alan Türk çocuk popülasyonu verilerine göre, boya göre ağırlık oranı SDS değeri ise Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Child Metrics programı kullanılarak hesaplandı (12,13).

Olgu ve ebeveynlerinin Exeter Üniversitesi Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda (Exeter, İngiltere) yapılmış olan ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A genlerinin dizi analizi sonuçları kaydedildi. Genetik

nedene göre tedavi yanıtları ile prognozları değerlendirildi. Hipoglisemiye önlemek için ilaç tedavisi kesilemeyen veya hastalığın tedavisi için pankreatektomi gerektiren hastalar kalıcı; hipogliseminin kendiliğinden düzeldiği ve tedavi ihtiyacının ortadan kalktığı hastalar ise geçici KHH olarak tanımlandı (14). Diazoksite yanıt, çocuğun yaşına göre belirlenen sürede açlıktan sonra (yenidoğan için 6 saat, infantil dönemde 12 saat ve çocukluk döneminde 18 saat) normogliseminin korunabilmesi olarak kabul edildi (15). En az beş günlük maksimum dozda (15 mg/kg/gün) diazoksit tedavisine rağmen serum glukoz düzeyi <50 mg/dL olan olgular diazoksit yanıtı olarak kabul edildi. Hastaların motor ve mental gelişimi anamnez ve fizik muayene bulgularına göre değerlendirildi.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (Karar no: 2020/15-15) ile yapıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler, SPSS 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortanca değer (en küçük-en büyük) şeklinde verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun (altı kız, dört erkek) ortanca tanı yaşı 25 (3-183) gündü. Ortanca doğum ağırlığı 3450 gram (1000-4600 gram), gebelik süresi 38,5 (29-40) hafta idi. Bir olguda prematürite ve İUBG mevcuttu. En sık başvuru nedeni konvülsiyon (6 hasta) iken, olguların üçü semptomatik hale gelmeden, rutin tarama sırasında saptanan hipoglisemi nedeni ile tanı almıştı. Üç hastada gestasyonel DM, bir hastada İUBG olmak üzere toplam dört olguda hiperinsülinizm için risk faktörü bulunuyordu (Tablo 1). İki hastanın ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu ancak ailelerinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Hastaların tanı anındaki antropometrik değerleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanımlı hastaların klinik ve genetik özellikleri.

Olgu	Cinsiyet	Doğum Kilosu (gram)	Gebelik haftası	Risk faktörü	Tamı yaşı (gün)	Ağırlık (SDS)	Boy (SDS)	Boya göre ağırlık (SDS)	Başvuru şikayeti	En yüksek glukoz infüzyon hızı (mg/kg/dk)	Genetik analizde varyant saptanmış ise;					KHH durumu	
											Gen	Varyant	Tipi	Ekspresyonu	Daha önce tanımlanmış mı?		
1	Erkek	3340	37	Maternal diyabet	4	-0,52	0,08	-0,8	Konvülsiyon	14	-	-	-	-	-	-	Geçici
2	Kız	3400	38	-	24	0,03	-0,69	1,23	Konvülsiyon	8	c.96C>G	Anlamsız	Heterozigot	Hayır	-	Geçici	
3	Kız	1000	29	Intrauterin büyüme geriliği	3	-2,96	-2,23	-1,64	Asemptomatik	16	-	-	-	-	-	Geçici	
4	Kız	3150	39	-	183	0,8	-1,11	2,01	Konvülsiyon	5	[c.203G>A]; [c.3512delT]	Yanlış anlamlı + Çerçeve kaybı	Bileşik heterozigot	Hayır	-	Geçici	
5	Kız	3100	38	-	150	-0,27	1,93	-1,92	Konvülsiyon	8	c.4309C>T	Anlamsız	Heterozigot	Evet	-	Geçici	
6	Erkek	3500	38	Maternal diyabet	26	-1	-0,54	-0,47	Beslenme güçlüğü	6	-	-	-	-	-	Geçici	
7	Kız	3600	39	-	90	0,43	1,02	-0,58	Konvülsiyon	12	-	-	-	-	-	Kalıcı	
8	Kız	4000	39	Maternal diyabet	101	0,4	0,85	-0,45	Konvülsiyon	12	-	-	-	-	-	Kalıcı	
9	Erkek	3600	40	-	3	-	-	-	Asemptomatik	13	-	-	-	-	-	Kalıcı	
10	Erkek	4600	40	-	7	-	-	-	Asemptomatik	15	c.4017G>A	Anlamsız	Homozigot	Hayır	-	Kalıcı	

KHH: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi, SDS: standart deviasyon skoru.

Hipoglisemi anında venöz kan glukozu ve insülin ortanca değerleri sırası ile 31 mg/dL (10-49 mg/dL) ve 8 IU/L (5-31 IU/L) saptandı, tüm olgularda idrarda keton negatifti. Tanı sırasında hastaların ihtiyaç duyduğu glukoz infüzyon hızı ortanca 12 mg/kg/dk (5-16 mg/kg/dk) olarak saptandı. Olguların sekizinde öglisemiyi sağlayacak glukoz infüzyon hızı 8 mg/kg/dk ve üzerinde iken, bir diyabetik anne bebeği (olgu 6) ve hipoglisemik konvülsiyon ile başvuran altı aylık bir hastada (olgu 4) <8 mg/kg/dk glukoz infüzyon hızı ile hipoglisemi önlenebildi. Glukagon ile uyarı testi yapılan yedi hastanın beşinde hiperinsülinemi lehine yanıt alındı (**Tablo 2**).

Hastaların tanı anındaki antropometrik değerleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hipoglisemi anında venöz kan glukozu ve insülin ortanca değerleri sırası ile 31 mg/dL (10-49 mg/dL) ve 8 IU/L (5-31 IU/L) saptandı, tüm olgularda idrarda keton negatifti. Tanı sırasında hastaların ihtiyaç duyduğu glukoz infüzyon hızı ortanca 12 mg/kg/dk (5-16 mg/kg/dk) olarak saptandı. Olguların sekizinde öglisemiyi sağlayacak glukoz infüzyon hızı 8 mg/kg/dk ve üzerinde iken, bir diyabetik anne bebeği (olgu 6) ve hipoglisemik konvülsiyon ile başvuran altı aylık bir hastada (olgu 4) <8 mg/kg/dk glukoz infüzyon hızı ile hipoglisemi önlenebildi. Glukagon ile uyarı testi yapılan yedi hastanın beşinde hiperinsülinemi lehine yanıt alındı (**Tablo 2**).

Tablo 2. Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanılı hastaların laboratuvar bulguları ve tedavi özellikleri.

Olgu	Venöz glukoz (mg/dl)	İnsülin (µU/mL)	C-peptid (ng/ml)	İdrar ketonu	Glukagon testine yanıt	Görüntüleme yöntemi	Görüntüleme sonucu	Başlangıç tedavisi	Diazoksit tedavisine yanıt	Diazoksit yan etkisi	Ek tedavi	Pankreatektomi	Epilepsi	Mental durumda etkilenme	KHH durumu	Tedavi süresi (yıl)
1	20	8,7	-	Negatif	+	USG	Normal	Diazoksit	+	-	-	-	-	Yok	Geçici	0,5
2	16	7,4	-	Negatif	Yapılmadı	USG	Normal	Diazoksit, Triyazid	-	-	Oktreotid	-	-	Yok	Geçici	1,5
3	33	17	-	Negatif	Yapılmadı	-	-	Diazoksit, Triyazid	+	Periorbital ödem	-	-	-	Yok	Geçici	1,8
4	32	5	0,79	Negatif	-	USG	Normal	Diazoksit	+	-	-	-	-	Yok	Geçici	1,5
5	49	14,7	-	Negatif	+	USG, 18F-DOPA PET	Diffüz hiperplazi	Diazoksit, Triyazid	+	Hipertrikoz	-	-	-	Yok	Geçici	2,2
6	39	6,56	1,45	Negatif	-	USG	Normal	Diazoksit, Triyazid	+	-	-	-	+	Var	Geçici	0,5
7	10	7,4	1,73	Negatif	+	USG	Normal	Diazoksit	+	Hipertrikoz	-	-	-	Var	Kalıcı	3,1*
8	28	7,1	2,21	Negatif	Yapılmadı	USG, MR	Normal	Diazoksit	+	Hipertrikoz, hiperpigmentasyon	-	-	-	Yok	Kalıcı	3,6*
9	40	14	3	Negatif	+	USG, MR	Diffüz hiperplazi	Diazoksit, Triyazid	-	Kusma	Oktreotid	+	-	Yok	Kalıcı	7,3*
10	30	31	1,29	Negatif	+	USG	Diffüz hiperplazi	Diazoksit	-	-	Oktreotid, Nifedipin, Laureotid	+	+	Var	Kalıcı	10,5*

KHH: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi, USG: Ultrasonografi. *Kalıcı KHH ile takip edilen hastaların tedavisine devam edilmemektedir.

Kalıcı KHH hastalarının doğum ağırlığı, geçici KHH tanısı alanlara göre daha fazla idi ($p=0,01$). Gruplar arasında tanı anındaki yaş, serum glukoz ve insülin düzeyleri ile glukoz infüzyon hızları açısından önemli fark bulunmuyordu ($p>0,05$) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi tanılı hastaların tanı yaşı, doğum ağırlığı ve tanı anındaki serum glukoz, insülin ölçümleri ile glukoz infüzyon hızlarının karşılaştırılması.

	Geçici KHH (n=6)	Kalıcı KHH (n=4)	p
Tanı yaşı (gün)	25 (3-183)	48,5 (3-101)	0,74
Doğum ağırlığı (gr)	3245 (1000-3500)	3800 (3600-4600)	0,01
Serum glukozu (mg/dL)	32,5 (16-49)	29 (10-40)	0,61
Serum insülin düzeyi (μ IU/mL)	8,05 (5-17)	10,7 (7,1-31)	0,61
Glukoz infüzyon hızı (mg/kg/dk)	8 (5-16)	12,5 (12-15)	0,35

KHH: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi.

Görüntüleme yöntemi olarak dokuz hastada ultrasonografi, iki hastada manyetik rezonans görüntüleme, bir hastada bilgisayarlı tomografi, bir hastada 18F-DOPA pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanıldı. Hastaların üçünde (3/10) diffüz hiperplazi mevcuttu. Diffüz tutulum iki olguda pankreatektomi sonrası histolojik inceleme ile bir olguda ise 18F-DOPA PET aracılığıyla saptandı.

Yedi hastaya (7/10) genetik analiz yapıldı ve bu hastaların dördünde *ABCC8* geninde varyant saptandı. *ABCC8* genindeki varyantlar iki hastada heterozigot, bir hastada homozigot, bir hastada ise bileşik heterozigot idi. Saptanan üç varyant ilk kez tanımlanmıştı ve bu varyantların *in silico* analizlerde patojenik olduğu raporlandı (**Tablo 1**). Heterozigot varyant saptanan iki hastada da paternal kalıtım modeli saptanırken (Olgu 2 ve 5), bileşik heterozigot varyant saptanan hastanın anne ve babası asemptomatik taşıyıcıydı. Homozigot varyant saptanan hastanın ebeveynlerinde ise herhangi bir varyant değişikliği bulunamadı ve *de novo* olarak değerlendirildi (**Şekil 1**). Genetik analiz yapılan yedi hastanın üçünde *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *HNF4A* genlerinde varyant saptanmadı. Geçici KHH olan iki hastada gestasyonel DM öyküsü nedeni ile kalıcı KHH saptanan bir hastada (olgu 9) ise onam vermediği için genetik analiz yapılamadı.



Figür 1: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi (KHH) tanımlı hastaların prognoza, alta yatan genetik nedene ve kalıtım modeline göre dağılımı.

Tüm hastalara diazoksit (ortanca doz; 7,5 mg/kg/gün) ve beş hastaya eş zamanlı hidroklorotiyazid tedavisi (7-10 mg/kg/gün, 2 dozda) başlandı. Klinik izlemde diazoksit tedavisine yanıt alınamayan üç hastanın [ABCC8 geninde heterozigot (olgu 2) ve homozigot varyantı (olgu 10) ve genetik analiz çalıştırılmayan (olgu 9)] tedavisi oktreotid olarak değiştirildi. Oktreotid tedavisine de yanıt alınamayan ve diffüz pankreas hiperplazisi saptanan hastanın (olgu 10) tedavisi nifedipin ile lanreotid olarak düzenlendi. Medikal tedavilerin hiçbirine yanıt alınamayan ve diffüz hiperplazi saptanan iki hastaya (olgu 9 ve 10) totale yakın pankreatektomi yapıldı. Ancak, operasyon sonrası izlemlerinde hiperinsülinemik hipoglisemi tekrarladı (Tablo 2, Şekil 1).

Diazoksit tedavisinin yan etkisi olarak üç hastada hipertrikoz, bir hastada hiperpigmentasyon, bir hastada periorbital ödem ve bir hastada kusma saptandı. Hiçbir hastada hiponatremi gelişmedi. Oktreotid tedavisi verilen hastaların birisinde periorbital ödem gelişti (olgu 2). Nifedipin kullanan bir olguda bu ilaca bağlı

yan etki görülmezken, lanreotide bağlı enjeksiyon bölgesinde nodül ve miyozit saptandı. Pankreatektomi yapılan hastaların birinde erken dönemde sepsis gelişirken (olgu 10), hiçbir hastada operasyona bağlı uzun dönem komplikasyon görülmedi.

Klinik izlemde altı (6/10) hasta (dört kız, iki erkek) spontan remisyona girdi (geçici KHH). Spontan remisyona girme süresi ortanca 1,5 yıl (0,5-2,2 yıl) olarak saptandı, bu süre genetik neden saptanan hastalarda 1,5-2,2 yıl arasında idi. Spontan remisyona giren hastalar tanılarına göre değerlendirildiğinde, üç hastada *ABCC8* geninde varyant ve üç hastada risk faktörü (iki hastada gestasyonel diyabet, bir hastada IUBG) saptandı (**Tablo 1, Şekil 1**).

Geçici KHH tanısı alan altı olgunun dördü yenidoğan döneminde tanı alırken, bunların üçünde tanımlanmış risk faktörleri (iki hastada gestasyonel DM ve bir hastada IUBG) mevcuttu. İki hasta (olgu 4 ve 5) ise postnatal 5. ve 6. aylarda konvülsiyon ile başvuru sonrası geç dönemde tanı almıştı. Geçici KHH ile takip edilen beş hasta diazoksit ve bir hasta oktreotid tedavisine yanıtlıydı (**Tablo 2**). Oktreotid tedavisine yanıtı olgunun maksimum diazoksit dozu 15 mg/kg/gün idi (olgu 2). Diazoksit tedavisine duyarlı geçici KHH olarak değerlendirilen bir hastanın (olgu 5) ¹⁸F-DOPA PET görüntülemesinde pankreasta diffüz hiperplazi ve *ABCC8* geninde heterozigot varyant saptandı.

Kalıcı KHH tanısı alan dört hastanın ikisi diazoksit tedavisine yanıt verirken, iki hastada ek tedavilere (oktreotid, lanreotid, nifedipin) ihtiyaç duyuldu. Ek tedavilere de yanıt vermeyen bu iki hastaya (olgu 9 ve 10) pankreatektomi uygulandı ve patolojik incelemede pankreasta diffüz hiperplazi saptandı.

Uzun dönem takiplerinde üç olguda (bir geçici, iki kalıcı KHH hastası) motor-mental gerilik, iki olguda (bir geçici, bir kalıcı KHH hastası) epilepsi gözlemlendi(**Tablo 2**).

TARTIŞMA

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemide, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nöroglükopenik bulgular ön plandadır (2,5,6). Hastalar çoğunlukla süt çocukluğu döneminde tanı alsa da, hastaların yaklaşık yarısının bir yaşından sonra tanı aldığı saptanmıştır (2). Meissner ve ark.(5), 114 KHH tanılı hastayı incelemiş ve %65'inin yenidoğan döneminde, %28'inin süt çocukluğu döneminde tanı aldığını

saptamışlardır. Ağladioğlu ve ark.(6) ise 17 KHH tanımlı hastanın %59'unun yenidoğan döneminde klinik bulgularının başladığını ve bunların %76'sının nöbet ile başvurduğunu, bir hastanın asemptomatik olduğunu göstermişlerdir. Yorifuji ve ark.(16), 2-5 ay arasında tanı alan ve ABCC8 geninde varyant saptanan geçici KHH olguları bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların altısı yenidoğan, dördü süt çocukluğu döneminde tanı almıştı. Beş ve altı aylık iken tanı alan iki geçici KHH hastasında (olgu 4 ve 5), ABCC8 geninde varyant saptanmıştı. En sık başvuru şikayeti (6/10) hipoglisemi ile ilişkili konvülsiyon iken, üç hasta yenidoğan döneminde risk faktörü nedeniyle rutin kan glukozu takibinde saptanan hipoglisemi nedeniyle tanı almıştı. Çalışmamızdaki sonuçlar, KHH olgularının en sık yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nöroglükopenik bulgular ile tanı aldıklarını, risk faktörü taşıyan asemptomatik olgularda uzun dönemde hipoglisemi ile ilişki komplikasyonların önüne geçilmesi amacıyla dikkatli izlem yapılması gerektiğini göstermiştir.

11p15 kromozom bölgesinde yer alan ve pankreas beta hücrelerinde bulunan KATP kanalının alt birimlerini kodlayan ABCC8 ve KCNJ11 genlerindeki varyantlar KHH'nin en sık nedenini oluşturur (1). Bu genlerdeki varyantlar, otozomal resesif (OR) veya otozomal dominant (OD) kalıtılmaktadır. OD kalıtılan varyantlar homozigot veya bileşik heterozigot varyantlara göre genellikle daha hafif klinik tabloya neden olmaktadır (14,17). Literatürde, KHH hastalarının %23-87'sinde etiyolojik neden saptanırken, bunların da %28-38'ini ABCC8 genindeki varyant değişiklikleri (en sık heterozigot) oluşturmaktadır (15,19-23). Literatürde, genotip ve fenotip ilişkisi gösterilememiştir (23). KATP kanalını kodlayan genlerdeki monoallelik varyantlar genellikle (%65-84) paternal kaynaklıdır (4,15,24). Ancak, babalar genellikle asemptomatik olup, babaların açlık veya protein yükleme testleri sonrası hipoglisemi geliştirdikleri bildirilmiştir (25,26). Bileşik heterozigotluk KHH hastalarında sık değildir ancak pankreatektomi ihtiyacı olanlarda daha yüksek oranda saptanmıştır (17,27,28). Gong ve ark.(21), KATP kanalını kodlayan genlerde saptanan varyant değişikliklerinin erken başlangıçlı ve medikal tedaviye dirençli KHH'ye neden olduğunu raporlamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KHH tanımlı hastaların %40'ında genetik neden saptanmış; %26'sında ABCC8 ve %8'inde HADH gen varyantları en sık nedenler olarak gösterilmiştir (29). Bu çalışmamızda, genetik analiz yapılan olguların dördünde ABCC8 geninde varyant (iki olgu heterozigot bir olgu homozigot, bir olgu bileşik heterozigot) saptandı.

KHH tanısı alan tüm hastaların ebeveynleri asemptomatikti, ancak hiçbirine açlık veya protein yükleme testi yapılmamıştı. Bu sonuç, ülkemiz ve dünyadan bildirilen hasta verileri ile uyumlu olarak, KATP kanalı alt birimlerinde ortaya çıkan fonksiyon bozukluklarının KHH'nin en sık saptanabilir nedeni olduğunu göstermiştir.

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi histolojik olarak diffüz, fokal ve atipik olmak üzere üç alt grupta sınıflandırılır. Diffüz hiperplazi saptanan hastaların %50'sinde KATP kanalını kodlayan genlerde çeşitli varyantlar saptanmıştır (15,30,31). Diffüz form, genellikle OR kalıtılsa da, ABCC8 ve KCNJ11 genlerindeki heterozigot (paternal kalıtım) varyantlar sonucunda da görülebileceği raporlanmıştır. Fokal form, pankreasın tek bir bölgesinde sınırlı fokal adenomatöz hiperplazi ile ortaya çıkar ve sporadik olarak veya uniparental dizomi ile gelişebilir (32,33). Genellikle zigot oluşumu sonrasında maternal kromozomun 11p15 bölgesinde heterozigotluk kaybı veya KATP kanalını kodlayan ABCC8 ve KCNJ11 genlerinde varyant değişiklikleri sonucu oluşur (34). 11p15 bölgesinde yer alan ve hücre proliferasyonunda rol oynayan bazı tümör baskılayıcı genlerin baskılanması adacık hücrelerinde fokal hiperplaziye neden olmaktadır (8). Fokal adenomatöz hiperplazi saptanan hastaların genetik analiz sonuçları ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, %20-84'ünde KATP kanalını kodlayan genlerde paternal kaynaklı heterozigot varyant gösterilmiştir (24,35). Ni ve ark. (36), 50 KHH tanılı hastayı 18F-DOPA PET ile değerlendirerek 16 hastada (%32) fokal lezyon göstermiş ve bu hastaların sekizinde ABCC8, ikisinde KCNJ11 geninde varyant saptamıştır. Hastalığın fokal ve diffüz ayırımı, klinik veya biyokimyasal yöntemler ile mümkün değildir. Bu amaçla, 18F-DOPA PET kullanılması önerilmektedir. Ancak, yaygın kullanım imkânı olmaması bu konudaki en büyük kısıtlılıktır (10,37). Bu çalışmada bir hastada 18F-DOPA PET, iki hastada ise histolojik tanı ile olmak üzere, hastaların üçünde diffüz hiperplazi saptandı. Bu hastaların birinde ABCC8 geninde homozigot (olgu 9), birinde ise paternal kaynaklı heterozigot varyant saptanırken (olgu 5), birine genetik analiz yapılamamıştı (olgu 10). Diffüz hiperplazisi olan iki hastaya totale yakın pankreatektomi yapıldı (olgu 9 ve 10). Bu sonuç, ABCC8 genindeki OD kalıtılan varyantların da diffüz hiperplaziye neden olabileceğini destekleyen bir bulgu olarak yorumlandı. Konjenital hiperinsülinemik hipogliseminin tedavisinde amaç kan glukozunu güvenli sınırlara yükseltmek ve hipoglisemi atakları sonucu ortaya çıkabilecek nörolojik hasarı önlemektir (38). Uzun

dönem tedavide birinci tercih ilaç KATP kanalı aktivatörü olan diazoksittir (1,9,38). Diazoksit tedavisine yanıt değişken olup, KATP kanalını kodlayan genlerde homozigot varyant değişikliklerinde ve fokal hiperplazi olgularında etkisiz kalabilmektedir (34). Diazoksitin en sık yan etkisi geçici hipertrikoz iken, hiperürisemi, sıvı retansiyonu, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati ve kemik iliği baskılanması gibi ciddi yan etkiler de görülebilmektedir (1,9,38). Literatürde KHH'de diazoksit yanıt %22-71 arasında değişen oranlarda rapor edilmiş olup, genetik neden saptananlarda bu oran daha düşük olarak (%12-65) bildirilmiştir (15,20,21,29,39,40). Diazoksit tedavisine dirençli olgularda oktreotid, lanreotid, glukagon, nifedipin, sirolimus alternatif tedavi seçenekleri iken, kontrol altına alınamayan dirençli hipoglisemilerde son seçenek totale yakın pankreatektomidir (1,2). Fokal hiperplazide lezyon lokalizasyonunun preoperatif olarak doğru belirlenmesi ve fokal alanın sınırlı cerrahi olarak çıkarılması kür oranını artırmaktadır (41). Ülkemizde yapılan bir araştırmada tedaviye dirençli KHH olgularının %32'sine pankreatektomi yapılmış ve bu hastaların %85'inde ABCC8 geninde varyant saptanmıştır (28). Pankreatektomi sonrasında uzun dönemde DM veya ekzokrin pankreas yetmezliği gelişen olgular bildirilmiştir (42,43). Çalışmamızda, KHH olgularımızın yedisi diazoksit tedavisine yanıtlıydı ve genetik nedeni saptanan dört olguda bu oran literatür ile benzer şekilde daha düşük saptandı. Diazoksit tedavisine bağlı en sık yan etki, önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi hipertrikoz oldu. Bulgularımız, fokal/diffüz hiperplazi varlığı veya varyant tipinin tedavi yanıtını etkileyebildiğini, medikal tedaviye dirençli KHH'nin en sık nedeninin önceki yayınlarda bildirildiği gibi ABCC8 genindeki varyant değişikliklerinden kaynaklandığını göstermiştir.

Geçici KHH genellikle birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelse de, bazı hastalarda 13 yıla kadar uzayabilen ve diazoksit tedavisi gerektiren hiperinsülinizm bildirilmiştir (6,17). Kalıcı KHH, genellikle genetik nedenler ile ilişkilendirilse de, en geniş çalışmalarda bile kalıcı KHH'de diazoksit duyarlı hastaların sadece %53'ünde, diazoksit dirençli hastaların %86'sında altta yatan genetik neden gösterilebilmiştir (44). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kalıcı KHH tanısı alan ve risk faktörü olmayan olguların %32'sinde genetik neden saptanamamıştır (22). Literatürde geçici KHH oranı %12-54 arasında bildirilmiş olup, araştırmaya dahil edilen hastalarda bulunan risk faktörlerine göre bu oran

değişmektedir (6,20,28,45,46). Kalıcı KHH'nin yüksek doğum ağırlığı ve yenidoğan dönemi sonrasında başlangıç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28,45,46). Tanıda serum glukoz ve insülin düzeyleri kalıcı veya geçici KHH gruplarında benzer bulunmuştur (46). Genetik nedenler incelendiğinde, geçici KHH'de %12-23 oranında ilgili genlerden birisinde varyasyon saptanabilmişken hastalığın kalıcı formunda bu oran %43-94'e yükselmektedir (20,21,39,40,46,47). Özellikle tedaviye dirençli ve pankreatektomi ihtiyacı olan olgularda yüksek oranlarda varyasyon bildirilmiştir (40,47). Banerjee ve ark.(4), KATP kanalını kodlayan genlerde varyant saptanan hastaların %18'inde geçici KHH olduğunu, ancak homozigot veya bileşik heterozigot varyant bulunan hiçbir hastanın geçici olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, hastaların altısında ortanca 1,5 yıl içerisinde tedavi ihtiyacı ortadan kalkan geçici KHH saptandı ve yüksek doğum ağırlığının kalıcı KHH lehine olduğu bulundu. Hem kalıcı hem geçici KHH olan grupta yenidoğan veya infantil dönemde başlayan olgular mevcuttu, iki grup arasında tanıda serum glukoz ve insülin düzeyleri benzerdi. Geçici KHH olan hastalarda 3/4'ünde, kalıcı olanlarda ise 1/2'sinde ABCC8 geninde varyasyon saptandı. Bileşik heterozigot varyantı olan hastamızda ise literatürden farklı olarak geçici KHH görüldü (olgu 4). Alta yatan genetik nedene göre hastalığın seyrindeki değişkenliğin ırksal özellikler ve varyantların neden olduğu fonksiyon bozukluğunun ağırlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Konjenital hiperinsülinemik hipogliseminin uzun dönemde en önemli komplikasyonu hipoglisemiye bağlı ağır serebral hasar sonucu oluşabilen serebral palsy, epilepsi ve gelişme geriliği gibi nörolojik problemlerdir. Uzun dönemde hastaların yaklaşık yarısında bilişsel fonksiyonlarda bozulma bildirilmiştir (1). Ancak son 20 yılda KHH'nin tanı ve tedavisindeki gelişme ve ilerlemeler ile subkutan devamlı kan şekeri monitörizasyonu gibi yakından izlem yöntemleri, hastaların nörolojik sonuçlarında kayda değer iyileşme sağlamıştır (38,48). Nörolojik etkilenme üzerinde hastaların tanı yaşı, ek hastalık varlığı, ilk hipoglisemi atağının şiddeti ve hipoglisemi ataklarının sıklığı gibi faktörler rol oynamaktadır (38). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KHH tanılı hastalarda %10-39 arasında psikomotor gerilik, %5-18 arasında değişen oranlarda epilepsi geliştiği bildirilmiştir (20,39,46,49,50). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte birinde nörolojik sekel raporlanmış olup bu durum diazoksit tedavisine dirençli hastalarda daha sık görülmüştür (29). Çalışmamızda, üç hastada nöromotor gelişimde gerilik ve iki hastada epilepsi saptandı. Bu hastalardan ikisi kalıcı, biri geçici KHH grubunda yer alıyordu. Bu bulgu,

nörolojik hasar üzerinde hastalığın tipinden bağımsız olarak hipoglisemi atak sayısı ve şiddetinin önemli olduğunu destekliyordu.

Sonuç: Çalışmamızda, KHH tanısı alan olguların büyük çoğunluğunun yenidoğan döneminde hipoglisemik konvülsiyon sonrası tanı aldıkları ve diazoksite tedavisine yanıtı oldukları, en sık ABCC8 genindeki varyant değişikliklerinden kaynaklandığı ve bu gendeki varyant değişikliklerinin daha çok geçici KHH'ye neden olduğu gösterilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bu çalışmanın kısıtlaması geriye yönelik yapısı ve hasta sayısının azlığıdır. Konjenital hiperinsülinemik hipogliseminin altta yatan genetik nedene göre tedavi yanıtlarının ve prognozunun daha net aydınlatılabilmesi için, daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med* 2019; 36(1):9-21.
2. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:63.
3. Dillon PA. Congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25:357-61.
4. Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, et al. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(5):733-40.
5. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:43-51.
6. Ağladioğlu SY, Savaş Erdeve S, Cetinkaya S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia: experience in a series of 17 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(3):150-5.
7. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009; 94:450-7.

8. Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:111.
9. Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:729-42.
10. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26(3):127-52.
11. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(4):280-93.
12. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450:76-85.
13. Demir K, Konakçı E, Özkaya G, et al. New Features for Child Metrics: Further Growth References and Blood Pressure Calculations. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12(2):125-9.
14. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9(Suppl 2):69-87.
15. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(4):557-64.
16. Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(6):891-7.
17. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One* 2014; 9:98054.
18. Darendeliler F, Fournet JC, Baş F, et al. ABCC8 (SUR1) and KCNJ11 (KIR6.2) mutations in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and evaluation of different therapeutic measures. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(7):993-1000.
19. Park SE, Flanagan SE, Hussain K, Ellard S, Shin CH, Yang SW. Characterization of ABCC8 and KCNJ11 gene mutations and phenotypes in Korean patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6):919-26.
20. Rozenkova K, Malikova J, Nessa A, et al. High Incidence of Heterozygous ABCC8 and HNF1A Mutations in Czech Patients With Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12):1540-9.
21. Gong C, Huang S, Su C, et al. Congenital hyperinsulinism in Chinese patients: 5-yr treatment outcome of 95 clinical cases with genetic analysis of 55 cases. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(3):227-34.
22. Männistö JME, Maria M, Raivo J, et al. Clinical and Genetic Characterization of 153 Patients with Persistent or Transient Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4):1686-94.

23. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia* 2011; 54(10):2575-83.
24. Yorifuji T, Kawakita R, Nagai S, et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with persistent congenital hyperinsulinism: predominance of paternally inherited monoallelic mutations in the KATP channel genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:141-5.
25. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest* 2008; 118(8):2877-86.
26. Macmullen CM, Zhou Q, Snider KE, et al. Diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism in children with dominant mutations of the β -cell sulfonylurea receptor SUR1. *Diabetes* 2011; 60:1797-1804.
27. Sogno Valin P, Proverbio MC, Diceglie C, et al. Genetic analysis of Italian patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Horm Res Paediatr* 2013; 79:236-42.
28. Güven A, Cebeci AN, Ellard S, Flanagan SE. Clinical and Genetic Characteristics, Management and Long-Term Follow-Up of Turkish Patients with Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8:197-204.
29. Şıklar Z, Berberoğlu M. Current Status of Childhood Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8(4):375-80.
30. Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2010; 47(11):752-9.
31. Fournet JC, Mayaud C, de Lonlay P, et al. Unbalanced expression of 11p15 imprinted genes in focal forms of congenital hyperinsulinism: association with a reduction to homozygosity of a mutation in ABCC8 or KCNJ11. *Am J Pathol* 2001; 158(6):2177-84.
32. Marquard J, Palladino AA, Stanley CA, Mayatepek E, Meissner T. Rare forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20:38-44.
33. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(2):F108-12.
34. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest* 1998; 102(7):1286-91.
35. Fernandez-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernandez-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A. Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with Hyperinsulinism of Infancy (HI). *Hum Mutat* 2006;27:214.

36. Ni J, Ge J, Zhang M, et al. Genotype and phenotype analysis of a cohort of patients with congenital hyperinsulinism based on DOPA-PET CT scanning. *Eur J Pediatr* 2019; 178(8):1161-9.
37. Laje P, States LJ, Zhuang H, et al. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2013;48:388-93.
38. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19(2):57-68.
39. Rasmussen AG, Melikian M, Globa E, et al. The difficult management of persistent, non-focal congenital hyperinsulinism: A retrospective review from a single, tertiary center. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(3):441-55.
40. Demirbilek H, Arya VB, Ozbek MN, et al. Clinical characteristics and phenotype-genotype analysis in Turkish patients with congenital hyperinsulinism; predominance of recessive KATP channel mutations. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(6):885-92.
41. Fékété CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray JM. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3):267-9.
42. Rozenkova K, Guemes M, Shah P, Hussain K. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7:86-97.
43. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20:50-3.
44. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):355-63.
45. De Lonlay P, Fournet JC, Touati G, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002, 161:37-48.
46. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, et al. Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:60.
47. Shah JH, Maguire DJ, Brown D, Cotterill A. The role of ATP sensitive channels in insulin secretion and the implications in persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy (PHHI). *Adv Exp Med Biol* 2007;599:133-8.
48. Anık A, Türkmen MK, Akcan AB, Ünüvar T, Öztürk S, Anık A. Experience with Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Newborns with Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2020 Aug 3. DOI: 10.1055/a-1209-3861.
49. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107(3):476-9.
50. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O, Kraus-Houminer E, et al. Cognitive and developmental outcome of conservatively treated children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(3-4):301-8.

Akut Bronşiolitli Çocuklarda Human Paraoksonaz-1 Aktivitesi

Human Paraoksonase-1 Activity in Children with Acute Bronchiolitis

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Pediatri Bölümü
İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Feyza Ustabas KAHRAMAN:
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Pediatri Bölümü
İstanbul, Türkiye

E-mail:

feyzastabas168@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 18.06.2020

Kabul tarihi/Accepted: 21.08.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(3):336-45

Ufuk Erenberk (0000-0002-5481-8356)¹, Feyza Ustabas Kahraman (0000-0003-3842-7723)¹, Emin Özkaya (0000-0003-4553-819X)¹, Mustafa Atilla Nursoy (0000-0003-0520-1082)¹, Ayşegül Doğan Demir (0000-0002-2536-1422)¹, Özden Türel (0000-0002-6535-4147)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Human paraoksonaz-1 (PON1), oksidatif strese karşı çalışan endojen antioksidan moleküllerden biridir. Bu çalışmada akut bronşiolitli çocuklarda serum PON1 aktivitesini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Akut bronşiolitli 3-21 aylık 29 çocuk ile yaş uyumlu 35 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Bronşiolit hastaları hafif (% 65) ve orta (% 35) olarak sınıflandırıldı. Akut bronşiolitli hastalar ile kontrol grubu arasında PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Akut bronşiolitli çocukların paraoksonaz aktivitesi sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü, ancak fark anlamlı değildi (127.53 ± 64.17 U / L'ye karşı 153.95 ± 74.40 U / L) ($p = 0.13$). Hafif ve orta derecede bronşiolitli çocuklarda arilesteraz aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdı (142.43 ± 56.60 kU / L ve 103.05 ± 26.03 kU / L'ye karşılık 201.09 ± 57.26 kU / L) ($p < 0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Akut bronşiolitli çocuklarda serum PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre daha düşüktü. Antioksidan kapasitenin artırılması, viral kaynaklı akciğer hastalığında etkili bir tedavi aracı olabilir.

Anahtar Kelimeler: paraoksonaz, arilesteraz, oksidatif stres, bronşiolit, çocuk

ABSTRACT

INTRODUCTION: Human paraoxonase-1 (PON1) is one of the endogenous antioxidant molecules working against oxidative stress. We aimed to investigate serum PON1 activity in children with acute bronchiolitis.

MATERIALS and METHODS: A total of 29 children aged between 3-21 months with acute bronchiolitis and 35 age-matched healthy controls were included in the study. Bronchiolitis patients were further classified as mild (65%) and moderate (35%). Paraoxonase and arylesterase activities of PON1 were compared between patients with acute bronchiolitis and the control group.

RESULTS: Paraoxonase activity of children with acute bronchiolitis was lower than healthy controls but the difference was not significant (127.53 ± 64.17 U/L versus 153.95 ± 74.40 U/L) ($p=0.13$). Arylesterase activity was significantly decreased in children with mild and moderate bronchiolitis in comparison to the control group (142.43 ± 56.60 kU/L and 103.70 ± 26.03 kU/L versus 201.09 ± 57.26 kU/L) ($p<0.001$).

CONCLUSIONS: Serum PON1 activity was lower in children with acute bronchiolitis compared to controls. Increasing antioxidant capacity may be an effective means of therapy in viral induced lung disease.

Key words: paraoxonase, arylesterase, oxidative stress, bronchiolitis, child

INTRODUCTION

Acute bronchiolitis is one of the most common infections in infants [1]. It is characterized by extensive inflammation of the airways, necrosis of small airway epithelial cells, increased mucus production and bronchospasm [2]. Overproduction of reactive oxygen species (ROS) through direct injurious effects or by involvement in the molecular mechanisms is believed to play a central role in the pathogenesis of several lung diseases [3-8]. To protect against oxidants, the lungs have a well-developed antioxidant system and when the balance between oxidant and antioxidant systems is disturbed oxidative stress develops [9]. The paraoxonases (PONs) comprise a family of closely related enzymes that includes PON1, PON2 and PON3. All PON proteins share considerable structural homology and have the capacity to protect cells from oxidative stress; therefore, they have been implicated in the pathogenesis of several inflammatory diseases, particularly atherosclerosis [10]. In human serum PON1 activity predominates [11]. PON1 is also detected in many tissues including liver, kidney, brain, and in cells of bronchiolar epithelium and type 1 pneumocytes of lung [12].

PON1 activity was studied in various acute and chronic inflammatory conditions [13-17]. Nevertheless, knowledge about activity of PON1 in patients with bronchiolitis is lacking. Since there is not an acknowledged biological substrate for PON1, its activity is measured through its degrading function towards artificial substrates paraoxon and phenylacetate (e.g. paraoxonase and arylesterase activities). In the present study we aimed to investigate arylesterase and paraoxonase activities of PON1 in children with acute bronchiolitis in comparison to healthy controls and to assess whether these enzyme activities changed in relation to the severity of disease.

MATERIALS and METHODS:

A total of 29 children aged 3-21 months treated with a diagnosis of acute bronchiolitis at Bezmialem Vakıf University Pediatric Emergency Department during January 2012 and April 2012 were included in this study. Acute bronchiolitis was defined as presence of fine inspiratory crackles and/or high-pitched expiratory wheeze in a child presenting with fever, nasal discharge and dry wheezy cough [18]. Patients were excluded from the study if they had: 1) an underlying disease that might affect the cardiopulmonary status (e.g. bronchopulmonary dysplasia, prematurity, assisted ventilation during the neonatal period, congenital heart disease or immunodeficiency); 2) asthma diagnosed by a physician, 3) wheezing or cough that had previously been treated with bronchodilators or corticosteroids within the preceding 2 weeks, 4) recurrent wheezing or history of chronic lung disease. Assessment of severity was done according to the algorithm for the management of children with breathing difficulty (Table 1). The control group consisted of 35 age matched healthy children who were recruited during routine yearly examination at pediatric out-

patient clinics who had no signs of a previous or ongoing illness. Male to female ratio was 13/16 in children with acute bronchiolitis and 18/17 in control group.

Table 1. Clinical scoring parameters in children with acute bronchiolitis [18]

Variable	Severity		
	Mild	Moderate	Severe
Oxygen saturation	>95%	92-95%	<92%
Chest wall in-drawing	None/mild	Moderate	Severe
Nasal flaring	Absent	May be present	Present
Grunting	Absent	Absent	Entire expiration or audible on expiration without stethoscope
Apnea/pausing	None	Absent	Trachea-sternal recession
Feeding history	Normal	½ of normal intake	Less than ½ of normal intake
Behavior	Normal	Irritable	Lethargic Unresponsive Flaccid Decreased level of consciousness Inconsolable

Sample collection and measurement of paraoxonase and arylesterase activity: Serum samples were immediately separated from cells by centrifugation at 3000 x g for 10 min, and then stored at -80°C until further analysis of paraoxonase and arylesterase activities. Serum paraoxonase and arylesterase activities of PON1 were measured spectrophotometrically using commercially available kits (relassay, Gaziantep, Turkey) [19]. Rate of paraoxon hydrolysis was measured by the increase of absorbance at 412 nm at 25.8°C. Amount of generated *p*-nitrophenol was calculated from molar absorptivity coefficient at pH 8, which was 17,000 M⁻¹ cm⁻¹. Paraoxonase activity was expressed as U/L serum. Phenylacetate was used as a substrate to measure arylesterase activity. Reaction was initiated by addition of serum and increase in absorbance was read at 270 nm. Blanks were included to correct spontaneous hydrolysis of phenylacetate. Enzymatic activity was calculated from molar absorptivity coefficient of the produced phenol, 1310 M⁻¹ cm⁻¹. One unit of arylesterase activity was defined as 1 µmol phenol generated/min under the above conditions and expressed as kU/L serum.

Statistical analysis: All statistics were performed using the program SPSS 15.0 for Windows. Pearson qui square test was used to compare gender of children with acute bronchiolitis and control group. Student *t* test was used for comparing mean values of age, paraoxonase, and arylesterase among bronchiolitis and control groups. Comparison of mean values of paraoxonase and arylesterase were performed by one-way ANOVA test among mild bronchiolitis, moderate bronchiolitis and control subjects. Multiple comparisons were analyzed by Posthoc Tukey HSD test.

RESULTS:

Male to female ratio was 13/16 in children with acute bronchiolitis and 18/17 in control group ($p=0.59$). Mean age of patients with acute bronchiolitis and control group were similar (9.44 ± 3.60 months versus 9.91 ± 4.62 months) ($p=0.66$). Paraoxonase activity of patients with acute bronchiolitis was lower than control group but the difference was not significant (127.53 ± 64.17 U/L versus 153.95 ± 74.40 U/L ($p=0.13$). Arylesterase activity was significantly decreased in children with acute bronchiolitis than control group (129.08 ± 51.26 kU/L versus 201.09 ± 57.26 kU/L ($p<0.001$). Among bronchiolitis patients, 19 (65%) were classified as mild and 10 (35%) as moderate. Age and gender of patients with mild bronchiolitis, moderate bronchiolitis and control group was similar (Table 2).

Table 2. Age and Gender Analysis of Patient and Control Groups

	Control group (<i>n</i> =35)	Mild bronchiolitis (<i>n</i> =19)	Moderate bronchiolitis (<i>n</i> =10)	<i>p</i>
Gender (M/F)	18/17	8/11	5/5	0.80
Age (months)	9.91±4.62	9.68±3.65	9.00±3.65	0.83

Paraoxonase activity of patients with moderate bronchiolitis was decreased in comparison to patients with mild bronchiolitis and control group but the difference was not statistically significant (Table 3). Arylesterase activity was significantly decreased in children with mild and moderate bronchiolitis than the control group ($p<0.001$).

Table 3. Paraoxonase and arylesterase activities in study groups and p- values.

Variables	Control group (2)	Mild bronchiolitis (1)	Moderate bronchiolitis (3)	p	Tukey
Paraoxonase	153.94	131.01	120.92	0.31	NS
U/I *	±74.40	±74.95	±38.75		
Arylesterase	201.09	142.43	103.70	<0.001	1, 3 vs 2 (**)
U/I*	±57.26	±56.60	±26.03		

*mean±SD ** Arylesterase activities of patients with mild bronchiolitis and moderate bronchiolitis were significantly lower than control group

DISCUSSION

An increasing rate of hospitalization among healthy children with bronchiolitis is reported during the recent years [1]. Supportive care is the mainstay of treatment. Debate on the use of pharmacological agents is ongoing but there is still no common consensus. PON1 is an antioxidant enzyme which prevents oxidative stress by inhibiting oxidation of cell membrane lipids induced by ROS, reduces lipid hydroperoxides to hydroxides, and degrades hydrogen peroxide under oxidative stress [10, 20, 21]. There is growing evidence from experimental, clinical and epidemiological studies that underscores the role of PON1 in protection against atherosclerosis [21]. Determination of PON1 status in bronchiolitis may aid in understanding the disease as well as development of new therapeutic modalities. Plasma PON1 was shown to decrease in respiratory tract infections due to influenza A and *Chlamydia pneumonia* in mice [22, 23]. To our knowledge this is the first study evaluating PON1 activity in children with acute bronchiolitis.

We determined that paraoxonase activity of PON1 was lower in children with bronchiolitis than control subjects although the difference was not significant. Arylesterase activity was significantly lower in children with acute bronchiolitis compared to controls. Paraoxonase and arylesterase activities of PON1 are considered the major determinants of the antioxidant action of HDL. Recent studies indicate that arylesterase activity best reflects the antioxidant activity of PON1, although it is not directly responsible for it [24]. PON1 also expresses a lactonase activity which allows neutralization of homoserine lactones (HSL) [25]. Lactonases can act as quorum quenching agents to limit bacterial virulence. It has been clearly demonstrated that the paraoxonases, by hydrolysis of HSL, limit infection and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* [26].

Serum PON1 expression is downregulated by oxidative stress [27]. Our results support the hypothesis that during acute bronchiolitis oxidative stress is increased and antioxidants are reduced. Increased oxidative stress has been involved in the pathogenesis of various lung diseases [3-8]. Enzymic and non-enzymic antioxidant activities were shown to decrease significantly in children with acute pneumonia [6]. Hosakote et al reported that expression and/or activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione S-transferase, and glutathione peroxidase were decreased in the nasopharyngeal secretions of children with severe RSV bronchiolitis [7].

Changes in lipid and peptide composition of HDL caused by inflammation influence PON1 activity. HDLs, not only provide a serum transport vector for PON1 but also contribute to enzyme activity, stability and, function [28]. Plasma lipids were reported to decrease in patients with lower respiratory infections.[29]. Misbalance between synthesis and utilization of plasma lipids, usage of lipids to restore damaged cell membranes and interaction of cytokines and bacterial toxins with lipids have been discussed as causes of hypocholesteraemia in severe illness. Novak et al reported that PON1 activity showed good correlation with decreased HDL cholesterol in critically ill patients with sepsis [30]. They supposed that increased binding of free radicals to PON1 accounted for the decrease in PON1 activity in the circulation. Future studies investigating plasma lipids and PON1 status concurrently in children with acute bronchiolitis will help to interpret our results.

In our study, paraoxonase and arylesterase activities of PON1 were lower in children with moderate bronchiolitis compared to mild cases but the difference was not statistically significant. Gornicka et al found lower serum PON1 activity in children with exacerbated bronchial asthma. There was an inverse correlation between the severity of asthmatic symptoms and serum PON1 activity. Serum PON1 activities increased parallel with improving asthma symptoms [16]. Koc et al reported that paraoxonase and arylesterase activities were significantly higher in patients operated for chronic adenotonsillitis as compared to control group [17]. It was supposed that in chronic diseases the body tries to cope with oxidative stress by increasing the antioxidants again.

Polymorphisms in the coding region of the *PON1* gene have also been shown to impact PON activity [31]. Other factors that may influence PON1 activity have been recently reviewed and include age, gender, and drugs [32]. Studies have shown that PON1 activity is preserved by dietary antioxidants [33]. Dietary modulators of PON1 status include fat and fatty acids, antioxidant vitamins (e.g. ascorbic acid, tocopherol), polyphenols and polyphenol-rich foods [34]. Vitamin C was shown to attenuate hypochlorite-mediated loss of PON1 activity in vitro and may, therefore, preserve cardioprotective properties of HDL during inflammation [33]. Bose et al showed that 60 days of tomato supplementation in patients with coronary heart disease resulted in a significant improvement in the levels of serum enzymes with antioxidant activities and decreased lipid peroxidation rate [34].

Conclusion: Defects in the antioxidant system capacity and altered PON1 activity may be involved in the pathogenesis of acute bronchiolitis. Increasing antioxidant level of body may be a therapeutic approach in virus induced lung infection.

Conflict of Interest: We declare that there is no conflict of interest.

Financell Support: None

REFERENCES

1. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics* 2008;122:58-64.
2. Ali S, Plint AC, Klassen TP. 2012. Bronchiolitis; in Wilmott RW, Boat TF, Bush A, Chernick V, Deterding RR, Ratjen F (eds). *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*; 2012. pp. 443–52.
3. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:456-68.
4. Park HS, Kim SR, Lee YC. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology* 2009;14:27-38.
5. Owen S, Pearson D, Suarez-Mendez V, et al. Evidence of free-radical activity in asthma. *N Engl J Med* 1991;325:586-7.
6. Cemek M, Caksen H, Bayiroğlu F, et al. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct* 2006;24:269-73.
7. Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1550-60.
8. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, et al. Relationship among serum selenium levels, lipid peroxidation, and acute bronchiolitis in infancy. *Biol Trace Elem Res* 2004;100:97-104.
9. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16: 33-50.
10. Van Himbergen TM, Van Tits LJ, Roest M, et al. The story of PON1: how an organophosphate-hydrolysing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med* 2006;64:34-8.
11. Blatter MC, James RW, Messmer S, et al. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 1993;211:871–9.

12. 12. Rodrigo L, Hernández AF, López-Caballero JJ, et al. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact* 2001;137:123-37.
13. 13. Apostolou F, Gazi IF, Lagos K, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes. *Atherosclerosis* 2010;212:607-13.
14. 14. Selek S, Cosar N, Kocyigit A, et al. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem* 2008;41:140-4.
15. 15. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, et al. Serum paraoxonase-1 activity in Helicobacter pylori infected subjects. *Atherosclerosis* 2008;196:270-4.
16. 16. Górnicka G, Bełtowski J, Wójcicka G, et al. Serum paraoxonase activity, total antioxidant potential and lipid peroxidation products in children with bronchial asthma exacerbation. *Wiad Lek* 2002;55:257-63.
17. 17. Koc S, Aksoy N, Bilinc H, et al. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/ anti-oxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:1364-7.
18. 18. Lakhanpaul M, Armon K, Eccleston P, et al. An evidence based guideline for the management of children presenting with acute breathing difficulty. Nottingham University, Available from; <http://www.nottingham.ac.uk/paediatric-guideline/breathingguideline.pdf> Accessed, 15 March 2019.
19. 19. Ozturk E, Balat O, Dikensoy E, et al. No association between serum paraoxonase, arylesterase activities, and hydatidiform mole. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:149- 52.
20. 20. Mackness MI, Arrol S, Abbot C, et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129-35.
21. 21. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1304-16.
22. 22. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation* 2001;103:2283-8.
23. 23. Campbell LA, Yaraei K, Van Lenten B. The acute phase reactant response to respiratory infection with Chlamydia pneumoniae: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Microbes Infect* 2010;12:598-606.
24. 24. Rosenblat M, Gaidukov L, Khersonsky O, et al. The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux. *J Biol Chem* 2006;281:7657–65.
25. 25. Khersonsky O, Tawfik DS. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON1 suggest that its native activity is lactonase. *Biochemistry* 2005;44:6371-82.

26. 26. Camps J, Pujol I, Ballester F, et al. Paraoxonases as potential antibiofilm agents: their relationship with quorum-sensing signals in Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1325-31.
27. 27. Nguyen SD, Sok DE. Oxidative inactivation of paraoxonase 1, an antioxidant protein and its effect on antioxidant action. *Free Radic Res* 2003;37:1319-30.
28. 28. James RW, Deakin SP. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1986-94.
29. 29. Gruber M, Christ-Crain M, Stolz D, et al. Prognostic impact of plasma lipids in patients with lower respiratory tract infections - an observational study. *Swiss Med Wkly* 2009;139:166-72.
30. 30. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, et al. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med* 2010;10:21-5.
31. 31. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999;26:892-904.
32. 32. Da Costa LA, Badawi A, El-Sohemy A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 Suppl 3:27-36. Epub 2012 May 15.
33. 33. Kunes JP, Cordero-Koning KS, Lee LH, Lynch SM. Vitamin C attenuates hypochlorite-mediated loss of paraoxonase-1 activity from human plasma. *Nutr Res* 2009;29:114-22.
34. 34. Bose KS, Agrawal BK. Effect of lycopene from cooked tomatoes on serum antioxidant enzymes, lipid peroxidation rate and lipid profile in coronary heart disease. *Singapore Med J* 2007;48:415-20.
- 35.

*Nötrofil/Lenfosit Oranı, RDW, RPR, MPV ve MPR
Hemogram İndekslerinin Febril Nöbet Tanısına Katkısı*

**Contribution of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, RDW,
RPR, MPV and MPR Indexes to
Febrile Seizure Diagnosis**

Turgay Çokyaman (0000-0002-7108-6839)¹, Tolga Kasap (0000-0002-1046-7638)²

¹Çanakkale Onsekiz Mart
Universitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim
Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı,
Çanakkale

²Çanakkale Onsekiz Mart
Universitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim
Dalı, Çanakkale

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Turgay ÇOKYAMAN: Çanakkale
Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk
Nöroloji Bilim Dalı, Çanakkale,
Türkiye

E-mail: drturgay@comu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 15.10.2020

Kabul tarihi/Accepted: 19.11.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(3):346-57

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranı (NLR), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), RPR, MPR, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit sayısı (PLT) gibi hemogram indekslerinin febril nöbet (FS) tanısına katkısının ayrıntılı olarak araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 91 FS, 116 ateşli hastalık ve 100 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Yerine göre uygun istatistiksel analizlerle ikili ve üçlü grup karşılaştırmaları sonucu FS lehine anlamlı hemogram indeksleri tespit edildi ve ROC eğrisi analizine göre FS tanısı için tanı koydurucu sınır değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı.

