

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Süresine Etki Eden Faktörler

Factors Affecting the Full Enteral Feeding in Very Low Birth Weight Preterm Infants

Merve KÜÇÜKOĞLU KESER¹, Aslıhan KÖSE ÇETİNKAYA², Esin OKMAN¹, Esra BEŞER ÖZMEN¹, Fatma Nur SARI¹, Cüneyt TAYMAN¹, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Tam enteral beslenmeye erken geçiş protein katabolizmasını önleyerek bebeklerin büyüme ve gelişimine olumlu katkı sağlar. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresine etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Doğum ağırlığı ≤ 1500 gr ve gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan preterm bebeklerin demografik verileri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri, hastanede yatış süreleri, taburculuktaki vücut ağırlıkları ve baş çevreleri, günlük kilo alımları, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), respiratuar distres sendromu (RDS), geç neonatal sepsis (GNS) ve mortalite oranları kaydedildi. Veriler tam enteral beslenmeye geçiş zamanına göre ilk 10 günde geçenler erken, 10 günden uzun sürede geçenler ise geç şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 474 bebek dahil edildi. Bebeklerin 91'i, ilk 10 günde, 383'ü ise 10 günden sonra tam enteral beslenmeye geçen bebeklerdi. Ortanca (IQR) gestasyon haftası sırasıyla 29 (28-30) ve 28 (27-29) hafta, doğum ağırlığı 1240 (1080-1350) gr ve 1030 (850-1190) gr'dı. Tam enteral beslenmeye erken geçen bebeklerde hastanede yatış süresi daha kısa olarak saptandı ($p < 0.01$). GNS ve BPD oranları enteral beslenmeye geç ulaşarlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.01$). NEK, Grade 3-4 IVK ve mortalite oranları gruplar arasında benzerdi. Doğum ağırlığının düşük olması, RDS varlığı ve annede preeklampsi varlığı, tam enteral beslenmeye geçiş zamanının gecikmesi açısından risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen preterm bebeklerin tam enteral beslenmeye erken başlaması morbiditeler üzerine fayda sağlar. Bu durum bebeklerde hastane yatış sürelerini azaltarak büyümelerine katkı sağlayabilir. Preterm doğumların önlenmesi, RDS ve preeklampsinin engellenmesi, tam enteral beslenmeye geçişi kolaylaştırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Beslenme, Çok düşük doğum ağırlığı, Enteral beslenme, Preterm

ABSTRACT

Objective: Early transition to full enteral nutrition prevents protein catabolism and has a positive impact on the growth and development of infants. The aim of this study was to determine the factors affecting the time to full enteral feeding in very low birth weight infants.

KÜÇÜKOĞLU KESER M
KÖSE ÇETİNKAYA A
OKMAN E
BEŞER ÖZMEN E
SARI FN
TAYMAN C
ALYAMAÇ DİZDAR E

: 0000-0001-5350-6329
: 0000-0003-0265-0229
: 0000-0002-0846-4032
: 0000-0002-3368-1514
: 0000-0003-4643-7622
: 0000-0002-1861-2262
: 0000-0001-8956-0917

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.03.2018 tarihli ve 19/2018 karar numarası ile onay alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılmı için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **KÜÇÜKOĞLU KESER M:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, **KÖSE ÇETİNKAYA A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, **OKMAN E:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, **BEŞER ÖZMEN E:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak **SARI FN:** Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak **TAYMAN C:** Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, **ALYAMAÇ DİZDAR E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak

Atıf yazım şekli / How to cite : Küçüköğlü Keser M, Köse Çetinkaya A, Okman E, Beşer Özmen E, San FN, Tayman C ve ark. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Süresine Etki Eden Faktörler. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:257-261.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Merve KÜÇÜKOĞLU KESER
Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: m_koglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 03.02.2020
Kabul tarihi / Accepted : 03.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 28.09.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.688924

Material and Methods: Demographic data of infants with birth weight ≤ 1500 g and gestational age ≤ 32 weeks, time to full enteral feeding, weights and head circumference at discharge, daily weight gain, duration of hospital stay, bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), respiratory distress syndrome (RDS), late neonatal sepsis (LNS) and mortality rates were recorded. Data were compared by grouping according to the time of transition to full enteral nutrition as early in the first 10 days and delayed in more than 10 days.

Results: Totally 474 infants were included in the study. Of those 91 infants achieved full enteral feeding in the first 10 days and 383 of them after 10 days. Median gestational age were 29 and 28 weeks and birth weights were 1240 g and 1030 g respectively. While the duration of hospital stay was shorter in the early enteral feeding group ($p < 0.01$), late neonatal sepsis and BPD rates were significantly higher in late arriving enteral feeding ($p < 0.01$). NEC, Grade 3-4 IVH and mortality rates were similar between the groups. Low birth weight, presence of RDS and maternal preeclampsia were found to be risk factors for delayed transition to full enteral feeding.

Conclusion: Early achievement of full enteral feeding in very low birth weight preterm infants might have beneficial effects on morbidities. This might contribute to the growth of infants by decreasing duration of hospitalization. Prevention of preterm births, prevention of RDS and preeclampsia facilitate the transition to full enteral nutrition.

Key Words: Nutrition, Very low birth weight infants, Enteral feeding, Preterm

GİRİŞ

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde tıbbi sorunlar nedeni ile beslenmeye istenilen zamanda başlanamayabilir (1). İlk günlerde yeterli enteral beslenemeyen bebeğe, büyüme geriliğini önlemek için total parenteral beslenme başlanmalıdır. Enteral beslenmeyi tolere eden bebeğin de mümkün olan en kısa sürede tam enteral beslenmeye geçişi sağlanmalıdır (2).

Erken enteral beslenme ve yoğun erken parenteral beslenme büyüme geriliğini azaltmakta, bebeğin mental gelişimsel skorlarını iyileştirmektedir (3, 4).

Çok düşük doğum ağırlıklı, özellikle de aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde beslenme intoleransının sık görülmesi ve bu bebeklerde ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olan NEK riski istenilen beslenme hedeflerine ulaşılmasını engellemektedir (5-7). Bu nedenle enteral beslenmenin optimum başlangıç zamanı ve artış hızları bu bebekler için halen belirsizdir (8). Premature beslenmesindeki temel amaç kısa ve uzun vadede oluşabilecek problemleri en aza indirecek şekilde olmalıdır (9).

Bu bebeklerde farklı nedenlerle tam enteral beslenmeye geçiş zamanı gecikebilir. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 2014-2016 tarihleri arasında 3.düzyenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, gebelik haftası ≤ 32 hafta, doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan bebekler retrospektif olarak incelendi. Major konjenital ya da kromozomal anomalisi olan, ilk 48 saatte enteral beslenme başlanmayan, hemodinamik instabilitesi olan, ikizden ikize transfüzyon sendromu öyküsü olan ve hayatının ilk 5 günü içinde ölen bebekler çalışma dışında bırakıldı. Çalışma için 06.03.2018 yılında Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no:19/2018).

Tam enteral beslenmeye ilk 10 günde geçen bebekler erken, 10 günden sonra geçen bebekler ise geç olarak gruplandırıldı. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerileri doğrultusunda stabil prematürede ilk günden itibaren tercihen anne sütü ile 10-20 ml/kg/gün beslenme başlandı. Beslenme miktarı 20-35 ml/kg/gün şeklinde artırıldı. Stabil olmayan yüksek riskli bebekte ise ilk 3-7 gün minimal enteral beslenme, ardından da 20 ml/kg/gün artış yapıldı. 150 ml/kg/gün'e ulaşan bebelerin tam enteral beslenmeye geçmiş oldukları kabul edildi (2).

Bebeklerin demografik özellikleri, antenatal dönemdeki özellikleri, CRIB skorları, hastanede yatış süreleri, taburculuktaki vücut ağırlıkları ve baş çevreleri, günlük kilo alımları, BPD, NEK, IVK, RDS, geç neonatal sepsis ve mortalite oranları kaydedildi. Tam enteral beslenmede gecikmeye neden olan risk faktörleri araştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 paket programında yapıldı. Çalışmaya alınan annelerin demografik özellikleri n (%) olarak ifade edildi, veriler çarpık dağılıma uyduğundan tanımlayıcı istatistik verilirken ortanca değeri kullanıldı. Karşılaştırmalı analizler için Pearson Ki-Kare testi, ileri analizler için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada toplam 474 hastanın verisi analiz edildi. Doksan bir bebek ilk 10 gün içerisinde, 383 bebek ise 10 günden daha uzun sürede tam enteral beslenmeye geçen bebeklerden oluşmaktaydı. Erken gruptaki bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süresinin ortancası (IQR), 9 (8-10) gün, geç gruptaki bebeklerin ise 16 (13-22) gündü. Beslenme tipleri yani anne sütü ve/veya formüle ile beslenme açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.286$).