BULGULAR: NLR indeks FK grubunda anlamlı düzeyde yüksekti. FK grubunda median 2,6, ateşli hastalık ve sağlıklı kontrol grubunda sırasıyla 1,6 ve 0,7 bulundu ($p<0,001$). ROC eğrisi analizinde FK tanısı için NLR indeksinin sınır değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri belirlendi. 1/RPR indeksi FK vakalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. FK grubunda 20,5, ateşli hastalık ve sağlıklı kontrol gruplarında sırasıyla 23,3 ve 23,2 bulundu ($p=0,003$). NLR'ye benzer şekilde RPR indeks içinde ROC eğrisi analizinde FK tanısı için sınır değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: NLR ve 1/RPR indeksleri, FS tanısına katkıda bulunabilecek ucuz ve kolay erişilebilir hemogram parametreleridir. Acil servislerde ve ayaktan tedavi kliniklerinde pratisyen hekim ve pediyatristler tarafından kolayca kullanılabilirler.

Anahtar Kelimeler: febril nöbet, hemogram, indeks, çocuk

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, it was aimed to investigate in detail the contribution of hemogram indices such as neutrophil/lymphocyteratio (NLR), red blood cell distribution width (RDW), RPR, MPR, mean platelet volume (MPV), and platelet count (PLT) to the diagnosis of febrile seizure (FS).

MATERIALS and METHODS: 91 FS, 116 febrile disease and 100 healthy control cases were included in the study. Significant hemogram indices in favor of FS were determined as a result of double and triple group comparisons with appropriate statistical analyzes, and diagnostic cut-off values, sensitivity and specificity were calculated for FS diagnosis according to receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS: NLR index was significantly higher in the FS group. The median was 2.6 in the FS group, 1.6 and 0.7 in the febrile disease and healthy control groups, respectively ($p < 0.001$). In the ROC curve analysis, the cut-off values, sensitivity and specificities of the NLR index for FS diagnosis were determined. The 1/RPR index was found to be statistically significantly lower in FS group. It was found to be 20.5 in the FS group, 23.3 and 23.2 in the febrile disease and healthy control groups, respectively ($p = 0.003$). Similar to the NLR, cut-off values, sensitivity and specificities were calculated for FS diagnosis in the ROC curve analysis within the 1/RPR index.

CONCLUSIONS: NLR and 1/RPR indexes are cheap and easily accessible hemogram parameters that can contribute to the diagnosis of FS. They can be used simply by practitioners and pediatricians in emergency rooms and out patient clinics

Key words: febrile seizure, hemogram, index, children

INTRODUCTION

Febrile seizure (FS) is defined by the International League Against Epilepsy as convulsions observed during febrile disease with no central nervous system infection or any other pathological condition (electrolyte imbalance, metabolic derangement, intoxication or trauma) in children between 1 months to 5 years with no history of previous afebrile convulsion [1]. FS is the most common type of convulsion observed in children, generally has a benign course and heals without sequelae in cognitive or motor functions [2].

Inflammatory mechanisms, especially proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α have been emphasized in the FS pathophysiology [3]. Blood cell proportions and functional properties change under the influence of these cytokine levels increasing in peripheral blood. Erythrocyte, neutrophil and platelet counts rise and their cellular volumes change to enhance their functional capacity [4]. In this context, leukocyte count, neutrophil-lymphocyte count ratio (NLR), platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV) and red blood cell distribution width (RDW) in peripheral blood are certain hemogram indexes that can be used as inflammation indicators [5,6]. NLR increases as an indicator of systemic inflammatory response, especially in heart disease, hepatic fibrosis, diabetes mellitus and some malignancies [7]. Similarly, RDW increases in sepsis, chronic liver disease, cerebrovascular diseases and some cancers, in conjunction with inflammatory markers such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) [8]. In addition to these parameters, thrombocyte count also rises in infectious and non-infectious inflammatory cases. MPV is the index of platelet function and reflects thrombocyte production rate in bone marrow. MPV was shown to decrease (inversely proportional to inflammation) in systemic inflammatory diseases like inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [9].

The majority of FS's happen at home or en route to the hospital and diagnosis essentially depends on the anamnesis obtained from the parents. However, FS causes serious anxiety and fear in parents, which results in weakening of anamnesis trustworthiness and contribution to diagnosis [10]. The number of cases suspected in the diagnosis of FS is not low in the presence of information with low reliability from anamnesis. Events such as hyporesponsive state, cutis marmorata, febrile reaction, breath holding spell and perioral cyanosis can be seen during fever in children and can be conveyed to the physician as seizure [11]. This naturally leads to physicians ordering unnecessary blood and other laboratory tests.

Hemogram, which is cheap and easily accessible, is the foremost test used in FS. On the hemogram, parameters such as leukocyte, PLT and RDW are evaluated as markers of the inflammatory response. Indexes like NLR, RDW/PLT ratio (RPR) and MPV/PLT ratio (MPR) are frequently overlooked. There is limited literature about these indexes that are usually disregarded in FS. In this context, the aim of this study is to evaluate the contribution of these rarely-used indexes to the diagnosis of FS.

MATERIALS and METHODS:

Patient selection: This study was conducted in the pediatric neurology outpatient clinic of a tertiary university hospital. Digital medical files of patients between 5 months < - > 72 months of age were evaluated retrospectively. Cases who applied between 01 January 2018 and 31 December 2019 and with routine hemogram examination performed within the first 24 hours were included in the study. Design of working groups were those diagnosed with 1; FS, 2; febrile disease but not FS (FD) and 3; healthy controls (HC). Children with no previous history of afebrile seizures and who had generalized seizures within the first 3 days after the onset of febrile illness were accepted as simple FS and were included in the study. Focal, seizures lasting more than 15 minutes and repeated more than once in 24 hours were defined as complex FS and these cases were also included in the study. Cases with symptoms such as fever, sore throat, nasal obstruction, tonsillitis and pharyngitis, only those diagnosed with viral upper respiratory tract infection, were included in the PD group.

While simple and complex FS cases were included in this study, febrile status epilepticus cases were not included. Patients with neurological problems such as cerebral palsy, epilepsy, global developmental delay or intellectual disability and those with a central nervous system infection and suspicion of bacterial infection (high CRP and ESR) were not included in the FS group. Bacterial otitis, urinary tract infection and vaccine-related FS cases were also excluded.

High clinical suspicion of bacterial infection (together with high CRP and ESR) or those with central nervous system, lower respiratory system, gastrointestinal system and urinary tract infections were excluded in the FD group.

Patients with a history of afebrile seizure, head trauma, haematological disease, those using antiepileptic drugs and neurologic developmental delay and sepsis were also excluded.

Recording hemograms and calculating indexes: Hemograms extracted into an EDTA tube within the first 24 hours of FS or FD were included in the study and the cases were coded according to the order of application to the clinic and recorded. Total white blood cell count (WBC), red blood cell count (RBC), haemoglobin (HB), haematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), RDW, PLT, MPV, neutrophil and lymphocyte count data were recorded. In addition, CRP levels viewed simultaneously with the hemogram were recorded. NLR index was calculated by dividing absolute neutrophil count by absolute lymphocyte count.

The RPR index was calculated by dividing RDW by PLT. Since RPR index takes very small values such as 0.00 in normal calculations, RPR^{-1} (1/RPR) is presented for easy understanding.

The MPR index was calculated by dividing MPV by PLT. Since MPR index takes very small values such as 0.00 in normal calculations, MPR^{-1} (1/MPR) is presented for easy understanding.

Statistical analysis: Statistical analysis was performed by using the SPSS Statistics 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. The categorical data were expressed as numbers and

percentages; the numerical data were expressed as mean \pm standard deviation and median according to the appropriate place. When appropriate, χ^2 -test was used for the comparison of categorical data. If the numerical data fit to normal distribution, they were evaluated with the independent samples *t*-test. The Mann-Whitney U-test was used for evaluation of numerical data without normal distribution. One-way ANOVA or Kruskal Wallis-test was used according to the suitability of numerical data for triple group comparisons.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to calculate the optimal cut-off values, sensitivity, and specificity of NLR and RPR⁻¹. Significant associations were defined as *P value* < 0.05.

Ethical approval: Informed consent was obtained from the parents of children included in this study. Ethical approval was also obtained from the local ethics committee of the university (Ethical approval was received on 26.08.2020 with file number E.1900184278).

RESULTS:

Demographic characteristics of study groups: During the study period, digital medical files of 307 cases were analyzed retrospectively. Of these cases, 91 were FS, 116 were FD and 100 were HC. Mean ages were 3.2 \pm 1.0, 3.2 \pm 1.0 and 3.4 \pm 0.5 respectively (*p*=0.099). Male/female ratios were also 47/44 (1.06), 74/42 (1.76) and 50/50 (1.0) respectively (*p*=0.082). There were no significant differences between the groups regarding age and gender. Demographic data of FS, FD and HC groups are presented in Table-1.

Table-1: Demographic characteristics of the study population. Values are expressed as mean \pm standard deviation or median (range) depending on suitability.

Variables	FS	FD	HC	<i>P value</i>
Age (years)	3,2 \pm 1,0	3,2 \pm 1,0	3,4 \pm 0,5	KWT 0,099
Male/female ratio	47/44 (1.06)	74/42 (1.76)	50/50 (1.0)	PCS 0,082

FS: febrile seizure, FD: febrile disease, HC: healthy control, PCS: Pearson chi-square test, KWT: Kruskal-Wallis test.

Hemogram results and correlations of NLR, RPR⁻¹ and MPR⁻¹ indexes with FS: The mean \pm SD and median (maximum-minimum) values of the hemogram indexes in the study groups are presented in Table-2. According to this table, the highest WBC was found in the FD group (14.1x10³/mm³ \pm 7.3) and the lowest in the HC group (8.3x10³/mm³ \pm 1.8) (*p*<0.001). WBC was 12.6x10³/mm³ \pm 5.1 in the FS group, and this value was lower than the FD group (*p*=0.274) but higher than the HC group (*p*<0.001). RBC, HB and HCT values were consistently high in the HC group, but were not different between MCV groups. RDW was found as 15.0% \pm 2.1 and 14.9% \pm 2.0 in FS and FD groups, respectively, and there was no statistical difference (*p*=0.601).

Tablo-2: Hemogram results of the groups and NLR, RPR⁻¹ and MPR⁻¹ index rates.

Hemogram parameters	FS (n=91), simple FS 82%, complex FS 18%	FD (n=116)	HC (n=100)	P value
WBC (x103 mm ³)	12.6±5.1	14.1±7.3	8.3±1.8	KWT p<0.001 FS-FD p=0.274, FS-HC p<0.001, FD-HC p<0.001 MWU
RBC (x106 /mL)	4.4±0.3	4.4±0.4	4.6±0.3	ANOVA p=0.002 FS-FD p=0.636, FS-HC p=0.001, FD-HC p=0.003 post hoc LSD
HB (g/dL)	11.3±1.0	11.2±1.1	12.3±0.7	ANOVA p<0.001 FS-FD p=0.666, FS-HC p<0.001, FD-HC p<0.001 post hoc LSD
HCT (%)	33.7±2.7	33.9±3.2	35.9±2.1	ANOVA p<0.001 FS-FD p=0.564, FS-HC p<0.001, FD-HC p<0.001 post hoc LSD
MCV (fL)	75.3±5.0	75.7±6.6	77.0±4.2	KWT p=0.063
RDW (%)	15.0±2.1	14.9±2.0	13.9±0.9	KWT p<0.001 FS-FD p=0.601, FS-HC p<0.001, FD-HC p=0.001 MWU
PLT (x10 ⁶ /mL)	305±108	334±114	323±70	KWT p=0.044 FS-FD p=0.028, FS-HC p=0.036, FD-HC p=0.501 MWU
MPV (fL)	7.4±0.8	7.4±0.8	7.6±0.7	KWT p=0.381
Neutrophil count (/mm ³)	8036±4916	8004±6337	3265±1191	KWT p<0.001 FS-FD p=0.405, FS-HC p<0.001, FD-HC p<0.001 MWU
Lymphocyte count (/mm ³)	3309±2084	4275±2271	4136±1258	KWT p<0.001 FS-FD p=0.001, FS-HC p<0.001, FD-HC p=0.721 MWU
NLR	Median 2.6 (max 21.5-min 0.09) Mean 4.0	Median 1.6 (max 18.7- min 0.1) Mean 2.6	Median 0.7 (max 2.8- min 0.2) Mean 0.8	KWT p<0.001 FS-FD p=0.006, FS-HC p<0.001, FD-HC p<0.001 MWU
RPR ⁻¹	20.5±7.4	23.3±9.5	23.2±5.3	KWT p=0.003 FS-FD p=0.016, FS-HC p<0.001, FD-HC p<0.542 MWU
MPR ⁻¹	42.2±18.1	45.6±17.6	43.3±12.6	KWT p=0.157
CRP	Median 0.8 (max 15-min 0.1)	Median 1.9 (max 34-min 0.1)	Median 0.1 (max 0.5-min 0.1)	KWT p<0.001 FS-FD p<0.001, FS-HC p<0.001, FD-HC p<0.001 MWU

WBC: White blood cell count, RBC: red blood cell count, HB: hemoglobin, HCT: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, RDW: red blood cell distribution width, PLT: platelet count, MPV: mean platelet volume, NLR: neutrophil/lymphocyte count ratio, RPR⁻¹(converted from RPR, 1/RPR): RDW/PLT, MPR (converted from MPR, 1/MPR): MPV/PLT, CRP: c-reactive protein, KWT: Kruskal-Wallis test, MWU: Mann Whitney U test.

However, RDW of $13.9\% \pm 0.9$ was found in the HC group and the difference with other groups was significant (FS-HC; $p < 0.001$ and FD-HC; $p = 0.001$). The PLT count was slightly lower in the FS group than in the other groups ($305 \times 10^6/\text{mL} \pm 108$), and this difference was significant compared to the FD and HC groups (respectively $p = 0.028$ and $p = 0.036$). MPV index was not different between the groups ($p = 0.381$). Neutrophil counts were detected to be highest in the FS group ($8036/\text{mm}^3 \pm 4916$) and it was $8004/\text{mm}^3 \pm 6337$ in the FD group which was not different from FS (FS-FD; $p = 0.405$). The lowest neutrophil counts were detected in the HC group and were significantly lower than FS and FD (FS-HC; $p < 0.001$, FD-HC; $p < 0.001$). Lymphocyte counts were highest in the FD group ($4136/\text{mm}^3 \pm 1258$) and lowest in the FS group ($3309/\text{mm}^3 \pm 2084$). The low lymphocyte count in the FS group was different from the other groups (FS-FD; $p = 0.001$, FS-HC; $p < 0.001$, FD-HC; $p = 0.721$). It was observed that the NLR index tended to increase in FS and the highest rate was in the FS group (median 2.6, range 2.1-0.09). It had a lower rate in the FD group (median 1.6, range 1.8-0.1) and in the HC group (median 0.7, range 2.8-0.2). NLR index differences between the groups were significant (FS-FD; $p = 0.006$, FS-HC; $p < 0.001$, FD-HC; $p < 0.001$). It was observed that the RPR^{-1} index tended to decrease in the FS group and was 20.5 ± 7.4 in FS, 23.3 ± 9.5 in FD and 23.2 ± 5.3 in HC groups. Low RPR^{-1} index in FS group was different than FD and HC groups (FS-FD; $p = 0.016$, FS-HC; $p < 0.001$, FD-HC; $p = 0.542$). The MPR^{-1} index was not different between groups ($p = 0.157$).

ROC curve analysis and sensitivity and specificity of NLR and RPR^{-1} for FS: According to ROC curve analysis to differentiate between FS and FD (Table-3, Figure-1), the optimal cut-off value for NLR was found to be 2.0 (58% sensitivity, 58% specificity, AUC: 0.611). An optimal NLR cut off value of 1.1 was found to differentiate between FS and HC (76% sensitivity, 82% specificity, AUC: 0.801).

According to ROC curve analysis for differentiation between FS and FD (Table-3, Figure-1), the optimal cut-off value for RPR^{-1} was 21.0 (59% sensitivity, 59% specificity, AUC: 0.597). An optimal RPR^{-1} cut off value of 21.1 was found for FS and HC (59% sensitivity, 59% specificity, AUC: 0.648).

Table-3: Receiver operating curve analysis results of NLR and RPR^{-1} to distinguish between FS and FD-HC.

Compared groups	Index	AUC (%95)	Cut-off	Sensitivity	Specificity	P value
FS-FD	NLR	0.611 (0.532-0.689)	1.82	62%	53%	0.006
FS-HC	NLR	0.801 (0.730-0.872)	1.37	76%	82%	<0.001
FS-FD	RPR^{-1}	0.597 (0.520-0.675)	21.37	60%	58%	0.016
FS-HC	RPR^{-1}	0.648 (0.569-0.727)	21.59	63%	55%	<0.001

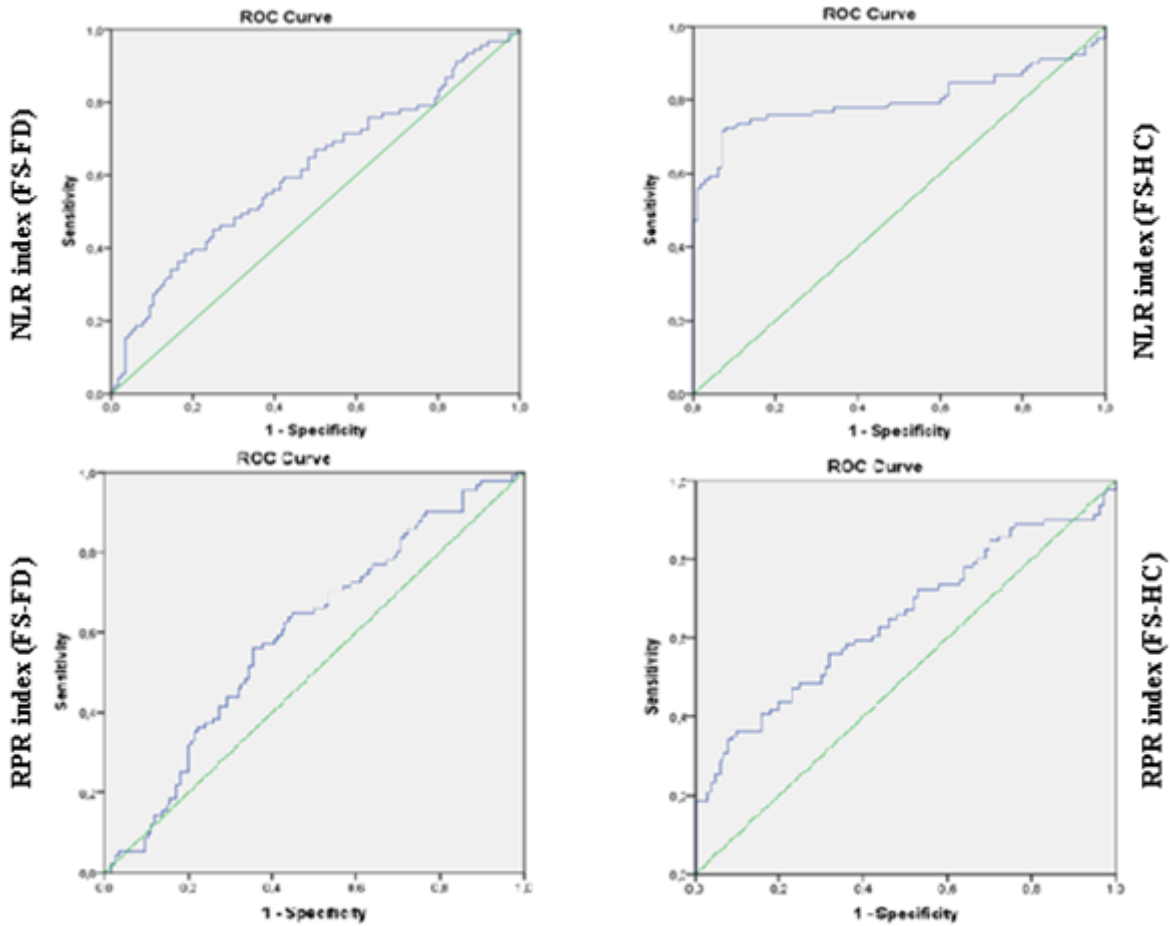


Figure-1: ROC curve analysis results of NLR and RPR^{-1} to distinguish between FS and FD-HC.

DISCUSSION

Our main purpose in this study was to define the peripheral blood markers of FS and determine the importance of objective hemogram indexes such as NLR, RPR^{-1} and MPR^{-1} in order to achieve diagnosis of FS more precisely. As a result of this study, we determined that NLR and RPR^{-1} indexes can be used by paediatricians and paediatric neurologists to differentiate FS, but we found that MPR^{-1} cannot be used for this distinction.

NLR is a measure of the ratio of peripheral blood neutrophils and lymphocytes and may be used as an emerging new hemogram index that reflects various inflammatory diseases. When we look at the pathophysiology of FS, neutrophilia in peripheral blood is linked to increased proinflammatory cytokine, adrenaline and cortisol during a seizure. These mediators that emerge from the resulting excessive sympathetic activity increase neutrophil diapedesis from bone marrow [12,13]. In our study, the NLR index was found statistically significantly higher in FS (NLR 2.6 for FS, Table-2). According to ROC

analysis, a cut-off value of 2.0 was found for FS-FD distinction, and a cut-off value of 1.1 was found for FS-HC (Table-3, Figure-1). In some previously reported studies, NLR was found to be close to the rate in our study. Goksugur et al. (2014) found NLR was 2.18 for simple FS, 3.89 for complex FS, while Yigit et al. (2017) found values of 2.38 in simple FS and 3.42 in complex FS [14,15]. In both of these studies, NLR was evaluated for the simple and complex FS distinction. However, no comparison was made according to those with febrile disease without FS or healthy control cases, and in fact this is a severe limitation for these studies. In practice FS is often confused with other clinical conditions with or without fever. Moreover, due to the design of these studies, the simple and complex FS ratios seem to be high (Goksugur et al. found simple/complex FS ratio 60%/40% and Yigit et al. 64%/36%). However, according to our current information, 70-75% of FS cases are simple and 25-30% of them are complex [16]. Therefore, the simple/complex FS ratio in these two studies overshadowed the randomization of case selection. From this aspect, it is clear that NLR, which we found in our study, will provide a more accurate estimate for FS diagnosis because we compared with both febrile illness and healthy control cases.

Liu et al. (2018) found the mean NLR was 3.2 in their studies comparing FS and healthy control cases [17]. In this study, neutrophilia compatible with the literature was observed in FS cases, but the expected moderate increase in leukocyte count was not shown. Therefore, the fact that higher NLR was found compared to our study can be explained by the absence of moderate peripheral leucocytosis in FS cases reported by Liu et al. Romanowska et al. (2017) found that peripheral blood neutrophil counts were high and lymphocyte counts were significantly lower in FS cases compared to febrile patients [18]. Although NLR was not reported in this study, the ratio appears to be high in favour of FS. However, in this study, the absence of healthy control cases is an important handicap because the CRP values of the control group were found to be very high.

RPR index is measured by dividing RDW by PLT; however, we used the RPR^{-1} index to make it more understandable in our study. In our study, unlike the previous ones, the relationship between the RPR^{-1} index and FS was investigated for the first time. RDW describes size variations in red blood cells and has been widely used in investigating the aetiology of anaemia [19]. There was a close correlation with inflammatory markers such as CRP, ESR, and proinflammatory cytokines in various diseases [20]. Infectious diseases are the most common cause of thrombocytosis in children under 5 years of age [21]. Due to increased pro-inflammatory cytokines, there is reactive thrombocytosis in peripheral blood, but MPV decreases inversely [22]. RDW was found to be higher in complex FS cases compared to simple ones in the study by Goksugur et al., but PLT was not different. Yigit et al. did not show any difference between RDW and PLT in simple and complex FS. Liu et al. did not detect RDW differences between FS and healthy control cases in their study. Interestingly, the same study showed that PLT is lower in FS. In our study, RPR^{-1} index was found to be significantly lower in the FS group. In FS and FD groups accompanied by inflammation, RBC, HB, HCT, and MVC decreases, while RDW was slightly increased. There is a significant correlation between IL-1 β , IL-6, TNF- α and impaired oxidative balance and RDW

in chronic inflammatory processes. It is not easy to explain RDW changes in a disease such as FS, in which acute inflammation plays a role in its generation [23]. The high RDW in hypertensive patients was linked to chronic inflammation, the low RPR index in our study is more related to lower PLT than acute inflammation.

Hemogram indexes may be affected by factors such as brand and quality of the devices used in laboratories, measurement methods and the skill of the laboratory workers. It can also be influenced by personal factors such as the time of day the blood sample is taken, hunger-satiety, gender, and body weight. In addition, it is clear that hemogram indexes may also be affected by factors such as cytokines, hormones, and neurotransmitters in chronic or acute inflammation.

As a result, in this study, where features such as age and gender were excluded, it was revealed that NLR and RPR⁻¹ are hemogram indexes that can assist with FS diagnosis. In a disease accompanied by acute inflammation such as FS, further randomized studies with larger case numbers where simultaneous proinflammatory cytokines, adrenaline, cortisol and may be oxidative balance are measured are needed to increase the diagnostic reliability of indexes such as RDW, NLR, RPR, and MPR.

Conflict of Interest: We declare that there is no conflict of interest.

Financell Support: None

REFERENCES

1. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci.* 2007;4:110-4.
2. [No authors listed]. Practice parameter: long term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics.* 1999;103(6):1307-9.
3. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia.* 2002;43(8):920-3.
4. Chiba Y, Mizoguchi I, Hasegawa H, et al. Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(8):1363-76.
5. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2094-9.

6. Yildirim Cetin G, Gul O, Kesici-Metin F, Gokalp İ, Sayarlioglu M. Evaluation of the mean platelet volume and red cell distribution width in FMF: Are they related to subclinical inflammation or not? *Int J Chronic Dis.* 2014;2014:127426.
7. Dogan I, Karaman K, Sonmez B, Celik S, Turker O. Relationship between serum neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun.* 2009;30(10):797-801.
8. Yeşil A, Senateş E, Bayoğlu IB, Erdem ED, Demirtunç R, Kurdaş Övünç AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver.* 2011;5(4):460-7.
9. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.
10. Chiou HH, Hsieh LP. Parenting stress in parents of children with epilepsy and asthma. *J Child Neurol.* 2008; 23(3):301-6.
11. Kolahi AA, Tahmoorezadeh S. First febrile convulsions: inquiry about the knowledge, attitudes and concerns of the patients' mothers. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):167-71.
12. Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood pressure in seizures and epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:501.
13. Parks KR, Davis JM. Epinephrine, cortisol, endotoxin, nutrition, and the neutrophil. *Surg Infect (Larchmt).* 2012;13(5):300-6.
14. Goksugur SB, Kabakus N, Bekdas M, Demircioglu F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile seizure types. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(22):3380-5.
15. Yigit Y, Yilmaz S, Akdogan A, Halhalli HC, Ozbek AE, Gencer EG. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(3):554-9.
16. Esmaili Gourabi H, Bidabadi E, Cheraghalipour F, Aarabi Y, Salamat F. Febrile seizure: demographic features and causative factors. *Iran J Child Neurol.* 2012;6(4):33-7.
17. Liu Z, Li X, Zhang M, et al. The role of mean platelet volume/platelet count ratio and neutrophil to lymphocyte ratio on the risk of febrile seizure. *Sci Rep.* 2018;8(1):15123.
18. Gontko-Romanowska K, Żaba Z, Panieński P, et al. The assessment of laboratory parameters in children with fever and febrile seizures. *Brain Behav.* 2017;7(7):e00720.
19. Miri-Moghaddam E, Sargolzaie N. Cutoff determination of discrimination indices in differential diagnosis between iron deficiency anemia and β -thalassemia minor. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2014;8(2):27-32.
20. de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, et al. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach. *Cytokine.* 2012;58(2):193-8.

21. Yohannan MD, Higgy KE, al-Mashhadani SA, Santhosh-Kumar CR. Thrombocytosis. Etiological analysis of 663 patients. Clin Pediatr (Phila). 1994;33(6):340-3.
22. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Ohashi M, Orii N, Nagai T, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood. 2001;98(9):2720-5.
23. Şahin F, Koşar AF, Aslan AF, Yiğitbaş B, Uslu B. Serum Biomarkers in Patients with Stable and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparative Study. J Med Biochem. 2019;38(4):503-11.

*Geç Preterm ve Term Yenidoğanlarda Yenidoğanın
Geçici Takipnesi Gelişimi ile Kortizol, Epinefrin ve Tiroid
Hormonları Düzeyleri Arasındaki İlişki*

**Association Between Development of Transient
Tachypnea of Newborn and Cortisole, Epinephrine and
Thyroid Hormones Levels in Late Preterm and Term
Newborns**

Cemile Mukadder Özkılınç (0000-0003-1667-1274)¹, Emine Esin Yalınbaş (0000-0002-3944-7972)²

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada yenidoğan geçici takipnesi tanısı alan term ve geç preterm yenidoğanlarla, kontrol grubunda kortizol, epinefrin, serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH) serum düzeylerini belirlemeyi; yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) gelişimiyle bu stres hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: YGT tanısı alan term (n: 25), geç preterm (n: 20) hasta ile kontrol (n: 45) grubu olmak üzere toplam 90 yenidoğan çalışmaya alındı. Gestasyonel hafta, doğum şekli (elektif sezaryen (C/S), eylemli C/S, vajinal), cinsiyet, doğum ağırlığı, Apgar skorları ve anneye ait özellikler kaydedildi. Hastalardan postnatal 18.-24 saatler arasında serum kortizol, epinefrin, sT4, sT3 ve TSH hormon düzeyleri için kan örnekleri alındı.

BULGULAR: Gruplar arasında demografik özellikler açısından fark yoktu, elektif C/S grubunda YGT gelişme riski yüksek saptandı. Hasta (term+geç preterm) grubunda kontrol grubuna göre serum kortizol seviyelerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı; sT4 ve sT3 seviyeleri benzer olarak bulundu. TSH ve epinefrin düzeyleri ise YGT tanılı yenidoğan grubunda anlamlı düşük bulundu. Geç preterm hasta grubunda kontrol grubuna göre kortizol, epinefrin, TSH hormon seviyeleri düşükken; sT3 sT4 seviyelerinin benzer olduğu saptandı. Term hasta grubuyla kontrol grubu hormon seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı

1Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kütahya, Türkiye

2Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, Kütahya, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Esin YALINBAŞ: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, Kütahya, Türkiye

E-mail: esinylnbs@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.06.2020

Kabul tarihi/Accepted: 26.09.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri2020;18(3):358-69

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda; YGT tanılı grupta, kontrol grubuna göre TSH, epinefrin düzeyleri düşük saptanmış ancak literatürden farklı olarak gruplar arasında kortizol, sT3 ve sT4 düzeylerinde fark bulunmamıştır. Bu sonuçlarla; TSH ve epinefrinin fetal akciğer sıvı emilimi ile postnatal pulmoner adaptasyon mekanizmasını düzenlemede etkili olabileceğini düşünmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Yenidoğanın geçici takipnesi, epinefrin, kortizol, tiroid hormonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to define the serum levels of cortisol, epinephrine, free T4 (fT4), free T3 (fT3) and thyroid stimulating hormone (TSH) in term and late preterm newborns with TTN and control group; to determine the relationship between the development of TTN and these stress hormone levels.

MATERIALS and METHODS: 90 newborns, including term (n: 25), late preterm (n: 20) patient diagnosed of TTN and control group (n: 45), were included in the study. Gestational week, type of delivery (elective cesarean section(C/S), activated C/S, vaginal), gender, birth weight, Apgar scores and maternal characteristics were recorded. Blood samples were obtained from the patients for serum cortisol, epinephrine, fT4, fT3 and TSH hormone levels between 18.- 24. hours postnatally.

RESULTS: There was no difference in demographic characteristics between the groups ($p > 0.05$), and the risk of developing TTN was determined highly in the elective C/S group ($p < 0.05$). Although serum cortisol levels there was no statistically significant difference; the sT4 and sT3 levels were similar. TSH and epinephrine levels were significantly lower in the newborn group diagnosed with TTN ($p < 0.05$). Although cortisol, epinephrine and TSH hormone levels were lower in the late preterm patient group compared to the control group ($p < 0.05$); sT3 sT4 levels were found to be similar ($p > 0.05$). There was no significant difference between term patient group and control group hormone levels ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: In our study; In our study; when the group diagnosed with TTN was compared with the control group, TSH and epinephrine levels were found to be low, but unlike the literature, there was no difference in the levels of cortisol, fT3 and fT4. With these results; we think that TSH and epinephrine may be effective in regulating fetal lung fluid absorption and postnatal pulmonary adaptation mechanism.

Key words: Transient tachypnea of newborn, epinephrine, cortisol, thyroid hormone.

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde en sık solunum sıkıntısı nedeni olarak yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) bildirilmektedir (1). Bu hastalığın term yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 3,6-5,7 oranında, prematür yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 10 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (2).

Yenidoğanın geçici takipnesi kendi kendini sınırlayan iyi seyirli klinik bir tablodur (3). Başlıca bilinen risk faktörleri; elektif sezaryan(C/S) doğum, prematürite, erkek cinsiyet, maternal diyabet ve makrozomidir(4).Klinik olarak yaşamın ilk 6 saati içinde takipnenin (>60/dakika) başlaması; respiratuar distres sendromu, konjenital pnömoni gibi diğer solunum sıkıntısı yapan nedenlerin dışlanması ve radyolojik olarak YGT'nin desteklenmesiyle tam konmaktadır(5). Akciğer grafisinde havalanma artışı, diyafragma düzleşmesi, bronkovasküler görünümde artış, fissürlerde ve plevrada sıvı görünümü gibi radyolojik bulguların görülmesi tanıyı desteklemektedir (6). Klinik olarak çoğunlukla 24-72 saat içinde takipnede gerileme olmaktadır (7). Ancak bazı olgularda persistan pulmoner hipertansiyon, akciğer hava kaçağı sendromları ve hipoksi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir(8). İnvaziv mekanik ventilatör desteği gerektiren ağır solunum sıkıntısı nadir olup, genellikle %40'ın altında oksijen desteği yeterli olmaktadır (7, 8).

İntrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte fetal akciğer sıvısının gecikmiş ya da yetersiz geri emilimi ile YGT geliştiği bilinmektedir (9, 10). Yenidoğanın geçici takipnesipatofizyolojisindeki bu fetal akciğer sıvısının emilim süreci ve bunu etkileyen faktörler tam olarak açıklanamamıştır(11). Alveolarepityal hücrelerindeki amilorid duyarlı Na^+ kanallarının (ENaC) sorumlu olduğu Na^+ transportunun, fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonundaprimer mekanizma olduğu düşünülmektedir (12). Akciğer epitelinde alveol lümeninden interstisyuma doğru olan Na^+ hareketi iki basamaklı bir süreçtir. Birinci basamakta bazolateral yüzeydeki $Na^+ -K^+ -ATPaz$ tarafından, Na^+ iyonları hücre dışına aktif olarak pompalanmaktadır. Sodyumun interstisyuma çıkması hücre içinde elektrokimyasal bir gradient fark oluşturmaktadır. İkinci basamakta; Na^+ , hücre zarının apikal yüzünde bulunan ENaC yoluyla epitel hücresi içine pasif olarak girmektedir. Sodyum ile beraber alveol lümenindeki fetal akciğer sıvısı da pasif olarak interstisyuma taşınmaktadır (10).

Geç gebelik döneminde alveolarepitel hücrelerindeki ENaC ekspresyonunda artış olmaktadır (5). Yenidoğanın geçici takipnesigelişen geç preterm ve term bebeklerde ENaC alt birimlerinin ekspresyonunun düşük olduğu gösterilmiştir (10).Epiteyal sodyum kanalları yoluyla Na^+ geri emilimini etkileyen faktörler olarak glukokortikoidler, oksijen, katekolaminler, tiroid hormonları ve surfaktan araştırılmıştır (12). Postnatalhormonaldeğişiklikler ile fetal akciğer sıvısı geri emilimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, yenidoğan geçici takipnesi tanısı almış term ve geç preterm yenidoğanlardakortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon serum seviyelerini belirlemek; YGT gelişimi ile bu stres hormon düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Haziran-Aralık 2018 tarihleri arasında doğan yenidoğanlarda yapıldı. Çalışma öncesi Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (30.05.2018 tarih ve 2018/8-02 sayılı karar). Çalışma öncesinde yeterli sayıda denekle %95 güven aralığında, %5 hata payı ve %80 güç kabul edildiğinde araştırmayı yürütmek için en az toplam 84 olgu hesaplandı (her iki grup için 42 olgu). Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların ebeveynlerine aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Gebelik süresine göre 34-41⁶ gestasyonel haftalarında doğup; YGT tanısıyla Haziran-Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitesinde yatan, çalışmayı kabul eden ve aşağıda ayrıntılarıyla belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan, 45 yenidoğan YGT hasta grubu ve poliklinik kontrolüne gelen 45 sağlıklı yenidoğan kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Yenidoğanlar gestasyonel haftalarına göre geç preterm (34-36⁶ gestasyonel hafta) ve term (37-41⁶ gestasyonel hafta) olarak iki alt gruba ayrıldı. Çalışmaya YGT tanılı 25 term ile 20 geç preterm yenidoğan, 28 sağlıklı term yenidoğan ve 17 sağlıklı geç preterm toplam 90 yenidoğan dahil edildi. Doğum şekli, anne yaşı, parite, doğum ağırlığı, Apgar skorları (1 ve 5.dakika) ve cinsiyet verileri kaydedildi. Yenidoğanlar, doğum şekillerine göre elektif C/S, eylemli C/S ve vajinal yolla doğanlar olarak belirtildi. Yenidoğan geçici takipnesi tanısı klinik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilerek konuldu: Doğumdan sonra ilk altı saat içinde başlayan takipne (solunum sayısı >60/dakika), inleme, burun kanadı solunumu, retraksiyon, takipnenin en az 12 saat devam etmesi, akciğer grafisinde YGT ile uyumlu patolojik bulgulardan en az birinin olması (belirgin santral vasküler işaretler, interloberfissürlerde sıvı görünümü, simetrik perihilerkonjesyon, bilateral havalanma artışı, diyafragma düzleşmesi ve/veya artmış ön arka çap) YGT olarak değerlendirildi.

Diğer solunumsal (konjenitalpnömoni, respiratuardistressendromu, mekonyumaspirasyon sendromu, konjenital kalp hastalıklar) ya da solunumsal olmayan (hipokalsemi, inatçı hipoglisemi, polisitemi) takipne nedenleri dışlanmıştır (6, 8, 13). İntrauterin büyüme geriliği, 34 gestasyonel haftadan önce veya 41⁶gestasyonel haftadan sonra doğmuş olma, yenidoğanın sağlık durumunu etkileyebilecek olan maternal durumlar (diyabetik, koryoamniyonit, preeklamsi), perinatalasfiksi (5. dakika Apgar skoru<7), erken neonatal sepsis için risklerin olması (18 saati geçen uzamış erken membran rüptürü, maternal ateş) ve konjenital malformasyonlar dışlanma kriterleri olarak kabul edildi (12, 14). Çalışma kriterlerine uygun yenidoğanlardan 18.-24. saatlerde venöz kan örnekleri toplandı. Kortizol, TSH, sT3, sT4 serum hormon düzeyleri için 2 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınarak fotometrik yöntemle dayalı Beckman CoulterUniCel DxI800 cihazı ile ölçüldü (BeckmanCoulter, Miami, FL, USA). Epinefrin düzeyi için 2 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınarak 3500/dk devirde +4 °C'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışılmaya kadar -80 °C de muhafaza edilerek, serum epinefrin düzeyi 'enzyme linked immunosorbent assay' (ELİSA) prensibine dayalı mikropate okuyucu ile ölçüldü (BMG LabtechSpectrostarNano, GmbH, Ortenberg, Germany).

İstatistiksel analiz: Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 10.00 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, min-max değerleri ve ortanca olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplarda karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde Studentt-testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Withney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza solunum sıkıntısı nedeniyle YDYB'a yatırılarak YGT tanısı alan 45 geç preterm ve term bebek dahil edildi. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı hasta grubunun 20'si (%44,5) geç preterm, 25'i (%55,5) term grup içerisinde yer almaktaydı. Kontrol grubunun 17'si (%37,8) geç preterm, 28'i (%62,2) term grup içerisinde yer almaktaydı. Hasta grubunun 24'ünün (%53,3) kız, 21'inin (%46,7) erkek olduğu, kontrol grubunun 21'i (%46,7) kız, 24'ü (%53,3) erkek idi.

Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet, parite ve anne yaşı gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Gruplar arasında 1. ve 5. dakika Apgarskorlaması ve doğum şekli açısından fark saptandı ($p<0,05$). Olgularımızın demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Demografik bilgilerin, doğuma ve anneye ait verilerin YGT tanımlı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki dağılımı

Değişkenler		Hasta grubu (n: 45)	Kontrol grubu (n: 45)	t/x ² ve p
Gestasyon Yaşı (hafta)	Ort ±Std	37,17±1,87	37,54±1,48	t:1,05
	Min-Max	34-40	35-40	p:0,295
Doğum Ağırlığı(gram)	Ort ±Std	3023,80±544,92	3094,82±501,95	t:0,64
	Min-Max	1765-4270	2240-4420	p:0,522
Cinsiyet	Kız	24(%53.3)	21(%46.7)	x ² :0,400
	Erkek	21(%46.7)	24(%53.3)	p:0,527
Apgar 1. dakika	Ort ±Std	7,20±1,40	7,53±1,21	t:3,39
	Min-Max	5-10	5-10	p:0,001
Apgar 5. dakika	Ort ±Std	8,38±1,07	9,04±0,75	t:3,35
	Min-Max	6-10	7-10	p:0,001
Doğum Şekli	C/S	34(%63)	20(%37)	x ² :21,115
	SVY	11(%30.6)	25(%69.4)	p:0,001
Anne yaşı	Ort ±Std	25±0,54	28,28±5,86	t:0,571
	Min-Max	18-43	19-43	p:0,569
Parite	Ort ±Std	2,2±0,86	1,91±0,90	t:1,55
	Min-Max	1-4	1-4	p:0,125

ort±Std: Ort±Std:ortalama±standart deviaton. Min-Max: minimum, maximum. SVY:spontan vajinal yolla, C/S:sezaryen,X²:ki kare testi, t:Student t testi

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların hepsi non-invazivmekanik ventilatör desteği aldı. Mekanik ventilatör desteği nazal CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve nazal IPPV (Aralıklı Pozitif Basıncı Ventilasyon) ile yapılmış olup bir tane yenidoğan bebek entübe PC-SIMV (Basınç Kontrollü Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon) modunda mekanik ventilatör desteği aldı. Ortalama mekanik ventilatörde kalış süresi $34,02 \pm 29,37$ saattir. Ortalama yatış süresi $6 \pm 2,4$ gün bulundu. Yenidoğanın geçici takipnesikomplikasyonu olarak; YGT tanılı 45 yenidoğandan sadece birinde (%2,2) pnömotoraks gelişirken, persistanpulmoner hipertansiyon gözlenmedi.

Olgularımızın doğum şekli verileri Tablo 2’de görülmektedir. Elektif C/S grubunda vajinal yolla doğan grubuna göre YGT gelişimi yüksek saptandı ($p < 0.05$). Eylemli C/S grubu ile vajinal yolla doğanlar grubu arasında YGT gelişimi açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). Elektif C/S yolla doğan yenidoğanlarda eylemli C/S yolla doğanlara göre YGT gelişim riski yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo2).

Tablo 2: Doğum şekillerine göre olguların dağılımı

Doğum Şekli	YGT tanılı grup	Sağlıklı grup	Toplam	p
SVY	11(%24,4)	25(%55,5)	36(%40)	0.001 ^α
C/S	Elektif	4(%9)	28(%31,1)	0.516 ^β
	Eylemli	16(%35,5)	26(%28,9)	0.001 ^γ
Toplam	45(%50)	45(%50)	90(%100)	0.001 ^μ

α :SVY ile Elektif C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
β: SVY ile Eylemli C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
γ: Elektif C/S ile Eylemli C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
μ: SVY ile C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
YGT:Yenidoğanın geçici takipnesi, SVY:spontan vajinal yolla, C/S:sezaryen

Hasta grubunda (term+geçpreterm) kontrol grubuna göre serum kortizol, epinefrin, TSH hormon düzeyleri daha düşük saptanmakla beraber; sadece TSH ve epinefrin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p < 0,05$). sT4 ve sT3hormon düzeyleri her iki grupta da benzer bulundu. Hasta geç preterm grubunda kontrol grubuna göre kortizol, epinefrin ve TSH seviyeleri düşük saptandı ($p < 0,05$); sT4 ve sT3 seviyeleri her iki grupta da benzer bulundu (Tablo 3). Hastaterm grubunda kontrol grubuna göre epinefrin, TSH hormon seviyeleri daha düşük;kortizol ise yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). sT4, sT3 hormon seviyeleri benzer idi (Tablo 3).

Tablo 3: Yenidoğanın geçici takipnesi ile tanımlı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarının kortizol, epinefrin, sT3, sT4, TSH değerleri ve karşılaştırması

Grup	Kortizol (ug/dL)	Epinefrin (ng/mL)	sT3 (pg/mL)	sT4 (ng/mL)	TSH (uIU/mL)
Geç preterm					
YGT (n:20)					
Ort ±Std	6,25±5,77	21,34±11	3,20±0,76	1,67±0,35	8,05±5,78
Median	3,15	17,13	3,14	1,76	6,89
Min-Max	0,60-17,70	11,89-57,97	1,92-4,42	0,86-2,09	1,12-20,36
Kontrol (n:17)					
Ort ±Std	11,47±11,99	115,14±130,71	3,50±0,70	1,67±0,33	14,44±8,82
Median	9,60	31,77	3,52	1,73	16,39
Min-Max	2,20-51,70	11,56-391,23	2,33-5,00	1,10-2,47	2,36-26,67
Z	-1,97	-2,15	-1,03	-0,53	-2,35
p	0,049	0,032	0,300	0,594	0,019
Term					
YGT (n:25)					
Ort ±Std	11,57±12,31	23,70±12,76	3,47±0,93	1,64±0,46	9,23±6,86
Median	8,5	18,34	3,21	1,59	6,91
Min-Max	1,70-55,40	9,78-50,59	2,37-6,98	1,02-3,27	2,89-34,57
Kontrol (n:28)					
Ort ±Std	10,65±6,07	66,85±97,04	3,70±0,73	1,74±0,48	11,50±9,25
Median	9,65	19,57	3,55	1,59	8,97
Min-Max	2,80-25,80	11,67-362,56	2,62-5,81	1,21-2,95	2,14-46,11
Z	-0,75	-1,04	-1,52	-0,71	-0,96
p	0,454	0,297	0,130	0,476	0,336
Geç preterm+Term					
YGT (n:45)					
Ort ±Std	9,21±10,20	22,65±11,97	3,35±0,86	1,66±0,41	8,73±6,36
Median	5,70	17,9	3,20	1,67	6,91
Min-Max	0,60-55,40	9,78-57,97	1,92-6,98	0,86-3,27	1,12-34,57
Kontrol (n:45)					
Ort ±Std	10,96±8,67	85,09±112,03	3,63±0,72	1,72±0,43	12,61±9,10
Median	9,60	19,79	3,50	1,66	9,98
Min-Max	2,20-51,70	11,56-391,23	2,33-5,81	1,10-2,99	2,14-46,11
Z	-1,90	-2,159	-1,85	-0,327	-2,12
p	0,060	0,031	0,060	0,744	0,034

YGT:Yenidoğanın geçici takipnesi, sT4:serbest T4, sT3:serbest T3, TSH:tiroid stimulan hormon.
Ort±Std:ortalama±standart deviaton

TARTIŞMA

Çalışmamızda; YGT tanılı hasta grubunda TSH ve epinefrin düzeyleri düşük saptandı ve literatürden farklı olarak hasta grubuyla kontrol grubu arasında kortizol, sT3 ve sT4 düzeylerinde fark bulunmadı. Özellikle elektif C/S yolla doğan bebeklerde de literatür ile uyumlu olarak YGT gelişme riskini yüksek olduğu gözlemlendi.

Doğum eylemiyle indüklenen hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu ve buna bağlı olarak katekolamin ve kortikosteroid hormon düzeylerindeki artışın elektif C/S doğumda gerçekleşmemesinin akciğer olgunlaşmasını geciktirdiği varsayılmaktadır(15). Solunum morbidite insidansı eylemli C/S yolla doğan yenidoğanlarda 12,2/1000, elektif C/S yolla doğan yenidoğanlarda 35,5/1000 ve spontan vajinal yolla doğan yenidoğanlarda 5.3/1000 olarak saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi elektif C/S yolla doğanlarda vajinal yolla doğanlara göre, YGT riskinin ve yoğun bakıma yatış oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır(3). Literatürde elektif C/S doğum, YGT için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (2). Kheir ve ark. (16) yaptığı çalışmada YGT tanısı alan yenidoğanların çoğunluğu (%75,3) C/S yolla doğmuştur. Çalışmalarındaki sezaryen doğumlara bakıldığında çok büyük kısmı elektif C/S (%68,7) yolla, az bir kısmı acil şartlarda C/S (%31,3) yolla doğum yapmıştır.

Perinatal dönemde artan kortizol ve tiroid hormonları ile doğum öncesi katekolaminlerin respiratuar epiteli klor sekrete eden membrandan baskın olarak sodyum absorpsiyonu yapan membrana dönüştürmektedir (5). Gebelik haftası arttıkça fetustakortikosteroid seviyelerinin yükseldiği; artan kortizol etkisiyle ENaCa alt birimi mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (17). Glukokortikoidlerin, aynı zamanda akciğer alveolarepitel hücrelerinin adrenerjik ajanlara ve tiroid hormonlarına olan duyarlılığını arttırdığı da gösterilmiştir (18). Atasay ve ark. (12) C/S yolla doğan 34. gestasyonel haftadan büyük yenidoğanlarda; umbilikal kord adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, epinefrin, TSH, sT4 ve sT3 düzeylerini YGT olan ve solunum sıkıntısı olmayanlarda karşılaştırdıkları çalışmalarında; kord ACTH, kortizol ve sT3 düzeylerinin düşük ve epinefrin düzeylerinin ise yüksek olduğunu saptamışlardır. Epinefrin düzeylerinin yüksek saptanmasını; steroidin yetersiz olabileceği C/S doğum ortamında yeterli miktarda ENaC bulunmaması nedeniyle, yüksek kord epinefrin düzeylerinin sıvı klirensi üzerine bir etkisinin olmayacağı şeklinde açıklamışlardır. Tsuda ve ark. (19) çalışmalarında ise, 53 ikiz gebelikten olan yenidoğanların venöz umbilikal kord kanında bakılan kortizol düzeyleri YGT gelişen grupta düşük düzeylerde izlenmiştir.

Çalışmamızda; YGT tanısı alan grupta TSH ve epinefrin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Yapılan çalışmalarda umbilikal kordan alınan kan örneklerinde hormon düzeyleri bakılırken, bizim çalışmamızda 18.-24. saatlerde alınan venöz kan örneklerinde hormon düzeyleri bakılmış olması ve örnek alınma zamanındaki farklılıklara bağlı olarak bu sonucu vardığımızı düşünmekteyiz.

Plasenta previa tanılı anne bebeklerinin incelendiği Tsuda ve arkadaşlarının (20) çalışmasında; maternal kanamanın oluşturduğu stres sonucu artan hormonların YGT'ye karşı koruyucu önemli bir faktör olduğu

vurgulanmıştır. YGT tanısı alan plasenta previalı anne bebeklerinde venöz umbilikal kord kanındaki kortizol ve epinefrin düzeyleri daha düşük seviyelerde olmasına rağmen istatistiksel olarak sadece kortizol anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda kanama nedeniyle acil C/S yolla doğan yenidoğanlarda, strese sekonder olarak artan kordon kanı kortizol düzeyleri yüksek ve YGT gelişme oranı düşük bulunmuştur. Bu çalışma, stres hormonlarının fetal akciğer sıvısı geri emiliminde önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, doğum süreci bittikten ve hasta semptomatik olduktan sonra eksojen steroid ve/veya katekolamin verilmesinin fetal akciğer sıvısı geri emilimine yarar sağlamadığı belirtilmiştir (21). Khushdil ve ark. (22) 37.-39. gebelik haftalarındaki gebelere deksametazon uygulanmasının, elektif C/S yolla doğan yenidoğanlardaki solunum sıkıntısı morbidite riskini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada elektif C/S yolla doğan 37. gestasyonel haftadan büyük, doğumdan 48 saat önce betametazon uygulanan anne bebeklerinde daha düşük oranda YGT geliştiği bildirilmektedir (23). Steroidlerin ENaC gen ekspresyonunu artırması ve aktivasyonu yoluyla alveolar boşluklardan sıvı emilimini arttırdığı bilinmekle beraber; klinik uygulamada YGT gelişimini önlemek için antenatal steroid tedavisi önerilmemektedir (20,21). Çalışmamızda YGT gelişen geç pretermelerde kortizol seviyeleri düşük saptanırken, term grubunda ise diğer çalışmalardan farklı olarak kortizol düzeylerinde fark saptanmadı. Özellikle kortizolün stres sonrasında salgılanması, geç preterm grubunda da vaginal yol ile doğum sayısının az olmasının kortizol düzeyinde düşüklüğe neden olduğu bunun da geç pretermelerde fetal akciğer maturasyonunu yavaşlatabileceği sonucuna vardık.