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Her iki grup gestasyon haftası, doğum ağırlığı, C/S doğum, CRIB skoru ve preeklampsi dışında benzer olarak bulundu.

Tablo I: Çalışmaya alınan bebeklerin özellikleri

	Erken (n=91)	Geç (n=383)	p
Cinsiyet (erkek), †	45 (49.5)	185 (48.3)	0.84
Gestasyon haftası*	29 (28-30)	28 (27-29)	<0.01
Doğum ağırlığı*, gr	1240 (1080-1350)	1030 (850-1190)	<0.01
C/S doğum, †	66 (72.5)	331 (86.4)	0.01
CRIB skoru*	2 (1-3)	3 (1-5)	<0.01
Antenatal steroid, †	64 (70.3)	277 (72.3)	0.81
EMR, †	22 (24.2)	71 (18.5)	0.23
Preeklampsi, †	6 (6.6)	77 (20.1)	0.02
GHT, †	3 (3.3)	27 (7)	0.18
Koryoamniyonit, †	9 (9.9)	43 (11.2)	0.71
GDM, n (%)	5 (5.5)	15 (3.9)	0.50
Çoğul gebelik, †	21 (23.1)	86 (22.5)	0.89
SGA, †	10 (11)	57 (14.9)	0.33

*Median (IQR), †: n%, C/S: Sezaryen Doğum; CRIB skoru: Clinical Risk Index for Babies Scoring System; EMR: Erken Membran Ruptürü; GHT: Gestasyonel Hipertansiyon; GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus; SGA: Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlıklı

Tablo II: Tam enteral beslenmeye geç başlama için bağımsız risk faktörleri.

	OR	%95 CI	p
Doğum ağırlığı	0.9	0.995-0.998	<0.01
Preeklampsi	2.5	1.025-6.444	0.04
RDS	1.9	1.154-3.237	0.012

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Tam enteral beslenmeye geç dönemde geçen bebeklerin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük iken, sezaryenle doğum oranı ve annede preeklampsi varlığı daha yüksekti. Verilere lojistik regresyon analizi yapıldığında, doğum ağırlığının düşük olması, annede preeklampsi ve RDS varlığı, tam enteral beslenmede gecikme için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (Tablo II).

Doğum ağırlığındaki artış bu riski azaltırken, annede preeklampsi varlığı ve bebekte RDS varlığı bu riski artırdı.

Preterm morbiditeler Tablo III'de özetlendi. Enteral beslenmeye geç ulaşanlarda RDS, BPD, GNS oranları anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0.01$), NEK, Evre 3-4 IVK ve mortalite oranları ise gruplar arasında benzerdi.

Tam enteral beslenmeye erken dönemde geçen bebeklerde; hastanede yatış süresi daha kısaydı ($p<0.01$). Günlük kilo alımı açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada doğum ağırlığının düşük olmasının, RDS varlığının ve annede preeklampsi öyküsünün çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresini geciktirdiği gösterildi.

Literatürde tam enteral beslenmeye ulaşma süresini etkileyen faktörleri araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. İtalya'da çok düşük doğum ağırlıklı 1864 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada tam enteral beslenme, beslenme miktarının en azından 150 ml/kg'a ulaşmış olması olarak tanımlanmıştır. Bu bebeklerin %95.2 si tam enteral beslenmeye ulaşabilmiş, geri kalanı ise çeşitli nedenlerle hayatını kaybetmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bebeklerin enteral beslenmeye geçiş süresi erken ya da geç olarak sınıflandırılmamış, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin ortancası (IQR), 13(7-24) gün olarak saptanmıştır. Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlıklı bebek olma (SGA) ve Patent Duktus Arteriosus (PDA) tanısı almış olma başta olmak üzere, formüle ile beslenme, sezaryen doğum şekli, yüksek CRIB skoru ve maternal hipertansiyon varlığı gecikmiş tam enteral beslenme zamanını etkileyen belirleyiciler olarak bulunmuştur (10). Çalışmamızda 10 günden önce tam enteral beslenmeye başlanmış olmayı erken olarak kabul ederek karşılaştırma yapıldı ve tam enteral beslenmede gecikme olan grupta doğum ağırlığı daha düşük iken, sezaryen ile doğum öyküsü, CRIB skoru, preeklampsi oranları bu çalışmada olduğu gibi daha yüksek bulundu. Hastaların doğum şekli veya beslenme tipinde ise fark saptanmadı.

Tam enteral beslenmeye geç ulaşan bebeklerde daha fazla RDS görülmesi, beslenme intoleransının ve RDS'nin immatürite ile ilişkisi nedeni ile şaşırtıcı değildir. Ayrıca RDS tanılı bebeklerde kullanılan solunum desteklerinin de gastrointestinal sistemde gaz distansiyonuna yol açarak beslenme intoleransının artmasına neden olabileceği bildirilmiştir (11).

Preeklampsi, gebelik boyunca ortaya çıkabilen, yaygın olarak görülen ve etyolojisi tam olarak bilinmeyen, plesental yetmezliğe ve endotel disfonksiyonuna neden olan bir komplikasyondur (12). Özellikle erken başlangıçlı preeklampsi varlığında fetüs kronik iskemiye maruz kalmakta, bu da uteroplasental kan akımının

Tablo III: Çalışmaya alınan infantların morbidite ve taburculuk sırasındaki özellikleri.

	Erken (n=91)	Geç (n=383)	p
RDS, †	32 (35.2)	222 (58.0)	<0.01
BPD, †	3 (3.3)	45 (11.7)	0.016
NEK, †	1 (1.1)	6 (1.6)	0.74
IVK (Grade 3-4) †	6 (6.6)	49 (12.8)	0.09
GNS, †	11 (12.1)	132 (34.5)	<0.01
Mortalite, †	-	10 (2.6)	0.12
Hastanedeki yatış süresi*	43 (32-57)	66 (51-83)	<0.01
Taburculuktaki VA*	1985 (1785-2300)	2105 (1880-2545)	<0.01
Taburculuktaki BÇ*	31.5 (30.8-32.5)	32 (31-33.6)	<0.01
Günlük kilo alımı*	18 (14.5-21.9)	17 (13.9-21)	0.21

*Median (IQR), †:n (%), **RDS:** Respiratuar Distres Sendromu; **BPD:** Bronkopulmoner Displazi; **NEK:** Nekrotizan Enterokolit; **IVK:** İntraventriküler Kanama; **GNS:** Geç Neonatal Sepsis; **VA:** Vücut Ağırlığı; **BÇ:** Baş Çevresi.

azalmasına, arteriollerde ilerleyici obliterasyona ve sklerozise neden olmaktadır (13). Preeklampsinin yenidoğanlarda beslenme intoleransına bu nedenlerden dolayı yol açtığı çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Pezzati ve ark yaptığı bir çalışmada, preeklampatik anne bebeklerinin prenatal ultrason incelemesinde end-diyastolik akım azalması veya kaybolmasının intestinal hipoperfüzyona neden olduğu ve beslenme problemlerinin bu bebeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Preeklampsinin NEK sıklığını artırdığı ortaya konulmuştur (14). Ersch ve ark.'nın (15) yaptığı başka bir çalışmada da preeklampatik anne bebeklerinin beslenme problemlerinin daha sık olduğu ve bu bebeklerin hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da annede preeklampsi varlığının tam enteral beslenmeye geçişi geciktirmiş olması bu çalışmaları desteklemektedir.

Tam enteral beslenmeye erken geçilmesi, santral yollara ve parenteral beslenmeye olan ihtiyacı ve enfeksiyon riskini azaltmaktadır (16). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, erken tam enteral beslenmeye geçiş, kateter kullanımını azaltarak geç neonatal sepsis riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte GNS de tek başına tam enteral beslenmeye geçiş süresinin uzamasına neden olabilir (17). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde erken dönemdeki grupta GNS oranları düşük saptanmıştır. Enteral beslenmedeki günlük 30-40 ml'lik artışlar bile çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NEK riskini arttırmamaktadır (6,7,18). Çalışmamızda NEK açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Erken tam enteral beslenmenin yenidoğan morbiditesi ve uzun dönem etkileri açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda erken dönemde tam enteral beslenmeye geçen bebeklerde hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha kısaydı. Almanya'da 2017 yılında yayınlanmış bir çalışmaya 77 aşırı preterm bebek dahil edilmiş, ortalama 7 günde tam enteral beslenmeye ulaşılmış, daha erken ulaşan bebeklerin kilo alımı ve baş çevresi büyümesi daha iyi bulunmuştur (19). Bu çalışma ileri derecede pretermelerde bile tam enteral beslenmeye erken geçişi desteklemektedir. Bizim