Katekolaminlerin fetal akciğer sıvısının emilimini arttırmadaki önemi yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır. Endojen katekolaminler, doğumdan sonraki ilk birkaç dakika içinde, akciğer epiteli boyunca aktif sodyum taşınmasını indükleyerek fetal alveolar sıvısının geri emilimine yardımcı olmaktadır. YGT gelişen bebeklerde gelişmeyenlere göre katekolamin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. İnhalasyon epinefrinin YGT'li hastalara uygulandığı tek bir çalışmada gruplar arasında takipnenin düzelme hızında bir fark bulunmamıştır (24).

Fetal akciğer sıvısı geri emilimi üzerine tiroid hormonlarının etkisi hayvan deneylerinde araştırılmış olup, Bhargava ve ark. (25) sıçanların doğrudan distal akciğerlerine uyguladıkları T3'ün, akciğer sıvısının geri emilimini hızlandırdığı ve bununla birlikte Na-K-ATPaz enzim aktivitesini de arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca T3 hormonu, alveolar hücrelerdeki Na⁺ pompalarını uyararak fetal akciğer sıvısının geri emilimini arttırdığı (27) ve tek başına T3'ün ENaC α alt birimi transkripsiyonunu etkilemediği, glukokortikoidle uyarılmış transkripsiyonunu güçlendirdiği vurgulanmıştır (26). Yapılan insan çalışmalarında da tiroid hormonları ile solunum morbiditesi arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Yine bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada düşük total T4 düzeyleri ile YGT'nin şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (28). Paul ve ark. (29) mekanik ventilasyon desteği alan term ve geç preterm yenidoğanlarda, hastalık şiddeti ile tiroid hormonları (TSH, sT3, sT4 ve total T4) ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; kortizol düzeyi açısından anlamlı sonuç

bulunamazken, sT4 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ters korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Retrospektif olarak yapılan bir araştırmada; YGT tanısı alan hastalar geç preterm, erken term ve term olarak üç gruba ayrılmış, doğum sonrası ilk 48 saatte tiroid hormonları (TSH ve T4) ölçülerek kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır (30). Kontrol grubuna göre YGT tanısı olan geç preterm ve erken term yenidoğanlarda T4 düzeyleri düşük; hasta term grupta ise TSH düzeyleri yüksek saptanmıştır (30). Çalışmamızda literatürden farklı olarak sT3, sT4 hormon düzeyleri hasta (term+geçpreterm) ve kontrol grupları arasında benzer iken; TSH hormon düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Gruplara ayrı ayrı bakıldığında ise geç preterm ve term grubunda sT3, sT4 düzeylerinde yine fark yokken, TSH düzeyleri geç preterm grubunda daha düşük saptandı. Term hasta grubunda ise fark saptanmadı, bu durumun ise özellikle geç pretermelerde hipotalamus pituitar tiroid aksının immatür olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; geç preterm ve term yenidoğanlarda; özellikle serum epinefrin, TSH gibi hormon düzeyleri düştükçe, YGT gelişim riskinin arttığı, bununla birlikte; kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon düzeyleri YGT gelişimine etkisinin, geniş hasta serilerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmasının yararlı olabileceğini, elde ettiğimiz verilerimizin konuyla ilgili sonraki çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın kısıtlılığı, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olmasıdır.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Golshantafti M, Yavari T, Afrand M. Risk of wheezing attacks in infants with transient tachypnea newborns. Iran J Pediatr. 2016;26:e2295.
2. Buchiboyina A, Jasani B, Deshmukh M, Patole S. Strategies for managing transient tachypnea of the newborn-a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;30:1524-32.
3. Tutdibi E, Gries K, Bucheler M, Misselwitz B, Schlosser RL, Gortner L. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. Pediatrics 2010;125:e577-83.
4. Heinonen S, Suvari L, Gissler M, Pitkanen O, Andersson S, Helve O. Transient tachypnea of the newborn is associated with an increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2019;38:419-21.

5. Guglani L, Ryan R, Lakshminrusimha S. Risk factors and management of transient tachypnea of the newborn. *Pediatric Health* 2009;3:251-60.
6. Keles E, Yazgan H, Gebesce A, Pakir E. The type of anesthesia used during cesarean section is related to the transient tachypnea of the newborn. *ISRN Pediatr* 2013;2013:264340.
7. Coşar H, Bulut Y, Yılmaz Ö, Temur M. Yenidoğan geçici takipnesi ve solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon ile senkronize olmayan nazal aralıklı zorunlu ventilasyonun karşılaştırılması. *The Journal of Pediatric Research* 2016;3:154-8.
8. Demirel G, Uras N, Celik IH, Canpolat FE, Dilmen U. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for transient tachypnea of newborn: a randomized, prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1099-102.
9. Hirata K, Nozaki M, Mochizuki N, Hirano S, Wada K. Impact of time to neonatal transport on outcomes of transient tachypnea of the newborn. *American Journal of Perinatology* 2018;36: 1090-6.
10. Katz C, Bentur L, Elias N. Clinical implication of lung fluid balance in the perinatal period. *Journal of Perinatology* 2011;31:230-5.
11. Cakan M, Nalbantoglu B, Nalbantoglu A, Demirsoy U, Say A. Correlation between transient tachypnea of the newborn and wheezing attack. *Pediatrics International* 2011;53:1045-50.
12. Atasay B, Ergun H, Okulu E, Mungan Akin I, Arsan S. The association between cord hormones and transient tachypnea of newborn in late preterm and term neonates who were delivered by cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:877-80.
13. Kasap B, Duman N, Ozer E, Tatli M, Kumral A, Ozkan H. Transient tachypnea of the newborn: predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatrics International* 2008;50:81-4.
14. Dehdashtian M, Aletayeb M, Malakian A, Aramesh MR, Malvandi H. Clinical course in infants diagnosed with transient tachypnea of newborn: A clinical trial assessing the role of conservative versus conventional management. *J Chin Med Assoc.* 2017;81:183-6.
15. Kurek Eken M, Sahin Ersoy G, Cetinkaya S, Cam C, Karateke A. The effect of labour pain in caesarean delivery on neonatal and maternal outcomes in a term low-risk obstetric population. *Journal of Obstetrics And Gynaecology.* 2017;38:27-31.
16. Kheir AE, Ahmed TA. Prevalence, risk factors and short term outcome of infants with transient tachypnea of the newborn in sudan. *Eur J Pharm Med Res.* 2016;3:23-6.
17. Jesse NM, McCartney J, Feng X, Richards EM, Wood CE, Keller-Wood M. Expression of ENaC subunits, chloride channels, and aquaporins in ovine fetal lung: ontogeny of expression and effects of altered fetal cortisol concentrations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297:453-61.
18. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Seminars in perinatology* 2006;30:34-43.

19. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Nakano T, Hua L, et al. Relationship between the cortisol levels in umbilical cord blood and neonatal RDS/TTN in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2151-6.
20. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hua L, Kikkawa F. Impact of warning bleeding on the cortisol level in the fetus and neonatal RDS/TTN in cases of placenta previa. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28:1057-60.
21. Crowley MA. Neonatal respiratory disorders. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.* (10th ed.) Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015;1113-36.
22. Khushdil A, Baqai S, Ahmed M, Ahmed Z. Role of corticosteroids in reducing respiratory morbidity in neonates delivered by elective cesarean section before 39 weeks. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28:906-9.
23. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:Cd006614.
24. Kao B, Stewart de Ramirez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled Epinephrine for the Treatment of Transient Tachypnea of the Newborn. *J Perinatol.* 2008 Mar;28(3):205-10.
25. Bhargava M, Runyon MR, Smirnov D, Lei J, Groppoli TJ, Mariash CN, et al. Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:506–12.
26. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid hormones in critical illness. *Crit Care Clin.* 2018;35:375-88.
27. Janér C. Perinatal regulation of lung liquid absorption in pulmonary adaptation in newborn infants (PhD Thesis). Helsinki: Faculty of Medicine, University of Helsinki; 2016.
28. Ulanovsky I, Smolkin T, Almashanu S, Mashiach T, Makhoul IR. Hypothyroxinemia and risk for transient tachypnea of newborn. *J Pediatr.* 2016;179:266-8.e1.
29. Paul DA, Mackley A, Yenchu EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid.* 2010;20:189-94.
30. Kayiran SM, Ercin S, Kayiran P, Gursoy T, Gurakan B. Relationship between thyroid hormone levels and transient tachypnea of the newborn in late-preterm, early-term, and term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;32:1342-6.

0-24 Aylık Bebeği Olan Ebeveynlerin Bebek Bakımında Uyguladıkları Geleneksel Yöntemler

Traditional Methods in Infant Care by Parents to 0-24 Months Old Babies

Ahmet Ergin (0000-0001-5236-7507)¹, Güliz Aydemir Acar (0000-0002-8170-4530)¹, Kerim Baltacı (0000-0002-6498-1923)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: 0-24 aylık bebeği olan ebeveynlerin, bebek bakımında uyguladıkları geleneksel yöntemlerin dağılımını belirlemek ve sosyodemografik faktörlerle ilişkisini incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Tanımlayıcı tip araştırmaya, Eylül-Ekim 2018 tarihlerinde, Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin pediatri polikliniklerine başvuran, 0-24 ay çocuğu olan ebeveynler dahil edilmiştir. Örneklem büyüklüğü 384 hesaplanmıştır. Çalışmaya gönüllü katılımcılara yüz yüze görüşme tekniği ile 56 sorudan oluşan bir soru formu uygulanarak veriler toplanmıştır. SPSS 15 programı ile veriler analiz edilmiştir.

BULGULAR: Araştırmaya 351 kişi katılmıştır (%91,4). Anne yaş ortalaması 29,4±5,6; baba yaş ortalaması 32,7±5,9 ‘dur. 0-24 ay arasında çocuğu olan ebeveynlerin %97,2’si bebek bakımında en az bir geleneksel yöntem uyguladığını belirtmiştir. En fazla uygulanan üç geleneksel yöntem sırasıyla tuzlama (%65,0), nazardan korunma (%49,9) ve perine bakımı (%46,2) ile ilgili yöntemlerdir. Anne yaşının genç olması (p=0,002), aile büyükleri ile birlikte yaşamak (p=0,008), bebek bakımı konusunda bilgileri kitap dışı kaynaklardan öğrenmek (p=0,016) bebek bakımında geleneksel yöntemleri uygulamada bağımsız risk faktörleridir (p<0,05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Geleneksel yöntemler ebeveynlerin büyük çoğunluğu tarafından bebek bakımında uygulanmaktadır.

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Denizli, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Güliz Aydemir ACAR: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Denizli, Türkiye

E-mail: glz.1986@outlook.com

Geliş tarihi/Received: 27.07.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.09.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri2020;18(3):370-89

Anahtar Kelimeler: bebek bakımı, çocuk bakımı, geleneksel tıp, ebeveynler.

ABSTRACT

INTRODUCTION: To determine the distribution of the traditional methods used in infant care by parents with 0-24 months old infants and to investigate their relationship with sociodemographic factors.

MATERIALS and METHODS: A descriptive study was conducted between September and October 2018 in a pediatric outpatient clinic of Denizli Pamukkale University Medical Faculty Hospital. The sample size was calculated as 384. Data were collected by applying a questionnaire consisting of 56 questions to the volunteer participants using a face-to-face interview technique Data were analyzed with SPSS 15 program.

RESULTS: The study had 351 participants (91.4%). The mean age of the mothers was 29.4 ± 5.6 ; the mean age of the fathers was 32.7 ± 5.9 years. Of the parents, 97.2% who have children between 0-24 months stated that they used at least one traditional method in baby care. The three most commonly used methods were salting (65.0%), protection from evil eye (49.9%) and perineal care (46.2%), respectively. Lower maternal age ($P=0,002$), living with grandparents ($p=0,008$), learning about infant care from non-book sources ($p=0,016$) are independent risk factors in applying traditional methods of infant care ($p<0,05$).

CONCLUSIONS: Conventional methods are used by the majority of parents in infant care.

Key words: infant care, child care, traditional medicine, parents.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kültüre özgü olan, nesilden nesile aktararak günümüze kadar ulaşan, sağlığın korunmasında, sürdürülmesinde, hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan bazı inanış, tutum ve yöntemleri geleneksel tıp uygulamaları olarak nitelendirmektedir (1). Modern tıptaki ilerlemelere rağmen bu yöntemler halen daha eğitim düzeyi ve yerleşim yeri ne olursa olsun toplumun önemli bir kısmı tarafından uygulanmaktadır. Türk toplumunda bebeğin doğumu, bakımı, beslenmesi, süttten kesilmesi sadece biyolojik değil sosyal boyutu da olan bir olgu olduğundan geleneksel uygulamaların en fazla uygulandığı gruplardan biri bebeklerdir (2).

Geleneksel uygulamaların bazıları sağlığa faydalı iken bazılarının hiçbir etkisi bulunmamaktadır. Zararlı geleneksel uygulamalar, bebeğin hastalanmasına, enfeksiyon gelişmesine ve ileriki yaşamında sekel kalmasına neden olabilmektedir (3). Fizyolojik açıdan zararlı olmasa bile, bu uygulamalar sağlık merkezine geç başvurulmasına ve buna bağlı olarak tedavide gecikmeye yol açabilir.

Bir toplumun yaşayış ve düşünüş biçimi olarak adlandırılan kültür sağlık davranışları açısından da önemli bir sosyal belirleyicidir (4). Bu çerçevede bu uygulamalara başvurma nedenleri kişinin sosyokültürel olarak üretilen sağlık ve hastalık algısı, sağlık hizmeti kullanma davranışı olabilir. Ayrıca doğum sonu dönemde verilen bakımın yetersizliği, ekonomik yetersizlikler, sağlık merkezlerinin uzak olması, sağlık personeli ile ilgili memnuniyetsizlikler de ebeveynleri bu yöntemlere yöneltiyor olabilir (5).

Bebeklik döneminde uygulanan, çoğunlukla bölgeye özgü olan geleneksel yöntemlerin sıklığının bilinmesi, topluma sağlık hizmetlerinin götürülmesi, kişilerle etkili iletişim kurulması, yeni doğan sağlığının korunması ve geliştirilmesi açısından son derece önemlidir (4).

Bu araştırmanın amacı, 0-24 aylık bebeği olan ebeveynlerin bebek bakımında uyguladıkları geleneksel yöntemlerin dağılımını belirlemek ve sosyodemografik faktörlerle ilişkisini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki araştırma, Eylül-Ekim 2018 tarihlerinde Denizli’de Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini, bir üniversite hastanesinin pediatri polikliniğine başvuran ve 0-24 ay arası çocuğu olan ebeveynler oluşturmuştur. G Power 3.0 programı ile incelenen olayın görülme sıklığı %50, Tip 1 hata %5, güç (1- β) %80 kabul edilip evreni temsil edecek örneklem büyüklüğü 384 olarak hesaplanmıştır. Gerekli etik kurul izinleri ve kurumsal izinler alınarak, 1-15 Ekim 2018 tarihleri arasında araştırmanın verileri toplanmıştır. Araştırmaya planlanan sürede 351 gönüllü ebeveyn katılmıştır ve araştırmaya katılım oranı %91,4 olarak gerçekleşmiştir. Katılımcılar adı geçen polikliniğe araştırma tarihleri arasında başvuran, 0-24 ay ve daha küçük çocuğu olan gönüllülerden oluşmaktadır. Herhangi bir örneklem seçimine gidilmemiş olup araştırma ekibinin veri toplamak için poliklinikte olduğu saatlerde mevcut olan polikliniğe ardışık başvuran ve katılma kriterlerine uygun

ebeveynlere araştırma konusunda bilgi verilmiş ve katılmaya gönüllü olanlar araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın veri toplama aracı olan soru formu, çalışmaya katılmaya gönüllü ebeveynler tarafından yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur. 56 sorudan oluşan soru formunda ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri, anne ve bebek ile ilgili özellikler ve bebek bakımında uygulanan geleneksel yöntemler ve uygulama nedeni sorgulanmıştır. Literatür taranarak bebek bakımında kullanılan 13 geleneksel yöntem belirlenmiştir. Her yapılan uygulamanın varlığına “1”; yokluğuna “0” puan verilerek geleneksel uygulama yapma puanı hesaplanmıştır. Araştırmanın bağımlı değişkeni geleneksel uygulama yapma puanı; bağımsız değişkenleri ise anne ve babanın yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, sosyal güvencesi, aile tipi, yaşadığı yer, anne ilk evlenme yaşı gibi sosyodemografik özellikler ve bebek ile ilgili özelliklerdir.

Verilerin analizinde SPSS 15 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. En az bir geleneksel yöntem yapma ile ilişkili faktörler dört gözlü tablolarda beklenen değerler çapraz tablonun gözlerinin %20’sinden çoğunda 5’ten küçük olduğunda Fisher Ki Kare testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Geleneksel yöntem yapma sayısı ile ilişkili faktörler, iki değişkenli karşılaştırmalarda Mann-Whitney U; ikiden fazla değişkenli karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H testiyle değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Araştırmaya katılan annelerin yaş ortalaması $29,4 \pm 5,6$; babaların yaş ortalaması $32,7 \pm 5,9$ ‘dur. Anne mesleği %64,4 sıklıkla ev hanımı; baba mesleği ise %44,4 sıklıkla işçidir. Araştırmaya katılanların %2,3’ünün sosyal güvencesi bulunmamaktadır. Katılımcıların %83,2 ‘si çekirdek aile yapısına sahip olduğunu ve %72,9 ‘u en uzun süre yaşadığı yeri kent olarak belirtmiştir. Tablo 1’de katılımcıların sosyodemografik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	n	%
Anne yaşı		
18-24	65	18,5
25-35	231	65,8
36 ve üzeri	55	15,7
Ortalama (Standart sapma): $29,4 \pm 5,6$		
Baba yaşı		
20-29	121	34,5
30-39	176	50,1
40 ve üzeri	54	15,4
Ortalama (Standart sapma): $32,7 \pm 5,9$		

Anne eğitim durumu		
Okuryazar değil	20	5,7
İlkokul	82	23,4
Ortaokul	62	17,7
Lise	91	25,9
Üniversite	96	27,4
Baba eğitim durumu		
Okuryazar değil	6	1,7
İlkokul	61	17,4
Ortaokul	61	17,4
Lise	122	34,8
Üniversite	101	28,8
Anne mesleği	226	64,4
Ev hanımı	41	11,7
İşçi	11	3,1
Esnaf	73	20,8
Baba mesleği	8	2,3
İşsiz	156	44,4
İşçi	88	25,1
Esnaf	96	27,4
Memur	3	0,9
Ailenin sosyal güvencesi		
SSK	200	57,0
Bağ-kur	84	23,9
Emekli sandığı	59	16,8
Yok	8	2,3
Aile tipi		
Çekirdek	292	83,2
Geniş	58	16,5
Parçalanmış	1	0,3
Aile büyükleri ile birlikte yaşama durumu		
Evet	57	27,1
Hayır	294	72,9
En uzun süre yaşanılan yer		
Kırsal	95	27,1
Kentsel	256	72,9

Araştırmada ilk anne olma yaşı ortalaması $24,5 \pm 4,6$ bulunmuştur. Bebek bakımı konusunda bilgi alınan kaynak %66,2 sıklıkla sağlık personeli, %57,5 sıklıkla aile büyükleri, %32,2 sıklıkla internettir. Katılımcıların %27,4 'ü geleneksel yöntemleri yararlı; %21,7'si zararlı bulmaktadır. Tablo 2'de anne ve bebek ile ilgili özellikler gösterilmektedir.

Tablo 2. Anne ve bebek ile ilgili özellikler

	n	%
Çocuğun cinsiyeti		
Kız	155	44,2
Erkek	196	55,8
Çocuğun yaşı (ay)		
0-6	117	33,3
7-12	104	29,6
13-24	130	37,0
Çocuğun sırası		
İlk	141	40,2
İkinci ve daha fazla	210	59,8
Doğumdan sonra hastanede kalma süresi (gün)		
0-2	180	59,0
3 ve üzeri kalan	125	41,0
İlk evlenme yaşı		
14-19	80	22,8
20-24	164	46,7
25 ve üzeri	107	30,5
Ortalama (Standart sapma): 22,7±4,3		
İlk kez anne olma yaşı		
16-19	39	11,1
20-24	155	44,2
25 ve üzeri	157	44,7
Ortalama (Standart sapma): 24,5±4,6		
Çocuk sayısı		
1	131	37,3
2	130	37,0
3 ve üzeri	90	25,6
Düşük veya ölü doğum		
Var	75	21,4
Yok	276	78,6
Yardımcı üreme teknikleri kullanma		
Evet	32	9,1
Hayır	319	90,9
Bebek bakımı ile ilgili bilgi alınan kaynak*		
Televizyon	38	10,8
İnternet	113	32,2
Kitap	67	19,1
Sağlık personeli	232	66,1
Aile büyükleri	202	57,5
Hiçbiri	23	6,6
Geleneksel yöntemlerin yararlı bulma		
Yararlı	96	27,4
Zararlı	76	21,7
Ne yararlı ne zararlı	179	51,0

*Birden fazla cevap verilmiştir.

Araştırmada 0-24 ay arasında çocuğu olan ebeveynlerin %97,2'si bebek bakımında en az bir geleneksel yöntem uyguladığını belirtmiştir. En fazla uygulanan üç geleneksel yöntem tuzlama (%65,0), nazardan korunma (%49,9) ve perine bakımı(%46,2) ile ilgili yöntemlerdir. Bebek bakımında uygulanan geleneksel yöntemler ve sıklığı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Bebek bakımında uygulanan geleneksel uygulamalar ve sıklığı

GELENEKSEL UYGULAMALAR*	n	%
En az bir geleneksel uygulama yapan	341	97,2
Tuzlama	228	65,0
Nazar	175	49,9
Perine bakımı	162	46,2
Kırklama	152	43,3
Göbek bağı bakımı	149	42,5
Kundaklama	112	31,9
Ağız bakımı	107	30,5
Sarılık	101	28,8
Bebeğin güzel olması için	67	19,1
Bebeği yüzüstü yatırmak	58	16,5
Beslenme	45	12,8
Al basması	14	4,0
Höllük	9	2,6

*Birden fazla cevap verilmiştir. Toplam sayı üzerinden yüzde alınmıştır.

Araştırmada her geleneksel yöntemi uygulama şekli ve nedeni Tablo 4'te gösterilmektedir. Tuzlama %68,3 sıklıkla tuzlu suyla yıkama şeklinde, %59,6 sıklıkla bebek 0-20 günlük iken uygulanmaktadır. Uygulama süresi %42,3 sıklıkla bir-beş dakika arasında değişmektedir. Tuzlamanın %69,9 sıklıkla bebek kokmaması için yapıldığı bulunmuştur. Araştırmada bebeği kundaklama sıklığı %31,9 olarak bulunmuştur. Katılımcıların %41,4'ü bebeği 1-4 aylık dönemde; %57,7'si sıklıkla da eli ayağı düzgün ve güzel olsun diye kundakladığını belirtmiştir.

Tablo 4. Bebek bakımında uygulanan geleneksel yöntemler ile ilgili özellikler

TUZLAMA	n	%
Bebeğin yaşı (gün)		
0-20	134	59,6
21 ve üzeri	91	40,4
Ortalama (Standart sapma): 23,1±18,7		
Uygulamanın şekli		
Tuzlu suyla yıkama	155	68,3
Doğrudan tuzda bekletme	72	31,7
Uygulama süresi		
1 dk dan fazla	49	21,6
1-5 dk	96	42,3
5 dk dan fazla	64	28,2
10 dk dan fazla	11	4,8
1 saatten fazla	7	3,1
Nedeni		
Terlemesin	12	9,8
Kokmasın	86	69,9
Gelenek	20	16,3
Baskı	3	2,4
Pişik olmasın	2	1,6
NAZAR İÇİN UYGULAMALAR**		
Muska takma	62	17,6
Nazar boncuğu takma	73	20,7
Cevşen takma	61	17,3
Kurşun döktürme	8	2,2
Dua okutma	13	3,7
Çörek otu	1	0,3
Makas koyma	1	0,3
Ekmek koyma	1	0,3
PERİNE BAKIMINDA UYGULAMALAR**		
Perine bakımı ürünleri*,**		
Sabun	13	3,7
Pudra	67	19,0
Zeytinyağı	81	23,0
Katıyağ	1	0,3
Tuz	1	0,3
Çörek otu yağı	1	0,3
Kantaron yağı	6	1,7
KIRKLAMA İÇİN UYGULAMALAR**		
Banyo yaptırma	10	2,8
Banyo suyuna 40 taş atma	89	25,3
Banyo suyuna 40 taş ile diğer.***	26	7,4
Tuzlama	1	0,3
Mevlit	1	0,3
GÖBEK BAĞI BAKIMINDA UYGULAMALAR		
Göbek bağı düşmeden banyo yaptırma**	71	20,2
Göbek bağına para koyma**	6	1,7
Göbek bağını kuşakla bağlama**	14	4,0
Göbek bağı bakımında alkol dışında kullanılan ürünler*,**		
Zeytinyağı	34	9,6
Tentürdiyot	22	6,2
Tuz	6	1,7
Yağlı hamur	2	0,5
Krem	26	7,4
Pudra	2	0,5
Kül	1	0,3
Oksijenli su	1	0,3
Özel sprey	1	0,3

Göbek bağı gömme**	81	23,1
KUNDAKLAMA		
Süre (ay)		
1 ay	34	30,6
1-3 ay	46	41,4
4 ay üzeri	31	27,9
Ortalama (Standart sapma): 2,9±2,2		
Neden*,**		
El ayak vücut düzgün ve güzel olsun	15	4,2
Soğuktan korumak için	4	1,1
Gelenek	2	0,5
Hareketli olması	4	1,1
Uyanmaması	1	0,3
AĞIZ BAKIMINDA UYGULAMALAR		
Ağızdaki lezyonu kanatma/patlatma**	2	0,6
Ağız bakımında kullanılan ürünler*,**		
Tuz	8	2,2
Un	1	0,3
Şeker	2	0,5
Karbonatlı su	92	26,2
Bez	1	0,3
İlaç	1	0,3
Krem	1	0,3
Su	1	0,3
SARILIK İÇİN UYGULAMALAR*,**		
Banyo suyuna altın atma	34	9,7
Sarı giysiler giydirme	32	9,1
Sarı tülbent örtme	64	18,2
Kulak arkasını veya alnını jiletle kesmek	1	0,3
BEBEĞİN GÜZEL OLMASI İÇİN UYGULAMALAR*,**		
Gözüne sürme çekme	8	2,2
Bala yatırma	8	2,2
Gözüne limon sıkma	5	1,4
Yüzüne anne sütü damlatma	37	10,5
Yüzüne limon suyu sürme	3	0,8
Belini ve alnını sıkıca bağlama	6	1,7
Bıngıldağına kolonya dökme	7	1,9
YATIŞ POZİSYONU*,**		
Yan	201	57,2
Sırtüstü	144	41,0
Yüzüstü	58	16,5
BESLENMEDE UYGULAMALAR		
Doğumdan sonra ilk sütü atma**	15	4,3
Doğumdan sonra ilk sütü atma süresi		
2 gün ve altı	7	53,9
3-10 gün	6	46,1
İlk verilen besin*,**		
Anne sütü	315	89,7
İhlamur	8	2,3
Mama	24	6,8
İnek sütü	1	0,3
Hurma	1	0,3
Zemzem	3	0,9
Ezandan sonra emzirme**	18	5,1
Sütü az gelince emzirmeyi kesme**	17	4,8
Ballı emzik verme**	22	6,3
AL BASMASI		
Al yazma örtmek ve bağlamak	4	33,3
Kırmızı giydirmek	3	25,0

Makas koymak	1	8,3
Bıçak koymak	1	8,3
Dua okutmak	1	8,3
Gezmek	1	8,3
Banyo suyuna altın atma	1	8,3
HÖLLÜK		
Uygulama yaşı	Ortalama (Standart sapma): 11,1±12,0	

*Birden fazla cevap verilmiştir.

**Toplam sayı üzerinden yüzde alınmıştır.

***Banyo suyuna 40 taş ile birlikte altın, yüzük, buğday, nohut, bal, zeytin yaprağı veya yumurta atanlar.

Tablo 5'te en az bir geleneksel yöntem uygulama ile ilişkili faktörler gösterilmektedir. Buna göre bebek bakımı hakkında diğer kaynaklardan bilgi alanlara veya hiç bilgi almayanlara göre kitaptan bilgi alanlarda geleneksel yöntem uygulama sıklığı daha azdır ($p=0,025$).

Tablo 5. Geleneksel uygulama yapma ile ilişkili faktörler

	Yapan n (%)	Yapmayan n (%)	p*
Anne yaşı			
18-24	62 (95,4)	3 (4,6)	0,402
25 ve üzeri	279 (97,6)	7 (2,4)	
Baba yaşı			
20-29	115 (95,0)	6 (5,0)	0,099
30 ve üzeri	226 (98,3)	4 (1,7)	
Anne eğitim			
Ortaokul ve altı	162 (98,8)	2 (1,2)	0,112
Lise ve üniversite	179 (95,7)	8 (4,3)	
Baba eğitim durumu			
Ortaokul ve altı	127 (99,2)	1 (0,8)	1,000
Lise ve üniversite	214 (96,0)	9 (4,0)	
Ailenin sosyal güvencesi			
Var	333 (97,1)	10 (2,9)	1,000
Yok	8 (100,0)	0 (0,0)	
Aile tipi			
Çekirdek -Parçalanmış	285 (97,3)	8 (2,7)	0,673
Geniş	56 (96,6)	2 (3,4)	
Aile büyükleri ile birlikte yaşama			
Evet	54 (94,7)	3 (5,3)	0,211
Hayır	287 (97,6)	7 (2,4)	
En uzun süre yaşanan yer			
Kırsal	93 (97,9)	2 (2,1)	1,000
Kentsel	248 (96,9)	8 (3,1)	
İlk evlenme yaşı			
24 yaş ve altı	238 (97,5)	6 (2,5)	0,501
25 yaş ve üstü	103 (96,3)	4 (3,7)	
İlk kez anne olma yaşı			
24 yaş ve altı	189 (97,4)	5 (2,6)	0,757
25 yaş ve üstü	152 (96,8)	5 (3,2)	
Çocuk sayısı			
1	125 (95,4)	6 (4,6)	0,184
2 ve üzeri	216 (98,2)	4 (1,8)	
Çocuğun sırası			
İlk	135 (95,7)	6 (4,3)	0,209

İkinci ve daha fazla	206 (98,1)	4 (1,9)	
Çocuğun yaşı (ay)			
0-6 ay	112 (95,7)	5 (4,3)	0,311
7 -24 ay	229 (97,9)	5 (2,1)	
Düşük, ölü doğum			
Var	72 (96,0)	3 (4,0)	0,451
Yok	269 (97,5)	7 (2,5)	
Yardımcı üreme teknikleri kullanma			
Evet	32 (100,0)	0 (0,0)	0,608
Hayır	309 (96,9)	10 (3,1)	
Bebeğin hastanede kalma süresi			
0-2 gün	176 (97,8)	4 (2,2)	0,721
3 ve üzeri kalan	121 (96,8)	4 (3,2)	
Bebek bakımı bilgi kaynağı			
Televizyon	36 (94,7)	2 (5,3)	0,296
Diğer veya hiç	305 (97,4)	8 (2,6)	
İnternet	108 (95,6)	5 (4,4)	0,302
Diğer veya hiç	233 (97,9)	5 (2,1)	
Kitap	62 (92,5)	5 (7,5)	0,025
Diğer veya hiç	279 (98,2)	5 (1,8)	
Sağlık personeli	225 (97,0)	7 (3,0)	1,000
Diğer veya hiç	116 (97,5)	3 (2,5)	
Aile büyükleri	198 (98,0)	4 (2,0)	0,334
Diğer veya hiç	143 (96,0)	6 (4,0)	

*Fisher Ki Kare testi yapılmıştır.

Tablo 6'da geleneksel yöntem yapma sayısı ile ilişkili faktörler görülmektedir. Anne yaşı 18-24 yaş grubunda olanların diğer yaş gruplarına göre bebek bakımında daha fazla geleneksel yöntem kullandığı bulunmuştur ($p=0,001$).

Okuryazar olmayan anne ve babalar geleneksel yöntemleri daha fazla yapmaktadır ($p<0,001$). Araştırmada sosyal güvenceye sahip olma ile geleneksel yöntem uygulama arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,052$). Geniş ailelerde ve aile büyükleri ile birlikte yaşayanlarda bebek bakımında geleneksel yöntem uygulama ortancası daha yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,001$, $p<0001$). İlk evlenme yaşı ve ilk kez anne olma yaşı 24 ve üzeri olan katılımcıların geleneksel yöntem uygulama ortancası daha düşüktür ($p<0,001$). Araştırmada bebek bakımı konusunda bilgiyi aile büyüklerinden alanlarda geleneksel yöntem uygulama puanı ortancası daha yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,013$). Geleneksel yöntemleri zararlı bulanlarda bu yöntemleri uygulama puan ortancası daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 6. Geleneksel uygulama yapma sayısı ile ilişkili faktörler

	Ortanca	Çeyrekler arası fark	p*
Anne yaşı			
18-24**	5,0	4,0	0,001
25-35	3,0	3,0	
36 ve üzeri	3,5	3,0	
Baba yaşı			
20-29	4,0	4,0	0,572
30-39	3,0	3,0	
40 ve üzeri	4,0	3,0	
Anne eğitim			
Ortaokul ve altı	4,0	2,0	<0,001
Lise ve üniversite	3,0	3,0	
Baba eğitim durumu			
Ortaokul ve altı	4,0	2,75	<0,001
Lise ve üniversite	3,0	3,0	
Anne mesleği			
Ev hanımı	4,0	2,0	<0,001
İşçi	4,0	3,75	
Esnaf	6,0	3,5	
Memur*	2,0	2,0	
Baba mesleği			
İşsiz	4,5	4,25	<0,001
İşçi	4,0	2,0	
Esnaf**	3,0	4,0	
Memur**	3,0	2,0	
Emekli	7,5	--	
Ailenin sosyal güvencesi			
Var	4,0	3,0	0,052
Yok	2,5	2,75	
Aile tipi			
Çekirdek	3,0	3,0	0,001
Geniş	5,0	2,0	
Aile büyükleri ile birlikte yaşama			
Evet	5,0	3,0	<0,001
Hayır	3,0	3,0	
En uzun süre yaşanan yer			
Kırsal	4,0	4,0	0,02
Kentsel	4,0	3,0	
İlk evlenme yaşı			
14-19	4,0	3,0	<0,001
20-24	4,0	3,0	
25 ve üzeri**	3,0	2,0	
İlk kez anne olma yaşı			
16-19	4,0	4,0	<0,001
20-24	4,0	3,0	
25 ve üzeri**	3,0	3,0	
Çocuk sayısı			
1	3,0	3,0	0,390
2	4,0	3,25	
3 ve üzeri	4,0	2,25	
Çocuğun sırası			
İlk	3,0	3,0	0,336
İkinci ve daha fazla	4,0	3,0	
Çocuğun yaşı (ay)			
0-6	4,0	3,0	0,975
7-12	4,0	3,75	
13-24	4,0	2,25	

Düşük, ölü doğum			
Var	4,0	4,0	0,128
Yok	4,0	3,0	
Yardımcı üreme teknikleri kullanma			
Evet	4,0	2,75	0,068
Hayır	4,0	3,0	
Bebegin hastanede kalma süresi			
0-2 gün	3,0	3,0	0,003
3 ve üzeri kalan	4,0	4,0	
Bebek bakımı bilgi kaynağı			
Televizyon	4,0	3,0	0,362
Diğer veya hiç	4,0	3,0	
İnternet	3,0	3,0	0,098
Diğer veya hiç	4,0	3,0	
Kitap	3,0	3,0	<0,001
Diğer veya hiç	4,0	3,0	
Sağlık personeli	4,0	3,0	0,114
Diğer veya hiç	4,0	4,0	
Aile büyükleri	4,0	3,25	0,013
Diğer veya hiç	3,0	3,0	
Geleneksel yöntemlerin yararlı bulma			
Yararlı	4,0	2,75	<0,001
Zararlı**	2,0	3,0	
Ne yararlı ne zararlı	4,0	2,0	

*Mann Whitney U veya Kruskall Wallis H testi yapılmıştır. **Farkın kaynaklandığı grup.

TARTIŞMA

0-24 aylık çocuğu olan ebeveynlerin bebek bakımında uyguladıkları geleneksel yöntemlerin sıklığının ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan araştırmaya göre ebeveynlerin %97,2 'si bebek bakımında en az bir geleneksel uygulama yapmaktadır.

Yaptıkları benzer araştırmalarda bebek bakımında geleneksel yöntem uygulama sıklığını Çetinkaya ve ark (6) Manisa'da %92,8, Sis Çelik ve ark (5) Erzurum'da %92,8, Çalışkan ve Bayat (7) Kapadokya'da %83,7 ile bizim çalışmamıza benzer bulmuştur. Geçmiş yıllarda yapılan bu araştırmalar bize yıllar içinde bebek bakımında geleneksel uygulama ve inançlara verilen önemin toplumda azalmadan devam ettiğini göstermektedir. Çınar ve ark Denizli'de en az bir geleneksel yöntem uygulama sıklığını bizim araştırmamızdan farklı olarak %68,6 bulmuştur (8). Bunun nedeni Çınar ve ark tarafından yapılan çalışmanın toplum tabanlı olarak yapılmış olması veya söz konusu araştırmada bebeğe en son yapılan geleneksel uygulamanın sorgulanmış olması olabilir.

Araştırmada 18-24 yaşındaki annelerin bebek bakımında daha fazla sayıda geleneksel yöntem başvurduğu belirlenmiştir. Aksine 24 yaşından sonra ilk evliliğini yapan veya ilk bebeğine sahip olan anneler daha az sayıda geleneksel yöntem uygulamaktadır. Bebek bakımına, bebeğin büyümesine, gelişmesine ve bebeğin normal özelliklerine ilişkin bilgi eksikliği nispeten genç yaştaki anneleri kulaktan dolma bilgileri, yöntemleri uygulamaya yönlendirebilir. Bu yaş grubundaki anneler bebek sağlığı ile ilgili düşük risk algısına sahip olabilir. Benzer çalışmalarda 17 yaşından önce ilk evliliğini yapma, bir işte

çalışmama, ilkokul ve ortaokul mezunu olma ve daha öncesinde bebek bakma annelerde geleneksel uygulama yapma açısından risk faktörleri olarak bulunmuştur (8,9). Özyazıcıoğlu 35 yaş ve üstü annelere göre 15-24 yaş ve 25-34 yaş grubu annelerde ilk 3 ayda bebeği kundaklama sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmektedir (10). Aliefendioğlu ve ark tarafından yapılan çalışmada ilk evliliğini 17 yaş ve altında yapan annelerin bebek bakımında daha fazla geleneksel yöntem uyguladığı bulunmuştur (9). Alparşlan ve Demirel tarafından yapılan çalışmada tuzlama 27-32 yaş grubu kadınlara göre 21-26 yaş grubu kadınlar tarafından daha sık yapılmaktadır. Aynı çalışmaya göre daha ileri yaş grubu kadınlarda tuzlama uygulamasının daha sık olması günümüzde kısmen de olsa yaygınlığını yitirdiği yönünde yorumlanabilir (11).

Aile yapısı, toplumun hastalık ve sağlık konusunda inanç, tutum ve davranışlarını etkileyen önemli bir kültürel faktördür (12). Araştırma bulgularına göre bebek bakımı hakkında bilgi alınan kaynakların başında aile büyükleri gelmektedir. Bebek bakımı aynı zamanda sosyal boyutu olan bir olay olduğundan, aile büyükleri geleneksel yöntem ve inanışları kendi çocuklarına da dayatabilmektedir. Nitekim araştırmada da görüldüğü gibi bebek bakımı konusunda aile büyüklerinden bilgi alanlar, aile büyükleri ile birlikte yaşayanlar, geniş aileye sahip olanlar daha fazla sayıda geleneksel yöntem uygulamaktadır. Çınar ve ark tarafından yapılan araştırmada anneler geleneksel yöntemleri en fazla kendi anne ve kayınvalidelerinden öğrendiğini belirtmiştir (8). Eğri ve Gölbaşı'nın Tokat'ta yaptığı araştırmada eğitim durumu ilkokul ve altı olan, sosyoekonomik durumu kötü olan ve geniş ailede yaşayan kadınların daha fazla geleneksel yöntemlere başvurduğu saptanmıştır (12). Sivri tarafından yapılan çalışmada geniş ailede yaşayanlar çoğunlukla sağlık sorunu olduğunda geleneksel yöntemlere başvurduğunu belirtmiştir (13).

Yapılan araştırmaya göre eğitim düzeyi ortaokul ve altı olan ebeveynlerin daha fazla sayıda geleneksel yöntem uygulamaktadır. Özyazıcıoğlu tarafından yapılan çalışmada ilk olarak anne sütü haricinde gıdalar vermenin eğitim düzeyi düşük kadınlar arasında daha yaygın olduğu bulunmuştur (10). Alparşlan ve Demirel tarafından yapılan çalışmada tuzlama, kırklama, höllük ve kundaklama uygulamaları eğitim düzeyi düşük kadınlar tarafından daha sık yapılmaktadır (11).

Araştırmaya göre bebek bakımı hakkında bilgiyi kitaptan alanlar geleneksel uygulamalara daha az başvurmaktadır. Kitaptan bilgi almak ebeveynleri geleneksel yöntemden uzaklaştırıp modern tıba yakınlaştırıyor olabilir.

Tuzlama bebeğin yıkama suyuna tuz atılması veya bebeğin koltuk altı ve kasıklarına tuz sürülmesi şeklinde yapılan bir uygulamadır (12). Araştırmada en fazla uygulanan geleneksel yöntem tuzlama olup; çoğunlukla bebek yaklaşık yirminci günlerinde iken, tuzlu suda bekletme şeklinde uygulanmaktadır. Tuzlama sıklığını yaptıkları araştırmalarda Eğri ve Gölbaşı (12) %64, Sülü Uğurlu ve ark (14) %67,3, Çınar ve ark (8) ise %62,8 ile bizim araştırmamıza benzer bulmuştur. Tuzlamanın değerlendirildiği diğer çalışmalarda; Işık ve ark (4) %86,5, Çetinkaya ve ark (6) %74,2, Lafcı ve Erdem (15) %47,3, Arabacı ve ark (3) %44,9, Dinç (16) %39, Arısoy ve ark (17) %25,7, Çalışkan ve Bayat (7) %17 sıklıkla tuzlama yapıldığını belirlemiştir. Sonuçların bu şekilde farklılık göstermesi yöresel gelenek ve göreneklerdeki

farklılıklarla açıklanabilir. Araştırmada ebeveynler bebeğe tuzlama yapma nedenini çoğunlukla kokmaması olarak belirtmiştir. Benzer araştırmalarda Sülü Uğurlu ve ark (14) %73,3 sıklıkla terinin kokmaması, Dinç (16) %32,5 sıklıkla terinin kokmaması ve %23,4 sıklıkla vücudundaki kızarıklıkları azaltmak için, Çetinkaya ve ark (6) %74,2 sıklıkla ter kokmaması ve isilik olmaması için, Lafçı ve Erdem (15) %72 sıklıkla kokmaması ve %65,3 sıklıkla pişik olmaması için bebeğin tuzlandığını belirlemiştir. Yeni doğan bir bebeğin cilt ve fiziksel özellikleri düşünüldüğünde, tuzlama geleneği bebeğin derisini tahriş edip, kızarıklık ve ağrıya yol açabilir; ayrıca vücuttan su kaybına neden olarak bebeğin sağlığını tehlikeye sokabilir.

Nazar (göz) değmesi inancı, halkımız arasında çok eskiden beri yaygındır (18). Nazar için yapılan uygulamalar bebek sağlığını doğrudan tehdit etmemekle beraber hastalık belirtilerinin nazar olarak algılanmasına yol açarak sağlık hizmetine başvuruyu geciktirebilir (8). Nazar değmemesi için geleneksel yöntem uygulama sıklığını Arabacı ve ark (3) %58,2, Işık ve ark (4) ise %23 bulmuştur.

Araştırmada %46,2 sıklıkla perine bakımında geleneksel yöntem başvurulduğu bulunmuştur. Perine bakımında en fazla zeytinyağı ve pudra kullanılmaktadır. Lafci ve Erdem bebeğin pişik bölgesine pudra sürme sıklığını %67,3; zeytinyağı sürme sıklığını %44,7 bulmuştur (15). Eğri ve Gölbaşı %73,8 sıklıkla bebeğin pişisinin geçmesi için geleneksel uygulama yapıldığını ve bu uygulamalardan % 43,3 sıklıkla en fazla pudra sürüldüğünü belirlemiştir (12). Bebeğin perine bakımında pudra kullanımı, aspirasyon ve akciğer problemleri yaratacağından yanlış bir uygulamadır. Pudranın günümüzde halen kullanılıyor olması, annelerin bu konudaki bilgi eksikliğini düşündürmektedir. Zeytinyağı ise idrardaki amonyağın deriye temasını önlemesi bakımından yararlı bir yöntem olabilir (19).

Yeni doğanın ilk banyosunun fizyolojik bulgularının dengelenmesinden sonra sadece suyla yaptırılması önerilmektedir (19). Yeni doğan bebeğin göbek bağı düşene kadar, göbek kısmı ıslatılmadan bebek yıkanıp silinebilir. Araştırmaya göre ebeveynlerin %20'si göbek bağı düşmeden bebeğe banyo yaptırmaktadır. Arabacı ve ark tarafından yapılan çalışmada annelerin %63,3'ü göbek bağı düştükten sonra bebeğe ilk banyosunu yaptırmaktadır (3). Molu göbek bağı düşmeden banyo yaptırma sıklığını %63,1 bulmuştur (20). DSÖ sağlık kuruluşlarında, steril şartlarda yapılan doğumlarda göbek bağının kendiliğinden kurumaya bırakılmasının yeterli olacağını belirtmektedir. Evde yapılan doğumlarda ise yaşamın ilk haftasında göbek bakımında günlük klorheksidin içeren jel veya solüsyon kullanılması önerilmektedir (21). Göbek bağı bakımında ve göbek bağının çabuk düşmesi için geleneksel uygulama yapma sıklığı bakımından araştırmamız Arabacı ve ark tarafından yapılan çalışma ile benzerlik göstermekte olup, düşük sıklıktadır (3). Molu tarafından yapılan çalışmada annelerin yaklaşık üçte biri göbek bağının düşmesi için uygulama (tentürdiyot, pudra, krem sürmek, sıkıca bağlamak vb.) yaptığını belirtmiştir (20). Lafçı ve Erdem tarafından yapılan çalışmada annelerin yarıya yakını göbek bağının düşmesi yöntem uygulamaktadır (15). Araştırmada göbek bağının çabuk düşmesi için kuşak bağlama, göbek bağına para koyma ve göbek bağı bakımında alkol dışında farklı ürünler (zeytinyağı, tuz vb.)

kullanma benzer çalışmalardan daha az sıklıkta bulunmuştur. Bunun nedeni son yıllarda hastane şartlarında yapılan doğumların artması ve doğum sonu bakım hizmetlerinin yaygınlaşması olabilir.

Araştırmaya katılanların %31,9'u bebeklerini kundakladıklarını ifade etmiştir. Akçay ve ark (22) Muğla'da yaptıkları araştırmada kundaklama sıklığını %28,5, Çınar ve ark (8) Denizli'de yaptıkları araştırmada ise kundaklama sıklığını bizim araştırmamıza benzer şekilde %33,2 bulmuşlardır. Konuyla ilgili diğer çalışmalar incelendiğinde bebeklerini kundakladıklarını ifade edenlerin sıklığını Biltekin ve ark (23) %79, Çetinkaya ve ark (6) %60,4, Yalçın (24) %53, Ayaz ve Yaman (25) %81, Dinç (16) %74, Molu (20) %70,9, Bölükbaş ve ark (2) %52 olarak belirtmişlerdir. Bebeği kundak yapmak hem bebeğin rahat hareket etmesini engellemekte hem de gelişimsel kalça displazisi için de risk oluşturmaktadır. Kundak yapmak bebeğin vücut ısısının aşırı şekilde artmasına da neden olabilir (26). Gelişimsel kalça displazisi muayenesinin rutin yeni doğan taramalarında yer almasına ve sağlık personelinin konuya olan duyarlılığının artmasına rağmen kundaklama sıklığının yüksek olması konuyla ilgili ebeveynlerin eğitim ihtiyacını göstermektedir.

Çalışmada pamukçuk durumunda annelerin çoğunlukla karbonatlı su ile bebeklerinin ağzını sildiği bulunmuştur. Karbonatlı su pamukçuk tedavisinde kullanılabilir; ancak fazla miktarda yutulduğunda elektrolit dengesizliğine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (19). Arabacı ve ark (3) %29,6, Molu (20) %57,6, Sis Çelik ve ark (5) %9, Özyazıcıoğlu (10) %35,8 Kahrıman (27) %44, Eğri ve Gölbaşı (12) %61,6 Çınar ve ark (8) %58 Lafçı ve Erdem (15) %48 sıklıkla pamukçuk durumunda karbonat uygulaması yapıldığını bulmuştur. Lezyonun üzerine saç kılı, tuz gibi ürünler sürmek veya lezyonları kanatıp patlatmak pamukçuğun daha çok artmasına ve iyileşmenin gecikmesine ayrıca bebeğin başka enfeksiyonlara yakalanmasına neden olabilir. Benzer araştırmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da bu yöntemlerle ağız bakımı yapan kişi sayısı azdır (12,15,27).

Araştırmaya göre %28,8 sıklıkla bebeği yeni doğan sarılığında korumak için uygulama yapılmaktadır. Araştırmada bu amaçla en fazla yapılan uygulama sarı tülbent örtmektir. Banyo suyuna altın atma, sarı giysiler giydirmeye sarılık için yapılan diğer uygulamalardır. Doğrudan sağlığı tehdit etmese de bu geleneksel uygulamalar sarılık belirtilerinin geç dönemde fark edilmesine ve tedavide gecikmelere neden olabilir. Bebek sarılık olmasın diye uygulama yapma sıklığını Eğri ve Gölbaşı (12) % 21,3, Arabacı ve ark (3) %52, Yalçın (24) %67, Çetinkaya ve ark (6) % 70 bulmuştur.

Ani bebek ölümü sendromu için risk faktörlerinden birisi de bebeğin uykusu sırasında yüzüstü yatırılmasıdır. Araştırmamızda katılımcıların yarıya yakını bebeği yan veya sırtüstü yatırırken, %16'sı halen yüzüstü yatırmaktadır. Bu uygulama anneler tarafından bebeğin daha rahat uyuması için yapılmaktadır. Benzer araştırmalarda; Koturoğlu ve ark (28) bebeklerin % 95'inin sırtüstü veya yan, % 5'inin ise yüzüstü; Polat ve ark (29) % 65,4'ünün sırtüstü, Efe ve ark (30) %35'nün sırtüstü, %46,3'nün yan, %2,4'nün yüzüstü pozisyonda yatırıldığını saptamıştır.

Araştırmada büyük bir çoğunluğun doğumdan sonra ilk verdiği besin anne sütüdür. Bunun nedeni son yıllarda anne sütü ve erken emzirmeye teşvik eden sağlık politikaları ve destekleyici bebek dostu

hastanelerin oluşturulması olabilir. Sivri'nin yaptığı araştırmada ilk verilen besinin anne sütü olması sıklığı birinci çocuktan üçüncü çocuğa doğru anlamlı bir artış göstermiştir (13). Ancak halen daha ülkemizde anne sütünden önce prelakteal besin verme oldukça yaygın bir uygulamadır. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na (TNSA) göre emzirilen bebeklerin %42'sine emzirme öncesi besin verilmiştir. Lafçı ve Erdem tarafından yapılan çalışmada bizim araştırmamızdan farklı olarak annelerin %42'si ilk besin olarak şekerli su vermektedir (15). Bu farklılık araştırmaların yapıldığı yörelere özgü geleneklerden kaynaklanabilir. Araştırmada doğum sonrası kolostromu vermeme benzer araştırmalardan farklı olarak bizim araştırmamızda daha düşük sıklıkta bulunmuştur (5,15). Araştırmaya katılanların %5'i bebeği kulağına ezan okunduktan sonra emzirmektedir. Emzirmek için kulağa ezan okunmasını beklemek hipoglisemiye neden olabileceğinden önerilmeyen bir uygulamadır. 2018 yılı TNSA'na göre yeni doğanların %70'i ilk 1 saat içinde emzirilmektedir. Çelik ve Sis (5) tarafından emzirmek için kulağa ezan okunmasını beklemek %20,7; Lafçı ve Erdem (15) tarafından %16 sıklığında bulunmuştur. Ballı emzik verme botulismus açısından risk oluşturabilmektedir. Bu zararlı uygulamanın seyrek de olsa devam ettiği görülmektedir.