çalışmamızda da erken enteral beslenmeye geçen bebeklerde günlük kilo alımı ortancası (IQR) 18 gr (14.5-21.9), geç grupta ise 17 gr (13.9-21.0)'di. Tam enteral beslenmeye erken geçen bebeklerde günlük kilo artışı daha iyi olmakla beraber aralarında anlamlı fark bulunamadı. Tam enteral beslenmeye daha geç dönemde ulaşan gruptaki bebeklerin taburculuktaki vücut ağırlıkları ve baş çevresi büyümesinin daha iyi olması da hastaların yatış sürelerinin daha uzun olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Waard ve ark.'nın (20) 5 kitada yürüttüğü, 2947 bebeğin dahil olduğu bir çalışmada formül mama ile beslenmek ve enteral beslenmeye geç başlamak daha fazla antibiyotik ve daha yavaş kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Enteral beslenmeye erken geçilmesinin, çalışmamıza benzer şekilde NEK ve yüksek mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır.

Sonuç olarak; yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen preterm bebeklerin tam enteral beslenmeye erken başlaması morbiditeler üzerine fayda sağlamaktadır. Bu durum bebeklerde hastane yatış sürelerini azaltarak büyümelerine katkı sağlayabilir. Hastaların prematürüitenin getirdiği düşük doğum ağırlığı ve RDS riskinden korunması, preeklampatik anne takiplerinin iyi yapılması beslenme üzerindeki olumsuz etkiyi azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Salas AA, Li P, Parks K, Lal CV, Martin CR, Carlo WA. Early progressive feeding in extremely preterm infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018;107:365-70.
2. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2014, http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature_rehber_son_son.pdf
3. Ong KK, Kennedy K, Castaneda-Gutierrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr* 2015;104:974-86.
4. Tipici BE, Akbulut G. Preterm yenidoğanlarda enteral beslenme desteği. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2014;42:59-64.

5. Cortez J, Makker K, Kraemer DF, Neu J, Sharma R, Hudak ML. Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants. *J Perinatol* 2018;38:71-4.
6. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, Vliet IV, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology* 2012;102:276-81.
7. Barr PA, Mally PV, Caprio MC. Standardized Nutrition Protocol for Very Low-Birth-Weight Infants Resulted in Less Use of Parenteral Nutrition and Associated Complications, Better Growth, and Lower Rates of Necrotizing Enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;43:540-9.
8. Manea A, Boia M, Iacob D, Dima M, Iacob RE. Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants. *Singapore Med J* 2016;57:616-8.
9. Thureen PJ. The Neonatologist's Dilemma: Catch-up Growth or Beneficial Undernutrition in Very Low Birth Weight Infants-What Are Optimal Growth Rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;45:152-4.
10. Corvaglia L, Fantini MP, Aceti A, Gibertoni D, Rucci P, Baronciani D, et al. Predictors of full enteral feeding achievement in very low birth weight infants. *PLoS One* 2014;9:e92235.
11. Cresi F, Maggiora E, Borgione SM, Spada E, Coscia A, Bertino E, et al. Enteral Nutrition Tolerance And REspiratory Support (ENTARES) Study in preterm infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20:67.
12. Kongwattanakul K, Saksiruwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *Int J Womens Health* 2018;10:371-7.
13. Zuspan FP. New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. *Clin Perinatol* 1991;18:653-9.
14. Pezzati M, Dani C, Tronchin M, Filippi L, Rossi S, Rubaltelli FF. Prediction of early tolerance to enteral feeding by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity: appropriate-versus small-for-gestational-age preterm infants. *Acta Paediatrica* 2004;93:797-802.
15. Ersch J, Baenziger O, Bernet V, Bucher HU. Feeding problems in preterm infants of preeclamptic mothers. *J Paediatr Child Health* 2008;44:651-5.
16. Kandasamy Y. Infection control during administration of parenteral nutrition in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:78.
17. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013;162:1120-1124.e1.
18. Nangia S, Vadivel V, Thukral A, Saili A. Early Total Enteral Feeding versus Conventional Enteral Feeding in Stable Very-Low-Birth-Weight Infants: A Randomised Controlled Trial. *Neonatology* 2019;115:256-62.
19. Maas C, Franz AR, Krogh Svon, Arand J, Poets CF. Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;0:1-3
20. Waard M, Li Y, Zhu Y, Ayede A, Berrington J, Bloomfield FH, et al. Time to Full Enteral Feeding for Very Low-Birth-Weight Infants Varies Markedly Among Hospitals Worldwide But May Not Be Associated With Incidence of Necrotizing Enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43:658-67.

Pnömoni Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Çocuk Hastalarda Olası Risk Faktörlerinin Morbidite Üzerine Etkileri

Effects of Possible Risk Factors on Morbidity in Child Patients Hospitalized With Pneumonia

Pınar SAKA ÜMİT¹, Güzin CİNEL²

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çocukluk çağı pnömonileri, özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışmada pnömoni tanısı ile hastaneye yatışı yapılan çocukların demografik özellikleri ve pnömoni gelişiminde önemli risk faktörleri incelenmiş; komplikasyon gelişimi ve prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu tek merkezli retrospektif kesitsel çalışmada, Pediatri Servisleri ve Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) 'ne Ocak 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile yatırılan hastalar değerlendirildi. Hastaların demografik bulguları, anne sütü alım öyküsü, malnütriyon varlığı, aşılama durumu, kronik hastalık varlığı, kalabalık yaşam koşulları, pasif sigara içiciliği gibi faktörlerin hastane yatışını ve yatış süresini ne kadar etkilediği, hastalık sonrasında komplikasyon gelişme durumu ve sağkalım bulguları incelendi.

Bulgular: Pnömoni tanısı ile yatırılan 289 hastanın %53.3'ü kız olup ortalama yaşları 14 aydı ve hastaların %65.4'ü 2 yaşından küçüktü. Hastaların %19.7'sinde prematüre doğum öyküsü olup %76.1'i >2500 gr doğum ağırlığına sahipti; %15.9'unun postnatal dönemde küvöz bakımı, %6.2'sinin mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştu. Hastaların %31.5'inin hiç anne sütü almadığı, %10'unun malnütre olduğu, %18'inin rutin aşılarının eksik olduğu, %26.6'sında pasif sigara maruziyeti, %37'sinde kronik hastalık varlığı saptandı. Başvuruda en sık gözlenen semptomlar öksürük (%86.5) ve ateş (%60) olup ortalama semptom süresi 3 gün idi. Başvuruda en sık saptanan fizik muayene bulguları ise takipne (%68.9) ve retraksiyonlar (%60.9)'di. Radyolojik incelemelerinde %85.8'inde pnömonik infiltrasyon, %3.5'inde lobar konsolidasyon, %2.8'inde pnömonik infiltrasyon+plevral effüzyon, %2.1'inde pnömonik infiltrasyon+atelektazi, %1.1'inde lobar konsolidasyon+plevral effüzyon ve %0.3'ünde atelektazi saptandı. Hastanede yatışları süresince hastalardan alınan kültürlerin %9'unda mikroorganizma üredi. Hastaların %56,7'si tekli antibiyotik tedavisi, diğerleri kombine antibiyotik tedavileri aldılar. Hastaneye yatış süresi ortalama 9 gün (1-115 gün) olup izlemde hastaların %25.6'sının yoğun bakım ünitesi izlemi gerekti. Pnömoni seyrinde komplikasyon gelişen hasta oranı %13.1 olarak saptandı. Yaş, prematüre doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, postnatal dönemde küvözde veya mekanik ventilatörde kalma, malnütriyon varlığı, kronik hastalık varlığı, başvuru muayenelerinde takipne, retraksiyon, ateş, ral-ronküs varlığı, akciğer grafisinde plevral effüzyonla birlikte pnömonik infiltrasyon veya lobar konsolidasyon varlığı parametreleri uzamış hastane yatışında, pnömoni seyrinde komplikasyon gelişmesinde, YBÜ yatış gereksiniminde olası risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Küçük yaş, prematüre doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, anne sütü almamak, eksik aşılanma ve malnütriyon çocuklarda pnömoni nedeni hastaneye yatışlar için önemli risk faktörleridir. Yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimini,