Bazı yörelerde lohusa kadınları korkutan, hastalanmasına, hatta ölmesine neden olan, yeni doğan bebeğe de zarar verebilen kötü ruh veya cinlerin (alkarısı) olduğuna inanılır. Geçmişten günümüze kadar gelen bu inanişe al basması denir (31). Doğum sonrası görülen puerperal enfeksiyon halk arasında "al basması" olarak bilinmektedir (20). İnanışa göre alkarısı tüfek sesinden, demirden ve kırmızı renkten korkar. Bu nedenle lohusayı korumak için kırmızı şeker götürülür veya lohusanın başına kırmızı altın takılır (31). Al basmasından korunmak için lohusa ve bebek kırk gün dışarı çıkarılmaz, bebeğin kundağına çengelli iğne, ekmek, su, kibrit nazar bocuğu gibi nesnelere asılır, üstüne kırmızı tülben örtülür (4,20). Benzer çalışmalara göre araştırmamızın yapıldığı ilimizde al basmasından korunmak için yöntem uygulamanın yaygın olmadığını söylemek mümkündür. Arabacı ve ark tarafından yapılan çalışmaya göre annelerin %34'ü bebeklerini al basmasından korumak için uygulama yapmaktadır (3). Bakır ve ark tarafından Adana'da yapılan bir çalışmada araştırmaya katılan kadınların %16'sı al basmasına inandığını, al basmasından korunmak için %41'i kırmızı örtü kullandığını, %25'i yanında metal taşıdığını belirtmiştir (31). Molu ve ark tarafından Afyon'da yapılan çalışmada da annelerin yarısından çoğu al basmasından korunmak için uygulama yapmaktadır (20). Işık ve ark tarafından yapılan çalışmada araştırmaya katılan kişilerin tamamı al basmasından bebeği korumaya yönelik uygulama yapmaktadır. En yaygın uygulama da asma kilit bağlanmış bir ipin bebeğin beline dolanarak 40 gün boyunca çıkarılmamasıdır (4). Eğri ve Gölbaşı tarafından yapılan çalışmada bebeği al basmasından korumak için uygulama yapma sıklığı %84 bulunmuştur (12). Kahriman tarafından yapılan çalışmada ise annelerin %25'i al basmasından korunmak için uygulama yapmaktadır (27).

Höllük, ülkemizde bebek bakımında yapılan geleneksel yöntemlerden biridir. Bu yöntemde killi toprak elenip, ısıtılarak bebeğin altına konulur. Anadolu'da höllük bebeğin altı sıcak kalsın, gaz sancısı olmasın, çabuk büyüsün, rahat uyusun, üşümesin topraktan gücünü alsın gibi inanışlar nedeniyle uygulanır. Höllük,

toprağın iyi emicilik özelliğinden dolayı alt bezinin sık değiştirilmesini önlediğinden özellikle kış mevsiminde tercih edilmektedir. Toprak tetanos dahil pek çok mikroorganizmayı barındırdığı için bebekte sepsis riski açısından doğru bir yaklaşım değildir (19). Bizim araştırmamızda höllük yapma uygulaması benzer araştırmalardan daha az sıklıkta bulunmuştur. Arabacı ve ark tarafından yapılan çalışmada bebeği höllüğe yatırma %9,2 sıklığında bulunmuştur (3). Diğer benzer çalışmalarda höllüğe yatırma sıklığını Eğri ve Gölbaşı (12) %29,8; Yalçın (24) % 23,5 bulmuştur. Lafçı ve Erdem tarafından yapılan çalışmada kadınların yarısından çoğu bebek pişik olmasın diye bebeğin altına höllük koyduklarını belirtmiştir (15). Işık ve ark tarafından yapılan çalışmada annelerin %21'i bebek üşümesin diye höllük uygulaması ile toprağa beleme yaptıklarını belirtmiştir (4). Alparslan ve Demirel tarafından 15-49 yaş grubu kadınlarda yapılan bir çalışmada höllüğün 39-44 ve 45-50 yaş grubundaki kadınlar tarafından daha sık yapılmış olması günümüzde azaldığını gösteren bir bulgudur (11).

Sonuç olarak günümüzde halen daha geleneksel yöntemler ebeveynlerin büyük çoğunluğu tarafından bebek bakımında uygulanmaktadır. Aile büyükleri ile birlikte yaşayan, genç yaştaki, eğitim düzeyi düşük ebeveynler bu yöntemleri uygulama açısından daha riskli bir gruptur. Bu nedenle bu grupların bebek izlemleri sırasında dikkatli takip edilmesi, bebek bakımı konusunda ve geleneksel yöntemlerin olası zararları hakkında sağlık personeli tarafından bilgilendirilmesi, sağlık personelinin de toplumdaki bu uygulamalara karşı farkındalığının olması gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Verilerin öz beyana dayalı olması, geçmişe yönelik sorgulamadan kaynaklanan olası hatırlama zorluğu ve araştırmanın hastane tabanlı olarak yapılması araştırmanın sınırlılıklarıdır. Gelecek çalışmalar bu uygulamaların toplumsal düzeydeki yaygınlığına ve bu uygulamalar sonucu ortaya çıkan zararlı etkilerin sıklığına odaklanmalıdır. Ebeveynleri bu uygulamalara yönelten gerçek nedenlerin derinlemesine araştırıldığı niteliksel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf;jsessionid=29B73009BD4AA29592FE71AF8587AB?sequence=1 Erişim tarihi: 14.07.2020.
2. Bölükbaş N, Erbil N, Altunbaş H, Arslan Z. 0-12 aylık bebeği olan annelerin çocuk bakımında başvurdukları geleneksel uygulamalar. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi 2009;6(1):164-76.
3. Arabacı Z, Yıldırım JG, Dünder BN, Kadam Z. Bebeklerde uygulanan geleneksel yöntemler. Çocuk ve Medeniyet Dergisi 2016;1(1):61-86.
4. Işık MT, Akçınar M, Kadioğlu S. Mersin ilinde gebelik, doğum ve lohusalık dönemlerinde anneye ve yenidoğana yönelik geleneksel uygulamalar. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi 2010;7(1): 63-84.
5. Çelik Sis A, Çapık A, Engin R. Erzurum'da gebelik ve doğum sonu dönemde yapılan geleneksel uygulamaların belirlenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;15(4):262-7.
6. Çetinkaya A, Özmen D, Cambaz S. Manisa'da çocuğu olan 15-49 yaş kadınların doğum sonu dönemde yenidoğan sağlığı ile ilgili geleneksel uygulamaları. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2008;12(2):39-46.
7. Çalışkan Z, Bayat M. Annelerin bebek bakımı uygulamaları ve bu uygulamaları etkileyen faktörler: Bir Kapadokya örneği. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2011;14(2):23-30.
8. Çınar Özen İ, Aslan Korkmaz G, Kartal A, İnci FH, Koştu N. Annelerin 0-1 yaş bebek bakımında uyguladıkları geleneksel yöntemlerin incelenmesi. TAF Prev Med Bull 2015;14(5):378-86.
9. Aliefendioğlu D, Hızal S, Mısıroğlu Dibek E, Şanlı C, Albayrak M, Oktay A. Traditional child care procedures in an Anatolian city. Gazi Medical Journal 2009;20(1):17-20.
10. Özyazıcıoğlu N. Erzurum il merkezinde 12 aylık çocuğu olan annelerin çocuk büyütmeyle ilişkin yaptıkları geleneksel uygulamalar (Yüksek Lisans Tezi). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2000.
11. Alparslan, Ö, Demirel Y. Traditional neonatal care practices in Turkey. Japan Journal of Nursing Science 2013;10(1):47-54.
12. Eğri G, Gölbaşı Z. 15-49 yaş grubu evli kadınların doğum sonu dönemde bebek bakımına yönelik geleneksel uygulamaları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;6(5):313-20.
13. Sivri Bilgen B. 0-12 aylık bebeği olan annelerin anne-bebek bakımına ilişkin geleneksel uygulamaları (Yüksek Lisans Tezi). Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012.
14. Sülü Uğurlu, Başbakkal Z, Dayılar H, Çoban V, Ada Z. Ödemiş'te bulunan annelerin bebek bakımında uyguladıkları geleneksel yöntemlerin incelenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;2(3):342-60.
15. Lafçı D, Erdem E. 15-49 yaş grubu evli kadınların doğum sonu dönemde anne ve bebek bakımına yönelik geleneksel uygulamaları. Gaziantep Med J 2014;20(3):226-36.

16. Dinç S. Şanlıurfa merkezde bulunan 4 Numaralı Sağlık Ocağı'na kayıtlı "0-1 yaşında çocuğa sahip olan annelerin çocuklarının bakımında uyguladıkları geleneksel uygulamalar. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 2005;1(2):53-64.
17. Arısoy A, Canbulat N, Ayhan F. Karaman ilindeki annelerin bebeklerinin bakımında uyguladıkları geleneksel yöntemler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014;17(1):23-31.
18. Eğri Bozkuş G, Konak A. Doğum sonu dönem ile ilgili geleneksel inanç ve uygulamalara Dünya'dan ve Türkiye'den örnekler. *ZfWT* 2011;3(1):143-55.
19. Şener Taplak A, Bayat M. Dangerous traditional practices known to be true regarding newborn care. *JACSD* 2016;5:67-82.
20. Molu B. 0-12 aylık bebeği olan annelerin çocuk bakımında başvurdukları geleneksel uygulamalar (Yüksek Lisans Tezi). Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
21. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/97603/9789241506649_eng.pdf?sequence=1 Erişim Tarihi: 02.09.2020.
22. Akçay G, Kırılı U, Topal H, Hakan N, Arun Özer E. Muğla ilindeki annelerin bebeklerinin bakımında uyguladıkları geleneksel yöntemler. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2019;11(3):263-70.
23. Biltekin Ö, Boran ÖD, Denkli MD, Yalçinkaya S. Naldöken sağlık ocağı bölgesinde 0-11 aylık bebeği olan annelerin doğum öncesi dönem ve bebek bakımında geleneksel uygulamaları. *Sted* 2004; 13(5):166-8.
24. Yalçın H. Gebelik, doğum, lohusalık ve bebek bakımına ilişkin geleneksel uygulamalar (Karaman örneği). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012;55(1):19-31.
25. Ayaz S, Yaman Efe Ş. Potentially harmful traditional practices during pregnancy and postpartum. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2008;13(3):282-8.
26. Çapık C, Çapık A. Traditional infant care practices of mothers with 6-12 month-old infants in Turkey. *Indian Journal of Traditional Knowledge* 2014;13(2):266-74.
27. Kahrıman İ. Trabzon il merkezinde 6-12 aylık çocuğu olan annelerin bebek bakımına ilişkin geleneksel uygulamaları (Yüksek Lisans Tezi). Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
28. Koturoğlu G, Akşit S, Kurugöl Z. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk polikliniği'nde izlenen bebeklerin yatış pozisyonunun değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39(2):78-82.
29. Polat A, Kavak N, Kavak S, Akalın N. Infant sleeping position and some sociodemographic characteristics. *Ege Pediatri Bülteni* 1996;3:237-9.
30. Efe E, Balcı Yangın H, Eravşar K. Antalya il merkezinde iki sağlık ocağı bölgesinde yaşayan annelerin ani bebek ölümü sendromu ve risk faktörleri hakkında bilgi düzeyleri. *Çocuk Dergisi* 2007; 7(4):255-61.
31. Bakır E, İnci H, Alan S, Gökyıldız Ş, Elmas E. Adana'da albasması inancı ve geleneksel uygulamalar. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi* 2011;1(1):13-8.

IgA Vaskuliti Tanılı Olgularda Klinik ve Hematolojik Parametrelerin İlişkisi

Relationship Between Hematological Parameters and Clinic of Patients Diagnosed as IgA Vasculitis

Arife Uslu Gökçeoğlu (0000-0002-5331-0315)¹, Meliha Sevim (0000-0002-9948-2972)², Sema Nilay Abseyi (0000-0002-0303-6274)²

¹Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Nefroloji Bölümü Ankara, Türkiye

²Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Bölümü, Ankara, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Arife Uslu GÖKCEOĞLU: Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Nefroloji Bölümü. Ankara, Türkiye

E-mail: arifeuslu2001@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 06.04.2020

Kabul tarihi/Accepted: 15.10.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

GüncelPediatri2020;18(3):390-402

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: IgA vaskuliti, çocukluk çağında en sık görülen vaskulit olmakla birlikte; gastrointestinal sistem ve renal tutulum olması hastalık seyrini etkilemektedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı retrospektif olarak başvuru anındaki hematolojik parametreler ile klinik bulgular ve organ tutulumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çocuk Nefroloji Polikliniğinde IgA vaskuliti (HSP) tanısı alan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve ultrasonografi sonuçları kayıt edildi. Başvuru sırasındaki lökosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), total nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), tam idrar tetkiki sonucunda hematüri ve/veya proteinüri varlığı, böbrek fonksiyon testleri ve ultrasonografi sonuçları kayıt edildi. Nötrofil/lenfosit oranı manuel hesaplandı.

BULGULAR: Olguların %73'ünde eklem tutulumu, %52 'de organ tutulumu, %35'inde gastrointestinal sistem tutulumu, %20'de renal tutulum izlendi. Organ tutulumu olanlarda ve gastrointestinal sistem tutulumu olanlarda ortalama nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranı anlamlı yüksek bulundu. Renal tutulumu olanlarda ortalama nötrofil sayısı, RDW ve CRP değerleri anlamlı yüksekti. Renal tutulum için erkek cinsiyet ve RDW değeri risk faktörü olarak saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: IgA vaskulitinde başvurudaki hematolojik parametreler hastaların organ tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu ve renal tutulum açısından riskli olguları belirleyici olabilir. Özellikle nötrofil/lenfosit oranının organ tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu ve renal tutulumu olan olgularda daha yüksek olması hastalık patogenezinde nötrofillerin rolü olduğunu desteklemektedir. Renal tutulum için erkek cinsiyet ve artmış RDW değeri risk faktörleridir.

Anahtar Kelimeler: Henoch Schönlein Purpurası, IgA vaskuliti, nötrofil, C reaktif protein

ABSTRACT

INTRODUCTION: IgA vasculitis is the most common vasculitis during childhood and gastrointestinal system involvement and renal involvement effect disease course. So we aim to evaluate the relationship between hematological parameters and clinic of patients diagnosed as IgA vasculitis.

MATERIALS and METHODS: Study population included the children diagnosed as Ig A vasculitis in Pediatric Nephrology outpatient clinic. We recorded demographic information, clinical findings, laboratory results and ultrasonography results. Leucocyte count, thrombocyte count, mean platelet count (MPV), red cell distribution width (RDW), total neutrophil count, total lymphocyte count, sedimentation, C –reactive protein (CRP), hematuria and/or proteinuria, renal function tests and ultrasonography results were recorded. Ratio of neutrophil and lymphocyte was calculated.

RESULTS: Of patients 73% had joint involvement, 52% had organ involvement, 35% had gastrointestinal system involvement, 20% had renal involvement. Mean neutrophil count and ration of neutrophil/lymphocyte were higher in patients with organ involvement than without organ involvement. Mean neutrophil count, RDW and CRP levels were higher in patients with renal involvement than without renal renal involvement. As a result hematological parameters at admission may predict oragan, gastrointestinal system and renal involvement. Especially higher neutophil and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with organ, gastrointetinal system and renal involvement and higher RDW and CRP levels in patients with renal involvement were significant. Male sex and RDW levels were risk factors for renal involvement.

CONCLUSIONS: Hematological parameters at admission may predict the cases with organ, gastrointestinal system and renal involvement. Especially higher ratio of neutrophil/lymphocyte in cases with organ, gastrointestinal system and renal involvement support the role of neutrophils in disease pathogenesis. Male sex and higher RDW levels were risk factors for renal involvement.

Key words: Henoch Schönlein Purpura, IgA vasculitis, neutrophil, C reactive protein

GİRİŞ

IgA vaskuliti(eski tanımlama ile Henoch Schönlein Purpurası, HSP) çocukluk çağının en sık görülen vaskulitidir ve genellikle iyi seyirlidir. En sık 3-15 yaş arasında görülmekle birlikte küçük damarları etkileyen lökositoklastik vakülit şeklindedir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte genellikle öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır ancak kanıtlanmış net bir mikrobiyolojik etken yoktur (1). Hastalığın tanısı klinik bulgulara göre koyulur ve tüm olgularda palpable purpura şeklinde cilt bulgusu mevcuttur. Sekel bırakmayan artrit ya da artralji, karın ağrısının belirgin olduğu gastrointestinal sistem tutulumu ve renal tutulum görülebilmektedir(2). Renal tutulum olması hastalık prognozunu etkileyen en önemli organ tutulumudur. Gastrointestinal sistem tutulumu varlığı ise IgA vaskuliti seyrinde renal tutulum için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (3).

Daha önce yapılan çalışmalarda IgA vaskuliti tanılı çocuklarda lökositoz, trombositoz, sedimentasyon yüksekliği ve C reaktif protein (CRP) artışı olduğu gösterilmiştir (2). Son yapılan bir çalışmada ise lökosit, monosit ve nötrofil sayıları ile nötrofil/lenfosit oranı ve CRP düzeyi ile organ tutulumu arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve lökosit sayısının en önemli prediktif değer olarak kullanılabileceği önerilmiştir (4). Bu çalışmanın amacı retrospektif olarak IgA vaskuliti tanılı olgularda başvuru anındaki hematolojik değerlerin klinik bulgular ve organ tutulumu ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Çocuk Nefroloji kliniğinde izlenen IgA vaskuliti tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Çalışma kesitsel, tanımlayıcı bir çalışma olarak yapıldı. Etik komite onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (196/2019) ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

Araştırmaya dahil olan hastalar: 1 Ocak 2013- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji polikliniğinde IgA vaskuliti (HSP) tanısı alan çocuklar çalışmaya dahil edildi. IgA vaskuliti tanısı EULAR/PRES tam kriterlerine göre konuldu (çoğunlukla alt ekstremitelerde görülen palpabl purpura ile birlikte yaygın karın ağrısı, ağırlıklı olarak immünooglobulin A depolanmasını gösteren cilt veya renal biyopsi varlığı, herhangi bir eklemden akut artrit ve/veya artralji ve renal tutulumdan en az birisinin olması) (5). Hastaların başvurusundaki yaşı, cinsiyeti, fizik muayene bulguları, başvuru mevsimi ve laboratuvar sonuçları kayıt edildi. Laboratuvar parametrelerinden ise başvuru sırasındaki lökosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), total nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, sedimentasyon, CRP, tam idrar tetkiki sonucunda hematüri ve/veya proteinüri varlığı, böbrek fonksiyon testleri ve ultrasonografi sonuçları kayıt edildi. Hastaların başvuru anındaki nötrofil/lenfosit oranı manuel hesaplanarak kayıt edildi. Böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik olması, mikroskobik hematüri (santrifüj edilmiş idrarda 40' lık büyütmeye >5 eritrosit) ve/veya proteinüri (24

saatlik idrarda 4mg/m² /saat'den fazla protein atılımı olması ya da spot idrar protein kreatinin oranını > 0.2 mg/mg) olması renal tutulum olarak değerlendirildi. Karın ağrısı, hematemez, hematoşezi, melena, masif kanama, obstrüksiyon ya da perforasyona ait bulgular, abdomen ultrasonografide ileit veya invajinasyon bulguları gastrointestinal sistem tutulumu olarak değerlendirildi. Eşlik eden kronik hastalık varlığı kayıt edildi.

Araştırmaya almama ve araştırmadan çekilme kriterleri: İlk tanısı başka bir hastanede konulmuş olan, hastanemizde tanı almış olup takipleri düzensiz olan, sistemde taranan tetkiklerinde eksiklikler olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz: SPSS Sürüm 15.0 kullanılarak yapıldı. Ortalama, standart sapma, ortanca, aralık, minimum ve maksimum değerler yaş, cinsiyet gibi tanımlayıcı istatistik bilgileri için verildi. Kategorik değişken grupları için yüzdeler verildi. Kategorik veriler için gruplar arasındaki farklılıklar, uygun şekilde ki kare analizi veya Fisher kesin testi kullanılarak analiz edildi. Lojistik regresyon analizi ise IgA vaskuliti tanılı hastalardaki değişkenlerin karşılaştırmasında kullanıldı. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Klinik Bulgular: IgA vaskuliti tanısı alan 90 hastanın başvuru anındaki ortalama yaşı 8.4±3.8 yıldır. En sık başvuru kış mevsiminde iken (%35, n=32), ilkbahar mevsiminde başvuru sıklığı %31(n=28), sonbaharda %21 (n=19) ve yaz mevsiminde ise %12'idi (n= 11/90). Tüm hastalarda tipik cilt tutulumu başvuruda mevcuttu. Hastaların klinik bulguları ile ilgili bilgiler Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

ÖZELLİK	ORTALAMA (%)
Başvuru Yaşı	8.4±3.8yıl
Cinsiyet (Erkek /Kız)	41/49 (0.83)
Eklemler tutulumu	66 (%73)
-Artralji	66(%73)
-Artrit	34 (%37)
Gastrointestinal sistem tutulumu	32 (%35)
-Karın ağrısı	27 (%30)
-İnvajinasyon	3(%3)
-İleit	2 (%2)
Renal tutulum	20 (%22)
-Hematüri	10 (%11)
-Proteinüri	15 (%16)
-Böbrek yetmezliği	3 (%3)
Testis tutulumu	1 (%1)

Olguların eşlik eden hastalıkları değerlendirildi. Bir olgu Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tanılı (M694V/-) ve kolşisin kullanırken izlemde IgA vaskuliti tanısı aldı. Bir olguda IgA vaskuliti tanısı aldıktan sonra tonsillit sonrası makroskobik hematüri gelişimi, C3 düşüklüğü ve ASO yüksekliği ile akut poststreptokoksik glomerulonefrit düşünüldü. Bir olguda eklem yakınmasının tekrarı nedeniyle yapılan MEFV mutasyon analizinde R761H heterozigot saptandı. İzlem süresince 3 olguda IgA vaskuliti rekürensi görüldü. Bu olguların yaşları 12,14 ve 15 yaş idi. Üç olgu da erkek cinsiyet idi ve olguların birinde renal tutulum mevcuttu. Bu olgu tanı aldıktan 3 ay sonra tekrar cilt bulgusu ile başvuran ve rekürens sonrasında renal tutulumu saptanan bir olguydu.

Eklem tutulumu: Toplam 66 olguda(%73) eklem tutulumu ve 34 olguda (%37) artrit bulgusu mevcuttu. Eklem tutulumu olanlarda(artralji ve/veya artrit) başvuru yaşı ve cinsiyetleri arasında fark saptanmadı ve mevsimlere göre eklem tutulumu sıklığı benzerdi ($p>0.05$). Başvuruda eklem tutulumu olan hastaların gastrointestinal sistem tutulumu, renal tutulum, hematüri, proteinüri ve organ tutulumu sıklıkları eklem tutulumu olmayanlar ile benzerdi($p>0.05$). Eklem tutulumu olan olgularda ortalama lenfosit sayısı eklem tutulumu olmayanlara göre daha yüksek ve nötrofil/lenfosit oranı arasında daha düşük saptandı($p< 0.05$), diğer hematolojik parametreler arasında ise fark saptanmadı($p>0.05$). Artrit kliniği olanlarda RDW değeri ise anlamlı yüksekti (RDW ortalama sırasıyla %14.62±4.16 ve % 13.37±0.94, $p= 0.003$), diğer parametreler arasında ise fark saptanmadı ($p>0.05$).

Organ Tutulumu: Toplam 47 olguda(%52) organ tutulumu mevcuttu. Organ tutulumu olanlar ile olmayanların başvuru yaşı arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı($p>0.05$). Organ tutulumu olanların 22'si kız (%44) , 25'i erkek cinsiyet(%60) idi($p>0.05$). Organ tutulumu olanların 3'ü yaz dönemi, 17'i kış dönemi, 16'sı ise ilkbahar döneminde, 11'i de sonbahar döneminde başvurmuştu. Organ tutulumu olan olgularda ortalama nötrofil sayısı ve nötrofil /lenfosit oranı organ tutulumu olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$), diğer parametrelerde fark saptanmadı.

Gastrointestinal sistem tutulum: Toplam 32 olguda (%35) gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Gastrointestinal sistem tutulumu olan olguları başvuru yaşı ve cinsiyet arasında fark saptanmadı. Mevsimlere göre gastrointestinal sistem tutulumu sıklığı arasında fark saptanmadı($p>0.05$). Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastaların ortalama lökosit, nötrofil sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları gastrointestinal sistem tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 2). Hiçbir olguda masif gastrointestinal sistem kanaması yoktu. Abdominal ultrasonografi yapılan iki olguda ileit ve 3 olguda invajinasyon bulgusu vardı. İleit saptanan hastaların yaşları 12 ve 14 yaş idi. İnvajinasyon saptanan hastaların yaşları ise 5,6 ve 8 yaş idi.

Tablo 2. Gastrointestinal tutulumu göre olguların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

	Gastrointestinal sistem tutulumu olan N= 31	Gastrointestinal sistem tutulumu olmayan N= 58	P
Başvuru yaşı(yıl)	9.0±3.7	7.8±3.9	>0.05
Lökosit(sayı/mm ³)	12467±3606	10688±3740	<0.05*
Nötrofil(sayı/mm ³)	8351±3417	6453±3258	<0.05*
Lenfosit(sayı/mm ³)	3028±1294	3310±1489	>0.05
Trombosit(sayı/mm ³)	362032±79337	382706±90911	>0.05
Nötrofil/Lenfosit	3.5±3.0	2.3±1.6	<0.05*
RDW	13.5±1.0	14.0±3.2	>0.05
MPV	8.9±1.0	8.6 ±1.4	>0.05
CRP(mg/L.) Median (aralık)	1.2 (0.1-93)	0.8(0.04-8)	>0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	23±17	20±12	>0.05

RDW: eritrosit dağılım genişliği, MPV: ortalama trombosit hacmi, CRP: C reaktif protein *p<0.05 anlamlı

Renal tutulum: Toplam 20 olguda (%22) renal tutulum izlendi. Erkeklerde renal tutulum sıklığı kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti(%31.7 ve %12.5, p=0.038). Mevsimlere göre renal tutulum sıklığı arasında fark saptanmadı(p>0.05). Renal tutulumu olan olguların başvuru yaşı, ortalama lökosit sayısı, ortalama nötrofil, ortalama trombosit sayıları, ortalama MPV değerleri arasında fark saptanmadı. Ancak renal tutulumu olan olguların ortalama RDW değerleri renal tutulumu olmayanlara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla ortalama 1.5±5.3 ve 13.5±1.0, p= 0.03). Ortanca nötrofil/lenfosit oranı ve ortanca CRP değerleri renal tutulumu olanlarda daha yüksekti (sırasıyla nötrofil/lenfosit oranı ortanca değeri= 2.5, aralık= 0.8-16 ve 2.2, aralık=0.3-8.7, p<0.05 ve CRP değeri için sırasıyla ortanca değeri= 1.06mg/L, aralık= 0.14-10.2 mg/L ve 0.65mg/L , aralık= 0.04-8.8mg/L, p< 0.05, Tablo 3).

Tablo 3. Renal tutulumu göre olguların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

	Renal tutulumu olan N= 20	Renal tutulumu olmayan N= 70	p
Başvuru yaşı(yıl)	9.0±3.7	7.8±3.9	>0.05
Cinsiyet(Erkek/Kız)	13/7	28/42	<0.05*
Lökosit(sayı/mm ³)	11666±4016	11204±3721	>0.05
Nötrofil(sayı/mm ³)	7771±3586	6903±3365	>0.05
Lenfosit(sayı/mm ³)	2748±1202	3351±1463	>0.05
Trombosit(sayı/mm ³)	393700±87358	370231±87028	>0.05
Nötrofil/Lenfosit oranı	3.87±3.83	2.40±1.47	<0.05*
RDW	15.0±5.2	13.5±1.0	<0.05*
MPV	9.1±1.0	8.5 ±1.3	>0.05
CRP(mg/L.) Median (aralık)	1.6 (1.1-93)	0.7 (0.04-8)	<0.05*
Sedimentasyon (mm/saat)	25±17	20±13	>0.05

RDW: eritrosit dağılım genişliği, MPV: ortalama trombosit hacmi, CRP: C reaktif protein *p<0.05 anlamlı

Lojistik regresyon analizinde ise erkek cinsiyet ve RDW değeri IgA vaskulitinde renal tutulum için risk faktörü olarak saptandı (sırasıyla Odds ratio: 23.7 , 95% CI,1.19-471.54; p= 0.038 ve Odds ratio: 1.7 , 95% CI,1.02-3.02; p= 0.041).

Renal tutulum olarak olgularda hematüri, proteinüri ve böbrek yetmezliği olarak değerlendirildiğinde 3 hastada böbrek yetmezliği vardı. Bu hastaların 2' si erkek, 1'i kız cinsiyetti. Erkek olgulardan biri 16.5 yaşında ve ilk cilt döküntüsü olduğu dönemde böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom kliniği mevcuttu (serum kreatinin değeri 1.25 mg/dl, üre 84mg/dl, hematüri , proteinüri, serum albumin değeri 2.8 g/dl). Olgunun C3 düzeyi düşük (71 mg/dl (n= 90-180) ve C4 düzeyi normaldi. Antinükleer antikoru negatif, antidsDNA negatif ve ANCA değerleri negatifti. Diğer erkek olgunun ise başvuru yaşı 9 yaştı, başvuru anında saptanan hipertansiyon, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği mevcuttu, idrar proteini 2gr/ gün, C3 ve C4 düzeyleri normaldi. Olguda status epileptikus gelişimi nedeniyle yapılan santral sinir sistemi görüntülemesinde posterior reversible ensefalopati sendromu ile uyumlu bulgular izlendi. Plazmaferez ve steroid tedavisi verildi. Böbrek yetmezliği olan kız olgunun ise başvuruda nefrotik sendrom kliniği mevcuttu ve tanı aldıktan 2 gün sonra böbrek yetmezliği de gelişti. Başvuru yaşı 6.5 yaştı. Başvuru anında C3 ve C4 düzeyleri normaldi. İdrar proteini 1603mg/gün , 68mg/m² /saat idi.

Hematüri: Toplam 10 olguda (%11) hematüri izlendi. Hematüri saptanan olguların CRP değeri hematüri olmayanlara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla ortanca CRP değeri 1.06 mg/L, aralık: 0.2-10.2mg/L ve 0.8mg/L, aralık: 0.04-8.8mg/L p=0.002). Ortalama nötrofil sayısı hematüri olan olgularda hematüri olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla ortalama nötrofil sayısı 9964 ±3065/mm³ ve 6778 ±3337/mm³, p<0.05). Ortalama nötrofil /lenfosit oranı hematüri olan olgularda hematüri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla 5.7±5.1 ve 2.3±1.4, p<0.001).

Proteinüri: Toplam 15 olguda (%16) proteinüri mevcuttu. Proteinüri sıklığı erkek cinsiyette kızlara göre daha yüksekti (%24.4 ve %8, p=0.046). Proteinüri olan hastaların RDW değeri proteinüri olmayanlara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla ortalama RDW: 15.0±5.7 % ve 13.6± 1.5, p<0.01). Proteinüri olanlarda CRP değeri proteinüri olmayanlara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla ortanca CRP: 0.81mg/dl , aralık: 0.04-8.8mg/dl ve 0.86mg/dl, aralık: 0.14-10.2mg/dl). Diğer parametreler arasında fark saptanmadı.

TARTIŞMA

IgA vaskuliti, çocukluk çağının en sık görülen vaskulitidir ve tanı klinik bulgular ile koyulur. Çalışmamızda IgA vaskuliti tanısı almış hastaların başvurusundaki hematolojik parametreler ile klinik bulgular arasındaki ilişkinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlandı. Literatürde IgA vaskuliti her yaşta görülebildiği gibi 4-6 yaş civarında sıklığının arttığı bildirilmektedir. (6). Çalışmamızdaki IgA vaskuliti tanısı alan hastaların yaş ortalaması 8.4±3.8 yıldır . Erkek çocuklarda daha sık görüldüğü ve

erkek/kız oranının 1.5-2.1 arasında değiştiğini bildiren yayınlar (3, 7) olduğu gibi kızlarda daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur (8,9). Çalışmamızda da erkek /kız oranı 0.83 idi.

IgA vaskuliti patogenezi tam bilinmemekle birlikte hastalığın görülmesinde mevsimsel değişkenlikler olduğu ve sıklıkla sonbahar, kış ve ilkbahar aylarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (3). Mevsimsel değişiklikler görülmekle birlikte bu durum çevresel tetikleyici ve coğrafik değişimi düşündürmektedir (6). Çalışmamızda en sık başvuru %34 sıklıkla kış aylarında, onun ardından %31 sıklıkla ilkbahar ve sonbahar aylarında saptandı. En düşük görülme sıklığı ise %12 ile yaz aylarındaydı. Çalışmamızda özellikle kış aylarında görülen üst solunum yolu enfeksiyonunun tetikleyici olabileceği düşünüldü.

IgA vaskulitinde purpura yinelemesi ciddi böbrek hastalığı ile ilişkili olabileceği ve olguların %25'inde hastalığın tekrar edebileceği bildirilmektedir. Özellikle AAA'nin yaygın olduğu ülkelerde yineleyen IgA vaskuliti olan çocuklarda AAA da ayırıcı tanıda düşünülmesi önerilmektedir (1). Çalışmamızdaki vakaların eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde ise bir olgu AAA tanılı iken ve kolşisin tedavisi alınırken IgA vaskuliti kliniği gelişmişti. Bir olgunun da eklem yakınmasının tekrarı nedeniyle MEFV mutasyonu saptanmıştı.

IgA vaskuliti, trombositopeni veya koagulopati olmaksızın palpable purpura , artrit/artralji, karın ağrısı ve böbrek hastalığı ile karakterizedir (5). Çalışmamızdaki olguların tümünde başvuru sırasında tipik cilt bulgusu mevcuttu. Eklem tutulumu ise IgA vaskulitinin klinik seyri içinde cilt bulgusundan sonra en sık rastlanan ikinci bulgu olup, olguların %60- 84'ünde görülmektedir (10-12). Genellikle oligoartiküler seyirli olup alt ekstremitede (diz, ayak bileği, kalça) etkilenme görülür. Belirgin olarak eklem çevresinde şişlik, hassasiyet görülürken, eklem efüzyonu ve eritem nadirdir. Artrit eklemde hasar bırakmadan birkaç hafta içinde iyileşir (13). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak eklem tutulumu %73 oranında saptandı ve tüm olguların %37'de artrit mevcuttu. Hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde eklem tutulumu olan olguların ortalama lenfosit sayısı eklem tutulumu olmayanlara göre anlamlı yüksek ve ortalama nötrofil/lenfosit oranı ise anlamlı düşüktü. Ancak total lökosit sayısı eklem tutulumu olan ve olmayanlar arasında benzer değerdeydi. Yapılan bir çalışmada IgA vaskuliti tanılı olguların ortalama lökosit, nötrofil, monosit, trombosit sayıları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek, lenfosit sayıları ise sağlıklı kontrollere göre benzer değerde olduğu bildirilmiştir.(4). Başka bir çalışmada ise artrit olan IgA vaskuliti tanılı olguların ortalama trombosit sayısı, MPV, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı arasında fark saptanmamıştır(14). Çalışmamızda ise artrit olan IgA vaskuliti tanılı olgularda ortalama RDW değeri anlamlı yüksek saptandı. Literatür değerlendirildiğinde RDW değerinin, uzun yıllardır anemi sınıflamasında kullanıldığı bilinirken, son yıllarda farklı inflamasyon için belirteç olarak kullanımı önerilmeye başlanmıştır. RDW artışı eritrosit metabolizmasındaki ve yaşam süresindeki anormallikleri göstermekle birlikte bu durum oksidatif stres, inflamasyon, eritrosit yıkımı, beslenme bozukluğu, hipertansiyon, dislipidemi ve eritropoetin fonksiyon bozukluğu gibi durumlarda görülmektedir(15,16). Çalışmamızda artrit kliniği olan olgularda daha yüksek RDW değeri olması inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Gastrointestinal sistem ve renal tutulumu olan olgular organ tutulumu olarak aynı grupta değerlendirildiğinde; organ tutulumu olanların nötrofil sayısı ile nötrofil /lenfosit oranı organ tutulumu olmayanlara göre daha yüksek olması dikkat çekiciydi. Literatürde ortalama lökosit, nötrofil ve monosit sayısı ile CRP ve nötrofil/lenfosit oranının organ tutulumunu göstermede etkili olduğu ve özellikle lökosit sayısının diğer değerlere göre daha anlamlı olduğu gösterilmiştir(4). Yapılan çalışmalar nötrofillerin IgA vaskulitindeki inflamasyonda rol oynadığını desteklemektedir. Ancak hangi mekanizma ile nötrofillerin inflamasyona dahil olduğu bilinmemektedir. IgA antikorlarının nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisinde rol oynadığı ve doku harabiyetine yol açtığı düşünülmektedir (17).

Literatürde genel olarak %40 ile 80 arasında gastrointestinal sistem tutulum sıklığı verilmektedir[5, 18,19].Çalışmamızda ise %35 oranında gastrointestinal sistem tutulumu ile literatüre göre daha düşük oranda olması dikkat çekicidir. Bu durum son yıllarda IgA vaskuliti değerlendirmesinde gaytada gizli kan testinin kullanılabilirliğinin kalkmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastaların ortalama lökosit, nötrofil sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları gastrointestinal sistem tutulumu olmayanlara göre anlamlı yüksekti. Literatürde de pek çok çalışmada nötrofil/lenfosit oranının gastrointestinal kanamayı ön görmeye kullanılabileceğini bildirmektedir (20-21). HSP'ye ait gastrointestinal sistem tutulumunun mesenterik vaskülit sonucu ortaya çıkan ödem ve intramüsküler hemoraji ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22). Sonuç olarak kusma, şiddetli karın ağrısı, hematemez, hematoşezi, melena, masif kanama, obstrüksiyon ya da perforasyona ait bulgular gözlenebilir. Gastrointestinal sistem bulgularını ve olası komplikasyonları göstermede en uygun radyolojik metod ise ultrasonografidir. Bağırsak duvarlarındaki değişiklikleri ve asit varlığını gösterdiği gibi invajinasyon ya da perforasyon gibi yaşamı tehdit eden cerrahi komplikasyonları da gösterebilmekte, ayrıca bulguların izleminde de kolay, girişimsel olmayan ve radyasyon yükü bulunmayan bir seçenek sağlamaktadır (23). Çalışmamızda abdomen ultrasonografi yapılan olguların 3'ünde invajinasyon ve 2'inde ileit bulgusu mevcuttu.

IgA vaskulitinde prognozu belirleyen organ böbrekler olmakla birlikte çeşitli yayınlarda IgA vaskulitinde renal tutulum sıklığı, %10-50 arasında değişmektedir (10,24). Bu rakamlar arasındaki değişkenliğin renal tutulum belirleme kriterlerinin veya mikroskopik hematüri ölçüm tekniklerinin farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (25). Çalışmamızda renal tutulum sıklığı %23 oranında literatür ile benzerdi. Renal tutulumu olan olguların 11'inde hematüri(%12), 16'ında proteinüri (%17) ve 3 olguda böbrek yetmezliği mevcuttu. Erkeklerde renal tutulum sıklığı kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması dikkat çekiciydi. Literatürde ise HSP nefriti için bayan cinsiyet, atipik prezentasyon , steroid tedavisi almak risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (26). Bir başka çalışmada ise ≥ 6 yaş olmak, atipik yerleşimli döküntü, gaytada kan bulunması, sistatin $c \geq 0.61$ mg/dl olması HSP nefriti için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (27). Renal tutulumu ve proteinüri olan olguların ortalama RDW değerleri olmayanlara göre anlamlı yüksekti. Literatürde yapılan bir çalışmada HSP olgularının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek RDW değeri olduğu ve HSP nefriti olanların nefriti olmayanlara göre daha yüksek

RDW değerine sahip olduğu bildirilmektedir. ROC analizinde 13.25 üzerindeki değerler histopatolojik olarak kresent varlığı için belirleyici olduğu bulunmuştur(15). Son çalışmalarda RDW değerinin kardiovasküler, hepatik ve renal hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (28-30). Ek olarak RDW değeri; septik şok, inflamatuvar barsak hastalığı ve akut apandisit gibi durumlarda inflamatuvar belirteç olarak tanımlanmaktadır(31-33). RDW değerinin pek çok inflamatuvar hastalıkta yükseldiği literatürde bildirilmektedir. HSP nefriti olan olgularda yapılan çalışmada RDW değeri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş ve sedimentasyon ile birlikte RDW yükselişinin HSP nefriti için risk faktörü olduğu tanımlanmıştır(34). Bir başka çalışmada ise RDW değerinin bağımsız olarak 13.25 değerinin üzerinde olması HSP nefriti için belirleyici olduğu belirtilmiştir(15). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde RDW değeri IgA vaskuliti renal tutulumu için risk faktörü olarak saptandı. Literatürden farklı olarak çalışmamızda erkek cinsiyet renal tutulum için risk faktörü olarak saptandı.

Renal tutulumu olan tüm olgular ile hematüri ve proteinüri varlığı ayrı ayrı değerlendirildiğinde ortalama nötrofil/lenfosit oranı ve ortanca CRP değeri daha yüksekti. Ayrıca proteinüri olan olguların da CRP değeri proteinüri olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Daha önce yapılan bir çalışmada CRP değeri HSP hastalarında gastrointestinal kanama ile ilişkili bulunmuştur (21). HSP hastalarında prokalsitonin ve CRP değerlerinin klinik ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise CRP değerini hem enfeksiyon durumu hem de HSP 'nin kendisinin arttırabildiği ve bunun ayırımının yapılamadığı aynı zamanda prokalsitonin değerinin CRP değerine göre prognostik olarak daha anlamlı olduğu bildirilmektedir ve bu çalışmada CRP ile gastrointestinal sistem kanaması arasında ilişki saptanmamıştır (35). Bizim çalışmamızda da sadece renal tutulum varlığında CRP yüksekliği olması daha çok IgA vaskulitine bağlı olarak gelişen inflamasyon kaynaklı olabileceği düşünüldü. Aynı zamanda renal tutulumu olan olgularda nötrofil/lenfosit oranının daha yüksek olması ve RDW değerinin daha yüksek olması da renal inflamasyonu destekleyici bir bulgu olarak değerlendirildi.

Sonuç: IgA vaskulitinde başvurudaki hematolojik parametreler hastaların organ tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu ve renal tutulum açısından riskli olguları belirleyici olabilir. Özellikle inflamasyon belirteci olarak nötrofil/lenfosit oranının organ tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu ve renal tutulumu olan olgularda daha yüksek olması, CRP ve RDW değerlerinin renal tutulumu olan olgularda daha yüksek olması dikkat çekicidir. Başvuruda artmış RDW değeri ve erkek cinsiyet IgA vaskulitinde renal tutulum risk faktörüdür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamızın kısıtlılıkları, geriye dönük olması ve hastaların hematolojik parametrelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılamamasıdır. Ayrıca inflamasyon parametrelerinden prokalsitonin değerinin çalışılmamış olduğu için CRP ile karşılaştırma yapılamadı.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

- 1- Barut K, Şahin S, Adroviç A, Kasapçopur Ö. [Diagnostic approach and current treatment options in childhood vasculitis]Turk Pediatri Ars 2015; 50: 194-205.
- 2-Ardoin SP, Fels E. Henoch-Schönlein purpura. In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, PA: WBSaunders; 2011:868–71.
- 3-Sano H, Izumida M, Shimizu H, et al. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. Eur J Pediatr. 2002;161:196–201
- 4- Özdemir Z, Çetin N, Kar Y, Öcal H, Bilgin M, Bör Ö. Hemotological Indices for Predicting for Internal Organ Involvement in Henoch Schönlein Purpura. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42:e46–e49
- 5-Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69:798- 806
- 6-Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. Fronth Pediatr 2019 Jun 27;7:257.
- 7-Özçakar Ö, Fitöz S, Yalçinkaya F. [Childhood Vasculitis]. Klinik Gelişim Dergisi. 2006; 19:52-5
- 8-Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez Gay MA. Henoch Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. Semin Arthritis Rheum 2002; 32:149- 56.
- 9-Calvino MC, Liorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, GonzalezGay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. Medicine (Baltimore) 2001; 80:279-90
- 10- Candemir M, Halis H, Polat A, Ergin H, Kılıç İ, Semiz S, ve ark. [Analysis of Patients With Henoch-Schonlein purpura]. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 7: 39-43.
- 11- İnal A, Yılmaz M, Kendirli SG, Altıntaş DU, Karakoç GB, Doğruel D. Henoch-Schonlein purpurası tanısı alan çocukların klinik özellikleri. Erciyes Tıp Dergisi 2009; 31:153-61
- 12-Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch-Schönlein Purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. Semin Arthritis Rheum. 2005 Dec;35(3):143-53.
- 13- Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. J Paediatr Child Health. 2013 Dec;49(12):995-1003. doi: 10.1111/jpc.12403. Epub 2013 Oct 18
- 14-Özel A, Bostan Gayret Ö, Erol M, Yiğit Ö, Mete F. Are mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio valuable in the early detection of system involvements in henoch schönlein purpura? Med Bull Haseki 2018;56:279-85

- 15- Hui Xu, BSa , Wei Li, MSa , Jian-hua Mao, MD, PhDb , Yan-xiang Pan, MS . Association between red blood cell distribution width and Henoch–Schonlein purpura nephritis. *Medicine (Baltimore)* 2007;Jun;96(23):e7091. doi: 10.1097/MD.00000000000007091
- 16-[Salvagno GL](#) , [Sanchis-Gomar F](#), [Picanza A](#), [Lippi G](#). Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52(2):86-105. doi: 10.3109/10408363.2014.992064. Epub 2014 Dec 23.
- 17-Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, ET AL. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis. *Autoimmun rev.* 2017;16: 1246-53)
- 18-Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, Kasapcopur O, Ozkaya O, Yalcinkaya F, Balat A, Kural N, Donmez O, Alpay H, Anarat A, Mir S, Gur-Guven A, Sonmez F, Gok F, Turkish Pediatric Vasculitis Study G (2007) Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 26(2):196–200. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0266-64>.
- 19-Lippl F, Huber W, Werner M, Nekarda H, Berger H, Weigert N. Life-threatening gastrointestinal bleeding due to a jejunal lesion of Henoch-Schonlein purpura. *Endoscopy* 2001;33(9):811–13. <https://doi.org/10.1055/s-2001-16529>
- 20-[Hong SH](#), [Kim CJ](#), [Yang EM](#). Neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict gastrointestinal bleeding in Henoch: Schönlein purpura. *Pediatr Int* 2018 Sep;60(9):791-95. doi: 10.1111/ped.13652. Epub 2018 Sep 5.
- 21-[Makay B](#), [Gücenmez ÖA](#), [Duman M](#), [Ünsal E](#). The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schonlein purpura-. *Rheumatol Int* 2014 Sep;34(9):1323-7. doi: 10.1007/s00296-014-2986-2. Epub 2014 Mar 20.
- 22-Jeong YK, Ha HK, Yoon CH, Gong G, Kim PN, Lee MG, et al. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome: CT findings. *Am J Roentgenol* 1997;168:965-8.
- 23-Couture A, Veyrac C, Baud C, Galifer RB, Armelin I. Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schönlein syndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol* 1992;22:12-7.
- 24-Dönmez O, Yıldırım NS, Durmaz O. Henoch Schonlein Purpuralı 137 olgunun 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri Dergisi* 2011; 9:63-7.
- 25-Kawasaki Y, Suzuki H: Henoch-Schönlein Nephritis, In: Geary DF, Schaefer F (Eds): *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st edition, Mosby Elsevier, Philadelphia 2008: 343-53) .
- 26-Anil M, Aksu N, Kara OD, Bal A, Anil AB, Yavascan O et al. Henoch-Schonlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 429-36
- 27- Mao Y, Yin L, Huang H, Zhou Z, Chen T, Zhou W. Henoch-Schonlein purpura in 535 Chinese children: clinical features and risk factors for renal involvement. *J Int Med Res* 2014; 42: 1043-9.)
- 28-Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular disease. *J Thorac Dis* 2015;7:E402–11. [8] Xu WS, Qiu XM, Ou QS, et al. Red blood cell distribution width levels correlated with liver fibrosis and inflammation: a noninvasive serum marker panel to predict the severity of fibrosis and inflammation in patients with hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e612.

- 29- Xu WS, Qiu XM, Ou QS, et al. Red blood cell distribution width levels correlated with liver fibrosis and inflammation: a noninvasive serum marker panel to predict the severity of fibrosis and inflammation in patients with hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e612.
- 30- Oh HJ, Park JT, Kim JK, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;24:589–94
- 31-Kim CH, Park JT, Kim EJ, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2013;17:R282.
- 32- Song CS, Park DI, Yoon MY, et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammation bowel disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1033–8.
- 33- Bozlu G, Taskinlar H, Unal S, et al. Diagnostic value of red blood cell distribution width in pediatric acute appendicitis. *Pediatr Int* 2016;58:202–5
- 34-[Zhu X](#), [Zhang M](#), [Lan F](#), [Wei H](#), [He Q](#), [Li S](#), [Qin X](#). The relationship between red cell distribution width and the risk of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Br J Biomed Sci* 2018; Jan;75(1):30-5.
- 35- Teng X, Wang Y, Lin N, Sun M, Wu J. Evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers of Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients . *Clin Rheumatol* 2016 Mar;35(3):667-71

Çocukluk Çağı Kraniofaringiyoma Olgularının Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Clinical and Laboratory Follow up of Pediatric Craniopharyngioma Cases

1SBÜ İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

2Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD

3Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji BD.

4Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Elif SÖBÜ: SBÜ İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

E-mail: elifsobu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 04.06.2020

Kabul tarihi/Accepted: 20.08.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

GüncelPediatri2020;18(3):403-410

Elif Söbü (0000-0002-2037-7046)¹, Erdal Eren (0000-0002-1684-1053)², Betül Sevinir (0000-0002-3232-7652)³, M. Özgür Taşkapıoğlu (0000-0001-5472-9065)⁴, Ömer Tarım (0000-0002-5322-5508)²

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada çocukluk çağı kraniofaringioma olgularının klinik ve laboratuvar bulguları ve izlem süresince karşılaşılan endokrin sorunların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2017 arasında kraniofaringiyoma tanısı alan olgular dahil edildi. Demografik ve klinik veriler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji poliklinik dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS software version 21 kullanıldı.

BULGULAR: Sekiz yıllık süreçte tanı alan 28 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşları 60-207 ay arasında değişmekte olup median yaş 138,5 aydı. Cinsiyet dağılımlarına bakıldığında %53 erkek(n=15) ve %47 kızdı (n=13). En sık başvuru bulguları sırayla başağrısı, görme bozuklukları ve boy kısalığıydı. Tanı anında olguların %71'inde (n: 20) tümör boyutu 3 cm'den büyüktü. Preoperatif dönemde büyüme hormonu eksikliği %17(n=5) ve hipotiroidizm %14(n=4), hipokortizolemi %10 (n=3), diyabet insipit %7,1(n=2) sıklıkta saptandı. Postoperatif dönemde olguların %89,3'ünde çoklu hipofizer hormon eksikliği saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kraniofaringiyomalar yavaş büyüyen tümörler olup genellikle geç tanı alır. Geç tanı ve tümör boyutunun büyük olması sıklıkla endokrin kayıpların daha ciddi olmasına yol açar. Büyümede duraksama ve ilerleyici kilo artışı hipofizer kitlelerin erken tanısı açısından uyarıcı bulgulardır.

Anahtar Kelimeler: kraniyofaingingiyoma, santral hipotiroidi, hipopituitarizm

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings and follow up of endocrine status of pediatric craniopharyngioma cases.

MATERIALS and METHODS: The patients diagnosed with craniopharyngioma between January 2010-December 2017 were included in this study. Demographic and clinical findings were retrospectively examined from medical records of Uludag University Medical Faculty Pediatric Endocrinology Department. Statistical analyses were performed using the SPSS software version 21.

RESULTS: We identified a total of 28 patients with craniopharyngioma during this period. The age of the patients ranged from 60 to 207 months, with a median age of 138.5 months. Fifty-three percent (n=15) of cases were male and forty-seven percent (n=13) of the cases were female. The most common presenting complaints were headache, visual impairment, and short stature in decreasing order. Tumor size was greater than 3 cm in 71% (n: 20) of patients at the time of diagnosis. When the endocrine status of the patients were examined in the preoperative period, it was determined that 17% (n: 5) of the cases had growth hormone deficiency, 14% (n: 4) had hypothyroidism, 10% (n: 3) had cortisol deficiency, and 7.1% (n: 2) had diabetes insipidus. In the postoperative period, panhypopituitarism developed in 89.3% (n: 25) of the cases.

CONCLUSIONS: Craniopharyngiomas are slow-growing tumors, the tumor is usually diagnosed late and reaches large sizes. Late diagnosis and large tumor size often lead to more serious endocrine losses. Failure to thrive and progressive weight gain are stimulating findings for early diagnosis of pituitary masses.

Key words: craniopharyngioma, central hypothyroidism, hypopituitarism

INTRODUCTION

Craniopharyngiomas are benign tumors that affect the endocrine system due to the critical site of origin. They may cause multiple hormone deficiency and visual impairment both before and after surgery because of their close localization to the optic chiasm, hypothalamus and pituitary gland. They are rare epithelial tumors and originate from Rathke's pouch remnants (1).