SAKA ÜMİT P : 0000-0002-3871-6675
CİNEL G : 0000-0002-6209-196X

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.10.2019 tarih ve E1/078/2019 karar numarası ile onay alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılmaya ilişkin bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: SAKA ÜMİT P: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, CİNEL G: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atf yazım şekli / How to cite : Saka Ümit P ve Cinel G. Pnömoni Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Çocuk Hastalarda Olası Risk Faktörlerinin Morbidite Üzerine Etkileri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:262-271.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Pınar ÜMİT SAKA
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: drpinarsaka@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 02.03.2020

Kabul tarihi / Accepted : 18.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 28.09.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.688129

yoğun bakım ünitesinde yatış süresini ve komplikasyon gelişimini etkileyen faktörler ise ek nörolojik ve genetik hastalıkların varlığı ve düşük oksijen saturasyonu olarak belirlenmiştir. Hastalığın seyrini ve prognozunu, komplikasyonlarını ve hastanın hastanede yatış süresini etkileyen olası risk faktörlerinin belirlenip önlenmesi çocukluk çağında pnömonilerin morbiditesini azaltacaktır.

Anahtar Sözcükler: Komplikasyon, Pnömoni, Risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: Childhood pneumonias are the most important mortality and morbidity reasons especially in developing countries. In this study, demographic attributes and important risk factors among children hospitalized with pneumonia were examined; their effects on complications and prognosis were evaluated.

Material and Methods: In this retrospective cross-sectional study, children diagnosed with pneumonia and hospitalized between January 2017- January 2018 in Pediatric Services and Intensive Care Unit (ICU) were evaluated. How factors such as demographic findings, nutrition (breast milk), presence of malnutrition, vaccination history, presence of chronic disease, crowded living conditions, passive smoking affected hospitalization and its duration; development of complications after the disease and survival findings were examined.

Results: Among 289 hospitalized patients, 53.3% were female, median age was 14 months and 65.4% of the patients were under 2 years old. Nineteen point seven percent of the patients had premature birth history, 76.1% of them had >2500 gr birth weight. It was determined from the postnatal histories that 15.9% of them required incubator care, 6.2% of them required mechanical ventilator. Among the patients, it was found out that 31.5% of the patients did not receive breast milk, 10% had malnutrition, 18% had incomplete vaccination, 26.6% were exposed to passive smoking, 37% had a chronic disease. The most common symptoms observed during the admission were cough (86.5%) and fever (60%), median symptom period was 3 days. The most common physical examination findings detected were tachypnea (68.9%) and retractions (60.9%). In their radiological evaluations, it is detected that 85.8% of the patients had pneumonic infiltration, 3.5% had lobar consolidation, 2.8% had pneumonic infiltration+pleural effusion, 2.1% had pneumonic infiltration+atelectasis, 1.1% had lobar consolidation+pleural effusion and 0.3% had atelectasis. During their stay in the hospital, microorganisms could be detected in 9% of the culture samples taken from the patients. Fifty six point seven percent of the patients received mono antibiotic therapy while the rest of them received combined antibiotic therapy. Median hospitalization period was 9 days (1-115 days) and 25.6% of the patients required ICU monitoring. Complication development rate of the patients in the course of pneumonia detected as 13.1%. Age, premature birth history, low birth weight, staying in the incubator or in mechanical ventilator during the postnatal period, presence of malnutrition, presence of chronic disease, tachypnea, retraction, fever, rale-ronchus parameters during physical examinations at the admission, presence of pneumonic infiltration or lobar consolidation with pleural effusion on the chest x-ray, were determined as the parameters affecting prolonged hospitalization, complication development in the follow-up and in ICU stay.

Conclusion: Being under 2 years of age, prematurity, low birth weight, absence of breast milk, incomplete vaccination and malnutrition are the significant risk factors for pneumonia dependent hospitalizations among children. Presence of additional neurological and genetic diseases and low oxygen saturation are identified as the factors impacting the need to stay in intensive care unit, length of stay and complications. Identifying and preventing the risk factors affecting course of the disease and the prognosis, its complications and hospitalization period will reduce the morbidity of the pneumonias in childhood.