Craniopharyngiomas are 5-15% of childhood intracranial tumors, usually occur between 5-14 years of age and are rare before 2 years of age(2). In pediatric population, the tumor has a cystic component in 90% of the cases. The clinical symptoms of craniopharyngioma are; headache, nausea, and vomiting due to increased intracranial pressure; visual impairment, and visual field defects, short stature or slow growth, increase in thirst or urination, weight gain, changes in personality or behavior. It is estimated that 70-80% of the cases have endocrine disorders at presentation and the most common hormone deficiencies at presentation are growth hormone (75-100%), adrenocorticotrophic hormone (20-70%) and thyrotrophic hormone (3-30%). Hyperprolactinemia and diabetes insipidus can occur due to pituitary stalk compression of the mass. Delayed or arrested puberty in adolescents or precocious puberty in prepubertal children can be detected at presentation(3). Although lateral skull X-ray demonstrates enlargement or distortion of sellaturcica and suprasellar calcification, and computed tomography is sensitive for small amounts of calcification or cystic abnormalities, MRI is the most sensitive imaging method for the diagnosis.(4) Craniopharyngiomas are benign and do not make metastasis to other parts of the brain or to other parts of the body. However, they may grow and press on critical areas of the brain. Although they are benign, they need to be treated for compression effects. The aim of the study was to evaluate the clinical features and outcomes of pediatric craniopharyngioma cases in our pediatric endocrinology department.

MATERIALS and METHODS:

Patients admitted to Uludag University Medical Faculty Pediatric Endocrinology department and diagnosed as craniopharyngioma between January 2010 and December 2017 were included in this study. Ethics committee approval was obtained for the study. The inclusion criteria comprised minimal interval of six months after surgery for evaluation of postsurgical hormone deficiencies. Growth hormone deficiency was diagnosed in the patients with short stature (height Z score < -2 SD), low growth velocity for age, negative response to growth hormone stimulation tests with a peak less than $\leq 5 \mu\text{g/l}$ (clonidine or glucagon), and low insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level for age. Obesity was defined as body mass index (BMI) > 2 SD as determined by the World Health Organization (WHO).

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 21. The variables were investigated using visual (histogram, probability plots) and analytic methods (Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk's

test) to determine whether or not they are normally distributed. Descriptive analyses were presented using proportions, medians, minimum, and maximum values as appropriate.

RESULTS:

During 8-year period, a total of 28 patients, 46.4% (n=13) female and 53.6% (n=15) male, were diagnosed as craniopharyngioma. The age range was from 60 month to 207 months with a median 138.5 months. The follow-up period ranged from 6 to 14 months, with a median of 6 months. Headache was the most common presenting complaint (71.4%, n=20). The other complaints and their frequency are summarized in Table 1.

Table 1. Frequency of complaints and symptoms at initial examination.

Complaints	N (%)
Headache	20(71.4)
Visual impairment and nistagmus	15(53.6)
Short stature	11(39.3)
Nausea and vomiting	8 (17.9)
Obesity	5 (17.9)
Seizure	5 (17.9)
Papilledema	5(17.9)
Hydrocephalus	5(17.9)
Hemiparesis	1(3.6)

Of all the patients, 39.3% (n=11) had short stature, 5 of these patients (17.9% of all patients) had laboratory consistent with growth hormone deficiency. Growth hormone deficiency was the most common endocrine disorder in the preoperative period. Other endocrine disorders in the preoperative period were summarized in Table 2. Five patients had hydrocephalus in the preoperative period. All patients in this study were treated with surgery by transcranial approach. Total excision was achieved in 82% of the cases. The histological subtype of the tumor was adamantinomatous in 53% (n=15) of the cases and pathology data could not be reached in 13 patients. Ten (35.7%) of the patients needed re-surgery due to recurrence.

Multiple pituitary hormone deficiency developed in 89.3% of the patients after surgery. In the postoperative period, hypothyroidism and adrenal insufficiency were the most common endocrine disorders and affected 85.7% (n=24) of the patients. Clinical findings due to hormone deficiency at admission and after treatment are summarized in Table 2.

Table 2. Clinical findings due to hormone deficiency at admission and after treatment.

	Preoperative	Postoperative
	N(%)	N(%)
Growth hormone deficiency	5(17.9)	21(75)
Hypothyroidism	4(14.3)	24(85)
Hypocortisolism	3(10.7)	24(85)
Diabetes insipidus	2 (7.1)	23(82)
Precocious puberty	1(3.6)	-
Hyperprolactinemia	1(3.6)	-
Hypogonadism	-	23(82)

Five patients had radiotherapy due to residual tumor after surgery. All patients who required radiotherapy had an initial tumor size over 3 cm.

DISCUSSION

Craniopharyngiomas are rare epithelial tumors and originate from Rathke pouch remnants(1).The incidence of craniopharyngioma is 0.5-2 cases per million per year and 30-50% of these cases are children and adolescents(5,6). There is a bimodal age distribution, with one peak in children between 5 and 14 years, and a second peak in adults between 50 and 75 years of age(2).Age distribution in our study group was similar to the literature,ranged from 60 month to 207 months with a median 138.5 months.

Craniopharyngiomas are slow-growing tumors and the clinical picture at the time of diagnosis is often dominated by non-specific manifestations of intracranial hypertension, such as headache and nausea(4). In our study group headache was the most common complaint at the time of diagnosis, 71.4% presenting with this complaint. Visual impairment (62–84%) and endocrine deficits (52–87%) may lead to diagnosis(4). Similar to the literature, visual impairment was the second most common presenting complaint (53.6%). Frequency of complaints and symptoms at initial examination are summarized in Table 1.

Pituitary hormone deficiencies are common in craniopharyngiomas. At the time of diagnosis, 40%–87% of children present with at least one hormonal deficit, frequency of growth hormone deficiency is 75%, gonadotropins 40%, adrenocorticotrophic hormone 25%, and thyroid stimulating hormone 25% and central diabetes insipidus is present preoperatively in 17% of patients (7–10).In our study group; 39.3% (n=11) had short stature, 5 of these patients (17.9% of all patients) had laboratory consistent with growth hormone

deficiency. Growth hormone deficiency was the most common endocrine disorder in the preoperative period. Other endocrine disorders in the preoperative period were 14.3% (n=4) hypothyroidism, 10.7% (n=3) hypocortisolism, 7.1% (n=2) diabetes insipidus, 3.6% (n=1) precocious puberty and 3.6% (n=1) hyperprolactinemia. Central diabetes insipidus was detected in 7.1% (n=2) of the patients. These results suggest that failure to thrive could be the first sign of craniopharyngioma.

Surgery is the most preferred method of treatment. The aim of surgery is to achieve complete resection by preserving visual and hypothalamic functions. For the tumors too close to or too entangled with the optic nerve or hypothalamic structures; surgery targets to eliminate the compression effect of the mass and remove the tumor as much mass as possible(11). Complete resection can be defined as no residual tumor in the operative field and no contrast-enhancing lesion detected in postoperative contrast-enhanced MRI. According to the literature, total resection ratio ranges between 26.3% and 82.5% and in our study total excision was achieved in 82% of the patients (12–16). Various surgical approaches are used for craniopharyngioma. All of patients in our study were treated by cranial approach. Five (17.4%) patients had radiotherapy after surgery due to residual tumor. Although rates of recurrence after surgery varies between 0.02-33% in the literature, the rate of recurrence in our study was 35.7% (n=10). Tumor size at diagnosis was >3 cm in 85.7% (n=24) of the patients, and the higher recurrence rate in our study may be due to late diagnosis and increased tumor size. Although there is a correlation between tumor size and recurrence rate, there is no clear information about the cutoff point of diameter that can predict recurrence(12,14,16–18).

Two or more hormone deficiencies were detected in 89.3% (n:25) of the patients in the postoperative period. While growth hormone deficiency was the most common endocrine disorder before surgery, adrenal insufficiency and secondary hypothyroidism were the most common endocrine disorders with a rate of 85.7% (n:24) in the postoperative period. The rate of post-surgical pituitary hormone deficiencies increases with regard to the tumor's localization (hypothalamus and pituitary involvement) and size. The rate of permanent post-surgical diabetes insipidus ranges between 40% and 93%. Similar to the literature, permanent diabetes insipidus was detected in 82% (n=23) of the patients. (8,9,19–22). Treatment modalities change over the years and while total excision has been recommended previously, in recent years, hypothalamus-sparing surgical strategies are recommended in order to prevent hypothalamic damage and associated severe neuroendocrine sequelae and irradiation of residual tumor is efficient in preventing tumor progression(23).

Early recognition of craniopharyngioma cases may reduce endocrine losses that may develop in the postoperative period. Although headache, nausea-vomiting, and visual field defects mostly occur in late period, failure to thrive and progressive weight gain may be warning signs for pediatricians. A multidisciplinary approach is essential in both diagnosis and treatment.

Conflict of Interest: We declare that there is no conflict of interest.

Financell Support: None

REFERENCES

1. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Niki Karavitaki, Simon Cudlip, Christopher B. T. Adams, and John A. H. Wass. 2006;27(4):371–97.
2. Greta R. Bunin Ph.D. 1 , Tanya S. Surawicz M.P.H. 1 , Philip A. Witman M.P.H., M.Phil. 1 , Susan Preston-Martin Ph.D. 1 FDPD 1 and JMBMD 1. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. J Neurosurg. 1998;89(4).
3. L. de Vries, / L. Lazar / M. Phillip. Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;(16):703–10.
4. Philippe F. Backeljauw, MD • Mehul Tulsidas Dattani, MD • Pinchas Cohen M•, Ron G. Rosenfeld M. Endocrine Disorders in Children and Adolescents. In: Mark A. Sperling, editor. Pediatric Endocrinology. 4th ed. 2014. p. 345.
5. Nielsen EH, Poulsgaard L, Astrup J, Bjerre P, Andersen M, Andersen C, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n 5 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. 2011;755–63.
6. Ph D, Davis F, Ph D, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. 1997;3(6).
7. Müller HL. Childhood Craniopharyngioma. 2013;193–202.
8. Massimi L, Tamburrini G, Cappa M. Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma : the experience at the Policlinico Gemelli ,. 2005;(M):747–57.
9. Humphreys RP, Drake JM, Ch B, Smith M Lou, Ph D, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. 1992;(C):47–52.
10. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. 1999;90:251–7.
11. Mu HL. Consequences of Craniopharyngioma Surgery in Children. 2011;96(July):1981–91.
12. Kenneth Shapiro M.D. 1 , Kenneth Till M.A., M.B. FRCS 1 and DNGFRCS 1. Craniopharyngiomas in childhood A rational approach to treatment. J Neurosurg. 1979;50(5):617–23.
13. Marisa Weiss, M.D.*, 'Correspondence information about the author M.D. Marisa Weiss1, Leslie Sutton, M.D.2, Vanessa Marcial, M.D.1, Barbara Fowble, M.D.1, Roger Packer, M.D.3, 5, Robert Zimmerman, M.D.4, Luis Schut, M.D.2, Derek Bruce, M.D.2, Giulio D'angi 5. The role of radiation therapy in the management of childhood craniopharyngioma. Int J Radiat Oncol. 1989;17(6):1313–21.
14. Gupta DK, Ojha BK, Sarkar C, Mahapatra AK, Sharma BS MV. Recurrence in pediatric craniopharyngiomas: analysis of clinical and histological features. Child's Nerv Syst. 2006;22(1):50–5.

15. Consulting PN, Population P. Surgical management of the recurrence and regrowth of craniopharyngiomas. 2005;103:224–32.
16. Fahlbusch, R.; Honegger, J.; Paulus, W.; Huk, W.; Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. 1999;90:237–50.
17. Paper O. PROGNOSTIC FACTORS FOR TUMOR RECURRENCE AFTER GAMMA KNIFE RADIOSURGERY OF PARTIALLY RESECTED AND RECURRENT CRANIOPHARYNGIOMAS. 2012;141–8.
18. Cho S-KK-CW-HSCGC-K. Radical excision of pediatric craniopharyngioma: recurrence pattern and prognostic factors. Child's Nerv Syst. 2001;17(9):531–6.
19. Pediatrics N, There R. Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas. 2010;6(November):403–16.
20. Juraj Š, Bízík I, Andrej Š. Craniopharyngiomas in children : how radical should the surgeon be ? 2011;41–54.
21. Shin TJ, Moon JK, Kang IKS, Kim J. Endocrinological Outcomes of Pediatric Craniopharyngiomas with Anatomical Pituitary Stalk Preservation : Preliminary Study. 2010;205–12.
22. Units N. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? 1996;85:73–81.
23. Patients C, Daubenbüchel AMM, Müller HL. Neuroendocrine Disorders in Pediatric. 2015;(Kraniofaryngeom 2007):389–413.

Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromunda İndüksiyon Steroid Dozunun Klinik Seyire Etkileri

Effects of Induction Steroid Dosing on Clinical Course in Childhood Nephrotic Syndrome

1Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana
Bilim Dalı, Çocuk Nefroloji, Kayseri,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Sibel YEL: Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve
Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk
Nefroloji, Kayseri, Türkiye

E-mail: drsibelyel@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.08.2020

Kabul tarihi/Accepted: 12.10.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.

GüncelPediatri2020;18(3):411-420

Sibel Yel (0000-0001-8946-0481)¹, Neslihan Gunay (0000-0002-0995-8501)¹, Ayşe Seda Pınarbaşı (0000-0002-2443-4378)¹, Aynur Gencer Balaban (0000-0002-1984-1091)¹, İsmail Dursun (0000-0002-0191-4344)¹, Muammer Hakan Poyrazoglu (0000-0003-4783-4339)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocukluk çağı nefrotik sendromunda (NS) indüksiyon tedavisinde kullanılan steroid tedavisinin ideal dozu ve tedavi süresi tartışmalıdır. Yakın zamandaki veriler ile steroid tedavi süresini arttırmanın faydası gösterilmemiştir. Bu çalışma kümülatif indüksiyon steroid doz değişikliklerinin klinik seyire etkilerini belirlemeyi amaçlamıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu geriye dönük çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniğinden (1982-2018) 88 NS hastası dahil edildi. Sekonder NS nedenleri, tanı sırasında bir yaş altında olma ve steroid direnci dahil edilmeme kriterleri idi. Kümülatif indüksiyon steroid dozları araştırıldı ve doz çeyrek sınırları belirlendi. İzlem boyunca toplam relaps sayıları, ilk relapsa kadar geçen süre ve steroid dışı immünsüpresif kullanımları klinik seyirdeki değişkenler olarak belirlendi. Bu klinik değişkenler kullanılarak her bir doz çeyrek sınırının altı ve üstünde doz alan hastalardaki klinik seyir karşılaştırıldı.

BULGULAR: Kümülatif steroid doz dağılımları 1. çeyrek, ortanca ve 3. çeyrek için sırasıyla 2300, 2800 ve 3300 mg/m² idi. Relaps durumu ve diğer klinik seyir değişkenleri için çeyrek doz sınırlarının altı ve üstü arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Relaps oranı ve klinik seyir kümülatif başlangıç doz rejiminden etkilenmemektedir.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı, nefrotik sendrom, kümülatif doz, steroid

ABSTRACT

INTRODUCTION: The optimum dose and duration of steroid therapy for childhood nephrotic syndrome (NS) is controversial. No benefit of increasing the duration of steroid has been shown by recent data. This study was aimed to determine the effects of the dose differences of cumulative induction steroid therapy on the clinical course of NS.

MATERIALS and METHODS: This retrospective study included 88 NS patients from Erciyes University Pediatric Nephrology Clinic (1982-2018). Causes of secondary NS, age <1 year at diagnosis, and steroid resistance were exclusion criteria. Cumulative induction steroid dose was explored, and dosing quartiles were determined. Total relapses during follow up, time to first relapse and medication with steroid-sparing agent were determined as the parameters for clinical course. Outcomes above and below each quartile were compared using these clinical parameters.

RESULTS: Cumulative steroid dose was distributed with 1 st quartile, median and 3rd quartile doses of 2300, 2800, and 3300 mg/m², respectively. Relapsing outcomes and other clinical parameters lacked statistical difference above and below each quartile dosing (p>0,05).

CONCLUSIONS: The relapsing rate and clinical outcome are not affected by the cumulative initial steroid dose regimen.

Key words: Childhood, nephrotic syndrome, cumulative dose, steroid

GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) 16 yaş altı çocuklarda 100.000'de 2-4.7 insidansa sahip bir hastalıktır(1,2). İdiopatik NS' lu çocukların % 80'i minimal değişiklik hastalığına sahiptir ve oral steroid tedavisi ile hastaların % 90'ında tam remisyon sağlanır. Bununla birlikte ilk remisyondan sonra hastaların %80'inde relaps gelişir. Relaps olan çocukların en az yarısında da sık relaps veya steroid bağımlılığı görülür(2).

Nefrotik sendromun başlangıç tedavisinde kullanılacak optimal steroid dozu ile ilgili araştırmalar yıllardır devam etmektedir Yüksek doz steroid kullanımı hastalık kontrolünü sağlasa da pek çok toksisitenin gelişmesine neden olabilmektedir. Dozun düşük tutulması ise hastalık seyri daha erken ve sık relapsların gelişmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle hastaları steroid toksisitesinden korurken relaps riskini de artırmayacak ideal kümülatif doz ile ilgili çalışmalar günümüzün popüler konusu olmakla birlikte, bu dozun ne olduğu halen bilinmemektedir (3,4,5).

2012'de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yayınlanan rehber ile başlangıç steroid dozu 60 mg/m² 4-6 hafta olarak standardize edilmiş, sonrasında ise dozun gündenazaltılması ve 2-5 ayda kesilmesi önerilmiştir (6). Başlangıç dozu standardize edilmiş olsa da idame tedavinin tamamlanmasında yerel uygulama farklılıkları vardır (7).

Bu çalışma kendi merkezimizde 1980'den beri takip edilen nefrotik sendrom hastalarında tedavide kullanılan kümülatif steroid dozunun belirlenerek hastalık seyri üzerine etkisi araştırmak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma geriye dönük olarak planlanmış olup, hasta bilgileri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk nefroloji kliniği hasta arşivinde yer alan dosyalardan elde edilmiştir. Yerel etik kurul kararı alınmıştır.

Çalışmamızda 1980-2018 tarihleri arasında, 1-18 yaş aralığında merkezimizde idopatik NS tanısı alan, ilk tedavisi merkezimizde başlanan ve en az iki yıl süre ile merkezimizde takibine devam edilen hastaların kayıtları incelenmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: [1] 1-18 yaş aralığında tanı almış olma ve halen 18 yaş altında olma, [2] 1980-2018 aralığında yeni başlayan idopatik nefrotik sendrom [3] NS tanı kriterlerini tam karşılaması; ödem, nefrotik düzeyde proteinüri (idrar dipstikte $\geq 3+$ protein veya >40 mg/m²/saat proteinüri), hipoalbuminemi ($< 2,5$ g/dl) (3) böbrek biyopsisi yapılmış ise minimal değişiklik hastalığı ile uyumlu olması, [4] tanı sonrası en az iki yıl süreyle düzenli takibinin olması olarak belirlendi. Dahil edilmeme kriterleri: [1] ilk tedavinin başka merkezde uygulanmış olması [2] daha önceden böbrek hastalığı olması [3] sekonder nefrotik sendrom olması veya biyopside minimal değişiklik hastalığı dışı bulgular olması [4] steroid başlangıç tedavisi ile tam remisyon sağlanamaması [5] yetersiz klinik bilgi [6] başlangıç indüksiyon tedavisi tamamlanmadan relaps olan hastalar olarak belirlendi

İndüksiyon dozu; yeni tanı alan hastada başlangıç tanısından itibaren günlük veya gūnaşırı dozlar şeklinde verilen ilk tur prednizolon tedavisi, kümülatif indüksiyon dozu ise alınan toplam prednizolon dozunun miligram (mg) olarak toplam vūcut yüzey alanına bölünmesi (mg/m²) olarak tanımlandı (2). Kümülatif indüksiyon prednizolon dozu hastaların tanı anındaki boya göre ideal vūcut ağırlıkları kullanılarak hesaplandı (8). Çalışmaya alınan hastaların kümülatif indüksiyon dozu hesaplandıktan sonra doz dağılımlarının dört çeyreğe bölünmesi ile farklı dozda ilaç alan gruplar oluşturularak grupların klinik özelliklerinin ayrıntılı karşılaştırılması planlandı. Bu amaçla hastaların klinik seyirde ilk relapsa kadar geçen süreleri (ay olarak), toplam relaps sayısı, sık relaps özelliği olup olmaması, steroid bağımlılığı, steroid dışı immunsupresif tedavi alıp almadığı kayıtlardan elde edildi. Gruplar; sık relaps oranı, ilk relapsa kadar geçen süre ve steroid dışı diğer immunsüpresif kullanımı oranı açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz: SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket program kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafikleri ile belirlendi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi ve Anova testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kategorik veri analizleri Pierson ki-kare testi ile yapıldı, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

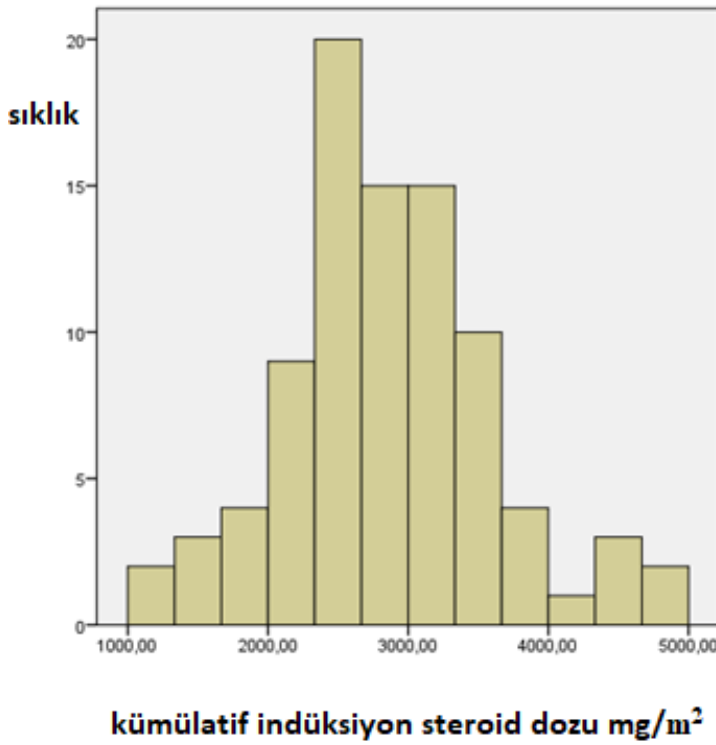
Çalışmaya 88 idiopatik NS hastası dahil edildi. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hasta sayısı	88
Cinsiyet (K:E) (n/n)	34:54
Tanı yaşı (yıl)	3,4 (2,5-5,4)
Takip süresi (yıl)	6 (3,1-10)
İndüksiyon dozu (mg/m ²)	2852±740,7
İndüksiyonun verilme süresi(gün)	140 (112-165)
Relaps sayısı	3 (0,25-6)
İlk relaps süresi (ay)	4 (0-10)
Sık relaps (n/n) (%)	10/88 (11,4)
Steroid bağımlı (n/n) (%)	21/88 (23,8)
Steroid dışı diğer Immunsüpresif kullanımı (n/n) (%)	28/88 (31,8)
Relaps gelişmeme (n/n) (%)	22/88 (25)
<i>K:E=Kız:Erkek Veriler n/N(%) ve median (25. -75.p) olarak ifade edilmiştir.</i>	

Hastaların % 61.4'ü erkek cinsiyette olup ortalanca tanı yaşı 3.4 yıl idi. Tanı anından itibaren olguların aldıkları kümülatif indüksiyon prednisolon dozu 2806 mg/m^2 olarak hesaplandı. Ortanca steroid alma süreleri 140 gün, ortalanca izlem süresi 6 yıl idi. Takiplerde ortalanca relaps sayısı 3 iken indüksiyonun tamamlanmasından sonra ilk relapsa kadar geçen ortalanca süre 4 ay olarak bulundu. Seksen sekiz hastanın 22'sinde (%25) hiç relaps görülmez iken 66 hastada en az bir relaps geliştiği tespit edildi. Hastaların %11.4'ünde sık relaps, %23.9'ünde ise steroid bağımlı NS geliştiği görüldü.

Hasta grubunun aldığı kümülatif indüksiyon prednisolon dozlarının normal dağılım gösterdiği Shapiro-Wilk testiyle doğrulandı ($p=0,338$) (Şekil 1). Ortalama doz $2806 \pm 740,77 \text{ mg/m}^2$, uygulanan minimum ve maximum dozlar 1061 ve 4730 mg/m^2 idi. Birinci, ikinci ve üçüncü çeyrek dozlar sırasıyla yaklaşık 2300, 2800 ve 3300 mg/m^2 olarak hesaplandı.



Şekil 1. Kümülatif indüksiyon prednisolon doz dağılımı

Doz aralığı için elde edilen değerlere göre hastalar dört gruba ayrıldığında, bu gruplar arasında tanı yaşı, takip süreleri, ilk relapsa kadar geçen süre ve relaps sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p>0,5$) (tablo II).

Klinik takipte sık relaps, steroid bağımlı ve sık olmayan relaps özelliği gösterme durumları açısından hastalar karşılaştırıldığında çeyrek doz aralığı grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,63$) (Pierson ki-kare testi) (tablo II).

Tablo II: Kümülatif indüksiyon prednisolon doz aralıklarında hasta klinik özellikleri

	İndüksiyon doz aralıkları				<i>p</i>
	<2300 mg/m ² n=16	2300-2800 mg/m ² n=27	2800-3300 mg/m ² n=37	>3300 mg/m ² n=8	
Tanı yaşı	2,6 (1,5-6,6)	3,2 (2,8-4,2)	4,3 (2,9-6,7)	2,8 (2,5-3,2)	0,07
Takip süresi	6,5 (3,5-11,5)	6 (3-10)	7 (3,7-8)	7 (3-13,2)	0,98
Relaps sayısı	4 (1-7)	3 (2-10)	1 (0-5,5)	3 (1,2-10,7)	0,11
İlk relaps süresi	0 (0-9,5)	4 (0-10)	7 (0-11)	2 (1,5-6)	0,59
Sık relaps+ steroid bağımlılığı (%)	7/16 (43,8)	10/27 (37,0)	10/37 (27,0)	4/8 (50,0)	0,49 *
Steroid dışı diğer IS tedavi %	7/16 (43,8)	9/27 (33,3)	9/37 (24,3)	3/8 (37,5)	0,54 *

*ki-kare analiz, Veriler n/N(%) ve median (25. -75.p) olarak ifade edilmiştir.
IS: Immunsüpresif

Belirlenen her bir çeyrek doz sınırının altında ve üstünde steroid alan hasta grupları klinik özellikler açısından ayrıca karşılaştırıldı (tablo III).

Tablo III: Kümülatif indüksiyon prednisolon doz farklılıklarında klinik karşılaştırmalar

	<2300 mg/m ²	>2300 mg/m ²	<i>p</i>	<2800 mg/m ²	>2800 mg/m ²	<i>p</i>	<3300 mg/m ²	>3300 mg/m ²	<i>p</i>
n	16	72		43	45		68	20	
Relaps sayısı	4 (1-7)	2 (0-6)	0,504	3 (1-7)	2 (0-6)	0,059	3 (1-6)	1,5 (0-6)	0,272
İlk relaps süresi (ay)	0 (0-9,5)	5,0 (0-10)	0,297	2,5 (0-10)	6,0 (1,1- 10,2)	0,351	4,0 (0-10)	3,0 (1,5-8,5)	0,967
Sık relaps+ steroid bağımlılığı (n)(%)	7/16 (%43,8)	24/72 (%33,3)	0,617*	17/43 (%39,5)	14/45 (%31,1)	0,546*	24/68 (%35,3)	7/20 (%35,0)	1,0
IS alan %	7/16 (%43,8)	21/72 (%29,2)	0,40*	16/43 (%37,2)	12/45 (%26,7)	0,405	23/68 (%33,8)	5/20 (%25,0)	0,637

Çalışma grubunda hiç relaps olmayan 22 hastanın aldığı kümülatif indüksiyon dozu ortalama 2994 mg/m² iken en az bir kez relaps olan diğer hastaların aldığı ortalama doz 2805 mg/m² idi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,25). En az bir kez relaps olan 66 hastanın altı ay içinde relaps görülen 39'sında kümülatif steroid indüksiyon dozu ortalama 2854 mg/m² iken altı aydan sonra relaps olan 27 hastanın aldığı ortalama doz 2733 mg/m² idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,53). Hiç relaps olmayan 22 hasta, erken dönemde relapsı olan 39 hasta ve erken relapsı olmayan 27 hastanın aldıkları indüksiyon dozları arasında da anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,47).

TARTIŞMA

Primer NS tanısıyla merkezimizde tedavi edilen 88 hastanın indüksiyon tedavisinde aldığı kümülatif steroid dozunun klinik takipte relaps sıklığı ve ilk relaps süresine etkisinin araştırıldığı bu retrospektif çalışmada steroid dozu ile klinik değişkenler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Nefrotik sendrom tedavisinde relapsların azaltılması önemli bir tedavi hedefidir ve başlangıç indüksiyon steroid tedavisinin relaps sıklığına etkisi pek çok kez araştırılmıştır. Başlangıç indüksiyon tedavisi tamamlanan NS hastalarının % 70-80'inde relaps görüldüğü iyi bilinmektedir (6). Relaps olan hastaların ise yaklaşık yarısında steroid bağımlılığı veya sık relaps geliştiği gösterilmiştir (9,10). Benzer şekilde çalışmamızda hastaların % 25'inde hiç hastalık tekrarı görülmemişken, olgularımızın % 75'inde relaps geliştiği tespit edilmiştir. Relaps gelişen 66 hastanın 10'unda sık relaps 21'inde steroid bağımlı klinik gidiş olduğu görülmüştür. Steroid bağımlı ve sık relaps gelişen hastalar steroid yan etkileri açısından daha fazla risk altındadır ve hastalık kontrolü için genellikle ilave immunosupresif kullanılması gerekmektedir (6). Hasta grubumuzda steroid dışı diğer immunosupresif alan hasta oranı % 31,8 idi.

Hastaları steroid yan etkilerinden koruyacak ideal başlangıç indüksiyon tedavisi uzun yıllardır araştırmalara konu olmuş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda başlangıç steroid tedavisinin uzatılması ile relaps oranının azaltıldığı, remisyon oranının arttığı yönünde görüşler bildirilmiştir (3,11-15). Ancak bu çalışmalar oldukça heterojen niteliktedir. Çalışmaların hiçbiri kör çalışmalar değildir hatta biri (15) sadece bir yıllık prospektif izlem sonuçlarını ortaya koymuştur. Plasebo kontrollü çok merkezli bir diğer çalışmada başlangıç steroid tedavi süresinin kümülatif doz artırılmadan uzatılmasının fayda sağlamadığı gösterilmiştir (16). Yeni çalışmalarla da indüksiyon tedavi süresinin uzatılması ile fayda sağlanamayacağı görüşü öne sürülmüştür (4,17,18).

Başlangıç dozu KDIGO tarafından standardize edilmiş olsa da indüksiyon tedavisinin tamamlanmasında yerel uygulama farklılıkları vardır. Bu farklılıklar özellikle kümülatif steroid dozunu gündeme getirmiş ve süreden ziyade dozlar üzerinde durulan yeni çalışmalar ve sonuçlar ortaya çıkarmıştır (2, 17). Yoshikawa ve ark. tarafından idiopatik NS grubunda kullanılan 3885 ve 2240 mg/m² steroid dozları arasında ilk relaps süresi ve relaps sayısı açısından farklılık tespit edilememiştir (17). Sinha ve ark.

tarafından yapılan 2791 ve 3529 mg/m² dozlarının karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada kümülatif doz farklılığının klinik sonuçları değiştirmedeği gösterilmiştir (18). Yakın dönemde Sibley ve ark. indüksiyon çeyrek doz sınırlarının (2000, 2500 ve 3000 mg/m²) altında ve üstünde tedavi alan NS hastalarının klinik sonuçlarını kıyaslamışlardır (2). Bu çalışmada kümülatif steroid dozunu <2000 mg/m² altında alan hastalarda daha yüksek relaps oranı ve daha kısa ilk relaps süresinin olduğu, <2500 mg/m² altında alan hastalarda daha fazla relaps oranı, ilk relaps süresinde kısalma ve sık relaps hasta oranında artma tespit edilirken <30000 mg/m² altında ve üstündeki dozlar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Bu nedenle araştırmacılar en düşük kümülatif steroid dozunun 2000-2500 mg/m² aralığında tutulmasını tavsiye etmişlerdir (2). Çalışmamızda hastaların aldıkları indüksiyon kümülatif dozları farklı çeyrek değer aralıklarında ve ayrıca çeyrek sınır değerlerin altında ve üstünde olmak üzere farklı şekillerde gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Klinik değişkenler ve hastalık seyri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Başlangıç indüksiyon kümülatif steroid dozunun klinik gidişata olan etkisi literatürde de net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamız retrospektif karakterdedir ancak ortanca altı yıl takip süresi ve merkezimiz hasta sayısı da göz önünde bulundurulduğunda bu veriler bize klinik seyir üzerine indüksiyon steroid dozunun etkisinden ziyade başka faktörlerin de araştırılması gerekliliğini düşündürmüştür. Geçmiş çalışmaları da göz önünde bulundurarak KDIGO önerisindeki gibi dört haftalık tedavi ile remisyona giren hastalarda steroid tedavisinin azaltılarak mümkün olan en az doz ve sürede bitirilebileceğini düşünüyoruz.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

- 1 McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040–4
- 2 Sibley M, Roshan A, Alshami A, Catapang M, Jöbbs JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Douglas G, Matsell G, Mammen C on behalf of the Pediatric Nephrology Clinical Pathway Development Team. Induction prednisone dosing for childhood nephrotic syndrome: how low should we go? *Pediatric Nephrology* 2018;33:1539–45
- 3 Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001533.
- 4 Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD001533.

- 5 - Baek HS, Park KS, Kang HG, Ko CW, Cho MH. Initial steroid regimen in idiopathic nephrotic syndrome can be shortened based on duration to first remission. *Korean J Pediatr* 2015;58(6):206-10.
- 6 - Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139–274
- 7 - Samuel S, Scott S, Morgan C, Dart A, Mammen C, Parekh R, Nettel-Aguirre A, Eddy A, Flynn R, Pinski M, Wade A, Arora S, Benoit G, Bitzan M, Erickson R, Feber J, Filler G, Geier P, Girardin C, Grisaru S, Tee J, Kemp K, Zappitelli M. The Canadian childhood nephrotic syndrome (CHILDNEPH) project: overview of design and methods. *Can J Kidney Health Dis* 2014;1:17
- 8 - Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:1-14
- 9 - Bitzan M. Glomerular diseases. In: Phadke K, Goodyear P, Bitzan (eds), *Manual of Pediatric Nephrology e-book*, Springer 2014, p 141-229.
- 10 - Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM JR Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the international study of kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769–76
- 11 - Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K et al. West Japan Cooperative Study Group of Kidney Disease in Children.. A randomized study of two long course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1155–62.
- 12 - Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr* 1995; 84:889–93.
- 13 - Gulati S, Ahmed M, Sharma RK et al. Comparison of abrupt withdrawal versus slow tapering regimen of prednisolone therapy in the management of first episode of steroid responsive childhood idiopathic nephrotic syndrome [abstract]. *Nephrol Dialysis Transplant* 2001;16: A87.
- 14 - Pecoraro C, Caropreso MR, Passaro G et al. Therapy of first episode of steroid responsive nephrotic syndrome: a randomized controlled trial [abstract]. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: C72
- 15 - Mishra OP, Thakur N, Mishra RN et al. Prolonged versus Standard prednisolone therapy for initial episode of idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2012; 25: 394–400.
- 16 - Teeninga N, Kist-van Holthe J, van Rijkswijk N et al. Extending prednisolone therapy does not reduce relapse in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 24: 149–59.

- 17 - Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 2015;87:225–32
- 18 - Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P, Bagga A. Extending initial prednisolon treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children withsteroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2015;87:217–24

*Obez Çocuk ve Ergenlerde D Vitamini ve Tiroid
Fonksiyonlarının Yağlı Karaciğer Hastalığı ile İlişkisinin
Değerlendirilmesi*

**Evaluation of the Relationship Between Fatty Liver
Disease with Vitamin D and Thyroid Functions in
Obese Children and Adolescents**

1.Diyarbakır Çocuk Hastalıkları
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Selma TUNÇ: Diyarbakır Çocuk
Hastalıkları Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Diyarbakır, Türkiye

E-mail: selma_2365@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.11.2019

Kabul tarihi/Accepted: 07.06.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

GüncelPediatri2020;18(3):421-433

Selma Tunç (0000-0001-8466-9104)¹, Meliha Demiral (0000-0002-0535-4954)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocuklarda ve ergenlerde Yağlı Karaciğer Hastalığı (YKH) prevalansı giderek artmaktadır. İlişkili risk faktörlerini tespit etmek, YKH'nın erken tanı ve tedavisinde önemlidir. Obez çocuk ve ergenlerde D vitamini ve tiroid fonksiyonları ile YKH arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 8-18 yaş arasında toplam 280 obez çocuk ve ergen dahil edildi. Karaciğerde yağlanma varlığı ultrasonografisi ile araştırıldı. Olgular 2 gruba ayrıldı. Yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan gruplar, antropometrik parametreler (yaş, vücut kitle indeksi SDS, bel/kalça çevresi oranı) ve laboratuvar parametreleri [serum glukoz, AST, ALT, lipit profili, 25 OH vitamin D, serbest T4, serbest T3, TSH ve HOMA-IR) açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Olguların %63,2'inde (n=177) YKH ve %49' unda ALT yüksekliği saptandı. YKH olmayan grupla karşılaştırıldığında YKH olan grupta yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid, TSH düzeyi (p=0,01), HOMA-IR değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. 25 OH vitamin D düzeyi ise anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,001). Bunun dışındaki parametreler (cinsiyet, glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, sT4 ve sT3) her iki grupta benzerdi. Hepatosteatoz derecesi ile yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid ve

HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. D vitamini ile hepatosteatoz derecesi ve ALT düzeyi arasında ise negatif bir korelasyon vardı. TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri ile hepatosteatoz derecesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Obez çocuk ve ergenlerde yüksek TSH ve düşük D vitamini düzeyi YKH ile ilişkilidir. Obezite derecesi ve yaş arttıkça YKH görülme riski de artar. Bunlara ek olarak artmış ALT, trigliserid, HOMA-IR YKH gelişimindeki risk faktörleridir. Bu bulgular, klinisyenlere karaciğer biyopsisi ve / veya daha agresif tedavi edici müdahalelere ihtiyaç duyan çocukları tespit etmeye yardımcı olmak için noninvaziv bir tarama aracı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, Tiroid hormonları, Yağlı Karaciğer Hastalığı, Obezite, Çocuklar

ABSTRACT

INTRODUCTION: Determining the risk factors associated with Fatty Liver Disease (FLD) is important for early diagnosis and treatment of FLD. The aim of this study was to investigate the relationship between FLD and vitamin D and thyroid functions in obese children and adolescents.

MATERIALS and METHODS: A total of 280 obese children and adolescents aged 8-18 years were included in the study. The presence of fatty liver was investigated by ultrasonography. Patients were divided into two groups. Groups were compared according to anthropometric and laboratory parameters (serum glucose, AST, ALT, lipid profile, 25 OH vitamin D, free T4, free T3, TSH and HOMA-IR).

RESULTS: FLD was determined in 63.2% (n= 177) of patients. Age, BMI SDS, waist / hip ratio, ALT, triglyceride, TSH level (p = 0.01) and HOMA-IR values were significantly higher and 25 OH vitamin D levels were significantly lower (p = 0.001) in the FLD group compared to non FLD group. There was a positive correlation between age, BMI SDS, waist / hip ratio, ALT, triglyceride and HOMA-IR levels and degree of hepatosteatosis. There was a negative correlation between vitamin D and the degree of hepatosteatosis. There was no correlation between TSH, fT4 and fT3 levels and the degree of hepatosteatosis (r = 0.062, r = 0.074, r = 0.032, respectively).

CONCLUSIONS: High TSH and low vitamin D levels are associated with FLD In obese children. As the degree of obesity and age increases, the risk of FLD increases. In addition, increased ALT, triglyceride, HOMA-IR are risk factors for FLD. These findings can be used as a noninvasive screening parameters for identify children needing of liver biopsy and / or more aggressive therapeutic interventions.

Key words: Vitamin D, Thyroid hormones, Fatty Liver Disease, Obesity, Children

GİRİŞ

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı belirgin alkol tüketimi, ilaç kullanımı veya genetik bir hastalık olmaksızın hepatositlerin %5' inden daha fazlasında steatosiz varlığı olarak tanımlanır (1). Erişkinlerdeki Non Alkolik Yağlı KC hastalığı tanımı çocuklarda alkol kullanımının olmaması nedeniyle uygun değildir. Bu nedenle “pediyatrik yağlı KC hastalığı (YKH)” daha doğru bir terimdir.

Çocuk ve ergenlerde obezite prevalansının artışına paralel olarak YKH görülme sıklığı da artmaktadır. Obez çocuk ve ergenler arasında YKH prevalansı %10-77 arasında değişmektedir (2). Yağlı KC Hastalığı saptanan çocukların %38 kadarı obezdir (3). Obezite derecesi arttıkça YKH görülme riski artar (4).

Çocuklarda YKH genellikle asemptomatiktir. Fizik muayenede karaciğeri hafifçe büyütebilir. En sık görülen laboratuvar bulgusu serum ALT seviyesinde hafif bir artıştır (5).

Obez çocukların çoğu basit hepatik steatoza sahip olup genellikle daha ileri aşamalara ilerlememle birlikte anlamlı bir oranda inflamasyon ve fibrozis hatta siroz da görülebilir. KC yağlanması fibrozis ve siroza ilerlemesinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu anlaşılmakla birlikte fizyopatoloji tam olarak açığa kavuşmamıştır (6,7).

Yağlı KC hastalığı tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak çocukluk çağında invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisi genellikle tercih edilmemektedir. Tamı genellikle KC inflamasyonu ve hasarının bir belirteci olarak yüksek serum ALT seviyesi ile birlikte KC USG'da yağlanmanın gösterilmesi ile konulur. Ultrason KC yağlanmasının gösterilmesinde en yaygın kullanılan non invaziv yöntemdir. Aynı zamanda KC yağlanmasının derecelendirilmesinde de faydalıdır. Ultrason ile belirlenen ve biopsi ile doğrulanan KC yağlanmasının derecesi arasında iyi bir korelasyon vardır (4,8).

D vitamini yetersizliği veya eksikliği yetişkinlerde obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur (9). Yine erişkin çalışmalarında D vitamini düşüklüğü ile YKH şiddeti arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (10). Obez farelerde D vitamini eksikliğinin YKH histolojisini şiddetlendirdiği gösterilmiştir (11). Bununla birlikte düşük D vitamini seviyeleri ile YKH arasındaki ilişkinin patogenezi belirsizdir. Ancak D vitamininin hem parankimal hem de nonparankimal karaciğer hücreleri üzerindeki koruyucu anti-inflamatuar, antifibrotik ve metabolik etkileri öne sürülmüştür (12). Son zamanlarda çocuklarda da YKH ile D vitamini ilişkisi bildirilmekle birlikte YKH ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişki ile ilgili pediatrik veriler sınırlıdır (13,14,15).

Tiroid hormonları lipit ve karbonhidrat metabolizmasında, vücut ağırlığının ve adipogenesis düzenlenmesinde önemli rol oynar (16). Subklinik hipotiroidinin erişkinlerde obezite, dislipidemi ve insülin direnci, metabolik sendrom ve KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,18). İlginç bir şekilde, hipotiroidizm ve YKH, özellikle dislipidemi, azalmış yağ asidi oksidasyonu, artmış hepatik lipit peroksidasyonu ve insülin direnci açısından oldukça benzer metabolik özelliklere sahiptir. Bu nedenle, NAFLD'nin patogenezinde tiroid disfonksiyonunun rolünü varsaymak mümkündür (18,19,20). YKH olan yetişkin hastalarda açık veya subklinik hipotiroidizm şeklinde tiroid disfonksiyonları yaygındır. Son

zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yapılan birkaç çalışma tiroid disfonksiyonu ile YKH arasında bir ilişki olduğunu göstermekle birlikte halen obez çocuk ve ergenlerde tiroid disfonksiyonu ve YKH birlikteliği hakkında çok az veri bulunmaktadır (21,22,23,24).

YKH'nı önlemek için risk faktörlerinin belirlenmesi şarttır. Bu nedenle metabolik risk faktörlerinin etkisini de dikkate alarak, obez çocuk ve ergenlerde YKH gelişiminde D vitamini eksikliği ve tiroid disfonksiyonunun rolününün ortaya konulması önemlidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrin polikliniğine Eylül 2017- Eylül 2018 tarihleri arasında başvuran 280 obez çocuk ve ergen dahil edildi. Hastaların doğum kilosu, obezite başlangıç yaşı, obezite ve tip 2 diabetes mellitus için aile öyküsü kaydedildi. Fizik muayene aynı hekim (ST) tarafından yapıldı. Ağırlık, kalibre edilmiş 100 grama duyarlı dijital tartı ile, boy ölçümleri duvara sabitlenmiş stadiometre ile yapıldı. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boyun metre (m) cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi (BÇ), son palpe edilebilir kaburganın alt kenarı ile iliak krestin üst kısmı arasında gerilmemiş bir mezura kullanılarak orta noktadan ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise, mezura kalçaların en geniş bölgesinden geçecek şekilde yerleştirilerek yapıldı. Bel/kalça oranı hesaplandı. Bu ölçümlerin standart sapma skorları (SDS) ulusal veriler kullanılarak hesaplandı. Obezite Türk çocuk ve ergenler için hazırlanan referans eğrilerine göre VKİ >95 persentil olarak tanımlandı (25). Hastaların pubertal gelişim evresi, Tanner kriterlerine göre değerlendirildi (26). 12 saatlik açlık süresini takiben sabah 08:00-10:00 arasında glukoz, insülin, lipit profili (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit), transaminazlar (ALT, AST), sT4, sT3, TSH, 25 OH vitamin D serum konsantrasyonları için alınan kan örnekleri Abbott ARCHITECT C16000 Analizörü ve Roche cobas e601 cihazı kullanılarak ölçüldü. ALT > 25 ve >22 IU/mL (sırasıyla erkekler ve kızlar), transaminaz yüksekliği olarak kabul edildi (27). İnsülin direncinin homeostasis modeli (HOMA-IR) değerlendirmesi, açlık insülin konsantrasyonu (U/mL) × açlık glikoz konsantrasyonu (mg/dl) /405 olarak hesaplandı. 3,16'dan büyük bir HOMA-IR değeri insülin direncinin göstergesi olarak kabul edildi (28). Metabolik sendrom, çocuklar için uyarlanmış Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre tanımlandı (29). Karaciğer USG, olguların klinik ve laboratuvar özelliklerine kör aynı çocuk radyoloğu tarafından, büyük çocuk ve ergenlerde 5 MHz problarla, daha küçük çocuklarda 7.5 MHz problarla donatılmış bir GE Logic F8 expert cihazı kullanılarak yapıldı.

Ötiroidizm TSH seviyesi 0.5-4 mIU / L ile normal aralıkta sT4 ve sT3 ve kronik hastalık öyküsü olmaması olarak tanımlandı. Subklinik hipotiroidi normal aralıkta sT4 ve sT3 ile artmış TSH (> 4 mIU / L) seviyeleri olarak tanımlandı (30).

25 OH Vitamin D düzeyi 20 ng/ml üzerinde ise “normal D vitamini düzeyi”, 15-19 ng/ml arasında “D vitamini yetersizliği”, 15 ng/ml altında ise “D vitamini eksikliği” olarak kabul tanımlandı (31)

Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısı, KC ultrasonunda yağlanmanın tespiti ile birlikte artmış ALT seviyesi ile konuldu. Hastalar Yağlı Karaciğer Hastalığı olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. YKH olan grup yağlanmanın derecesine göre hafif (derece 1), orta (derece 2) ve ağır (derece 3) olarak 3 alt gruba ayrıldı (32). YKH olan ve olmayan grup arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1: YKH olan ve olmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılması

	YKH (+) n=177	YKH (-) n=103	p
Cinsiyet (K/E)	90/87	55/48	
Yaş (yıl)	12,4 ± 2,1	9,6 ± 1,8	0,002
VKİ SDS	2,58 ± 0,69	2,26±0,25	0,003
Bel/kalça oranı	0,82 ±0,13	0,74 ±0,08	0,02
Glukoz (mg/dl)	89,5±10,7	88,4±7,82	0,376
ALT (U/L)	34,7±16,1	20,2±5,9	0,001
AST (U/L)	22,3±7,1	22,9±6,1	0,426
Trigliserid (mg/dl)	123,2±64,3	96,9±41,2	0,001
Total kolesterol (mg/dl)	158,5±32,0	153,2±32,4	0,189
LDL kolesterol (mg/dl)	91,3±23,7	88,3±24,3	0,308
HDL kolesterol (mg/dl)	43,8±9,1	44,8±9,4	0,416
İnsülin (U/ml)	17,2±8,3	12,8±5,7	0,001
HOMA-IR	3,96±2,0	2,84±1,37	0,001
25 OH vit D (ng/ml)	13,31 ± 6,18	19,76 ± 6,97	0,001
Serbest T4 (ng/dl)	1,12±0,17	1,19±0,15	0,306
Serbest T3 (pg/ml)	4.26 (4.18–4.35)	4.35 (4.26–4.42)	0,263
TSH (mIU/ml)	4,58±1,13	2,75±1,22	0,01

Viral hepatit, parenteral nütrisyon ve steatoza neden olduğu bilinen ilaç kullanım öyküsü, otoimmün ve metabolik KC hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul numarası: 231)

İstatistiksel Analiz: Tüm istatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket program kullanıldı. Normal dağılımı tespit etmek üzere kolmogorov smirnov ve shapiro wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sürekli değişkenler ve kategorik değişkenlerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. YKH olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla sürekli değişkenler için

independent sample t-test uygulandı Yağlı KC' in yaş, VKİ SDS ve biyokimyasal parametreler (ALT, TG, insülin, HOMA-IR, 25 OH vitamin D, sT4, st3 ve TSH) ile arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi yapıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 280 obez çocuk ve ergenin (%51 kız) yaş ortalaması $12,1 \pm 2,7$ yıl (8-17,8 desimal yıl) idi. Obezite başlama yaşı ortalama $7,37 \pm 2,31$ yıldır. Olguların %74'ü 10 yaşından büyüktü. Ortalama VKİ SDS $2,7 \pm 0,60$ idi. Hastaların 174'ü pubertal (Tanner evre 2-4) (%62), 106'sı prepubertal idi. Obezite prepubertal erkeklerde (%76) ve pubertal kızlarda (%72) daha fazla idi. Tüm olguların %14,5'inde sistolik hipertansiyon saptandı.

Hastalar Yağlı Karaciğer Hastalığı olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. YKH olan grupta 177 hasta (K/E: 90/87, ortalama yaş $12,4 \pm 2,1$ yıl) vardı. Karaciğer yağlanması olmayan grupta 103 hasta (K/E: 55/48, ortalama yaş $9,6 \pm 1,8$ yıl) vardı. Hafif düzeyde yağlanma (derece 1) 121 olguda (%68,4), orta düzeyde yağlanma (derece 2) 46 olguda (%26) saptanırken, 10 olguda (%5,6) şiddetli düzeyde (derece 3) yağlanma görüldü. Metabolik sendrom tanısı alan 5 olgunun tamamında 3. derece YKH saptandı.

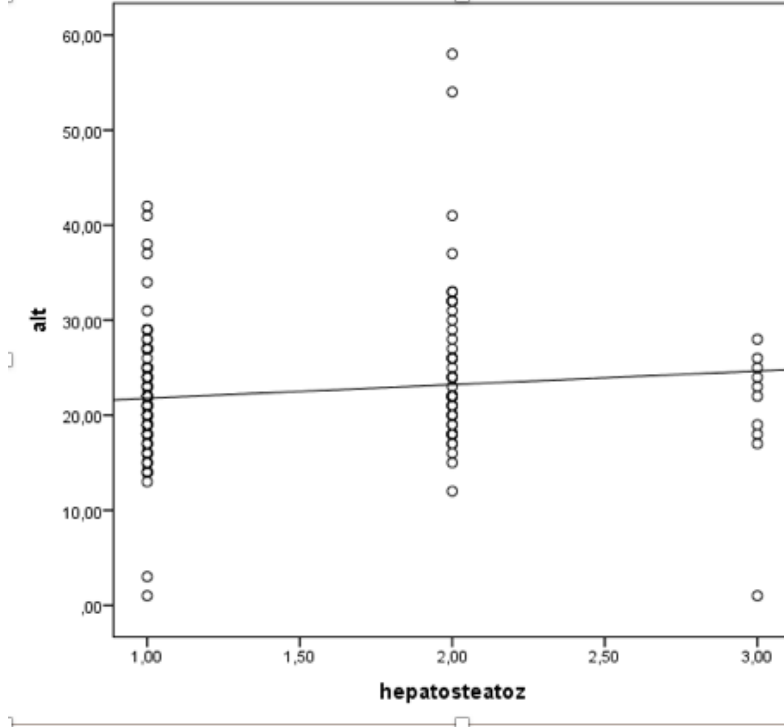
D vitamini eksikliği/yetersizliği %72,8 oranında saptandı. Ortalama D vitamini düzeyi $15,68 \pm 7,18$ (1-39,9) ng/ml idi. Yağlı KC hastalığı olan grupta serum 25 OH vitamin D düzeyi YKH saptanmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $13,31 \pm 6,18$ ve $19,76 \pm 6,97$) ($p=0,001$). D vitamini düzeyi ile KC yağlanma derecesi arasında negatif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,001$ ve $r=-0,479$). Yine D vitamini düzeyi ile ALT arasında negatif korelasyon vardı ($p=0,006$, $r=-0,205$). Ancak metabolik sendromun diğer bileşenleri ile D vitamini arasında ilişki gösterilemedi.

Subklinik hipotiroidi 56 olguda (%20) vardı. Olguların hiçbirinde aşikar hipotiroidi veya hipertiroidi saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada TSH düzeyi YKH olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanırken sT3 ve sT4 düzeyleri her iki grupta benzer bulundu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,306$, $p=0,263$). TSH, sT4 ve sT3 düzeyi ile YKH derecesi arasında bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,062$, $r=0,074$, $r=0,032$). YKH olan grupta yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, trigliserid ve ALT, insülin, HOMA-IR düzeyleri YKH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,003$, $p=0,02$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Bunun dışındaki diğer parametreler için (cinsiyet, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AST) her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

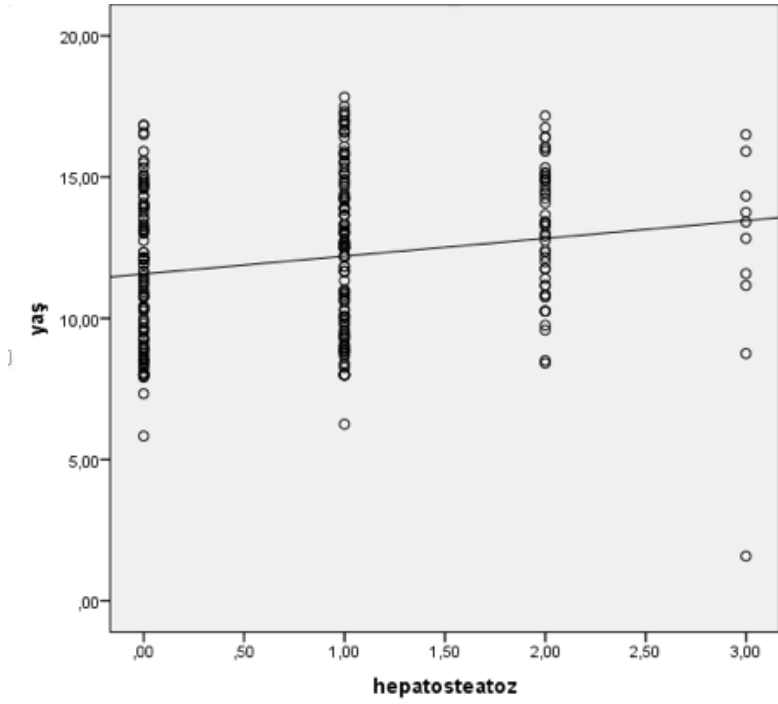
KC yağlanma derecesi ile yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid, HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,183$, $r=0,155$, $r=0,165$, $r=0,338$, $r=0,155$, $r=0,311$).

Heptosteatoz derecesi ile ALT, yaş, VKİ SDS ve vitamin D arasındaki korelasyon ilişkisi sırasıyla şekil A, B, C ve D de gösterilmektedir.

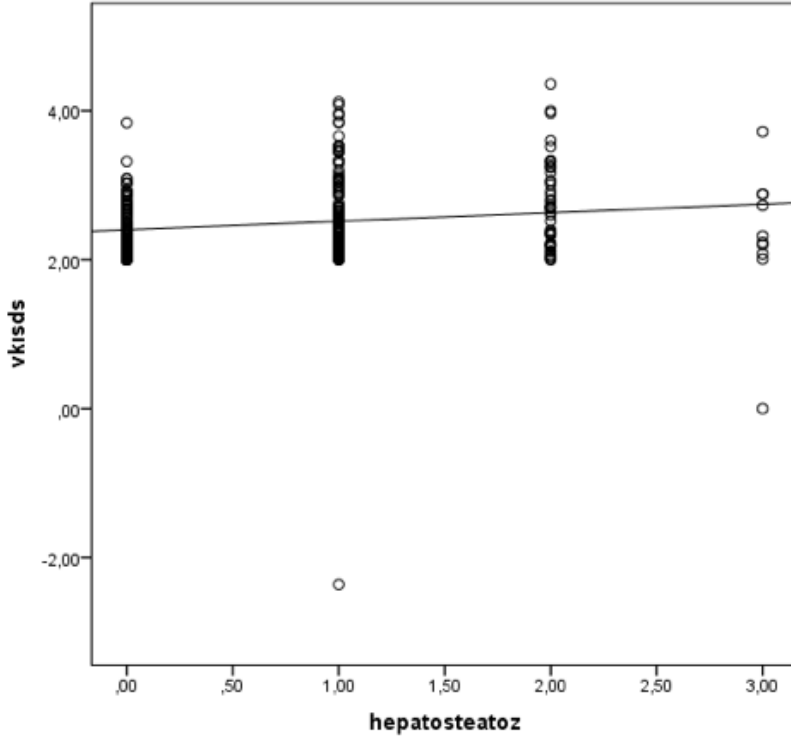
Şekil A: Hepatosteatoz ve ALT İlişkisi



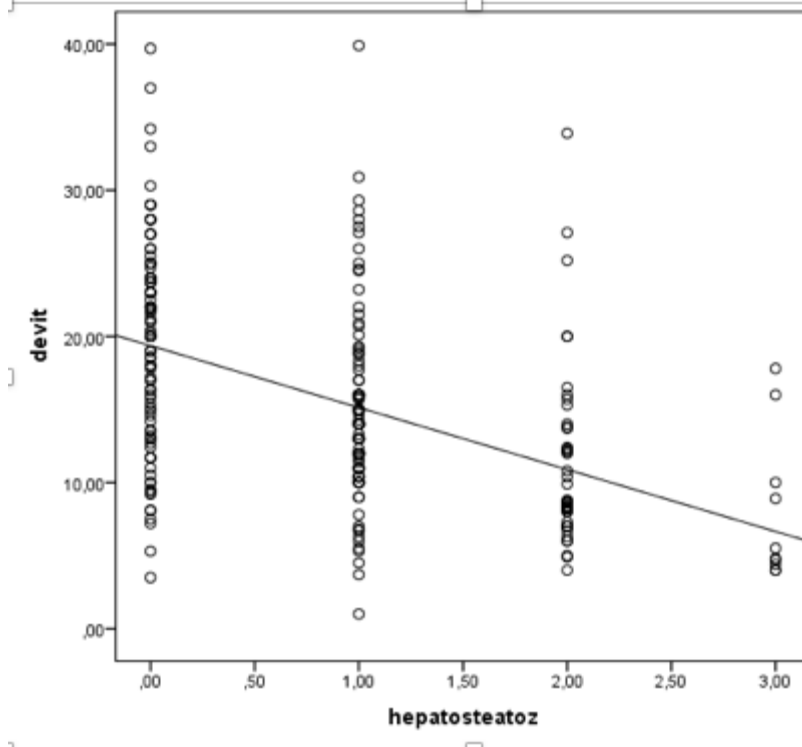
Şekil B: Hepatosteatoz ve Yaş İlişkisi



Şekil C: Hepatosteatoz ve VKİ SDS İlişkisi



Şekil D: Hepatosteatoz ve Vitamin D İlişkisi



ALT: alanin transaminaz, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart deviasyon skoru

TARTIŞMA

Yağlı Karaciğer Hastalığının patogenezi çocuklarda ve yetişkinlerde henüz tam olarak anlaşılamamışsa da artmış morbidite ve mortalite nedeniyle YKH ile ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması, tedavisi ve sekellerin önlenmesi için son derece önemlidir.

Burada sunulan çalışmada, obez çocuk ve ergenlerde YKH gelişimi ve derecesi ile D vitamini düzeyi ve tiroid fonksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

D vitaminin otoimmün, enfeksiyöz, kardiyovasküler hastalıklar, yaygın kanserler, enflamatuar süreçler ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalık sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir (12). D vitamini düşüklüğü ile KC yağlanması arasındaki ilişkinin patogenezi belirsizdir. Fakat D vitaminin hem parankimal hepatositler hem de non parankimal KC hücreleri üzerindeki koruyucu antiinflamatuvar, antifibrotik ve metabolik etkileri öne sürülmüştür (33).

Literatürde D vitamini düzeyi ile KC yağlanması arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda D vitamini ile visseral adipozite arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmişken bazılarında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Hourigan SK ve ark. (12) biyopsi ile YKH tanısı alan 102 çocuk ve ergenin %78'inde D vitamini yetersizliği/eksikliği saptamış ve yağlanma derecesi ile D vitamini düzeyi arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ayrıca D vitamini eksikliği olanlarda anlamlı derecede daha yüksek trigliserid düzeyi saptanmış ancak metabolik sendromun diğer bileşenleri ile D vitamini arasında ilişki gösterilememiştir. Chang EJ ve ark. nın (34) yaptığı çalışmada ise YKH olan 94 obez çocukta D vitamini düzeyleri ile yaş, fibrozis derecesi ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise Sezer OB ve ark. 111 obez çocuğun %54'ünde USG ile KC yağlanması saptamışlardır. Bu çalışmada YKH olan ve olmayan gruplar arasında D vitamini düzeyleri için anlamlı bir fark gösterilememiştir (13). Yıldız ve ark. 101 obez çocuk ve adolesanda yağlı KC hastalığı prevalansının %57,4 oranında olduğunu ve D vitamini düzeyi ile KC yağlanması arasında anlamlı bir ilişki ve negatif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (35). Biz çalışma grubumuzun %72,8'inde D vitamini eksikliği/yetersizliği saptadık. Yine serum 25 OH vitamin D düzeyini YKH grubunda, YKH olmayan gruba göre anlamlı derecede daha

düşük bulduk ($p=0,0001$). KC yağlanma derecesi ile D vitamini düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptadık. Ayrıca D vitamini ile ALT düzeyi arasında da negatif korelasyon olduğunu gösterdik. Ancak metabolik sendromun diğer bileşenleri ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Çalışmamız antioksidan aktiviteye sahip olan D vitaminin, düşüklüğünün obez çocuklarda bir risk faktörü olarak KC yağlanmasına katkıda bulunabileceği hipotezini destekleyebilir.

Tiroid hormonları enerji metabolizmasının yanı sıra kardiyovasküler sistem üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Aşırı hipotiroidisi olan erişkin hastalarda dislipidemi ve sıklıkla Non Alkolik Yağlı KC hastalığı görülür (36). Bununla birlikte yetişkin hastaları içeren yeni bir meta-analizde subklinik hipotiroidizmin artmış koroner kalp hastalığı riski ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu

nedenle subklinik hipotiroidizm ile YKH arasında da olası bir ilişki beklenir (20,37). Chung ve ark. 2324'ü ötiroid ve 2324'ü hipotiroidi olan 4648 erişkin olguda hepatik steatoz ile hipotiroidizm veya artmış TSH düzeyleri arasında bir ilişki göstermişlerdir (22).

Bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar çocuk ve ergenlerde tiroid hormon disfonksiyonu ve YKH arasındaki ilişkiyi gösteren birkaç çalışma yapılmıştır (17,21,23,24). Kaltenbach TE ve ark. 332 fazla kilolu ve obez çocuk ve ergenin yer aldığı çalışmada %29,8 oranında YKH saptanan olguların TSH düzeyini YKH olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde (yaş, VKİ-SDS ve puberte evresi) dörde böldükten sonra da TSH değerleri ile YKH arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (p <0.05). YKH ile sT3/sT4 oranı arasında ise istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır (21).

402 obez ve fazla kilolu çocuk ve ergenin dahil edildiği başka bir çalışmada Pacifico ve ark. subklinik hipotiroidi tanısı alan hastalarda TSH > 4 IU/ml olmasının obezite derecesinden bağımsız olarak hepatik steatoz, insülin direnci ve dislipidemi için önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (23).

Burada sunulan çalışmada biz, subklinik hipotiroidisi olan obez çocuk ve ergenlerde yaş, cinsiyet, ergenlik evresi, BMI-SDS ve diğer risk belirteçlerinden bağımsız olarak artmış TSH seviyeleri ile KC yağlanması varlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterdik. Bu durum literatürle uyumlu idi.

Torun ve ark. 9 ila 15 yaşları arasındaki 109 obez çocukta yükselen TSH düzeylerinin hepatik steatoz derecesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (24). Çalışmamızda TSH düzeyi ile YKH derecesi arasında herhangi bir korelasyon gösteremedik.

Çalışmamızda Yağlı KC hastalığı tanısı ultrasonografi ile birlikte ALT yüksekliği ile konulmuş olup histoloji ile doğrulanmadı. Bununla birlikte çocuklarda ultrasonografi ile belirlenen KC yağlanması ile yağlanmanın histolojik derecesi arasında iyi bir korelasyon bulunur. Çeşitli çalışmalar hepatik steatozun tanısal araştırmasında ultrason için yüksek duyarlılık (%85) ve özgüllük (%94) göstermiştir. Bu nedenle ultrasonografi, sadece teşhis için değil, aynı zamanda KC yağlanmasını derecelendirmek için de yararlı bilgiler sağlayabilir (38,39).

Çalışma grubumuzdaki çocuk ve ergenlerin hastaneye başvuran hastalardan seçilmiş olması ve bu nedenle çalışma sonuçlarımızı genel pediatrik popülasyonuna uyarlayamamamız çalışmamızdaki bir sınırlılık olabilir.

Çalışmamızda obez çocuk ve ergenlerde D vitamini düşüklüğünün sadece artmış YKH riski ile değil, aynı zamanda yağlanmanın derecesi ile de ilişkili olduğu gösterilmekte ve D vitamini düşüklüğünün metabolik komorbiditenin bir öngörücüsü olabileceği vurgulamaktadır. Ancak obez çocuk ve ergenlerde D vitamininin KC yağlanmasından koruyucu bir etkisinin olup olmadığını söyleyemedik. Bunu söylemek için belki D vitamini düzeyi normal olan obez hiçbir çocukta KC yağlanmasının saptanmaması ve D vitamini tedavisi ile KC yağlanmasının gerilemesinin gösterilmesi gerekebilir. Bu nedenle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak kesin olarak söylenebilecek şey gerek D vitamini düşüklüğü ve gerekse

tiroid disfonksiyonu obez çocuk ve ergenlerde yağlı KC hastalığı ile ilişkilidir ve bu iki durum KC yağlanması öngörmede klinisyenlere katkı sağlayabilir.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145–71. [SEP]
2. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
3. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–93. [SEP]
4. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700–13.
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
6. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009;41:749–52.
7. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1267–77.
8. Eminoglu TF, Camurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgic B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Turk J Gastroenterol*. 2008;19(2):85-91.
9. Troung-Minh Pham, John Paul Ekwaru, Solmaz setayeshgar, Paul J Veugelers. The Effect of Changing on Metabolic Syndrome: A Longitudinal Analysis of Participants of a Preventive Health Program. *Nutrients*. 201;7(9):7271-84.
10. Black LJ, Jacoby P, She Ping-Delfos WC, Mori TA, Beilin LJ, Olynyk JK, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1215-22.

11. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology* 2012;55:1103–11.
12. [Hourigan SK¹](#), [Abrams S](#), [Yates K](#), [Pfeifer K](#), [Torbenso M](#), [Murray K](#) et al. [NASH CRN](#). Relation between vitamin D status and nonalcoholic fatty liver disease in children. [J Pediatr Gastroenterol Nutr](#). 2015;60(3):396-404.
13. Sezer OB, Buluş D, Hızlı Ş, Andıran N, Yılmaz D, Ramadan SU. [Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosi in obese children](#). *Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(7):783-8.
14. Yıldız I, Erol OB, Toprak S, Cantez MS, Omer B. Role of vitamin D in children with hepatosteatosi. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:106–11.
15. Pirgon O, Cekmez F, Bilgin H, Eren E, Dundar B. Low 25-hydroxy-vitamin D level is associated with insulin sensitivity in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res Clin Pract* 2013;7:275–83.
16. Gökmen FY, Ahbab S, Ataoğlu HE, Türker BÇ, Çetin F, Türker F, et al. FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. [Pediatr Obes](#). 2017;12(1):67-74.
17. Bilgin H, Pirgon Ö. [Thyroid function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease](#). *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):152-7.
18. Denzer C, Karges B, Nake A, Rosenbauer J, Schober E, Schwab KO et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013;168:601–8.
19. Brufani C, Manco M, Nobili V, Fintini D, Barbetti F, Cappa M. Thyroid function tests in obese prepubertal children: correlations with insulin sensitivity and body fat distribution. *Horm Res Paediatr* 2012;78:100–5.
20. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340–3.^[1]_{SEP}
21. Kaltenbach TE, Graeter T, Oeztuerk S, Holzner D, Kratzer W, Wabitsch M, et al. [Thyroid dysfunction and hepatic steatosi in overweight children and adolescents](#). *Pediatr Obes*. 2017;12(1):67-74.
22. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150–6.
23. Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, Andreoli G, Bascetta S, Chiesa C. Hepatic steatosi and thyroid function tests in overweight and obese children. *Int J Endocrinol* 2013;381014.
24. Torun E, Ozgen IT, Gokce S, Aydin S, Cesur Y. Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:34–9.

25. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. [Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years.](#) Acta Paediatr. 2006;95(12):1635-41.
26. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. Pediatr Rev. 2011;32(7):281-92.
27. [Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkan N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. Gastroenterology. 2010;138\(4\):1357.](#)
28. [Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C.](#) Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics. 2005;115(4), 500-3.
29. [Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al.](#) The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. IDF Consensus Group. Pediatr Diabetes. 2007;8(5):299-306.
30. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012;22(12):1200-35. [SEP]
31. US Department of Health and Human Services. Vitamin D status: United States, 2001-2006. HCHS Data Brief, 59:2011;1-8.
32. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. BMC Pediatr. 2017;17(1):113.
33. Geier A. Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. J Hepatol 2011;55:273-5 [SEP]
34. Chang EJ, Yi DY, Yang HR. [Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Obese Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.](#) J Korean Med Sci 2015;30(12):1821-7.
35. Yildiz I, Erol OB, Toprak S, Cantez MS, Omer B, Kilic A, et al. Role of vitamin D in children with hepatosteatosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(1):106-11
36. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2438-44. [SEP]
37. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010;304:1365-74. [SEP]
38. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology 2011;54:1082-90.
39. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:190-5.

Travma Dışı Nörolojik Yakınma İle Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Admitted to Pediatric Emergency Outpatient Clinic with Non-Traumatic Neurological Complaint

1.Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk
Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Rabia Tütüncü TOKER: Uludağ
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk
Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-mail: rtutuncutoker@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 15.08.2020

Kabul tarihi/Accepted: 14.10.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

GüncelPediatri2020;18(3):434-443

Rabia Tütüncü Toker (0000-0002-3129-334X)¹, Muhittin Bodur (0000-0002-2588-8195)¹, Abdullah Hakan Özmen (0000-0002-0423-0378)¹, Mehmet Sait Okan (0000-0002-7155-6634)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocuk Acil Poliklinikleri, acil durumlara hızlı müdahale edildiği birimlerdir. Hastalar çok çeşitli yakınmalar ile başvurmaktadır. Çocuk Acil Poliklinikleri başvurularının genel dağılımının, sıklık ve yoğunluğunun belirlenmesi ileriye dönük uygun planlamalar yapabilmek için büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, travma dışı nörolojik yakınma ile başvuran hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bir yıl içinde Çocuk Acil Polikliniğine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Başlıca başvuru yakınması nörolojik olarak değerlendirilen hastalar çalışmaya alındı. Bilinen nörolojik hastalığı olup Çocuk Acil Polikliniğine başvurusundaki yakınması nörolojik olarak değerlendirilmeyen hastalar, yenidoğan dönemindeki hastalar ve travma hastaları çalışmaya alınmadı.

BULGULAR: Çocuk Acil Polikliniğine bir yıllık süre içinde başvuran hastaların 628' inin başlıca başvuru yakınmasının nörolojik semptom olduğu bulundu. Hastaların %50,3 kız çocuk, %49,7 erkek çocuk olarak bulundu. Nöbet en sık nörolojik yakınma olarak bulundu. İlk kez nöbet ile gelen hastaların %83,1 afebril nöbet ile %16,9 febril nöbet ile başvurduğu saptandı. Status epileptikus oranı ise nöbet ile başvuran hastalarda %4,5 olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocuk Acil Polikliniklerine en sık travma dışı nörolojik başvuru yakınması olarak nöbet saptanmıştır. Nöbete acil yaklaşım konusundaki bilgi ve becerilerinin güncellenmesi verilecek sağlık hizmetinin kalitesini arttıracığı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: çocuk, acil, nöbet

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pediatric Emergency Outpatient Clinic are the units where treated the entire range of emergent and urgent medical conditions. Patients present with a wide range of complaints. Determining the general distribution, frequency and density of Pediatric Emergency Outpatient Clinic applications is of great importance in order to make appropriate future plans. In this study, it was aimed to evaluate the clinical features of patients presenting with non-traumatic neurological complaints.

MATERIALS and METHODS: The files of the patients who applied to the Pediatric Emergency Outpatient Clinic within one year were evaluated retrospectively. Patients with a known neurological disease who presented to the Pediatric Emergency Outpatient clinic with non neurological complaints, those in the neonatal and trauma patients were not included in the study.

RESULTS: It was found that the main complaint of 628 of the patients who applied to the Pediatric Emergency Outpatient Clinic within a year was neurological symptoms. % 50,3 of the patients were found as girls and %49,7 as boys. Seizure was the most common neurological complaint. It was found that %83,1 of the patients who presented with seizures for the first time presented with afebrile seizures and %16,9 with febrile seizures. Status epilepticus rate was found to be %4,5 in patients presenting with seizures

CONCLUSIONS: Seizure was the most common non-traumatic neurological presentation to Pediatric Emergency Outpatient Clinic. We believe that updating knowledge and skills on emergency approach to seizures in Pediatric Emergency Outpatient Clinic will increase the quality of healthcare services to be provided.

Key words: child, emergency, seizure

GİRİŞ

Acil Poliklinikleri hasta kabulünün yoğun olduğu birimler olarak hizmet vermektedir. Acil tanı ve tedavi yaklaşımları hastaların fiziksel, sosyal ve psikolojik durumları göz önünde bulundurularak planlanmalıdır(1). Ülkelerin önemli sağlık göstergelerinden biri Acil Polikliniklerinde verilen kaliteli sağlık hizmetidir. Amerika Birleşik Devletlerinde Acil Polikliniklerine başvuruların %27'sini çocuk hastalar oluşturmaktadır(2). Ülkemizde de durum benzerdir ve çocuk sağlığı ve hastalıkları konularında donanımlı, acil durumlarda çocuk hastalara hızlı ve tecrübeli müdahale edebilecek hekimlere olan ihtiyaç ve konunun desteklenmesine yönelik faaliyetler yürütülmektedir. Çocuk yaş grubu hastalar için pek çok merkezde Çocuk Acil Poliklinikleri (ÇAP) hizmet vermeye başlamıştır(3). ÇAP başvurularının genel dağılımının, sıklık ve yoğunluğunun belirlenmesi ileriye dönük uygun planlamalar yapabilmek için büyük önem taşımaktadır. Bursa ili, Marmara Bölgesinin güneydoğusunda yer alan yaklaşık 3 milyon nüfusu olan Türkiye'nin dördüncü büyük ilidir(4). Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Uygulama Hastanesi bünyesinde yer alan ÇAP, 18 yaşından küçük hastalara sağlık hizmeti sunan üçüncü basamak bir merkezdir. Bu çalışmada, bir yıllık süre içerisinde ÇAP'a travma dışı nörolojik yakınma ile başvuran hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için bir yıl içinde ÇAP' a başvuran tüm hastaların elektronik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya kabul edilme kriteri olarak ÇAP' a başvurusundaki başlıca yakınması nörolojik olarak değerlendirilen hastalar olarak belirlendi. Bilinen nörolojik hastalığı olup ÇAP'a başvurusundaki yakınması nörolojik olarak değerlendirilmeyen hastalar ile yenidoğan dönemindeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Travma hastaları çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların ÇAP'a başvurusundaki yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, anamnez bilgileri, laboratuvar ve nörogörüntüleme tetkik sonuçları veri olarak analiz edildi. İstatistiksel analiz SPSS v.21 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher exact test ve Fisher Freeman Halton testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

ÇAP'a bir yıllık süre içinde toplam 30.018 çocuk hasta başvurdu. Bu hastaların 628' inin (% 2,09) başlıca başvuru yakınmasının nörolojik semptom olduğu bulundu. Hastaların başvuruları değerlendirildiğinde başlıca nörolojik semptomlar nöbet, baş ağrısı, fasiyal paralizi, görme bozuklukları(bulanık görme, çift görme, ani görme kaybı), yürüyüş bozukluğu, akut bilinç değişikliği, kuvvet kaybı (parezi/ pleji) ve hareket bozukluğu olarak gruplandırıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran Hastaların Travma Dışı Nörolojik Yakınmaları

Nörolojik Yakınma	n (Kız)	%
Nöbet	414 (199)	65.6
Başağrısı	135 (64)	21.4
Fasiyel Paralizi	27 (19)	4.3
Bulanık Görme / Çift Görme/ Ani Görme Kaybı	18 (13)	2.9
Yürüyüş Bozukluğu/Ataksi	18 (9)	2.9
Akut Bilinç Değişikliği	10 (9)	1.6
Kuvvet Kaybı (Parezi / pleji)	5 (2)	0.8
Hareket Bozukluğu	1 (1)	0.2
Toplam	628 (316)	100

Hastaların 316'sı (% 50,3) kız çocuk, 312'si (% 49,7) erkek çocuk olarak bulundu. Nörolojik semptomların cinsiyet açısından dağılımında anlamlı fark bulunamadı($p>0.05$). Yaş ortalaması $8,84 \pm 5,49$ (minimum 1, maksimum 18 yaş) olarak bulundu. Yaş arttıkça çocuklarda nörolojik yakınmaların sıklığının artışı anlamlı bulundu ($p<0.001$)(Tablo 2).

Tablo 2: Çocuk Acil Polikliniğine Travma Dışı Nörolojik Yakınmalar ile Başvuran Hastaların Yaşlara Göre Dağılımları

Yaş Grupları	Nöbet (414)	Başağrısı (135)	Fasiyel Paralizi (27)	Görme Bozuklukları (18)	Yürüyüş Bozuklukları (18)	Akut bilinç Değişikliği (10)	Kuvvet Kaybı (5)	Hareket Bozukluğu (1)	n (%)
5 yaş altı	195	13	4	5	7	0	2	0	226 (36)
6-10 yaş	94	33	3	4	5	1	0	1	141 (22.5)
11 yaş ve üstü	125	89	20	9	6	9	3	0	261 (41.5)

Hastaların ÇAP' a başvuruların aylara göre dağılımında en yüksek Ocak ayında olmak ile beraber mevsimsel bir fark bulunmadı($p>0.05$). (Tablo 3).

Tablo 3: Travma Dışı Nörolojik Yakınmalar ile Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran Hastaların Aylara Göre Dağılımı

	Nörolojik Yakınma ile Başvuran Hastalar n (%)	Acil Kliniğine Başvuran Tüm Hastalar n
Ocak	94 (2.70)	3480
Şubat	49 (2.30)	2128
Mart	59 (2.29)	2569
Nisan	58 (2.19)	2643
Mayıs	41 (1.72)	2374
Haziran	48 (2.02)	2376
Temmuz	42 (2.00)	2092
Ağustos	53 (2.36)	2239
Eylül	34 (1.56)	2174
Ekim	47 (1.85)	2536
Kasım	52 (2.13)	2437
Aralık	51 (1.71)	2970

Hastaların izlemlerinde 485 hastanın tedavisinin ÇAP' ta tamamlandığı, 320 hastanın tedavisinin 24 saate kadar sürdüğü bulundu. 142 hastanın ise tedavilerin devamı için yataklı servislere yatırıldığı bulundu(Tablo 4). Hastaların ÇAP 'daki izlemi sırasında 98 (%15,5) hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve 37 (%5,9) hastaya Bilgisayarlı Tomografi (BT) olmak üzere toplam 135 hastaya nörogörüntüleme yapıldığı bulundu.

Tablo 4: Travma Dışı Nörolojik Yakınmalar ile Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran Hastaların Tedavi Sonuçları

Tedavi Sonucu	n (%)
Kısa Süreli İzlem İle Taburcu (<12 sa)	165 (% 26.3)
Uzun Süreli İzlem İle Taburcu (12-24sa)	320 (% 51)
Yataklı Servislere Yatış	142(% 22.6)
Ölüm	1 (%0.2)
Toplam	628 (%100)

En sık semptom olan nöbet ile gelen hastaların özellikleri incelendiğinde 344 hastanın afebril nöbet ile 70 hastanın febril nöbet ile başvurduğu görüldü. Status epileptikus ile 18 hastanın başvurduğu bulundu. (Tablo 5). Hastalar ÇAP’da gözlemde iken; ilk kez afebril nöbet ile başvuran tüm hastalara ve öncesinde bilinen epilepsi öyküsü olan 226 hastadan 72 hastaya Elektroensefalografi (EEG) çekildiği bulundu.

Tablo 5: Çocuk Acil Polikliniğinde Nöbet Yakınması İle Kabul Edilen Hastaların Dağılımı

Afebril Nöbet 344 (%83)	İlk Nöbet	112 (%32)
	Bilinen Epilepsi	226 (%66)
	Status Epileptikus	6 (%2)
	Toplam	344 (%100)
Febril Nöbet 70 (%17)	İlk Nöbet	25 (%36)
	Tekrarlayan Febril Nöbet	33 (%47)
	Febril Status	12 (%17)
	Toplam	70 (% 100)

ÇAP’ta ikinci sık nörolojik yakınma baş ağrısı olarak bulundu. Primer yakınması baş ağrısı olan 135 hastanın 64’ü erkek çocuk, 71’i kız çocuk olarak bulundu. Bu hastaların ÇAP’taki izlemlerinde öykü ve fizik muayene değerlendirilmesi sonrası 26 (%19) hastaya nörogörüntüleme (10 hastaya BT, 16 hastaya MRG) yapıldığı ve iki hastada intrakranial kitle saptandığı bulundu.

Fasiyal paralizi ile başvuran 27 hastanın (22 kız, 5 erkek) 25’i periferik ve ikisinin santral fasiyal paralizi olarak değerlendirildiği bulundu. Görme bozuklukları açısından hastalar değerlendirildiğinde 7 hastanın çift görme, 7 hastanın bulanık görme ve 2 hastanın ani görme kaybı ile ÇAP’a başvurduğu bulundu. Hastaların nörolojik değerlendirilmeleri ve nörogörüntüleme sonuçları ile demiyelizan hastalık, pseudotümör serebri, serebrovasküler tromboz, suprasellar kitle tanılarını aldıkları bulundu. Yürüyüş bozukluğu ile 18 hastanın başvurduğu bunların sırası ile çocukluk çağının selim miyozit (13), akut postenfeksiyöz serebellite bağlı ataksi (2), antiepileptik ilaca bağlı ataksi (1), Gullian Barre Sendromu (1) ve transvers miyelit (1) olarak tanı aldığı bulundu. Akut bilinç değişikliği ile getirilen hastaların ensefalit / meningoensefalit (7), ilaç zehirlenmesi (2) ve subdural hemoraji (1) tanılarını aldığı bulundu. ÇAP’ a kuvvet kaybı (parezi/pleji) ile 5 çocuk hasta başvurdu. İki hasta üst ekstremitte monoparezi ile 3 hasta hemiparezi olarak değerlendirildi. Bu hastalardan üç hastada sinüs ven trombozu ve iki hastada laküner infarkt saptandığı bulundu. Bir hasta koreiform hareket bozukluğu ile ÇAP’a başvurdu, Sydenham Koresi tanısı alarak yatırıldığı saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÇAP' a başvuran hastaların % 2,09 (n:628)'inin travma dışı nörolojik yakınma olduğu bulunmuştur. Santral ya da periferik sinir sistemi fonksiyonlarını tehdit eden nörolojik yakınmaların zamanında tanınması ve acil müdahalesi ve stabilizasyonu hayati önem taşımaktadır(5). Çalışmamızda ÇAP' a başvuruda en sık nörolojik yakınma nöbet olup bu hastaların tüm ÇAP başvurularındaki oranı %1,4 olarak bulunmuştur. Literatürde de benzer olarak acil ziyaretlerinin %1'inin nöbet olduğu bildirilmektedir(6). Çalışmamızda ilk kez nöbet ile gelen hastaların %83,1 afebril nöbet ile %16,9 febril nöbet ile başvurduğu saptanmıştır. Status epileptikus oranı ise nöbet ile başvuran hastalarda %4,5 olarak bulunmuştur. Chen ve ark nın yaptığı çalışmada nöbet ile başvuran hastalarda status epileptikus oranı %2,3 olarak bulunmuştur(7). Öte yandan Michelson ve ark ulusal kohort çalışmalarında tüm acil başvurularında status epileptikus gibi ciddi nörolojik hastalıkların üçüncü sırada geldiğini bildirmişlerdir(8). Bizim çalışmamızda bu oranın yüksek olması üçüncü basamak bir hastane olup referans hastane olması nedeni ile status epileptikus gibi ciddi nörolojik durumlarda daha yüksek sevk oranlarımız olabilir. Ayrıca Bursa ilinde Çocuk Nöroloji Bölümü olarak hizmet veren iki merkezden biri olmamızda bu duruma yol açmış olabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüm ÇAP başvurularındaki epilepsi oranı %1,8 ve febril konvülsiyon oranı %0,9 olarak bulunmuştur(9). ÇAP'larda febril nöbetlere yaklaşım bilgi ve tecrübe gerektiren önemli bir sorundur. Özellikle 12 ayın altındaki çocuklarda febril nöbet ile başvurduğunda ÇAP koşullarında lomber ponksiyon (LP) yapılması önerilmektedir(10). Ancak bu durum deneyimli sağlık personeli olduğu kadar mevcut ÇAP koşullarının da ekipman ve yer açısından uygun koşulları gerektirmektedir. ÇAP'larda nöbet değerlendirilmesi (LP, EEG, MRG vb) ve tedavisi yüksek maliyetleri de beraberinde getirebilmektedir(11). İlk afebril nöbet ile ÇAP' a başvuran hastalarda nörogörüntüleme endikasyonları ile ilgili henüz görüş birliği olmasa da özellikle 2 yaş altı uzamış yada fokal nöbetlerde önerilmektedir(12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada travma dışı nörolojik yakınma ile acile başvuran hastalarda nörogörüntülemenin en sık sebebi olarak nöbetler bulunmuştur(13). Bizim çalışmamızda da benzer olarak ÇAP'ta nörogörüntüleme yapılan 98 hastadan 42 hastanın başvuru yakınması nöbet olmuştur.

Çalışmamızda nöbetten sonra ÇAP' a ikinci sıklıkta başvuru yakınması olarak baş ağrısı yakınması bulunmuştur. Baş ağrısının nörolojik bir hastalığın habercisi olmaktan ziyade genel bir semptom olarak kabul edilmesi önerilmektedir(14). Bununla birlikte ayrıntılı alınmış öykü, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme sonuçları ile beraber değerlendirildiğinde nörolojik hastalıkların habercisi olabilir. İntrakranial kitleler kaygı uyandıran baş ağrısı nedenlerinden biridir. Çalışmamızda ÇAP' a baş ağrısı ile başvuran hastaların acil şartlarında fizik muayene ile değerlendirilmeleri sonrası bu hastaların %19'una nörogörüntüleme yapılmış ve iki hastada (% 1,5) intrakranial kitle saptanmıştır. Nörogörüntüleme kararında gözdebi muayenesi ve nörolojik bulgular belirleyici olmuştur. Cain ve ark baş ağrısı ile başvuran hastaların % 18'ine nörogörüntüleme yaptıklarını ve %0,7 hastada intrakranial patoloji saptadıklarını

bildirmişlerdir(15). Bu bulgular zaman ile yarışılan ÇAP'larda baş ağrısına yaklaşım konusunda hızla tanıya götürebilecek ya da kimlere nörogörüntüleme yapılmalı sorusunu cevaplayabilecek kılavuzlara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Baş ağrısı ile ÇAP'a başvuran hastalarda intrakranial kitle riski nedeni ile öykü ve özellikle göz dibi dahil nörolojik muayenenin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ÇAP başvurusunda diğer bir yakınma olarak fasiyal paralizi bulunmuştur. Çocuk hastalarda fasiyal paralizi önemli bir nörolojik durumdur ve vakaların %50'sinin idiyopatik olduğu bildirilmektedir(16). Çalışmamızda ÇAP başvurularında önemli bir yakınma grubunu da görme bozuklukları oluşturmaktadır. Bulanık görme, çift görme veya ani görme kaybı gibi yakınmalar hem aileleri hem de hekimleri tedirgin eden önemli semptomlardır. İyi bir nörolojik değerlendime ve nörogörüntüleme ile tanıya ulaşabilmek mümkündür. Ancak çoğunlukla zaman ile yarışılan ÇAP'larda bu grup hastaları değerlendirirken zorluklar yaşanabilmektedir. Literatürde yer alan çok merkezli bir çalışmada çift görme ile ÇAP'a başvuran hastalarda bu duruma yol açan hayati tehlikesi olan önemli hastalıklar olarak demiyelizan hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, intrakranial hipertansiyon ya da tümörler gösterilmiştir(17). Çalışmamızda da her ne kadar sayısı az olsa da (%2,9) çift görme, bulanık görme veya ani görme kaybı ile gelen hastalarda yukarıda bahsi geçen ciddi nörolojik hastalıklar bulunmuştur. Çalışmamızda yürüyüş bozuklukları da %2,9 olarak bulunmuştur. Yürüyüş bozuklukları santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi veya kaslardan kaynaklanan her hangi bir durum sonrası ortaya çıkabilmektedir. Sağlıklı bir yürüyüş için hareket ve denge merkezlerinin ortak koordinasyonu gerekmektedir. Akut yürüyüş bozuklukları yürüyememe, yürümeyi reddetme ya da ataksi şeklinde ortaya çıkabilir. Çalışmamızda ağrı nedenli yürümeyi reddetme ya da yürürken zorlanma semptomlarını gösteren akut miyozitler en sık neden olarak bulunmuştur. Ataksi yürüyüş bozuklukları içinde ikinci en sık neden olarak bulunmuştur. Garone ve ark 'nın ÇAP'a ataksi ile başvuran çocuk hastalarda yaptıkları çok merkezli çalışmalarında akut ataksi sebebi olarak en sık akut postenfeksiyöz serebellar ataksi olarak bildirmişlerdir. Tümörler ikinci sırada yer almıştır(18). Çalışmamızda akut ataksi ile gelen hasta sayısı az olmak ile birlikte benzer olarak en sık akut postenfeksiyöz serebellite bağlı ataksi bulunmuş, ikinci olarak antiepileptik ilaca bağlı ataksi bulunmuştur.

Çalışmamızda travma dışı nörolojik yakınma ile başvuran hastaların %51'inin tedavilerinin ÇAP'ta 24 saate yakın devam ettiği ve %22,6'sının da yataklı servislere yatırıldığı bulunmuştur. Bu sonuçlar travma dışı nörolojik yakınmaların ÇAP'lara getirdiği önemli sorunlardan birinin de ÇAP'ta uzun süreli izlem olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte ÇAP'ta hastaların izlenerek yataklı servislere yatırılmadan taburcu edilebilmesinin sağlandığı, hastanın hastanede yataklı servise uğramadan kalış süresini azalttığı ve maliyeti düşürdüğü de bildirilmektedir(19).

Sonuç: ÇAP'a en sık travma dışı nörolojik başvuru yakınması olarak nöbet saptanmıştır. ÇAP' da hizmet sunan tüm sağlık personelinin travma dışı nörolojik yakınmalara hızlı, güvenilir ve maliyeti düşürecek yaklaşım konusundaki bilgi ve becerilerinin sürekli güncellenmesi verilecek sağlık hizmetinin kalitesini arttıracığı kanaatindeyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamızın tek merkezli olması ve verilerin dosya taranarak geriye dönük elde edilmesi önemli kısıtlamalarındandır.

Bu çalışma 16. Ulusal Pediatri Kış Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Pope D, Fernandes CM, Bouthillette F, Etherington J. Frequent users of the emergency department: a program to improve care and reduce visits. *CMAJ*. 2000;162(7):1017-20.
2. Dayal P, Horeczko T, Wraa C, Karsteadt L, Chapman W, Bruhnke L et al. Emergency medical services utilization by children. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(12):846-851. doi:10.1097/PEC.0000000000001143
3. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği. Türkiye'de ve Dünya'da çocuk acil tıp hizmetleri mevcut durum ve öneriler, 2008. Available at: http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/raporlar/TURKIYE_ve_DUNYA_COÇUK_ACIL.pdf. 2008
4. Bursa Şehir Sağlık Profili, Bursa Büyükşehir Belediyesi, Bursa, Mayıs, 2019. Available at: www.skb.gov.tr > Bursa-Buyuksehir-Belediyesi-Sehir-Saglik-Profil-2019
5. Smith KA, Flori HR. Critical care in the pediatric emergency department. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(6):1119-1134. doi:10.1016/j.pcl.2018.07.004
6. Roth HL, Drislane FW. Seizures. *Neurol Clin*. 1998;16(2):257-84.
7. Chen CY, Yang WC, Wu KH, Wu HP. Clinical assessment of children with first-attack seizures admitted to the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1080-1088. doi:10.1016/j.ajem.2011.07.008
8. Michelson KA, Hudgins JD, Burke LG, Lyons TW, Monuteaux MC, Bachur RG et al. Trends in severe pediatric emergency conditions in a national cohort, 2008 to 2014. *Pediatr Emerg Care*. 2018;Publish Ah(617). [published online ahead of print, 2018 Jan 16]. *Pediatr Emerg Care*. 2018;10.1097/PEC.0000000000001409.
9. Türe E, Erarslan E, Yazar A, Akın F, Odabaş D. Evaluation of clinical and demographical characteristics of the patients who admitted to pediatric emergency department of a university hospital. *Haydarpasa Numune Train Res Hosp Med J*. 2020;60(3):292-9.
10. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(1):83-93. doi:10.1016/j.emc.2010.08.008

11. Caron E, Wheless CE, Patters AB, Wheless JW. The charges for seizures in the pediatric emergency room: a single center study. *Pediatr Neurol.* 2015;52(5):517-520. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.010
12. Al-Shami R, Khair AM, Elseid M, Ibrahim K, Al-Ahmad A, Elsetouhy A, et al. Neuro-imaging evaluation after the first afebrile seizure in children: A retrospective observational study. *Seizure.* 2016;43:26-31. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.008
13. Özkaya AK, Kamaşak T, Mutlu M, Demir N, Şahin S, Acar E, ve ark. Çocuk acilde travma dışı nedenlerle santral sinir sistemi görüntülemeleri. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.* 2019; 33 (2): 107 - 13
14. Okan M, Özdemir H. Çocuklarda baş ağrısı. *Güncel Pediatri* 2003;1:10-8.
15. Cain MR, Arkilo D, Linabery AM, Kharbanda AB. Emergency department use of neuroimaging in children and adolescents Presenting with Headache. *J Pediatr.* 2018;201:196-201. doi:10.1016/j.jpeds.2018.05.023
16. Ciorba A, Corazzi V, Conz V, Bianchini C, Aimoni C. Facial nerve paralysis in children. *World J Clin Cases.* 2015;3(12):973-979. doi:10.12998/wjcc.v3.i12.973
17. Raucci U, Parisi P, Vanacore N, La Penna F, Ferro V, Calistri L et al. Acute diplopia in the pediatric emergency department. A cohort multicenter Italian study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(5):722-729. doi:10.1016/j.ejpn.2017.05.010
18. Garone G, Reale A, Vanacore N, Parisi P, Bondone C, Suppiej A et al. Acute ataxia in paediatric emergency departments: a multicentre Italian study. *Arch Dis Child.* 2019;104(8):768-774. doi:10.1136/archdischild-2018-315487
19. Derinoz O, Tunaoglu FS. Usage of pediatric emergency department observation unit for children: Observations in a university hospital. *Turk Pediatr Ars.* 2007;42:61-4.

PFAPA Sendromu Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with PFAPA Syndrome

Vildan Güngörer(0000-0002-9838-2603)¹, Alaaddin Yorulmaz(0000-0001-5478-1197)², Şükrü Arslan (0000-0001-5632-8273)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Giriş-Amaç: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromu en yaygın görülen periyodik ateş sendromudur. Bu çalışmanın amacı, PFAPA sendromu tanısı olan hastaların atak sırasında klinik ve laboratuvar bulgularını ve tedavilere verilen yanıtı değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmaya tekrarlayan ateş ve boğaz enfeksiyonu nedeniyle çocuk romatoloji polikliniği tarafından PFAPA tanısı konulmuş 63 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: 42 (%66,7) hasta erkek, 21 (%33,3) hasta kızdı. Şikayetlerin başlama yaşı ortalama $2,72 \pm 1,59$ yaş idi. Tanı koyulana kadar geçen süre ortalama $1,71 \pm 1,28$ yaştı. Bütün hastalarda dikkat çekici bulgu olarak ateş düşürücüye yanıt vermeyen dirençli yüksek ateş mevcuttu. Hastaların 59'unda (%93,7) lenfadenit, 56'ında (%88,9) aftöz stomatit mevcuttu. Tetkiklerinde lökositoz, artmış C-reaktif protein ve sedimantasyon gözlemlendi. Steroid tedavisi ile ateşin ortalama 2.24 ± 1.13 saatte düştüğü gözlemlendi. Bir diğer dikkat çekici bulgu ise steroid tedavisi ile 24 saatin sonunda exudatif tonsillit bulgularının gerilediği idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: PFAPA sendromuna ait semptom ve bulgular pediatrik yaş grubunda en sık görülen semptom ve bulgulardandır. PFAPA sendromu farkındalığı klinisyenlerde arttıkça hastalar gereksiz laboratuvar tetkikleri ve tedavilerden korunmuş olacaktır.

Anahtar Kelimeler: PFAPA syndrome, steroid, tedavi

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Bilim
Dalı, Konya

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Vildan GÜNGÖRER: ¹Selçuk
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Romatoloji Bilim Dalı, Konya,
Türkiye

E-mail:

vildan_61183@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 23.06.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

GüncelPediatri2020;18(3):444-456

ABSTRACT

INTRODUCTION: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome is the most common periodic fever syndrome. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of patients with PFAPA syndrome at the time of the attack and the response to the given treatments.

MATERIALS and METHODS: Sixty-three individuals that applied to the pediatric rheumatology polyclinic due to recurrent fever and throat infection and diagnosed with PFAPA syndrome were enrolled in this study. Patients' folders were evaluated retrospectively concerning demographic, clinical and laboratory data.

RESULTS: Forty-two (66.7%) of the patients were male, 21 (33.3%) were female. The age of onset of complaints was 2.72 ± 1.59 years. The average delay in diagnosis was 1.71 ± 1.28 years. The remarkable finding which was seen all of our patients was the high fever. Lymphadenitis was detected in 59 (93.7%) of the patients and aphthous stomatitis was found in 56 (88.9%) of the patients. As a laboratory finding, leukocytosis, the increase in C-reactive protein and sedimentation was observed in patients. Fever decreased within a mean of 2.24 ± 1.13 hours after steroid treatment. Another remarkable finding after the first steroid treatment was the resolution of exudative tonsillitis 24 hours after the treatment.

CONCLUSIONS: Signs and symptoms of PFAPA syndrome are among the most common signs and symptoms in pediatric outpatient clinics. With increased awareness of PFAPA syndrome in clinicians, patients will be prevented from unnecessary laboratory procedures and medical treatments.

Key words: PFAPA syndrome, steroid, treatment

INTRODUCTION

Fever is one of the most frequent clinical findings among children and it is one of the most common causes of admission to the hospital. While fever is primarily caused by viral infections; the recurrence of fever without infection may originate due to many hereditary or non-hereditary causes (1,2). Furthermore, various diseases with non-infectious causes, recurrent fever attacks and healthy periods between attacks have been identified and grouped under the name of periodic fever syndromes. The physicians encounter recurrent high fever conditions quite frequently, and despite all the tests and treatments, rare cases without any response to the treatment can be observed. The most important characteristic of this condition is that the fever has regular intervals, the fever is non-responsive to antibiotherapy, and child does not exhibit any symptoms between the attacks.

Periodic fever syndromes are a group of diseases with spontaneous autoinflammation that presents without any microorganism stimulation. There are autoinflammation attacks that tend to relapse and cause localized inflammation on the serosal and synovial surfaces, as well as on the skin. In these diseases, apart from the fever, respiratory system, gastrointestinal system, musculoskeletal system, and dermatological findings are seen (3).

The most common recurrent fever syndromes in childhood are PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) syndrome, Familial Mediterranean Fever (FMF), hyper IgD syndrome, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, Behçet's disease, and cyclic neutropenia. PFAPA syndrome is an idiopathic disease that is characterized by sudden onset of high fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical lymphadenopathy attacks and the periodic recurrence of these symptoms. The characteristic feature of the syndrome is sudden onset of fever, with fever temperatures that can reach 41°C, and which lasts for 3–6 days, while occurring at regular intervals every 3–6 weeks (4). This syndrome is more common in males younger than five years and it follows a benign course. Recurrent fever episodes may last for many years; however, as the child grows, the time between these episodes increases. This syndrome usually heals spontaneously within few years, without causing any sequelae in the long term (5). Additional manifestations have occasionally been reported including malaise, nausea, vomiting, headache, arthralgia, abdominal pain, eruption, cough, diarrhea, and hepatosplenomegaly (6,7). The patients are observed to be healthy between the episodes and exhibit normal growth (8,9).

PFAPA syndrome was first described by Marshall et al. on 12 children patients in 1987 (7). PFAPA syndrome is diagnosed clinically and by the exclusion of the other diseases. Thomas et al. suggested the first proposed diagnostic criterion for easier diagnosis in 1989 (10). According to this criterion, the association of one or more of the symptoms of aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis with regularly recurring fevers in children less than 5 years of age suggests PFAPA syndrome (10,11). The dramatic response to single-dose oral steroid administration is unique to PFAPA syndrome and may be used as a diagnostic criterion (11). This syndrome should be well known to pediatricians due to the lack

of disease-specific laboratory results and furthermore the findings that are observed in the disease are the general symptoms of the common diseases seen in children.

The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of patients with PFAPA syndrome at the time of the attack and the response to the given treatments. In addition, it was presented in order to draw attention to PFAPA syndrome; since it is not recognized clearly as a syndrome, it still causes unnecessary antibiotic use, even though the incidence of the disease is not rare in patients who had recurrent tonsillopharyngitis attacks accompanied by fever.

MATERIALS and METHODS

Sixty-three individuals that applied to the pediatric rheumatology polyclinic due to recurrent fever and throat infection and who were diagnosed with PFAPA syndrome were enrolled in this study. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Selçuk University (protocol no: 2019/208). Diagnosis of the PFAPA syndrome with the initial proposed diagnostic criteria included the following features: (1) recurring fever episodes ($>38.3^{\circ}\text{C}$); (2) regular timing of episodes; (3) early age of onset (<5 years); (4) constitutional symptoms in the absence of upper respiratory infection with at least one symptom being aphthous stomatitis, cervical adenitis, or pharyngitis; (5) asymptomatic intervals between episodes; (6) normal growth and development; and (7) exclusion of cyclic neutropenia and other periodic fever syndromes on the basis of history or laboratory test results (5, 12). Variations of these diagnostic criteria have been utilized allowing for onset at older ages (11).

Patients' folders were evaluated retrospectively concerning demographic, clinical and laboratory data. The obtained data was collected digitally and the information of the patients was not used for any other purposes.

The patients with chronic infection, immune deficiency syndromes, malignancy, autoimmune diseases, and periodic fever syndromes (Familial Mediterranean Fever and cyclic neutropenia, etc.) were excluded from the study. Moreover, the patients that had bacterial reproduction on their throat culture were also not included in the study. Lower neutrophil count than 1500 C/uL was accepted as neutropenia for the complete blood cell count analyses from patients.

Gender, age of the diagnosis, clinical findings, characteristics of the attacks, the response to corticosteroid treatment during attacks, the presence of other findings accompanying during attacks, demographic data such as family history, clinical data and the laboratory findings of the patients were investigated. The clinical and hematologic values of the patients were recorded during the attack. The patients were observed at least four times during the attack to monitor the clinical features and their response to steroid treatment. The fever of patients was recorded with an electronic thermometer as centigrade degrees.

The laboratory test results were obtained from the blood drawn during the attack period from the patients with PFAPA syndrome. Complete blood count test was performed in one hour after collecting the blood

to the tubes with EDTA using the hemogram device Sysmex XE-2100 following the manufacturer's instructions. Number of white blood cell counts (C/uL), neutrophil count (C/uL), lymphocyte count (C/uL), hemoglobin (gr / dL) (Hb), platelet count (C/uL), mean platelet volume (MPV) (fL), platelet distribution width (PDW) (fL), platelet (PCT) ($\mu\text{g/L}$), C-reactive protein (CRP) (mg/ dL) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) values were recorded.

Statistical analyse: SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics 21) statistical software package was used to analyze data that was obtained from the study. The distribution of the variables was checked by means of histograms and Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests to explore the normality and adequate transformations were performed in case of skewness. Meta-data statistical methods were displayed as Mean \pm Standard Deviation (SD). When the comparison of two independent numerical variables had a normal distribution, then Student's T-test was used, and the Mann-Whitney U test was utilized if the comparison did not show normal distribution. The statistical significance level was set at $p < 0.05$ (bilateral).

RESULTS

Forty-five (66.7%) of the patients were male, 21 (33.3%) were female. The female-male ratio was 0.50. The ages of the patients were between 10-126 months. The demographic characteristics of the participants are shown in Table 1.

Table 1: Demographic characteristics of the study population

	Patients	
	N	%
Gender		
Male	42	66.7
Female	21	33.3
	Mean\pmSD (min-max)	
Age (month)	53.33 \pm 24.46 (10-126)	
The onset of the attacks (month)	32.71 \pm 19.17	
The delay in diagnosis (month)	20.71 \pm 15.40 (3-60)	
The duration of the attacks (day)	4.35 \pm 1.71 (1-10)	
The frequency of the attacks (week)	4.04 \pm 2.48 (1-12)	
Degree of fever ($^{\circ}\text{C}$)	39.53 \pm 0.60 (38.5- 41.2)	

The mean age of onset of the attacks was 2.72 ± 1.59 years. Onset time of the attacks according to gender was 1.78 ± 0.38 years for females and 1.48 ± 0.22 years for males, respectively. The average delay in diagnosis was 1.71 ± 1.28 years. Moreover, in 7 (11.1%) patients, the onset of the first attack was over 5 years old. The mean duration of attacks was 4.35 ± 1.71 days and the mean time between attacks was 4.04 ± 2.48 weeks. There was no statistically significant difference observed between female and male patients on the onset of the attacks, the time until diagnosis, the duration of the attacks, the frequency of the attacks, the duration of fever during attacks and the level of fever during their attacks ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 2: Clinical characteristics of patients followed with PFAPA syndrome

	N	%
Periodic Fever	63	100
Adenitis	59	93.7
Aphthous Stomatitis	56	88.9
Weakness	48	76.2
Pharyngitis	42	66.7
Tonsillitis	40	63.5
Nausea-vomiting	27	42.8
Abdominal Pain	26	41.3
Headache	21	33.3
Joint Pain	19	30.2
Myalgia	11	17.5
Diarrhea	7	11.1
Rash	3	4.8

The remarkable finding which was observed in all of our patients was the high fever that was resistant to antipyretics that were used to mitigate the attacks. Lymphadenitis was detected in 59 (93.7%) patients and aphthous stomatitis was found in 56 (88.9%) patients. Tonsillitis was observed in 40 (%63.5) patients, and it was divided into exudative and non-exudative (at least grade 2 tonsillar hypertropia and hyperemia) groups. The clinical characteristics of the patients followed up with PFAPA syndrome are summarized in Table 3. Fifty-four patients (85.7%) used antibiotics and antipyretics together each time during fever attacks and they were nonresponsive to treatment. One (1.6%) of our patients had undergone tonsillectomy operation. The families of 10 (15.9%) patients, mentioned that they had similar complaints when they were in a similar age.

Table 3: Laboratory characteristics of patients with PFAPA syndrome

	Mean±SD	(Min-Max)
White Blood Cell (K/uL)	11784.13±3990.89	(4800-22500)
Neutrophil count (K/uL)	7332.51±4104.17	(950-19500)
Lymphocyte count (K/uL)	3257.35±1708.90	(610-9260)
NLR	3.42±3.85	(0.04-22.00)
Hemoglobin (g/dL)	11.79±0.98	(8.20-14.00)
MCV (fL)	76.52±4.91	(54.20-83.50)
Platelets count (K/uL)	344698.41±116872.36	(187000-937000)
Mean Platelet Volume	7.37±0.62	(6.22-8.70)
Platelet Distribution Width	16.29±0.47	(15.17-18.20)
Sedimentation (mm/h)	25.36±18.01	(2-84)
CRP (mg/L)	45.83±48.20	(0.23-226.00)

DISCUSSION

PFAPA syndrome, together with Familial Mediterranean Fever, is an important recurrent fever condition in our country. FMF often causes irregular intermittent recurrent fever and polyserositis attacks and does not respond to steroid treatment (13). Cyclic neutropenia is a disease characterized by regular intermittent recurrent fever and its clinical findings are very similar to PFAPA syndrome. In cyclic neutropenia, neutropenia attacks that recur for an average of 21 days and last for 3-6 days and spontaneously remittance of the attacks are seen (14). Neutropenia was not detected in the laboratory tests during the attacks and in the previous blood counts. Fever in Behçet's disease, which is characterized by aphthous ulcers on the oral mucosa, ulcers in the genital region, iridocyclitis and synovitis; in contrast to the fever in PFAPA syndrome, has irregular intervals between attacks and usually lasts more than one week. Moreover, the differential diagnosis between the various diseases that cause irregular high fever such as hyper IgD syndrome and systemic onset of juvenile rheumatoid arthritis should be taken into account. PFAPA syndrome, which does not cause any sequelae in the long term, is diagnosed clinically after the other causes of periodic fever have been excluded.

Although viral and autoimmune mechanisms have been proposed in the etiology, the exact cause is not known (7,14,15). The hereditary transition has not been reported (5). The dramatical response to prednisone suggests that fever is caused by dysregulation in cytokine production (16). Increased levels of CRP with the presence of increased IL-1 beta and IL-6 indicate that the etiology is based on an immunological mechanism (17). During febrile episodes, the elevated levels of cytokines of TNF- α , interferon γ , interleukin-6 ve interleukin-1 β have been detected (18). In PFAPA syndrome, it has been

suggested that there may be an unexpected excessive response in the immunological response to the antigens or epitopes of infectious agents (15). In the conducted studies, IFN- γ and IL-2 production were significantly higher than healthy children.

It is known that PFAPA syndrome is more common in males (20,21). In our study 42 (66.7%) patients were male (female / male ratio: 0.50). Most cases with PFAPA are under the age of five (16,19,21). The onset of PFAPA syndrome in adulthood is extremely rare. In our study, in 7 (11.1%) of the patients, the onset of the first attack was over 5 years of age. This suggests that PFAPA Syndrome should be considered in the differential diagnosis in children over 5 years of age in the presence of periodic fever.

Growth and development are not affected in children with PFAPA (10,22). This parameter is one of the diagnostic criteria of the syndrome (5,11,16,23). In our study, all patients whose body weight was measured were found to be between 3-97 percentile. The body weight of the majority of our patients (80.9%) was observed to be between 10-90 percentile. Our findings supported the literature.

Another important data regarding children with PFAPA is the absence of familial transmission. Although sibling cases have been reported in the literature, a genetic transmission has not been demonstrated (24). Femiano et al. in their study of 2008, reported that there is no genetic basis unlike the other periodic fever syndromes (19). A history of frequent throat infections, tonsillectomy/adenoidectomy and recurrent episodes of fever were questioned for the relatives of the participants. 15.9% of the patients had a positive family history. This high positive family history made us think that there might be a genetic transmission. FMF mutation analysis may be required for differential diagnosis in areas where FMF is common. In the literature, no positive mutation was detected in any PFAPA cases where FMF genetic mutation analysis was performed (19). Only in a study conducted in Israel, it was reported that heterozygous mutations in the MEFV gene were high (27%) in patients with PFAPA (25). MEFV gene mutation was detected in 5 (7.9%) of our patients with FMF gene mutation. We didn't include the results in this study, because we examined FMF gene mutation in a limited number of patients.

Disease symptoms occur irregularly with a mean interval of one month, if not intervened, for 3-5 days (10,22). The age of onset in infancy can go down to six months (26). Fever persists for 3-7 days (average of 5 days) and then decreases abruptly (20). In this syndrome, unlike other periodic fever syndromes, as the age increases, it is observed that the interval between attacks are getting longer and the spontaneous recovery is seen in 4-8 years (21). In our study, the interval between attacks was calculated as 4.04 ± 2.48 weeks. Also, the mean duration of fever during the attack was found at 4.35 ± 1.71 days.

In children with PFAPA, the population is unresponsive to antibiotic and antipyretic (paracetamol, ibuprofen) therapies administered in high fever and other clinical findings during the 3-4-day attack period (11,16). 85.7% of our patients used antibiotics and/or antipyretic drugs during their febrile periods and all of these treatments were unresponsive in reducing fever. Early diagnosis of PFAPA is based on the prevention of unnecessary antibiotic and antipyretic medication use.

In PFAPA syndrome, fever is present in every episode, but the other three findings, pharyngitis, aphthous stomatitis, and cervical lymphadenopathy, may not be seen in the same episode. In studies, cervical lymphadenopathy (88%) was the most common finding except fever, followed by pharyngitis (72%) and aphthous stomatitis (70%) (10). In the study performed by Thomas et al., in addition to fever, aphthous stomatitis in 70%, pharyngitis in 72%, cervical lymphadenopathy in 88%, headache in 60% and abdominal pain were observed in 49% of the cases (5). When two large series of PFAPA syndrome studies were examined, it was seen that in addition to the fever seen in all patients, tonsillitis in 65% to 100%, aphthous stomatitis in 67% to 68%, and cervical LAP in 77% to 100%, were detected, respectively (5,10). In our country, Hızarcıoğlu et al. in their study evaluating 12 patients with PFAPA syndrome, found pharyngitis in all cases, LAP in 91%, aphthous stomatitis in 66%, and exudative tonsillitis in 58% (27) of the cases. In all of our patients, high fever (39 °C and above) was observed at regular intervals with 4-6 weeks intervals; in addition to this resistant fever, 93.7% had cervical LAP, 88.9% had aphthous stomatitis, 63.5% had exudative tonsillitis.

Fever attacks occur suddenly. It usually does not respond to antipyretic and antibiotic treatments. The fever is mostly above 39 °C (10,19,22). One of the most important findings of PFAPA syndrome is that the general condition of the child is good despite the high fever. This finding is very useful in the differential diagnosis of the disease with infections. Fever lasts for 3-5 days on average and then spontaneously decreases. Fever decreases rapidly and disappears within 3-4 hours following corticosteroid administration, which is the only temporary treatment of the disease. The fever remains at normal intervals until the next attack (10).

During an attack, patients usually have bilateral, mobile, painful and large lymphadenopathies, which are chain-shaped on both sides of the neck. Lymphadenopathies begin just below the jaw and spread along the anterior cervical chain. The presence of lymphadenopathy elsewhere in the body, outside the cervical region, is not a characteristic of this syndrome (28). Most patients have a typical clinical manifestation of tonsillitis. On the pharynx, there is a notable clinical presentation of pharyngitis. The throat culture and streptococcal tests are negative. Tonsillitis in patients is unresponsive to antibiotic treatments used, and crypts disappear rapidly after corticosteroid admission (28). Aphthous ulcer is the most frequently overlooked finding. They are usually in the form of superficial ulcers less than 5 mm in size without forming a group and they are mildly painful and heal without a scar (29). The aphthous lesion is seen as an oval, white or yellow oral ulcer with a red border with inflammation in the nonkeratinized mucosa (28). Headache, abdominal pain, nausea, vomiting, sweating, chills, cranial neuritis and rarely arthralgia are the other symptoms. While arthralgia or myalgia-like musculoskeletal complaints are observed in children with PFAPA, there is no clinical finding indicating arthritis (10). Hepatosplenomegaly may also be seen in some patients. The other main characteristic is that the patient is completely healthy between the attacks (25). Recurrent fever episodes may last for many years; however, as the child grows, the time between these episodes increases (10,24). Although PFAPA Syndrome is chronic in some children, long-

term sequelae of PFAPA syndrome have not been reported and the growth curves of these patients are consistent with their age (14,15).

There are no laboratory tests specific to the diagnosis of the syndrome. However, during episodes, leukocytosis, elevated erythrocyte sedimentation rate levels and elevated levels of acute phase reactants such as CRP may accompany (30,31). While a slightly increased leukocyte count and elevated levels of erythrocyte sedimentation rate are noted during the attack, these tests return to normal between the attacks (10). An increase in CRP levels during febrile episodes in children with PFAPA syndrome indicates that inflammatory mechanisms are involved in the process (32). Leukocytosis was found in 57.14%, high sedimentation rate was found in 76.19%, and CRP elevation was found in 84.12% of the patients.

Dramatic clinical improvement in 2 to 4 hours after single dose prednisolone treatment (1-2 mg/kg/day) can be used as a diagnostic criterion. With this treatment, the interval between attacks often grows. In a study by Femiano et al., the most effective treatment was reported to be 1-2 mg/kg/day dose of prednisolone during the febrile attacks (1-2). In our study, all patients receiving methylprednisolone during their first episode benefited from lowering of their fever. Five (7.4%) patients required second dose steroid treatment.

Tonsillectomy and adenoidectomy are recommended in cases that cannot be controlled with prednisolone admission. In the study performed by Thomas et al., the response to steroid was 90%, 75% for tonsillectomy, and 86% for tonsillectomy and adenoidectomy together (5). In two studies, attacks were prevented in some children with tonsillectomy, but success was not achieved in all cases (14,32). In two studies conducted by Burton et al. in 2014, it was determined that PFAPA patients benefited from a tonsillectomy (33). One of our patients (1.58%) had a tonsillectomy, which resulted in successful treatment of the patient.

Conclusion: In conclusion, signs and symptoms of PFAPA syndrome are among the most common signs and symptoms in pediatric outpatient clinics. High fever is a worrying symptom for families. Numerous tests performed for diagnosis are depressing for the patients and their families. It is also mistaken for upper respiratory tract infection, causing unnecessary antibiotic use. The most important way to prevent this is to take a good medical history and to conduct the physical examination carefully. We should suggest the differential diagnosis of PFAPA syndrome when fever, pharyngitis, aphthous stomatitis, and lymphadenopathy are detected in case of the presence of recurrent attacks in children under five years of age.

The most important limitation of this article was that it was a retrospective study, hence some data were missing.

Conflict Of Interests: The authors declare they have no competing interests.

Funding Disclosure: No funding received.

Author Contributions: All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Study conception and design: Güngörer, Yorulmaz, Arslan. Acquisition of data: Güngörer, Yorulmaz. Analysis and interpretation of data; Güngörer, Yorulmaz.

REFERENCES

1. Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB. Periyodik Ateş Sendromları. *Güncel Pediatri* 2007;5: 57–61.
2. Trübenbach J, Wildhardt G, Niebel J, Hawle H, Steinberger D. A monoallelic double mutation as a cause for TNF receptor-associated periodic fever syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30: 805-809.
3. Kastner DL, Janka G. Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Childhood and Adolescent Hematology* 2005;45: 74-81.
4. Hofer M, Pillet P, Cochard M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1125-9.
5. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
6. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome Vanoni et al. *Pediatric Rheumatology* 2016 ;14: 38.
7. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-6.
8. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 2013; 77: 362–4.
9. Aktas Ö, Aytuluk HG, Caliskan SK, Erdur Ö, Cirik AA. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85: 78-82.
10. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *JPediatr* 1999;135: 98–101.
11. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577-609.
12. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011;159: 958–64.
13. Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 66-77.
14. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1071-1077.

15. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 563-6.
16. Kasapçopur Ö, Arısoy N. PFAPA Sendromu. *Turk Arch Ped* 2009; 44: 80-3.
17. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 7148-53.
18. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 90-7.
19. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 319-23.
20. Vehapoglu Turkmen A, Uzuner S, Taşkın N. PFAPA sendromu ve herediter periyodik ateş sendromları. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 24-9.
21. Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)--what it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999;135: 1-5.
22. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 585-623.
23. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010; 99: 178-84.
24. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG, Pereira JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 254-5.
25. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int* 2010; 30: 633-66.
26. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57.
27. Hizarcıoğlu M, Asilsoy S, Demir Özek G, Ağin H, Kayserili E, Gülez P, et al. PFAPA Sendromlu Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4: 107-10.
28. Feder HM. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr*. Jun 2000;12: 253-6.
29. Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy S, İnce E, Doğru Ü. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir vaka. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 36-40.
30. Bilici M, Kara S, Turkyay S, Doğan G, Aydemir S. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Lenfadenit (PFAPA): Tekrarlayan Ateşin Önemli Bir Nedeni. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2010; 19: 187-90.
31. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008;10: 358-60.
32. Hernández-Bou S, Giner M, Plaza AM, Sierra JI, Martín Mateos MA. PFAPA syndrome: with regard to a case. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31: 236-9.

33. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: 1-30.

Çocuklarda Arı (Hymenoptera) Sokmalarına Bağlı Reaksiyonların Prevalansı

The Prevalence of Reactions Related to Insect (Hymenoptera) Stings in Children

Yakup Canitez (0000-0001-8929-679X)¹, Nihat Sapan (0000-0002-7601-8392)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocuklarda arı (hymenoptera) sokmasına bağlı gelişen reaksiyonların prevalanslarını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma çocuklarda genel populasyonda arı sokmasına bağlı gelişen sistemik, geniş lokal, lokal reaksiyonların görülme sıklıklarının araştırılması amacı ile planlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada Bursa il merkezi ve köylerinde dört ayrı ilköğretim okulu rastgele örnekleme yöntemiyle araştırma için seçildi. Çalışmada anket yöntemiyle 6-15 yaş grubunda yer alan toplam 3243 çocuk değerlendirildi.

BULGULAR: Çocukların 1714'ü (%52,9) erkek, 1529'u (%47,1) kız idi. Ortalama yaşları $9,80 \pm 0,04$ idi. Yaşamları boyunca en az bir kez arı tarafından sokulan çocukların sayısı 1992 (%61,4), son 12 ay içinde sokulan çocukların sayısı ise 711 (%21,9) olarak bulundu. Çalışma popülasyonunda arı sokmasına bağlı görülen reaksiyonların sıklığı (yaşam boyu prevalansları), sistemik reaksiyon 9 çocukta (%0,3), geniş lokal reaksiyon 19 çocukta (%0,6), lokal reaksiyon 1964 çocukta (%60,5) saptandı. Erkek çocuklarda kızlara göre yaşamları boyunca istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek sayıda sokulma sayısı ve sistemik veya geniş lokal reaksiyon görülme oranları saptandı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,01$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bölgemizde 6-15 yaş grubu çocuklar arı sokmaları ile sık olarak karşılaşmaktadırlar. Arı sokmasına bağlı reaksiyonlar belli oranlarda görüldüğü için bu verilerin olası reaksiyonları tanımlama ve yaklaşım açısından dikkate alınması uygun olacaktır.

1 Bursa Uludağ Üniversitesi, Çocuk Alerji BD, Bursa

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Yakup CANITEZ: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-mail: canitez@uludag.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 8.12.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.12.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

GüncelPediatri2020;18(3):457-469

Anahtar Kelimeler: Çocuk, arı, hymenoptera, alerji, epidemiyoloji.

ABSTRACT

INTRODUCTION: There has a few number of studies in children that looked for the prevalence of reactions caused by insect (hymenoptera) stings. This study was planned with the aim of investigating the prevalence of systemic, large local and local reactions due to hymenoptera stings in the general population in children.

MATERIALS and METHODS: In this study, four different schools in Bursa city center and its villages were selected for research by random sampling method. A total of 3243 children in the 6-15 age group were evaluated using the questionnaire method in the study.

RESULTS: Of the children, 1714 (52.9%) were boys and 1529 (47.1%) were girls. The mean age was 9.80 ± 0.04 years. The number of children who were stung at least once in their lifetime was 1992 (61.4%), and the number of children who were stung in the last 12 months was 711 (21.9%). The frequency of reactions due to hymenoptera stings in the study population (lifetime prevalences), systemic reaction in 9 children (0.3%), large local reaction in 19 children (0.6%), local reaction in 1964 children (60.5%) were found. There were higher numbers of lifetime hymenoptera sting and rates of systemic or large local reactions in boys compared to girls ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.01$ respectively).

CONCLUSIONS: In our region, children between the ages of 6-15 frequently encounter hymenoptera stings. Since reactions due to hymenoptera stings occur at certain rates, it would be appropriate to consider these data in terms of defining possible reactions and approach.

Key words: Child, bee, hymenoptera, allergy, epidemiology.

GİRİŞ

Arı allerjisi IgE aracılığıyla gelişen alerjik hastalıklardan biridir (1). Arı sokmaları sonrası gelişen sistemik allerjik reaksiyonlar, anafilaksi nedenleri arasında sık görülen nedenlerden birisidir (2,3). Anafilaktik reaksiyonlar yaşamsal tehlikelere ve ölümlere yol açabilmeleri nedeniyle ciddi bir sağlık problemi olarak ele alınmaktadır (4,5).

Arılar, Insecta (böcekler) sınıfının Hymenoptera (zar kanatlılar) takımı içinde yer alan sokan böceklerdendir. Hymenoptera takımı içinde; bal arıları (Apidae), yaban arıları (Vespidae) ve karıncalar (Formicidae) familyaları yer alır (1,4,5).

Arı sokmaları sonrası gelişen erken reaksiyonlar; lokal (normal), geniş lokal, sistemik reaksiyonlar olarak 3 gruba ayrılmaktadır (4,6,7). Lokal reaksiyon; arı sokmasını takiben derinin sokulan bölgesinde lokal ağrı, eritem ve şişlik ile karakterize reaksiyondur (1,2). Lokal reaksiyon genellikle birkaç saat içinde geriler, soğuk kompres ve analjezik dışında tedavi gerektirmez (1,2). Geniş lokal reaksiyon; arının soktuğu bölgede 10 cm veya daha büyük boyutta şişlik ve eritem ile karakterizedir (4,6,8). Genellikle 24-48 saat sonra şişlik ve eritem en yüksek düzeye ulaşır, düzelmesi 1 hafta 10 güne kadar uzayabilir (4,6-8). Bazen bütün bir ekstremitayı tutabilir, reaksiyon ağır ise bitkinlik ve bulantı ile birlikte olabilir (1,7). Literatürde yer alan araştırmalarda erişkin genel populasyonlarda geniş lokal reaksiyon görülme prevalansının %1,5-7,4 arasında bulunduğu bildirilmektedir (9-13). Literatürde ülkemizde çocuk yaş gruplarında geniş lokal reaksiyon görülme prevalansı ile ilgili araştırmalar mevcut değildir. Yurtdışında ise genel çocuk populasyonlar üzerinde, geniş lokal reaksiyon görülme prevalansı ile ilgili çalışmalar az sayıdadır, sadece 3 çalışmaya ait veriler mevcuttur; İtalya'da % 0,9 (14), İsrail'de % 11,5 (15), İrlanda'da % 2,2 (16) olarak bildirilmiştir.

Sistemik reaksiyon hayatı tehdit eden sonuçlar oluşturabilir (1). Sistemik reaksiyonlar hafif ve ağır olarak 2'ye ayrılabilir (1,17,18). Hafif sistemik reaksiyonlar; daha sık görülür ve genellikle kaşınma, flushing, ürtiker veya anjiödem şeklinde ortaya çıkar (1,4,7). Ağır sistemik reaksiyonlar (anafilaksi); özellikle solunum ve kardiyovasküler sistemi tutan bulgularla birlikte (hafif sistemik reaksiyonda görülebilen bulgularla çoğunlukla birlikte görülebilir) (4). Üst solunum yolu ödemi (farinks, larinks veya epiglottisi tutan), havayolu tutulumu (dispne, wheezing), bulantı, kusma, karın ağrısı, inkontinans, bilinç kaybı, kardiyovasküler sistem tutulumu sonucu hipotansiyon, şok, ölüm görülebilir (1,4,6,7).

Literatürde erişkin yaş grubunda genel populasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda sistemik reaksiyon görülme oranları %1,16-4 arasında bildirilmektedir (9-13,19-22). Ülkemizde ise erişkinler üzerinde anket yöntemiyle yapılmış olan iki çalışmada %2,2-%4,1 oranlarında sistemik reaksiyon bildirilmiştir (23,24). Çocuk yaş gruplarında ise genel populasyonlar üzerinde sistemik reaksiyon prevalansını araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Ülkemizde ise çocuklar üzerinde daha önce yapılmış olan tek çalışmada; 1998 yılında, Ankara'da 6-13 yaş grubu 738 ilkökul öğrencisinde anket yöntemiyle %2 oranında sistemik reaksiyon bildirilmiştir (25). Türkiye dışında diğer ülkelerde ise çocukluk çağında ve hepsi de anket

yöntemi ile yapılmış olan araştırmalarda çocukluk yaş gruplarında sistemik reaksiyon prevalanslarının %0,15-%2,5 arasında değiştiği bildirilmektedir (14-16,26-29).

Literatürde çocukluk çağında arı alerjisine bağlı sistemik reaksiyon ve geniş lokal reaksiyon prevalanslarını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Türkiye’de çocuk yaş gruplarında arı sokmalarına bağlı geniş lokal reaksiyon görülme prevalansı ile ilgili araştırma mevcut olmaması, sistemik reaksiyon görülme prevalansı ile ilgili sadece bir çalışma (25) bulunması nedeniyle; Türkiye’nin kuzeybatı bölgesinde yer alan Marmara bölgesinde, geniş bir çocuk popülasyonunda çocukların arı sokmalarına maruz kalma sıklığını, arı sokmalarına bağlı reaksiyonların (lokal, geniş lokal, sistemik reaksiyonlar) prevalanslarını, ilişkili faktörleri ve arı sokmalarından sorumlu olarak tanımlanan arı türlerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bursa il merkezinde 1 ve il merkezine bağlı köylerde 3 ayrı okul olmak üzere toplam 4 okul rastgele örnekleme yöntemiyle tarafımızca yürütülen arı alerjisi araştırmasının 1. basamağı olan bu epidemiyolojik çalışma için seçildi. Okullarda 6-15 yaş grubunda toplam 3265 çocuğa, tarafımızdan hazırlanmış olan anket formları gerekli açıklamalar yapılarak verildi. Anket formlarını evlerinde anne ve babaları ile dikkatli bir şekilde yanıtlamaları istendi.

Anket formları aşağıda belirtilen başlıklarda ayrıntılı soruları içermektedir;

- a) demografik bilgiler; yaş, cinsiyet, yaşanılan bölge,
- b) yaşam boyunca arı tarafından sokulma, var ise toplam kaç kez, arı cinsleri, son 12 ay içinde arı tarafından sokulma, var ise kaç kez, arı cinsleri,
- c) arı tarafından sokulma sonrası görülen reaksiyonların özelliği; lokal, geniş lokal, sistemik reaksiyonlardan hangilerinin görüldüğü ile ilgili açıklamalı sorular,
- d) aile bireylerinde (birinci derece akrabalarda) arı alerjisi öyküsü (arı sokması sonucu geniş lokal veya sistemik reaksiyon görülen bireyler),
- e) çocukta alerjik hastalık öyküsü (astım, alerjik rinit, atopik dermatit, gıda alerjisi, ürtiker) varlığı,
- f) aile bireylerinde (birinci derece akrabalarda) alerjik hastalık öyküsü (astım, alerjik rinit, atopik dermatit, gıda alerjisi, ürtiker) varlığı.

Anket formlarında arı sokması sonrası görülen reaksiyonlar lokal (normal), geniş lokal, sistemik olarak 3 gruba ayrılarak ve ayrıntılı sorular kullanılarak tanımlandı. Ayrıca reaksiyonlar sonrası bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvuru olup olmadığı ve uygulanan tedaviler sorgulandı.

Anket formlarında lokal reaksiyon; arı sokmasını takiben sokulan deri bölgesinde görülen ve saatler içinde içinde gerileyen lokal ağrı, eritem, şişlik (1-2 cm ile 8-9 cm arasında boyutlarda), geniş lokal reaksiyon; arının soktuğu bölgede 10 cm veya daha büyük şişlik ve eritem (genellikle 24-48 saatte en yüksek düzeye ulaşan ve sonraki günler içinde düzelmeye başlayan) olarak tanımlandı (1,4,6,7). En az bir kez geniş lokal

reaksiyon tanımlayan (sistemik reaksiyon hiç tanımlamayan) çocuklar diğer arı sokmaları sonrasında lokal reaksiyon tanımlıyor olsalar da geniş lokal reaksiyon grubuna alındılar. Sistemik reaksiyonlar hafif ve ağır olarak 2 gruba ayrılarak tanımlandı. Olgular sadece ürtiker, flushing, kaşınma, anjiyoödem gibi bulgular varlığında “hafif sistemik reaksiyon” olarak; bulantı, kusma, karın ağrısı, bronkospazm, wheezing, dispne, hipotansiyon, şok gibi bulguların görülmesi ise (hafif sistemik reaksiyonda görülebilen deri bulguları ile birlikte veya deri bulguları olmadan) “ağır sistemik reaksiyon (anafilaksi)” olarak tanımlandı (4,7,17,18). En az bir kez sistemik reaksiyon tanımlayan çocuklar diğer arı sokmaları sonrasında lokal veya geniş lokal reaksiyon tanımlıyor olsalar da sistemik reaksiyon grubuna alındılar. Anket formları değerlendirilerek eksik ve/veya yanlış veya şüpheli bilgi verildiği düşünülen çocukların aileleri ile tarafımızca telefon bağlantısı kurularak tekrar görüşüldü. Ayrıca bildirilen reaksiyonları anımsama veya tanımlamalarında hatalar olabileceği olasılığı düşünülerek arı tarafından sokulma sonucu geniş lokal veya sistemik reaksiyon görüldüğünü bildiren tüm çocuklar ve aileleri ile tekrar görüşüldü. Bu şekilde formlardaki bilgiler kontrol edildi ve gerekli düzeltmeler ve sağlamalar yapıldı.

Çalışma popülasyonundaki 3243 çocuktan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında istatistiksel hesaplamaları gerçekleştirildi. İstatistik hesaplamalarda SPSS 10.01 programı kullanılarak, ki-kare testi, Fisher’in kesin ki-kare testi, t-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi için $p < 0,05$ eşik değer olarak kabul edildi. Sayısal ölçüm verileri aritmetik ortalama (AO) ve \pm standart hata (\pm SH) olarak belirtildi.

SONUÇLAR

Toplam 3265 çocuğa (6-15 yaş grubunda) anket formları verildi ve formlarını uygun şekilde doldurduğu görülen 3243 çocuk değerlendirmeye alındı. Formları uygun şekilde yanıtlamayan 22 çocuk çalışma dışı bırakıldı. Ankete yanıt oranı % 99,3 olarak gerçekleşti.

Çalışmaya alınan 3243 çocuktan oluşan popülasyonun özellikleri ve elde edilen veriler Tablo 1’de verilmiştir. Çocukların yaş dağılımları 6-15 arasında olup, yaş ortalaması $9,80 \pm 0,04$ yıl olarak bulundu, 1714’ü (%52,9) erkek, 1529’u (%47,1) kız idi. Çalışma grubunda ($n=3243$) yaşamları boyunca en az bir kez arı tarafından sokulan çocuk sayısı 1992 (%61,4) olarak bulundu. Son 12 ay içinde 711 çocuğun (%21,9) arı tarafından sokulduğu saptandı.

Çalışma popülasyonunda arı sokmalarına bağlı görülen reaksiyonların görülme sıklıkları (yaşam boyu prevalansları) incelendiğinde, 3243 çocuğun 1964’ünde (%60,5) lokal reaksiyon, 19’unda (%0,6) geniş lokal reaksiyon, 9’unda (%0,3) ise sistemik reaksiyon görüldüğü saptandı. Sistemik reaksiyon görülen 9 çocuktan 3’ünde (%0,1) ağır sistemik reaksiyon, 6’sında (%0,2) ise hafif sistemik reaksiyon görülmüştü. Çocukların 124’ünün (%3,8) ailelerinde arı allerjisi öyküsü (arı sokmasına bağlı geniş lokal veya sistemik reaksiyon) vardı. Çocukların 409’unda (%12,6), ailelerinin 604’ünde (%18,6) alerjik hastalık öyküsü (astım, alerjik rinit, atopik dermatit, gıda allerjisi, ürtikerden en az biri) vardı.

Tablo 1. Çalışma grubunun verileri (n=3243).

	N	%
Yaş ortalaması (AO±SH)*	9,80 ± 0,04	
Cinsiyet		
Erkek	1714	52,9
Kız	1529	47,1
Yaşam boyu en az bir kez arı sokma öyküsü olan çocuklar	1992	61,4
Son 12 ayda arı sokma öyküsü olan çocuklar	711	21,9
Arı sokmasına bağlı görülen reaksiyon		
Lokal (normal)	1964	60,5
Geniş lokal	19	0,6
Sistemik	9	0,3
Ailede arı alerjisi öyküsü (geniş lokal veya sistemik reaks.)	124	3,8
Çocukta alerjik hastalık öyküsü	409	12,6
Ailede alerjik hastalık öyküsü	604	18,6

*AO±SH= aritmetik ortalama ± standart hata

Genel çalışma popülasyonu içinden ayrılarak yaşam boyu en az bir kez arı tarafından sokulma tanımlayan 1992 çocuk (%61,4) kendi içinde incelendiğinde (Tablo 2), yaşam boyu en az bir kez arı tarafından sokulmuş olan 1992 çocuğun 1964'ünde (%98,6) lokal reaksiyon, 19'unda (%0,95) geniş lokal reaksiyon, 9'unda (%0,45) ise sistemik reaksiyon görüldüğü saptandı. Yaşam boyu arı tarafından sokulma sayısı ortalaması 2,31±0,05 olarak bulundu. Son 12 ay içinde arı tarafından sokulma oranı %35,6 (n=711), son 12 ay içinde arı tarafından ortalama sokulma sayısı 0,50±0,01 idi. Arı sokmalarından sorumlu arı cinsleri arı sokmalarının bir kısmında belirlenememişti, arı cinsleri tanımlanabilen arı sokma olaylarında, bal arılarının yaban arılarına göre daha yüksek oranda arı sokmalarından sorumlu olarak bildirildiği saptandı. Çocukların 91'inin (%4,6) ailelerinde arı alerjisi öyküsü (arı sokmasına bağlı geniş lokal veya sistemik reaksiyon) vardı. Çocukların 258'inde (%13), ailelerinin 377'sinde (%18,9) alerjik hastalık öyküsü bulunuyordu (Tablo 2).

Tablo 2. Yaşamları boyunca en az bir kez arı tarafından sokulmuş olan grubun (n=1992) verileri.

	n	%
Yaş ortalaması (AO±SH)*	10,18 ± 0,05	
Cinsiyet		
Erkek	1170	58,7
Kız	822	41,3
Yaşam boyu arı sokma sayısı (AO±SH)	2,31 ± 0,05	
Son 12 ayda arı sokma öyküsü olan çocuklar	711	35,6
Son 12 ayda arı sokma sayısı (AO±SH)	0,50 ± 0,01	
Yaşam boyu arı sokma; arı cinsleri		
Bal arısı	995	49,9
Yaban arısı	376	18,8
Her iki cins arı	251	12,6
Bilinmeyen	370	18,6
Son 12 ayda sokan arıların cinsleri		
Bal arısı	320	16,0
Yaban arısı	199	9,98
Her iki cins arı	31	1,6
Bilinmeyen	161	8,08
Arı sokmasına bağlı görülen reaksiyon		
Lokal (normal)	1964	98,6
Geniş lokal	19	0,95
Sistemik	9	0,45
Ailede arı alerjisi öyküsü (geniş lokal veya sistemik reaks.)	91	4,6
Çocukta alerjik hastalık öyküsü	258	13,0
Ailede alerjik hastalık öyküsü	377	18,9

*AO±SH= Aritmetik ortalama ±Standart hata

Genel çalışma popülasyonu erkek ve kız cinsiyetlerine göre iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde ise (Tablo 3), erkek çocuklar yaşamları boyunca %68,3 oranında (yaşam boyu prevalans) en az bir kez arı tarafından sokulma tanımlarken, kız çocuklarında ise bu oran daha düşüktü (%53,9) ($p<0,001$). Ek olarak erkek çocukları yaşamları boyunca daha yüksek arı tarafından sokulma sayısına sahipti (erkekler $1,76\pm 0,06$; kızlar $1,04\pm 0,04$) ($p<0,001$). Ayrıca, son 12 ayda arı tarafından sokulma oranları erkeklerde daha yüksek bulundu (erkekler %26,7, kızlar %16,6) ($p<0,001$). Son 12 ay içinde erkek çocukların arı tarafından ortalama sokulma sayısı da daha yüksekti (erkekler $0,38\pm 0,02$; kızlar $0,22\pm 0,02$) ($p<0,001$). Erkek çocuklar yaşamları boyunca daha yüksek oranda yaban arısı ve her iki cins arı tarafından sokulma tanımlıyorlardı ($p<0,001$).

Tablo 3. Erkek ve kız çocuklarda saptanan veriler (n=3243).

	Erkek (n=1714)		Kız (n=1529)		p*
	n	%	n	%	
Yaş (AO±SH) **	9,92 ± 0,06		9,66 ± 0,06		<0,01
Yaşam boyu arı sokma	1169	68,3	823	53,9	<0,001
Yaşam boyu arı sokma sayısı (AO±SH)	1,76 ± 0,06		1,04 ± 0,04		<0,001
Son 12 ayda arı sokma sayısı (AO±SH)	0,38 ± 0,02		0,22 ± 0,02		<0,001
Son 12 ayda arı sokma öyküsü olan çocuklar	457	26,7	254	16,6	<0,001
Arı sokmasına bağlı görülen reaksiyon					
Lokal	1145	66,9	819	53,6	<0,001
Geniş lokal	16	0,9	3	0,2	<0,01
Sistemik	8	0,5	1	0,1	<0,05
Ailede arı alerjisi öyküsü (geniş lokal veya sistemik reaks.)	72	4,2	52	3,4	>0,05
Çocukta alerjik hastalık öyküsü	208	12,1	201	13,1	>0,05
Ailede alerjik hastalık öyküsü	297	17,3	307	20,1	>0,05

*p = istatistiksel anlamlılık seviyesi

**AO±SH= aritmetik ortalama ± standart hata

Arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyonlar erkek çocuklarda istatistiksel anlamlı daha yüksek oranlarda; erkeklerde %0,5, kızlarda ise %0,1 oranında saptanmıştı ($p<0,05$). Geniş lokal reaksiyonlar da benzer şekilde erkeklerde kızlardan daha yüksek sıklıkta görülmüştü (%0,9/%0,2, $p<0,01$). Erkek ve kızlar arasında ailede arı alerjisi öyküsü, çocukta veya ailesinde alerjik hastalık öyküsü görülme oranlarında ise anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Avrupa ülkelerinde arı venom allerjisinin en sıklıkla bal arısı (*Apis mellifera*-honey bee), yaban arılarından *Vespula* (*V. germanica*, *V. vulgaris*) ve Akdeniz ülkelerinde ek olarak *Polistes* (*P. gallicus*, *P. dominulus*) türü arıların sokmaları sonucu görüldüğü bildirilmektedir (30,31). Nadir olarak da diğer *Vespula* türleri (*Dolichovespula* spp.), *Vespa crabro*, *Bombus* (bumble bee) türü arıların sokmaları sonucu görülmektedir (30,31).

Çalışmamızda 6-15 yaş grubu çocuklarda yaşam boyu sistemik reaksiyon görülme prevalansı %0,3 olarak bulundu ve yurtdışında çocuk popülasyonları içinde hepsi anket yöntemi ile yapılmış olan diğer çalışma sonuçları (%0,15-%2,5) ile genel olarak benzer olduğu görüldü (14-16,26-29). İtalya'da Novembre ve ark. (29), 1175 ilkökul çocuğunda anket yöntemiyle %0,34 oranında sistemik reaksiyon bildirmişlerdir. ABD'de Settiane ve Boyd (26), 11-16 yaş grubu 4994 erkek izci çocuk üzerinde anket yöntemiyle %0,8, sağlık personelinin çocuklarla yüz yüze görüşerek yaptıkları araştırmada ise %0,3 oranında sistemik reaksiyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Settiane ve ark. (27) ise, 2694 erkek izci çocukta anket yöntemiyle %3,9, sağlık personelinin çocuklarla yüz yüze görüşerek yaptıkları araştırmada ise %0,8 oranında sistemik reaksiyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Yine ABD'de Abrishami ve ark. (28), 7-16 yaş grubu 2010 kız izci üzerinde anket yöntemiyle %0,9, sağlık personelinin çocuklarla yüz yüze görüşerek yaptıkları araştırmada ise %0,15 oranında sistemik reaksiyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Çocukluk yaş grubunda anket yöntemi ile son 10 yılda yapılan yeni çalışmalarda ise; İtalya'da 1035 çocukta %0,5 (14), İsrail'de on bin yirmi bir 13-14 yaş grubu çocukta % 2,5 orta-şiddetli sistemik reaksiyon (15), İrlanda'da 6-8 ve 11-13 yaş gruplarındaki 4112 okul çocuğunda %1,3 hafif (kutanöz) sistemik reaksiyon ve %0,2 orta/şiddetli sistemik reaksiyon (16) oranları bildirilmiştir. Arı sokmaları ile karşılaşılma iklim, bölge, çevre şartları ve yaşam tarzı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir (13,30). İskandinav ülkeleri gibi soğuk ve yağışlı iklime sahip bölgelerde yaşayan insanlar, Akdeniz bölgesi ülkelerine göre arı türleri ile daha az oranda karşılaşmaktadırlar (13). İsveç'in kuzey bölgelerinde yaşayan erişkinlerde güney bölgelerinde yaşayanlara göre arı venom alerjenlerine spesifik IgE sonuçları ile daha düşük oranda duyarlılık bulunduğu bildirilmiştir (21). Akdeniz bölgesi ülkelerinde yaşayan erişkinler ise daha yüksek oranda arı sokmaları ile karşılaşmakta, daha yüksek reaksiyon ve duyarlılık oranları bildirilmektedir (13,32). Ülkemiz iklim koşulları ve insanların yaşam şartları, arı sokmaları ile karşılaşılma bakımından Kuzey Avrupa ve İskandinav ülkeleri gibi bölgelere göre daha uygun şartlara sahiptir. Bu nedenlerle ülkemiz çocuklarının arılar ile karşılaşma olasılıklarının ve buna paralel olarak arı sokmalarına bağlı

reaksiyonların görülme riskinin daha yüksek olabileceği düşünülebilir. Türkiye’de çocuklar üzerinde yapılmış olan tek çalışmada, 1998 yılında Ankara il merkezinde 6-13 yaş grubu 738 ilkököl öğrencisinde anket yöntemiyle %2 oranında sistemik reaksiyon bildirilmiştir (25). Bu çalışmamızda Marmara bölgesinde bulunan Bursa ilinde çocukların dikkate değer oranda arı sokmaları ve buna bağlı geniş lokal ve sistemik (anafilaksi) reaksiyonlar ile karşılaştığı belirlenmiştir. Türkiye’nin diğer bölgeleri ve geneli hakkında verilerin elde edilmesi için ise gelecekte başka çalışma sonuçlarına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Literatürde erişkin yaş grubunda ise genel populasyonlar üzerinde çoğunluğu anket yöntemiyle yapılmış çalışmalarda sistemik reaksiyon görülme oranları %1,16-4 arasında ve çocukluk çağında yapılan araştırmalara göre genel olarak daha yüksek oranlarda bildirilmektedir; ABD’de Golden ve ark. (20) 187 işçide %4, 1989’da ise 269 fabrika işçisinde %3,3 (34), Kanada’da Herbert ve ark. (11) 86 erkek ofis çalışanında %1,2, Avustralya’da Stuckey ve ark. (10) 3679 erişkinde %2,7, İsviçre’de Müller (9) 1598 erişkinde %1,3, Fransa’da Charpin ve ark. (12) 2067 erişkinde %1,16, İspanya’da Fernandez ve ark. (32) yaş ortalaması 42,4 olan 303 erişkinde (56’sı 20 yaş altı) %2,3, İsveç’te Björnsson ve ark. (21) 1815 erişkinde %1,5, Almanya’da Schafer ve ark. (19) 232 erişkin ve 45 çocuktan oluşan 277 kişide %3,3, Yunanistan’da Grigoreas ve ark. (13) 480 erişkinde %3,1 olarak bildirmişlerdir. Diğer yandan Chaffee (22) 3705 astım veya allerjik rinitli olguda %0,38 oranında ağır sistemik reaksiyon bildirmiştir. Ülkemizde ise erişkin yaş grubunda yapılmış çalışmalarda; Kalyoncu ve ark. (23) 1997’de Afyon ili Çay ilçesinde 786 kağıt fabrikası işçisinde (yaş ortalaması 40,6, 27’si 16 yaş üzeri) anket yöntemiyle %7,5 oranında sistemik reaksiyon (hafif %5,3, ağır %2,2) bildirmişlerdir. Şimşek ve ark. (24) Sivas ili Zara ilçesinde 757 erişkinde anket yöntemiyle %4,1 oranında sistemik reaksiyon bildirmişlerdir. Türkiye’de ve diğer ülkelerde erişkin yaş grubunda yapılmış çalışma sonuçlarında, çocukluk yaşlarında yapılan çalışmalara göre genel olarak belirgin daha yüksek sistemik reaksiyon oranları saptandığı gözlenmektedir. Türkiye’de çocukluk çağında arı sokmaları sonrasında geniş lokal reaksiyon görülme prevalansı ile ilgili araştırma sonuçları literatürde mevcut değildir, Türkiye’den bildirilen ilk veri olarak bu çalışmada yaşam boyu geniş lokal reaksiyon prevalansı verisi %0,6 olarak saptanmıştır. Literatürde çocuk genel populasyonlar üzerinde, geniş lokal reaksiyon görülme prevalansı ile ilgili diğer ülkelerde yapılan çalışmalar da az sayıdadır; İtalya’da % 0,9 (14), İsrail’de % 11,5 (15), İrlanda’da % 2,2 (16) olarak bildirilmiştir. Erişkin genel populasyonlarda ise geniş lokal reaksiyon prevalansının çocukluk çağı çalışmalarına göre daha yüksek olarak genellikle %1,5-7,4 arasında görüldüğü bildirilmektedir (9-13). Grigoreas ve ark. (13) 480 erişkin olguda %4,6, Müller (9) %1,5, Stuckey ve ark. (10) %3,1, Herbert ve ark. (11) %2,3, Charpin ve ark. (12) %7,4 oranlarında geniş lokal reaksiyon saptandığını bildirmişlerdir. Ayrıca Golden ve ark. (33) %18,6 ve Fernandez ve ark. (32) kırsal bölgede yaşayan 303 erişkinde %26,4 gibi yüksek oranlar da bildirmişlerdir.

Yaşam boyu en az bir kez arı tarafından sokulan 1992 çocuk kendi içlerinde incelendiğinde, arı cinsleri tanımlanabilen arı sokma olaylarında, bal arılarının yaban arılarına göre daha yüksek oranda arı

sokmalarından sorumlu olarak bildirildiği görüldü. Ankara'da çocuklarda yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiş olup, burada sunulan çalışmada da elde edilen sonuçlara göre, bal arıları arı sokmalarından sorumlu arılar içinde en sık görülen tür olarak dikkati çekmektedir (25). Ayrıca Türkiye'de, erişkinlerde yapılan bir çalışmada yaşam boyu ortalama arı sokma sayısı $14,4 \pm 49,4$ olarak, son 12 ay içinde arı sokma sayısı ortalaması $3,7 \pm 11,8$ olarak, ailede arı alerjisi öyküsü %10,2 olarak bildirilmiştir (23). Bu çalışmada ise çocuklarda aynı sonuçlar erişkin yaşlarda saptanan rakamlara göre belirgin daha düşük olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada erkek çocuklarda sistemik reaksiyon ve geniş lokal reaksiyon görülme oranları kız çocuklara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Çalışmamızda bölgemizdeki çocukların yaşam boyu en az bir kez arı tarafından sokulma sıklığı %61,4 gibi yüksek bir rakamda (erkeklerde %68,3, kızlarda 53,9) bulunmuştur. Ankara il merkezinde 6-13 yaş grubundaki çocuklarda yaşam boyu en az bir kez arı tarafından sokulma sıklığı benzer olarak %60,8 (erkeklerde %67, kızlarda %55) olarak bildirilmiştir (25). Bu çalışmada erkeklerde yaşam boyu arı sokma sayıları $1,76 \pm 0,06$, kızlarda ise $1,04 \pm 0,04$ olarak bulunurken, Ankara'da yapılan çalışmada ise yaşam boyu arı sokma sayıları benzer şekilde erkeklerde daha yüksek (erkeklerde $2,8 \pm 6,5$, kızlarda $1,7 \pm 1,4$) olarak bildirilmiştir (25). Türkiye'de bu konuda daha önce yapılmış olan tek çalışmada ve sunulan bu çalışmada da görüldüğü gibi, ülkemizde erkek çocuklar arılar tarafından daha fazla sayıda sokulmaya maruz kalmaktadırlar. Arı sokmalarına daha yüksek sıklıkta maruziyete bağlı olarak erkek çocuklarda daha yüksek oranda sistemik reaksiyon ve geniş lokal reaksiyon görülmüş olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç: Bölgemizde yaşayan 6-15 yaş grubu çocuklar arı sokmaları ile sık olarak karşılaşmaktadır. Arı sokmalarında en sık rastlanan arı cinsinin bal arısı olduğu belirlenmiştir. Genel çocuk popülasyonunda arı sokmaları sonrası gelişen sistemik reaksiyonların yaşam boyu çocuklarda görülme sıklığı %0,3 saptanırken, Türkiye'de ilk kez bildirilen bir veri olarak geniş lokal reaksiyonlar ise %0,6 oranında saptanmıştır. Ek olarak yaşam boyu en az bir kez arı tarafından sokulmuş olan çocuklarda ise geniş lokal reaksiyonların yaşam boyu prevalansı %0,95, sistemik reaksiyonların yaşam boyu prevalansı ise %0,45 oranında saptanmıştır. Erkek çocukların kız çocuklara göre arı sokmalarına ve ilişkili reaksiyonlara daha yüksek oranda maruz kaldıkları saptanmıştır. Bu çalışmada Bursa ilinde çocukların dikkate değer oranda arı sokmaları ve buna bağlı geniş lokal ve sistemik (anafilaksi) reaksiyonlar ile karşılaştığı belirlenmiştir. Bölgemizdeki çocuklar arı sokmalarına bağlı olarak gelişebilecek reaksiyonlar için potansiyel riskler taşımaktadırlar, bu verilerin olası reaksiyonları tanımlama ve yaklaşım açısından dikkate alınması uygun olacaktır. Bu konuda Türkiye'nin diğer bölgeleri ve geneli hakkında verilerin elde edilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Geniş popülasyonlarda yapılan prevalans çalışmalarında anket yöntemi geçerli kabul edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak anket yöntemi ile yapılan tüm çalışmalarda popülasyonda yer alan bireylerin sosyokültürel düzeyleri, tanımlama ve anımsama problemleri sonuçları etkileyebilmektedir.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

- 1- Golden DBK. Insect Allergy. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A (eds). *Middleton's Allergy Essentials*. Edinburgh : Elsevier; 2017. p. 377-393.
- 2- Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2008;8:330-337.
- 3- Pumphrey RSH, Stanworth SJ. The Clinical Spectrum of Anaphylaxis in North-West England. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1364-70.
- 4- Reisman RE. Stinging Insect Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1992;76:883-94.
- 5- Graham DM, McPherson H, Lieberman P. Skin Testing in the Evaluation of Hymenoptera Allergy and Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2001; 21:301-20.
- 6- Yunginger JW. Insect allergy (Adults and Children). In: Bierman CW, Pearlman DS (eds). *Allergic diseases from infancy to adulthood*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1988. p.678-83.
- 7- Reisman RE. Allergy to stinging insects. In: Paterson R, Grammer LC, Greenberger PA (eds). *Allergic diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ.; 1997. p.253-64.
- 8- Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:494-8.
- 9- Müller U. Diagnose und therapie der insekten stichallergie heute. *Allergologie* 1981;4:51-5.
- 10- Stuckey M, Cobain T, Sears M, et al. Bee venom hypersensitivity in Busselton. *Lancet* 1982;2:41.
- 11- Herbert FA, Salkie ML. Sensitivity to Hymenoptera in adults males. *Ann Allergy* 1982;48:12-3.
- 12- Charpin D, Vervloet D, Haddi E, Segalen C, et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1990;11:29-32.
- 13- Grigoreas Ch, Galatas ID, Kiamouris Ch, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997;52: 51-7.
- 14- Quercia O, Incorvaia C, Marseglia GL, Puccinelli P, Dell'albani I, Emiliani F, Frati F, Stefanini GF. Prevalence and incidence of reactions to insect stings in children: a reappraisal. *Minerva Pediatrica* 2014;66(4):257-60.
- 15- Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: Results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1435-9.

- 16- Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO-B. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1166–1170.
- 17- Sin B. Böcek allerjisi. In: Aydılek R (ed). *Allerjik hastalıklar ve bronşial astma. Aktüel Tıp Dergisi* 1998; I:179-204.
- 18- Day JH, Buckeridge DL, Welsh AC. Risk assesment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:691-705.
- 19- Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark, 1960-80. *Allergy* 1983; 38:195-200.
- 20- Golden DBW, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Prevalence of Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69 (Abstracts): 124.
- 21- Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995;50:800-5.
- 22- Chaffee FH. The prevalence of beesting allergy in an allergic population. *Acta Allergol* 1970;25:292-3.
- 23- Kalyoncu AF, Demir AU, Özcan Ü, Özkuyumcu C, Şahin AA, Barış Yİ. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:408-12.
- 24- Şimşek M, Seyfikli Z, Akkurt İ, Abadoğlu Ö. Sivas ili, Zara ilçesinde arı allerjisi prevalansı. *T Klin J Allergy-Asthma* 2000;2:127-32.
- 25- Kalyoncu AF. The prevalence of Hymenoptera stings and allergy in primary school children in Ankara. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1998;4:135-7.
- 26- Settipane GA, Boyd GK. Prevalence of bee stings allergy in 4992 boy scouts. *Acta Allergol* 1970;25:286.
- 27- Settipane GA, Newstead GJ, Boyd GK. Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:140-50.
- 28- Abrishami MA, Boyd GK, Settipane GA. Prevalence of bee stings allergy in 2010 girl scouts. *Acta Allergol* 1971;26:117-20.
- 29- Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834-8.
- 30- Müller UR (ed). *Insect sting allergy. Clinical Picture, diagnosis and treatment.* Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag; 1990. p.27-36.
- 31- Bousquet J, Menardo JL, Michel F. *Allergies aux Hymenopteres.* Joinville-le-pont: Institut Français de Recherche en Allergologie, 1985.
- 32- Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1069-74.
- 33- Golden DBK, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4.

*Çocuk Acil Servislerine Gelen Akut Zehirlenme
Olaylarının Değerlendirilmesi:
Sistemik Derleme*

**Evaluation of Acute Intoxication in Children Seen in
Emergency Services: Systematic Review**

1.Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim
Dalı, Antalya

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Süreyya SARVAN: Akdeniz
Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Antalya
Türkiye

E-mail: ssarvan@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 07.05.2020

Kabul tarihi/Accepted: 14.11.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

GüncelPediatri2020;18(3):470-483

Süreyya Sarvan (0000-0002-6828-1780), Emine Efe (0000-0002-6569-2365), Ayşegül İşler (0000-0001-8448-0483)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocukluk çağı zehirlenmeleri önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya genelinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önlenebilir önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada bilimsel literatür, çocukluk çağı zehirlenmelerini değerlendirmek amacı ile sistemik olarak incelenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu araştırma sistemik derleme desenli ve makalelerin doküman analizine dayanan nitel bir araştırmadır. Çalışmanın evrenini 2000-2017 yılları arasında yapılan, "akut zehirlenmeler", "çocuk acil servisi", "çocukluk dönemi" anahtar kelimeleri ile Medline Complete, AcademicSearch Complete, Science Direct, CINAHL Complete, AcademicOneFile ve Google Akademik gibi veri tabanlarından ulaşılan 3191 makale oluşturmaktadır. Araştırmaya dahil edilme ölçütlerine uyan 24 makale çalışma kapsamında değerlendirilmiştir

BULGULAR: Çocuk acil servisine akut zehirlenme nedeni ile başvuran çocuklar ile yapılan, 24 retrospektif çalışmaincelenmiştir. Çalışmalarda çocukların yaş aralığının 0-18 olduğu belirlenmiştir. Zehirlenmelerin büyük çoğunluğu kazara gerçekleşmiştir. Zehirlenmeye neden olan maddeler büyük oranda ağız yolu ile alınmıştır. Çalışmalarda, zehirlenmeye neden olan maddelerin ilaçlar, temizlik ürünleri ve kimyasal maddeler olduğu belirlenmiştir. Çalışmaların hepsinde tanı, tedavi ve takip için kapsamlı ve invaziv teknikler kullanılmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocukluk çağında zehirlenmeler önemli bir sorun olmasına rağmen önlenebilir ve yönetilebilir bir konudur. Bu nedenle, çocukluk döneminde görülen zehirlenmeleri en aza indirmek için aileler, devlet yetkilileri, ilaç firmaları, sağlık profesyonelleri ve medya gerekli çabayı göstermelidir. Özellikle birinci basamakta görev yapan sağlık çalışanları erken çocukluk döneminde ebeveyn ve çocuklarla sık olarak bir araya geldikleri için akut zehirlenme konusunda eğitim ve danışmanlık vermelidir

Anahtar Kelimeler: Akut zehirlenmeler, çocukluk dönemi, çocuk acil servisi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Poisoning in children is an important public health problem. It is a major cause of morbidity and mortality that can be prevented worldwide, especially in developing countries. In this study, the scientific literature has been systematically examined with the aim of evaluating poisoning in childhood.

MATERIALS and METHODS: This is a qualitative study with systematic review design based on document analysis of the articles. This systematic review consists of studies done between 2000 and 2017. The population of this study consisted of 3191 articles searched by using databases including Medline Complete, Academic Search Complete, Science Direct, CINAHL Complete, Academic One File, and Google Academic with the key words "acute poisonings", "pediatric emergency department", and "childhood". Thus 24 articles based on selection criteria consisted the sample of the study.

RESULTS: Twenty-four retrospective studies about children with acute poisoning who presented to the pediatric emergency department were reviewed. Overall, the children's age range was 0-18 years. The vast majority of poisoning occurred by accident. The poisonous substances were taken mostly by ingestion. The responsible agents were drugs, cleaning products, and chemicals. Extensive and invasive techniques were used in almost all of the studies for diagnosis, treatment, and follow-up.

CONCLUSIONS: Although poisoning in childhood is a major problem, most of them are preventable and manageable. Therefore, parents, government officials, drug companies, health professionals, and media should show the necessary effort to reduce poisoning in childhood. In particular, health workers

who work in primary health care as they come together frequently with parents and children in early childhood should provide training and counseling on poisoning.

Key words: Acute poisoning, childhood, pediatric emergency department

GİRİŞ

Zehirlenmeler gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Zehirlenme tehlikeli bir maddenin yenilmesi, içilmesi veya solunmasının neden olduğu rahatsızlıktır (1). Zehirlerin ve diğer ev ürünlerinin içilmesi, dünyadaki çocuklarda morbidite ve mortaliteyi artırma potansiyeline sahiptir. Küçük çocuklarda zehirli maddelerin içilmesi, kazara veya kasıtlı olabilir; ancak büyük çocuklarda, çoğunlukla kasıtlıdır (2).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2012 yılında tahminen 193.460 kişi, kasıtsız zehirlenme nedeniyle ölmüştür. Bu ölümlerin% 84'ü düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir. Aynı yıl, kasıtsız zehirlenme nedeni ile, yılda 10.7 milyon sağlıklı bireyin yaşamının kaybına neden olmuştur(3).

Çocuklarda akut zehirlenmeler, kazalar ve tümöral hastalıklarla beraber en önemli morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturmaktadır(4).Türkiye'de son yıllarda çocuklar en çok dışsal yaralanma ve zehirlenme sonucunda hayatını kaybetmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (2015) çocuk ölüm nedenleri istatistiklerine göre, "Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler" sonucunda 1-17 yaş grubunda 2015 yılında hayatını kaybeden çocukların sayısı 1909 kişidir(5).

Türkiye Ulusal Zehir Merkezine(2008)başvuran vakaların %60'ının 0-19 yaş grubu çocuklar olduğu görülmektedir(6).Amerikan Ulusal Zehir Kontrol Merkezi'nin (2015) yıllık raporuna göre, zehirlenmelerin % 93'ününevde, % 78'inin kazara gerçekleştiği, %79'unda ağız yoluyla alındığı, zehirlenen vakaların % 61'inin 0-19 yaş grubu çocuklar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tıbbi maliyetin yaklaşık her yıl 1,8 milyar dolardan fazla olduğu ifade edilmektedir (7).

Doğayı keşfetmek çocukların doğal gelişiminin bir bölümüdür. Çocuklar bu süreçte farkında olmaksızın zehirli maddeye maruz kalarak zehirlenebilirler. Çocuklar ve adölesanlarda ilaçlar ve ilaç dışı maddeler zehirlenmeye neden olan çok yaygın maddelerdir (8,9,10). Zehirlenmeye neden olan en yaygın ilaçlar; analjezik, antipretik ve antienflamatuvar (11,12), merkezi sinir sistemi ilaçlarıdır (10,12). İlaç dışı maddeler; ev temizliğinde kullanılan, çamaşır suyu, deterjanlarlarvekoroziv maddeler (8-10,13), insektisitler, pestisitler(8,14) gibi maddeler çocuklarda zehirlenmeye neden olan en yaygın maddelerdir. Zehirlenmelerin çoğunun önlenabilir olduğu görülmektedir.

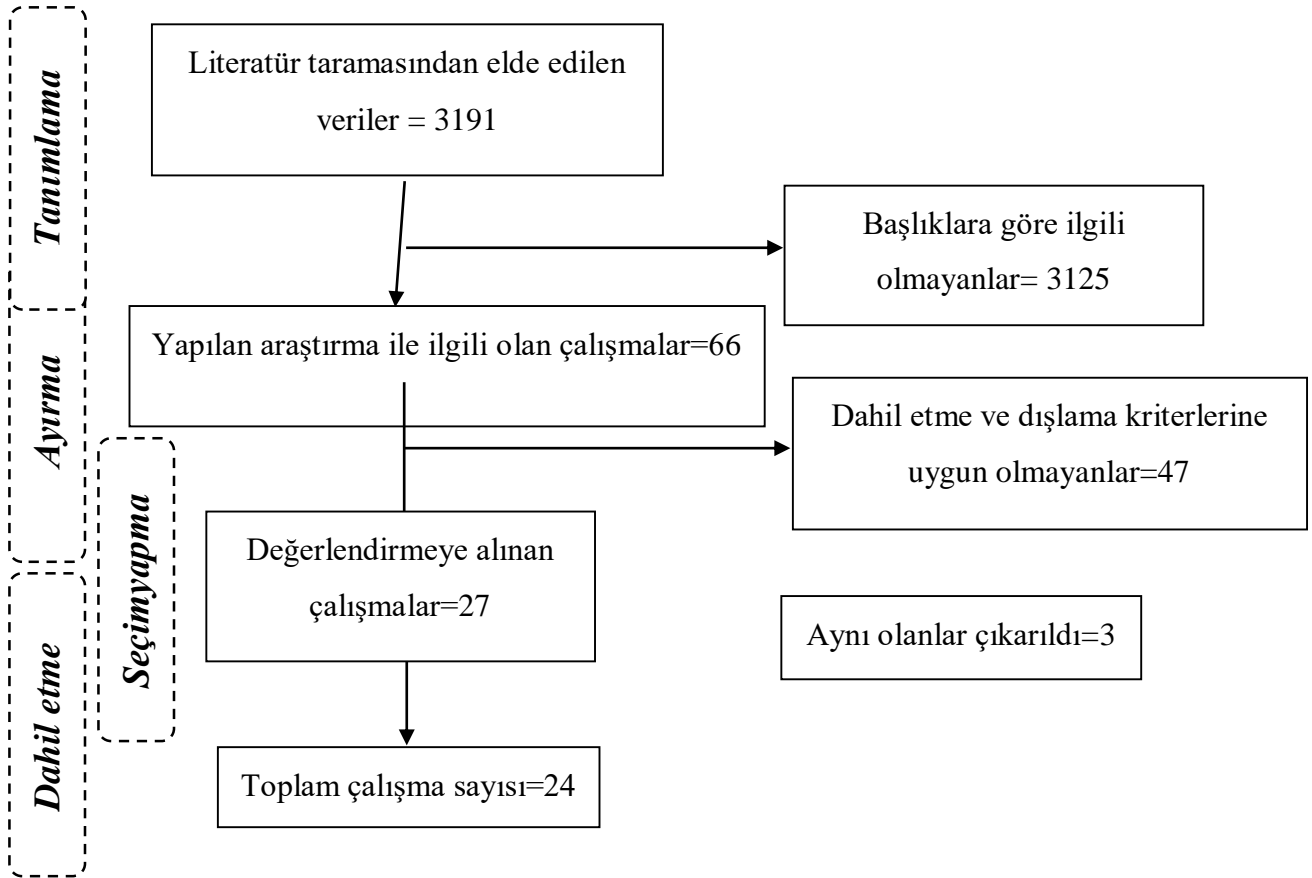
Bu çalışmanın amacı çocuk zehirlenmelerinin nedenlerini, en çok hangi yaş grubunu etkilediği, nerede, nasıl geliştiği ve çocukların nasıl etkilendiğini ortaya çıkarmaktır. Elde edilen verilerle çocukluk dönemi zehirlenmelerinin nasıl önlenebileceği konusuna katkı vermektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma sistematik derleme desenli ve makalelerin doküman analizine dayanan nitel bir araştırmadır. Nitel sistematik derlemede amaç, dokümanların toplanması, analiz edilmesi ve raporlanmasıdır (15). Bu çalışma York Üniversitesi Ulusal Sağlık Araştırmaları Enstitüsü tarafından geliştirilen ve sağlık alanında yapılan sistematik derlemelerin temel ilke ve yöntemleri hakkında bilgi veren Centre for Reviews ve Dissemination [CRD] rehberi doğrultusunda yapılmıştır (16). Sistematik derleme çalışması aşamaları; konuları belirleme ve soruları oluşturma, derleme için bir plan yapma, araştırmaları tarama, çalışmalarını gözden geçirme ve seçme, çalışmalardan seçerek veri alma, çalışmaların kalitesini değerlendirme, verileri birleştirme (sentezleme), tartışma ve sonuç (tüm bulgular), sistematik derleme, yayma olarak belirlenmiştir (16).

Çocukluk dönemi zehirlenmelerini değerlendirmeye yönelik verilerin toplanmasında İngilizce (uluslararası) veriler için Medline Complete (1015), AcademicSearch Complete (881), Science Direct (436), CINAHL Complete (407), AcademicOneFile (193), EducationSource(39), Sociology Source Ultimate (37), General OneFile (34), Business Search Complete (17), MEDLINE (13) ve Google Akademik (119) veri tabanları kullanılarak çalışmalar taranmıştır. Tarama yapılırken Türkçe veri tabanları için "çocukluk dönemi zehirlenmeleri", "çocuk acil servisi", "çocukluk dönemi" İngilizce veri tabanları için "children poisoning", "pediatric emergency department", "childhood" anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Konu ile ilgili bütün çalışmalara ulaşmak için ilgili veri tabanları ve anahtar kelimeler kullanılmıştır. Araştırmacılar tarafından veri tabanları taranmış ve ilgili olan 2070 makale incelenmiştir. *Dahil etme, dışlama kriterleri*: Yayın dilinin Türkçe ya da İngilizce olması, araştırmaların son on yedi yılda (2000-2017) yayınlanmış olması, 18 yaşından küçük ve herhangi bir maddeye, herhangi bir yolla maruz kalması, zehirlenme sonrası acil servise gelmesi, acil serviste müdahale edilmesi, makalelerin tam metnine ulaşılmış olması ölçütleri dikkate alınmıştır. Zehirlenme vakalarının acil servis dışında tedavi

edilmesi, sadece zehir kontrol merkezi kayıtları dikkate alınarak verilerin toplanmış olması dışlanma ölçütleridir. Tam metnine ulaşamayan tez çalışmalarına, ayrıca kongre bildirilerine yer verilmemiştir. Elektronik arama ile saptanan ilgili tüm makalelerin başlık ve özetleri, araştırmacılar tarafından bağımsız olarak gözden geçirilmiştir. Eğer başlık ya da özet açık değilse, çalışmanın dahil olma kriterlerine uyup uymadığının araştırılması için çalışmanın tam metni incelenmiştir. İnceleme ölçütlerine uyan 66 makale incelemeye alınmış, geri kalan 3125 makale inceleme dışında bırakılmıştır. Araştırmacıların incelemeleri daha sonra karşılaştırılmış ve uygun olan çalışmaların tam metinleri alınmıştır. Yedi veri tabanından elde edilen 27 çalışmadan, 3 çalışmanın tüm veri tabanlarında aynı olduğu belirlenmiştir. Aynı olan çalışmalar çıkarıldıktan sonra elde edilen 24 çalışma incelenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Sistematik Derleme Çalışma Seçim Süreci

Verilerin Değerlendirilmesi: Verilerin özetlenmesi için standart bir veri özetleme formu geliştirilmiş ve veriler buna göre değerlendirilmiştir. Birbirinden bağımsız olarak araştırmacılar tarafından dahil edilen çalışmalar karşılaştırılmış ve araştırmacılar arasında fikir birliği oluşturulmuştur. Veri özetleme formunun içeriği; çalışmanın yazarları, kullanılan yöntem ve formlar, araştırmadan elde edilen önemli bulgulara göre düzenlenmiştir. Bu literatür inceleme çalışmasına alınan araştırmalarda katılımcıların özellikleri, uygulanan girişim ve ölçüm yöntemleri aynı olmadığından meta-analiz yapılamamıştır.

Araştırmanın Etik Yönü: Literatür incelemesinin yapılmasında araştırmacılara herhangi bir maddi/manevi zarar verme riski bulunmamaktadır. Ayrıca incelenen makaleler kaynakçada gösterilmiştir.

SONUÇLAR

Bu literatür inceleme çalışmasında, 2000-2017 yılları arasında yayımlanan 24 çalışma yer almaktadır. Çocuk acil servislerine gelen zehirlenme olaylarının değerlendirilmesine yönelik incelenen çalışmaların sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

İncelenen çalışmalarda çocukların yaş aralığının 0-18 olduğu belirlenmiştir(2,8-14,17-32). Zehirlenmelerin büyük çoğunluğunun okul öncesi dönemde (18 çalışma) gerçekleştiği görülmüştür(2,8-14,17,18,20,21,24,25,28-30,32).Çalışmaların hepsinde zehirlenmeye neden olan maddelerin büyük oranda ağız yoluyla alındığı (2,8-14,17-32), çok azının transdermal, inhalasyon ya da parenteral yolla alındığı görülmüştür(9-11,13,17,18,20,21,26).

Zehirlenme yerinin 8 çalışmada değerlendirildiği ve büyük çoğunluğunun evde gerçekleştiği saptanmıştır (2,8,11,19,21,23,25,29). Çalışmaların 13’ünde zehirlenmeye neden olan maddenin büyük çoğunluğunun ilaç dışı olduğu (9,10,17,19-21,24,25,27,29-31), 6 çalışmada ise yarısından fazlasının ilaçla gerçekleştiği saptanmıştır(8,11,18,26,28,32). İlaç dışı maddelerin temizlik ürünleri, pestisit, insektisit,solvent, gaz yağı, solvent gibi maddeler olduğu görülmüştür. Çalışmaların 3’ünde koroziv madde alınmasına rağmen ilk müdahale olarak çocukların kusturulduğu belirlenmiştir(21,22,30).

Tablo 1: Çocuk acil servisine gelen akut zehirlenmelerin değerlendirilmesi için yapılan çalışmaların özeti

Yazar-Yıl	Çalışmanın yapıldığı yer	Örneklem		Yaş			Zehirlenme yeri			Alınan madde			Alınma nedeni	
		Yaş	Sayı	Okul öncesi çağ %	Okul çağı %	Ergenlik çağı %	Ev %	Ev dışı %	İlaç %	İlaç dışı %	Kazara %	Kasıtlı %		
1. Akbay-Öntürk&Uçar, 2003	Eskişehir/Türkiye	9 ay-18	323	51,4	24,4	24,1	-	-	45,2	54,5	85,8	13,9		
2. Soyucen ve ark. 2006	Sakarya/ Türkiye	6 ay-15	111	73,8	16,2	9,9	92,7	7,3	57,6	42,4	91,9	8,1		
3. Genç, Saraç&Erten 2007	Ankara/ Türkiye	0-16	773	34,7	65,3	-	-	-	45,3	54,7	90,8	9,2		
4. Yılmaz ve ark. 2009	Adana/ Türkiye	0-14	486	77	7,4	15,6	-	-	42,6	47,4	89,3	5,6		
5. Köse ve ark. 2010	İstanbul/ Türkiye	≤2	239	100	-	-	100	-	14,2	86,8	100	-		
6. Wu ve ark. 2011	Changhua/ Taiwan	≤18	76	59,2	6,6	34,2	59	17	-	100	81,6	18,4		
7. Sümer ve ark. 2011	Kahramanmaraş/Türkiye	0-17	233	73,8	21,8	4,3	-	-	41,2	54,9	97,0	2,1		
8. Sabın ve ark. 2011	Eskişehir/Türkiye	≤17	208	48,4	15,6	36	-	-	48,4	51,6	73,3	26,7		
9. Biçer ve ark. 2011	İstanbul/ Türkiye	0-17	128	24	15	61	-	-	-	100	100	-		
10. Lin ve ark., 2011	Changhua/ Taiwan	↓18	87	42,5	9,2	48,3	89,7	10,3	100	-	39,1	60,9		
11. Ugwu ve ark. 2012	Oghara/Nigeria	0-16	156	75	8,5	16,5	-	-	10,5	89,5	97,6	2,4		
12. Konca ve ark. 2014	Adıyaman/Türkiye	6ay-17	366	56,8	24,6	18,6	-	-	30,1	69,9	95,7	4,3		
13. Hassan ve Siam, 2014	Zagazig/Mısır	↓12	300	83	17	-	91	9	22,7	77,3	99,0	1,0		
14. Kalebek ve ark., 2014	Adana/ Türkiye	0-18	1029	38,4	5,4	56,2	-	-	81,8	18,2	56,0	44,0		
15. Ahmed ve ark. 2015	Hamad/Qatar	≤14	794	88,8	9	2,2	65,3	34,7	72,6	27,4	100	-		
16. Napodano ve ark. 2015	Roma/İtalya	0-14	249	93,2	4,4	2,4	-	-	-	100	-	-		
17. Yin ve ark. 2015	Cincinnati/Ohio	≤5 yaş	40	100	-	-	-	-	-	100	-	-		
18. Dereci ve ark. 2015	Isparta/ Türkiye	1-18	82	51	4	45	96	4	76	34	63,5	36,5		
19. Opreacu ve ark. 2015	Cluj-Napoca, Romania	0-18	437	27,2	7	65,7	-	-	34	66	50,0	50,0		
20. Türkmenoğlu ve ark. 2015	İstanbul/ Türkiye	0-16	470	59,9	18,3	21,8	-	-	56,5	43,5	89,7	10,2		
21. Ansong ve ark. 2016	Kumasi/Ghana	3 ay-16	253	100	-	-	100	-	3,2	96,8	-	-		
22. Edelu ve ark., 2016	Enugu/Nigeria	↓5	65	100	-	-	-	-	7,7	92,3	100	-		
23. Bandyopadhyay ve Mandal, 2017	Kolkata/India	1-18	70	26,6	13,33	60	-	-	44	56	46,6	53,4		
24. Araz ve ark. 2017	İstanbul/ Türkiye	1-16	957	68,7	8,1	23,2	-	-	64,4	35,6	80,4	19,6		

Zehirlenmelerin nedenleri değerlendirildiğinde; 18 çalışmada zehirlenmelerin tamamı ya da büyük çoğunluğunun kazara olduğu (2,8-12,17-22,24-26,28,30,32), üç çalışmada nedenin belirtilmediği (14,13,29), üç çalışmada ise yarısından fazlasının kasti olarak gerçekleştiği belirlenmiştir (23,27,31).

Kasti olarak gerçekleşen zehirlenmelerin büyük çoğunluğunun ergenlik döneminde gerçekleştiği (23,27,31), kazara olan zehirlenmelerin büyük çoğunluğunun ise okul öncesi dönemde gerçekleştiği saptanmıştır(2,8-12,17,18,20,21,24-25,28,30,32). Acil servise başvuru sırasında çocukların büyük çoğunluğunun semptomatik olduğu ve en sık görülen semptomların gastrointestinal, solunum, ağız, boğaz ve nöroloji ile ilişkili semptomları içerdiği görülmüştür (2,9,12-14,17-19,23-25,28-32). En sık olarak kusma, karın ağrısı, disfaji, solunum sıkıntısı, salya akması, ağız boşluğunda yanık ve kızarıklığın gözlemlendiği saptanmıştır.

Çalışmaların 21'inde zehirlenme nedeniyle acil servise başvuran çocuklara tanı ve tedavi amacıyla işlem yapıldığı görülmüştür (2,8-14,17-26,28,30-32). Çalışmanın birinde veri olmamasına rağmen çocukların yarısının hastaneye yatırılarak tedavi edildiği saptanmıştır (27). Tanı ve tedavi olarak çoğunlukla gastrik lavaj yapıldığı, aktif kömür ve antidot verildiği, endoskopi ve gastroskopi yapıldığı belirlenmiştir. Çalışmaların 6'sında ise ölüm görüldüğü tespit edilmiştir (12,17,19,20,24,30) .

TARTIŞMA

Bu sistematik derleme birincil önleme programlarına ışık tutmak amacıyla mevcut literatürdeğerlendirilerek, yaş ve cinsiyet dağılımı, zehirlenmenin nedeni, alınan maddelerin tipleri, semptom ve bulguları, ilk yapılan müdahaleleri, tanı ve tedavisini belirlemek için yapılmıştır. Zehirlenmeye neden olan maddelerin yaygın kullanımı, çevresel özellikler nedeniyle ürünlerin kolay bulunabilmesi ve kolay ulaşılabilir olması çocukluk döneminde görülen zehirlenmelerde artışa neden olmaktadır.

Zehirlenme nedeniyle acil servise başvuran çocukların zehirlenmeye neden olan maddeyi kazara aldığı görülmektedir. Çocukların demografik özelliklerine bakıldığında kazara olan zehirlenmeler sıklıkla okul öncesi dönem çocuklarında görülmektedir. Ahmed ve ark.'nın yaptıkları çalışmada zehirlenme nedeni ile acil servise başvuran çocukların %88,9'unun 1-5 yaş aralığında olduğu saptanmıştır (8). Diğer ilgili çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (2,9,11,32). Bu yaş grubunda zehirlenen çocukların cinsiyetleri değerlendirildiğinde erkek çocukların oranının daha yüksek olduğu görülmüştür(8,11,26,31). Bu yaş grubu çocuklar meraklıdır, bu duyguları nedeniyle karşılaştıkları sıvı ya da katı maddelerin ne olduğunu anlamak için yiyip içebilirler. Okul öncesi dönem çocukların bu tip kazaları yaşamamaları için ebeveynlerin daha fazla dikkat ve özen göstermeleri gerekmektedir.

Bandyopadhyay ve Mandal (2017) ve Lin ve ark.'nın (2011) yaptıkları çalışmada kasıtlı zehirlenme oranının daha yüksek olduğu (31,23), Oprescu ve ark.'nın (2015), yaptıkları çalışmada ise eşit olduğu görülmüştür (27). Kasıtlı olan zehirlenmelerde yaş aralığının 12-18 olduğu ve kız çocuklarının oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır(11,23,26,31).Ergenlik döneminde olan bu çocuklarda kasıtlı zehirlenme;aile ile çatışma, karşı cinsle sorun, olumsuz yaşam deneyimleri, akran ilişkilerinde sorun, okul sorunu ve cinsel istismar gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır (32). Daha çok kız çocuklarda görülmesinin nedeni ise, kız çocukların erkek çocuklara göre daha erken olgunlaşması ve duygusal ilişkileri daha yoğun yaşaması olabilir.

Kasten zehirlenmeye neden olan maddelerin ilk sırada ilaçlar(11,23,27), ikinci sırada alkol olduğu, alkol alan çocukların yaklaşık % 75'inin erkek olduğu saptanmıştır (23). İlaçlara ulaşmanın ve içilmesinin kolay olması, erkek çocukların kız çocuklara göre eve geliş saatlerinde daha özgür olması bunun nedeni olabilir.

10-18 yaş grubu çocuklarda kasti zehirlenmeleri önlemek için; hem alkol hem de belirli ilaçlara erişiminin engellenmesi, riskli davranışlara veya kendine zarar vermeye yatkın çocuklara psikiyatrik ve / veya psikolojik destek sağlanması, öğretmenlere ve ebeveynlere eğitim ve danışmanlık verilmesi gibi uygulamalar yapılabilir (27).

Zehirlenmeye neden olan maddelerin büyük çoğunluğunun ağız yoluyla ve ev ortamında alındığı belirlenmiştir (2,8,11,21,25).Kazara zehirlenmeye neden olan maddelerin ilk sırada ilaçlar, ikinci sırada evlerde kullanılan temizlik ürünleri olduğu saptanmıştır (8,26-28).Evlerde boyama, temizlik gibi işlemler için kullanılan kimyasalların su şişelerinde saklanması, ilaçların çocukların erişebileceği yerlere konulması zehirlenme olaylarını artırmaktadır (köse). Yapılan çalışmalarda zehirlenmeye neden olan maddelerin çevre koşullarından ve kültürel alışkanlıklardan etkilendiği görülmektedir.

Ugwu ve ark.'nın (2012) yaptıkları çalışmada kazara zehirlenmeye neden olan maddenin ilk sırada gaz yağı, ikinci sırada ise alkol olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeninin bölgede petrol üreten rafinerinin olması, ayrıca bu bölgede alkolün sık tüketilmesi ve alkolün sıtma ve hepatit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan karışımlarda çözücü olarak kullanılması olarak belirtilmiştir (24). Yapılan ikiçalışmada zehirlenmeye neden olan maddenin ilk sırada gaz yağı olduğu, gaz yağının yemek pişirme ve aydınlatma için kullanıldığı ve gaz yağının su şişelerinde saklandığı belirtilmiştir (29,30). Gaz yağı renksiz bir sıvı olduğu için çocukların kazara içmesine neden olmaktadır. Aynı zamanda akut zehirlenme yaşayan çocukların ailelerinin çoğunun sosyoekonomik düzeylerinin yetersiz olduğu saptanmıştır (24,30).Hassan ve Siam'ın (2014) yaptıkları çalışmada ise zehirlenmeye neden olan maddenin ilk sırada pestisit olduğu bulunmuştur. Çalışmanın yapıldığı bölgenin tarım alanı olduğu, pestisitlere kolay erişildiği ve uygunsuz kullanıldığı, belirtilmiştir (25).

Temizlik ürünlerinin evlerde sık olarak kullanılması, kapaklarının kolay açılabilir olması ve erişilebilir yerlerde saklanması kazara olan zehirlenmeleri artırmaktadır (8,26-28). Zehirlenmeye neden olan maddelerin kolay bulunması, uygunsuz kullanımı, saklanması ve ebeveynlerin dikkatsizliği özellikle çevreyi keşfetme ve nesnelere ağızlarına götürme özellikleri olan 0-6 yaş grubu çocukların kazara zehirlenmelerine neden olmaktadır. Özellikle kostik ve koroziv özellikteki temizlik ürünleri özefagus ve midede ciddi hasarlara neden olduğu için çocuklarda tehlikeli sonuçlar görülmektedir.

Çocuklarda akut zehirlenme olaylarına sık karşılaşmakla birlikte, zehirlenmeden kaynaklanan ölüm oranları düşüktür. Zehirlenmeye neden olan maddeler sıklıkla ağız yoluyla alınmaktadır (34). Alınan maddelerin tatsız olması ya da tatlarının kötü olması küçük miktarda tüketilmesine neden olmaktadır. Kasıtsız zehirlenmelerin etkisi alınan miktarla ilişkilidir, bu nedenle, çocuklar büyüdükçe ve tat duygusu daha belirgin hale geldikçe, büyük miktarlarda alma riski azalır (35).

Sonuç olarak, çocuklarda görülen akut zehirlenmeleri azaltmak ve görülebilecek olumsuz sonuçları hafifletmek için ebeveynlerin farkındalığı artırılmalıdır. Özellikle acil servislerde görev yapan sağlık çalışanları, acil servise gelen ebeveynlere bu konuda danışmanlık vermelidir.

Bu çalışma akut zehirlenmeleri önlemek için ailelerin, sağlık çalışanlarının ve toplumun yapması gerekenlere yön verebilir. Çocuklarda akut zehirlenmelerin çoğunluğunun evde gerçekleştiği ve zehirlenmeye neden olan maddelerin sindirim yoluyla alındığı görülmektedir. Önleyici tedbirlerin yetersizliği, akut zehirlenmeler için başlıca risk faktörüdür. Kazara olan akut zehirlenmelerin neredeyse tamamı alınacak basit önlemlerle önlenir. Ebeveynlerin bu tehlikeli maddeleri uygun şekilde kullanması ve depolaması önerilir. İlk olarak ebeveynlere ve bakıcılara eğitimler verilmeli, zehirlenmeleri önlemek için alınması gereken önlemler, zehirlenme gerçekleştikten sonra ise yapılması gerekenler anlatılmalıdır. Ebeveynler ve bakıcılar periyodik çocuk kontrollerinde yaşa özel alınması gereken önlemler konusunda sürekli uyarılmalıdır. Ayrıca okullarda hedefli bilgilendirme kampanyalarının yapılması, kamu spotlarının hazırlanması, sosyal medyada eğitici videoların yayınlanması farkındalığı artırabilir.

Kimyasal temizlik ürünlerinde ve ilaçlarda çocuk koruma kapaklarının kullanılmasının zehirlenmeleri önlenmede en etkili yöntem olduğu bulunmuştur(36). Üretici firmaların bu konuya önem vermeleri hatta yasal düzenlemelerin yapılması faydalı olacaktır.

Sonuç olarak, çocuklarda görülen akut zehirlenmeleri azaltmak ve görülebilecek olumsuz sonuçları hafifletmek için ebeveynlerin farkındalığı artırılmalıdır. Özellikle birinci basamakta görev yapan sağlık çalışanları erken çocukluk döneminde ebeveyn ve çocuklarla sık olarak bir araya geldikleri için akut zehirlenme konusunda eğitim ve danışmanlık vermelidir. Ayrıca acil servislerde görev yapan sağlık çalışanları, akut zehirlenmeler konusunda acil servise gelen ebeveynlerin farkındalığını artırmak için çalışmalar yapabilir

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Cambridge dictionary [Internet]. [cited 2017 June 01]. Available from:<http://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/poisoning>.
2. Wu, J., Wu, H., Liu, H., Yang, M., Chou, C., Chang, C., & Lin, Y. Original Research: Factors associated with outcomes of children treated at an emergency department for nonpharmaceutical poison exposure. *Journal Of Acute Medicine*, 2011; 141-46. doi:10.1016/j.jacme.2011.10.006.
3. World Health Organization (WHO), International Programme on Chemical Safety [Internet]. [cited 2017 Apr 01]. Available from:<http://www.who.int/ipcs/poisons/en>.
4. Oto Geçim N, İkinciöğulları D, Harmancı N. Ulusal Zehir Merkezine yapılan çocukluk çağı vaka başvurularının değerlendirilmesi: 5 yıllık retrospektif çalışma. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:1-4.
5. Türkiye İstatistik Kurumu, Haber Bültenleri [Internet]. [cited 2017 Apr 01]. Available from:<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21521>.
6. Özcan, N., İkinciöğulları, D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti, *Türk Hij. Den. Biyol. Derg.* 2009; 66 (3) Ek 3: 29-58.
7. Poison Center Data Snapshot – 2015 [Internet]. [cited 2017 Apr 01]. Available from:https://aapcc.s3.amazonaws.com/pdfs/annual_reports/2015_Annual_Report_Snapshot_FINAL_1-17-17.pdf.
8. Ahmed, A., AlJamal, A. N., Mohamed Ibrahim, M. I., Salameh, K., AlYafei, K., Zaineh, S. A., & Adheir, F. S. Poisoning emergency visits among children: a 3-year retrospective study in Qatar. *BMC Pediatrics*, 2015; 15:104. doi:10.1186/s12887-015-0423-7.
9. Sümer, V., Güler, E., Karanfil, R., Dalkıran, T., Gürsoy, H., Garipardic, M., & Davutoglu, M. Retrospective evaluation of poisoning cases who presented to the pediatric emergency unit. *Turkish Pediatrics Archive*, 2011; 46: 226-32. doi:10.4274/tpa.46.80
10. Sahin, S., Carman, K. B., & Dinleyici, E. C. Acute poisoning in children; data of a pediatric emergency unit. *Iranian Journal Of Pediatrics*, 2011; 21(4), 479-84.

11. Dereci, S., Koca, T., Gençer, A., Serdaroğlu, F., Akçam., M. Isparta Bölgesindeki Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Değerlendirilmesi, *Dizle Tıp Dergisi*, 2015; 42 (3): 319-42. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2015.03.0582.
12. Konca, Ç., Tekin, M., Gökhan Usman, M., Genç, Y., & Turgut, M. The Evaluation of Poisoning Cases who Applied to the Adıyaman University Training and Research Hospital Pediatrics Emergency Department. *Journal Of Academic Emergency Medicine / Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi*, 2014; 13(4), 166-171. doi:10.5152/jaem.2014.177.
13. Yin, S., Behrman, A., & Colvin, J. (Selected Topics: Toxicology: Laundry Pack Exposures in Children 0–5 Years Evaluated at a Single Pediatric Institution. *Journal Of Emergency Medicine*, 2015; 48566-572. doi:10.1016/j.jemermed.2014.12.050
14. Napodano, S., Rıgante, D., Pulitanò, S., Covino, M., Mancino, A., Barelli, A., & Tortorolo, L. Acute intoxication and poisoning in children: the experience of a tertiary-care hospital from 2001-2012. *Signa Vitae*, 2015; 10(2), 1-20.
15. Thomas, J., Harden, A., Oakley, A., Oliver, S., Sutcliffe, K., Rees, R., et al. [Integrating qualitative research with trials in systematic reviews](#). *British Medical Journal*, 2004; 328(7446), 1010-2.
16. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2008 Published by CRD, University of York January 2009, Systematic Reviews CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. [cited 2017 Apr 01]. Available from: https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf
17. Akbay-Öntürk, Y. Uçar, B. Eskişehir Bölgesinde Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2003; 46:103-13
18. Soyucen, E., Aktan, Y., Saral, A., Akgün, N., & Numanoğlu, A. Ü. Sakarya bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin geriye dönük değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006; 49 (4), 301-6.
19. Genç, G., Saraç, A., Ertan, Ü. Çocuk Hastanesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi, *Nobel Medicus*, 2007; 3 (1):18-22
20. Yılmaz, L.H., Derme, T., & Yıldızdaş, D. Çukurova Bölgesi'ndeki Çocukluk Çağı Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Nobel Medicus Journal*, 2009; 5(2).
21. Köse, S., Yorulmaz, H., Yorulmaz, E., & Özdilli, K. Intoxication Cases Under Two Years of Age Monitored By Pediatric Emergency Room of İstanbul Şişli Etfal Education and Research Hospital. *Journal Of Academic Emergency Medicine / Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi*, 2010; 9(2), 63-66. doi:10.4170/jaem.2009.58076.
22. Biçer, S., Gülcan, E. M., Yeşinel, S., Yıldırım, S., Şengül, A., & Aydoğan, G. Kostik madde alan çocukların analizi. *Bozok Tıp Dergisi*, 2011; 1(1).

23. Lin, YR., Liu, TH., Liu, TA., Chang, YJ., Chou, CC., Wu, HP. Pharmaceutical Poisoning Exposure and Outcome Analysis in Children Admitted to the pediatric Emergency Department. *Pediatrics and Neonatology*. 2011; 52:11-7.
24. Ugwu, G. I., Okperi, B. O., Okolugbo, N. E., &Ugwu, E. N. Childhood poisoning in Warri, Niger Delta, Nigeria: a ten year retrospective study: case studies. *African Journal of Primary Health Care and Family Medicine*, 2012; 4(1), 1-5.
25. Hassan, B. A., & Siam, M. G. Patterns of acute poisoning in childhood in Zagazig, Egypt: an epidemiological study. *International scholarly research notices*, 2014; 2014.
26. Kelebek, F., Satar, S., Kozacı, N., Açıklan, A., Gülen, M., &Acehan, S. Emergency medicine admissions of pediatric intoxicated cases. *Journal of Academic Emergency Medicine*, 2014; 13(2), 67. DOI:10.5152/jaem.2013.005.
27. Oprescu, F., Peek-Asa, C., Wallis, A., Young, T., Nour, D., &Cherecheş, R. Pediatric Poisonings and Risk Markers for Hospital Admission in a Major Emergency Department in Romania. *Maternal & Child Health Journal*, 2012; 16(2), 495-500. doi:10.1007/s10995-011-0742-8
28. Türkmenoğlu, Y., Akşahin, B. G., Sarıtaş, Ü., Yılmaz, B., Arat, C., Şafak, E., ... &Adal, S. E Çocukluk Çağı Zehirlenmelerine Yeniden Bakış, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2015; 31 (2): 82-91.
29. Ansong, D., Nkyi, C., Appiah, C., Amuzu, E., Frimpong, C., Nyanor, I., & ... Sylverken, J. Epidemiology of paediatric poisoning reporting to a tertiary hospital in Ghana. *South African Journal Of Child Health*, 2016; (1), 68. doi:10.7196/SAJCH.2016.v10i1.1055.
30. Edelu, B. O., Odetunde, O. I., Eke, C. B., Uwaezuoke, N. A., &Oguonu, T. Accidental Childhood Poisoning in Enugu, South-East, Nigeria. *Annals of medical and health sciences research*, 2016; 6(3), 168-71.
31. Bandyopadhyay, A., Mandal, P. K. Clinical profile and outcome of acute poisoning in children and adolescent in a tertiary care center. *Asian Journal of Medical Sciences*, 2017; 8(3), 76-80. DOI: 10.3126/ajms.v8i3.16111.
32. Araz, C., Toklucu, M. Ö., Nizamoğlu, M., Pala, E., İşcan, H., Yazar, A. S., ... & İşlek, İ. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Medical Journal of Bakirkoy*, 2017; 13(2).
33. Ünlü, G., Aksoy, Z., & Ersan, E. E. İntihar girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2014; (3), 176-83.
34. Criddle, L. M. An overview of pediatric poisonings. *AACN advanced critical care*, 2007; 18(2), 109.
35. Wilkerson, R., Northington, L., & Fisher, W. Ingestion of Toxic Substances by Infants and Children What We Don't Know Can Hurt. *Critical care nurse*, 2005; 25(4), 35-44.

36. Bronstein, A. C., Spyker, D. A., Cantilena Jr, L. R., Green, J., Rumack, B. H., & Heard, S. E. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clinical toxicology*, 2007; 45(8), 815-917.

COVID-19 ve Çocuk Diş Hekimliğine Güncel Etkileri

COVID-19 and Current Implications on Pediatric Dentistry

Çiğdem Elbek Çubukçu (0000-0002-1480-2907)¹

EDİTÖRE MEKTUP

1. Bursa Uludağ Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D., Bursa/TÜRKİYE

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Çiğdem Elbek ÇUBUKÇU: Bursa Uludağ Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D. Bursa/TÜRKİYE

E-mail: cubukcu@uludag.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 12.10.2020

Kabul tarihi/Accepted: 26.10.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

GüncelPediatri2020;18(3):484-488

Şiddetli Akut Solunum Sistemi Koronavirüs 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 [SARS-CoV-2])'nin neden olduğu Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19), Aralık 2019'da Çin'de bildirildiğinden beri küresel olarak hızla yayılmıştır. Ağustos 2020 itibariyle, SARS-CoV-2, 213 ülke/bölgede, 25 milyondan fazla insana bulaşmış ve 760.000'den fazla ölümle sonuçlanmıştır (1).

Pandemiye yanıt olarak uygulanan karantina önlemleri, çocuklarda diş hekimliği hizmetlerinin sunumunu da belirgin şekilde etkilemiştir. Virüsün yayılmasını önlemek için, rutin diş tedavilerinin ülkemizde askıya alınması, ağız-diş sağlığı hizmetlerinin sunumunu da sekteye uğratmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 16 Temmuz 2020 tarihli Çalışma Rehberi'ne göre ağız-diş sağlığı hizmetleri, pulpal inflamasyondan kaynaklanan şiddetli diş ağrısı, perikoronitis veya üçüncü molar kaynaklı şiddetli ağrı, postoperatif olarak gelişen osteitis veya alveolit, lokalize ağrı ve şişmeye neden olan apse veya bakteriyel enfeksiyon, ağrı veya yumuşak doku travmasına neden olan diş fraktürü, travmaya bağlı diş avulsiyon/luksasyonu, çene ve yüz bölgesi fraktürleri, oral mukozanın akut ve ağrılı lezyonları/ülserasyonları, hayatı tehdit edici ya da kontrolsüz kanamalar, hastanın havayolu açıklığını tehdit eden intraoral/ekstraoral enfeksiyonlar, radyoterapi ve kemoterapi alması planlanan ya da almakta olan ve organ nakli planlanan hastaların tedavileri, medikal sorunları için dental konsültasyon istenilen hastalar, dikiş alınması, geçici restorasyon kaybı/kırıklarının ve hareketli protez kullanımına engel olan vurukların aerosol oluşturmayacak şekilde tedavi, ortodontik tedavi görmekte olan hastaların braket ve tellerinin kırılması sonucunda

yumuşak dokuda oluşan yaralanmaya bağlı olarak gelişen ağrı ve/ veya enfeksiyon, yeni doğan dudak-damak yarıklı hastaların beslenme plağı uygulamaları, çene eklemi luksasyonu ve biyopsi (malignite şüphesi bulunan durumlarda) şeklinde sınırlandırılmıştır (2).

Diş tedavileri sırasında oluşan enfekte aerosoller ve damlacıklar, veba, tüberküloz, influenza ve lejyoner hastalığı gibi havayolu ile yayıldığı bilinen hastalıkların bulaşından (transmisyon) sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle, SARS-CoV-2 virüsünün de enfekte kişinin ağız ve burnundan, nefes, konuşma, hapşırma veya öksürme ile salınan damlacık ve aerosollerle bulaştığına inanılmaktadır. Enfekte aerosol havada birkaç saat ve yüzeylerde 72 saate kadar mevcut bulunabilir. Alışkanlığa bağlı veya kasıtsız el-ağız teması SARS-CoV-2'nin bir diğer bulaşım yoludur. Ek olarak enfekte kişi/hasta tarafından kontamine edilmiş gıdaların tüketilmesi de bir diğer bulaşım yolu olabilmektedir (3).

SARS-CoV-2 hücre giriş reseptörü ACE2, özellikle dil ve ağız tabanı olmak üzere, oral mukoza dokusunda mevcuttur. ACE2 pozitif hücreler yanak ve diş eti epitel hücrelerinde de tespit edilmiştir. Ağız dokularındaki ACE2 reseptörlerinin mevcudiyeti, ağız boşluğunun SARS-CoV-2'nin başlangıç giriş alanı olduğunun düşünülmesine neden olmuştur (4). Giacomelli ve ark. tarafından asemptomatik/semptomatik hastaların %91'inde hastalığın erken dönemlerinde tat ve koku duyusu kaybı bildirilmiş ve semptomun kalıcı olduğu rapor edilmiştir. Ateş ve diğer semptomlardan önce tat alma duyusunda kayıp oluşabilmesi, ağız mukozasının SARS-CoV-2 için başlangıç enfeksiyon sahası olabileceği hipotezini desteklemektedir. Tat ve koku duyusu kaybı olan hastaların COVID-19 test sonuçları negatif çıkabilmektedir. SARS-CoV-2, hastalığın erken evrelerinde, tam tükürük (major ve minör tükürük bezleri ile diş eti sıvısı kaynaklı bakteri ve debris içeren tükürük) ve tükürük bezi kanal ağızlarında geç dönemlerde tespit edilmiştir. ACE-2 pozitif tükürük bezi epitel hücrelerinin, SARS-CoV için hedef hücreler olduğu primatlarda gösterilmiştir. Erken evrelerde tükürük bezi fonksiyonları etkilenebilmektedir. Virüsün burun içinde yerleşmesinden 48 saat sonra, SARS-CoV-2'ye ait viral yük, tükürük örneklerinde kan örneklerinden daha yüksek çıkmıştır. Wuhan'da COVID-19 pozitif 108 hastanın %46'sı, ağız kuruluşunu bir belirti olarak ifade etmiştir (5). Bununla birlikte, ağız kuruluşunun COVID-19 tanısı ile ilişkisi üzerine daha detaylı açıklamaya ihtiyaç vardır. COVID-19'a ait oral semptomların mekanizması ve prognozu aydınlatılmış olmamakla birlikte, ampirik, biyolojik ve klinik kanıtlar, SARS-CoV-2 için oral mukozanın giriş yolu olduğunu ve ateş, kuru öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, ve diğer tipik semptomlar oluşmadan önce tat ve/veya duyu kaybı ile ağız kuruluşunun daha erken belirtiler olabileceğini ifade etmektedir.

Ağız, oronazal farenksin bir parçasıdır. Burun, boğaz ve solunum yoluna ait bakteri ve virüsleri, tükürük ve ağız sıvılarında barındırır. Hava abrazyon ve cilalayıcıları, ultrasonik temizleyiciler, hava-su spreyleri ve aereörler (Aerosol Oluşturan Uygulamalar, AOU), hastanın kanı ve tükürüğünden kaynaklı aerosol ve damlacık oluşumuna neden olmaktadır. Bu damlacık ve aerosoller, burun ve ağız yolundan solunum yoluna girmeden ve yüzeylerle tıbbi alet ve cihazlara yerleşmeden önce yaklaşık 30 dakika havada asılı kalmaktadır (6). Aerosoller, ek olarak, bariyeri olmayan havalandırma sistemleri aracılığı ile ortam dışındaki personele, hastalara ve sonuçta topluma yayılmaktadır. Eğer AOU yapılacaksa, uygulayıcı

tarafından uygun kişisel koruyucu donanım kullanılmalıdır. Meng ve ark., SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, diş hekimliği hizmeti veren sağlık personeli arasında, yüz maskesi ve eldiven kullanılması durumunda düşük yüzdelerde tespit edildiğini bildirmişlerdir. Personele, acil diş hekimliği hizmeti verirken N95 maske, eldiven, izolasyon önlüğü, koruyucu gözlük (google), yüz siperleri ile baş ve ayak koruyucuları şeklinde kişisel koruyucu ekipman (KKE) temin edilmiş olmalıdır. Bu tip korunma ile Çin'de diş hekimliği personeli arasında hiçbir bulaş tespit edilmediği bildirilmiştir (7).

SARS-CoV-2 virüsü, çocuk diş hekimleri için geçmişte tecrübe etmedikleri güçlülere neden olmuştur. COVID-19 vakalarının yaklaşık %2'si asemptomatik 16 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır. Doğal olarak, hastalarının bulaştırma durumlarının belirsizliği çocuk diş hekimleri için önemli bir sıkıntı oluşturmaktadır. Diş tedavileri sırasında çocuğun erişkin hastaya göre uyumu daha zordur. Uygulama sırasında öksürme, hapşırma ve ağlama ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu durumda, erişkin hastaya veya genel anestezi altında tedavi edilen bir çocuk hastaya oranla daha fazla aerosol oluştuğu teorik olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, çocuk hasta kabulü, pandemiye bağlı olarak belirgin bir şekilde azalmıştır (2,8). COVID-19'un birden bire yok olacağını düşünmek yerine uzun süreli bir sorun olacağını kabullenmek gerekmektedir. Birçok ülkede ikinci dalga gelmekte veya birinci dalga sürmektedir. Diş çürüğü bulunan çocuk sayısının fazlalığı ve pandeminin yaşam kaliteleri üzerindeki negatif etkisi dikkate alındığında, pandemi süresince, süt dişi çürüklerinin konvansiyonel tedavilerine alternatif seçenekler tekrar değerlendirilmelidir. Selektif olmayan diş çürüğü uzaklaştırma yöntemleri (yüksek devirde diş çürüğünün temizlenmesi ve diş pulpa tedavileri) minimize edilmelidir. Böylece, tedavi sırasında oluşacak aerosol miktarı da en aza indirilmiş olacak; çocuk hastalara ve personele sağlıklı bir çalışma ortamı sunulacaktır.

Diş hekimliğinde diş çürüğü tedavisinde minimal müdahale teknikleri (Minimal Intervention Dentistry-MID), çürük lezyonlarının tedavisinde biyolojik bir yaklaşım olup çürük lezyonunun tamamen bırakılmasından lezyonun seçici olarak uzaklaştırılmasına kadar değişkenlik gösteren tüm yaklaşımları kapsar. Bu teknikler, karyojenik bakterilerin dental plaktan izole edilerek çürük lezyonunun ilerlemesini kontrol etmeyi amaçlamaktadır (9). MID tekniklerinin bir çoğu güvenli, çocuklar tarafından kolaylıkla kabul edilen, ve düşük düzeyde aerosol oluşturan yüksek kalitede tedavi yaklaşımlarıdır (8,9). MID, COVID dönemi süresince, pek çok avantaja sahip olmakla birlikte diş dokularını koruduğu için pulpa açılma riski düşmektedir. Pulpa açılımı olmayan işlemlerin daha düşük aerosol oluşturacağı, lokal anestezi ihtiyacının daha az olacağı ve çocukların daha az doğal aerosol oluşturacağı kabul edilmelidir. Ek olarak pek çok MID uygulamaları kısa bir sürede tamamlanmakta bu nedenle iki hasta arasında daha az beklemeye (nadas süresi) ihtiyaç duyulmakta ve tedavi bekleyen hasta sayısı daha az olmaktadır (3,6,8). Fissür sealantlar, rezin infiltrasyon teknikleri, gümüş daimin florid uygulaması, Hall tekniği, travmatik restoratif teknik (ART) ve yumuşak dentinden çürüklü dokunun selektif olarak uzaklaştırılması MID uygulamalarına örnek olarak verilebilir. MID uygulamaları, asemptomatik dentin çürüklerinin

tedavisinde endikedir. Klinik ve radyografik olarak irreversible pulpitis, enfeksiyon, pulpa açılımı veya başka bir patoloji işareti/bulgusu olmamalıdır (8).

Sonuç olarak, COVID-19'un çocuk diş hekimliği uygulamaları üzerinde belirgin negatif etkileri olmuş ve olmaya devam edecektir. COVID-19 pandemisinden önce kullanılan geleneksel süt dişi tedavi yaklaşımları COVID-19 dönemine uygun şekilde uyarlanmalıdır. Geleneksel, AOU kaynaklı olabilecek enfeksiyonun hastalara, personele ve sonuçta topluma yayılma riskini azaltmak için MID teknikleri öncelikle tercih edilmelidir. Bununla birlikte, örneklendirilen MID tekniklerine ek olarak, hastalığın kontrolü için ağız-diş sağlığını koruyucu ve tedavi edici tüm uygulamalar toplumsal düzeyde desteklenmeli ve önemi vurgulanmalıdır.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
2. <https://saglik.gov.tr/TR,468484/covid-19-pandemisinde-saglik-kurumlarinda-calisma-rehberi.html>.
3. O’Hoorey D. The Aerosol Generating Procedure: How a phrase lost it’s way within the maze of COVID-19 and dentistry. Dent Update 2020; 47: 471-5.
4. Xu H, Zhong L, Peng J, Dan H, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020; 12:8.
5. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al. Self reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross sectional study. Clin Infect Dis 2020 (in press).
6. Harrel SK, Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry. A brief review of the literature and infection control implications. JADA 2004; 135: 429-37.
7. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. J Dent Res 2020; 99: 481-7.
8. Al-Halabi, Salami A, Alnuaimi E, et al. Assessment of paediatric dental guidelines and caries management alternatives in the post COVID-19 period. A critical review and clinical recommendations. Eur Arch Paediatr Dent 2020 (in press).
9. Casamassimo PS, Townsend JA, Litch CS. [Pediatric Dentistry During and After COVID-19](#). Pediatr Dent. 2020 Mar 15; 42: 87-90.