Key Words: Complication, Pneumonia, Risk factors

GİRİŞ

Çocuklarda hastane başvurularının en sık nedeni solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bu hastalıkların içinde pnömoni, dünya çapında çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 120 milyondan fazla çocuk pnömoni tanısı almakta ve 1,3 milyon civarında ölümle sonuçlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde 2 yaşın altındaki pediatrik ölümlerin yaklaşık %80'i pnömoni nedenidir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılı raporuna göre, 5 yaş altı çocuklarda tüm ölümlerin %15'i pnömoni nedeni olduğu bildirilmiştir (2).

Hastaneye yatış gerektiren pnömoniler, ağır ve çok ağır pnömonilerdir ve pediatrik yaş grubu hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Risk faktörleri arasında konağın risk faktörleri, düşük sosyoekonomik düzey, hava kirliliğine maruz kalmak, pasif sigara içiciliği, aşılarının eksik olması ve sağlık koşullarının uygun olmadığı kalabalık ortamlarda konaklama, beslenme imkanlarının yetersizliği, kötü hijyen koşulları, yaşama alanlarında alt yapı yetersizliği sayılabilir.

Solunum yolu problemleri ile hastaneye başvuran hastaların risk faktörleri değerlendirilebilir; morbidite ile ilişkili olarak yatış süresi ve gelişen komplikasyonlar karşılaştırılabilir; bağışıklama ve yaşam koşullarının düzenlenmesi ile önlenebilecek hastalıklar hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Bu çalışmada pnömoni tanısı ile hastaneye yatışı yapılan çocukların demografik özellikleri ve pnömoni gelişiminde önemli risk faktörleri incelenmiş; komplikasyon gelişimi ve prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREK ve YÖNTEMLER

Bu tek merkezli retrospektif kesitsel çalışmada, Pediatri Servisleri ve Yoğun Bakım Ünitesi'ne Ocak 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile yatırılan hastalar değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri: Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği pnömoni kriterlerine göre (Ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal

tutulmuş eşlik etmesi; öykü ve fizik muayene bulguları ile desteklenmesi) toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile Ocak 2017 - Ocak 2018 arasında hastaneye yatırılmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: Hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömoniler, pnömoni dışındaki alt solunum yolu enfeksiyonları, ayakta izlenen hastalar, yenidoğan döneminde yatırılan ve takip edilen hastalar, immünsüprese, evde ventilatör desteği gören ve kronik akciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırılması planlanan veriler için bir veri formu oluşturuldu. Buna göre; hastanın yaşı, kronik hastalık varlığı, anne baba arasında akrabalık durumu, anne yaşı, sosyodemografik özellikleri, beslenme imkanları (anne sütü alımı), malnütrisyon varlığı, kalabalık yaşam koşulları, pasif sigara içiciliği, aşılama durumu gibi faktörlerin hastane yatışını ve yatış süresini ne kadar etkilediği, üreyen mikroorganizmaların neler olduğu, hastalık sonrasında komplikasyon gelişme durumu ve sağkalım bulguları incelendi. Malnütrisyon varlığı, hastaların epikrizlerinden alınan fizik muayene bilgilerinde kilo veya boy ölçümlerinin 3 persentil altında olması ile değerlendirildi. Doğum haftası 37 hafta ve altı olanlar prematüre doğum öyküsü olan grupta değerlendirildi. Çekirdek aile haricinde diğer akrabaları ile kalan çocukların hane özellikleri geniş aile olarak tanımlandı. Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.10.2019 tarih ve E1/078/2019 karar numarası ile onay alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma olarak, göstermeyenler median (en düşük değer- en yüksek değer) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin analizinde iki grup arasında kıyaslamalarda bağımsız örneklem t testi, üç grup arasındaki kıyaslamalarda ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizinde iki grup arasında kıyaslamalarda Mann-Whitney U testi, üç grup arasındaki kıyaslamalarda Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile Ocak 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında hastanede yatırılan toplam 320 hastanın 258'i Türk, 62'si Suriye uyruklu oldu. 31 Suriyeli hastanın dil problemi nedeniyle bilgilerine ulaşılamadı. Araştırma için gerekli bilgilere ulaşılabilen 289 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %53.3'ü kız, %46.7'si erkekti, yaş aralığı 1 ay ile 17.5 yaş aralığında olup ortancası 14 ay olarak saptandı ve hastaların %81'i 5 yaş altıydı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Yatırıldığı gün alınan öykülerinde hastaların %86.5'inde öksürük, %60'unda ateş, %25.3'ünde solunum sayısında artış vardı ve semptom süresi ortanca 3 gündü. Fizik muayene bulgularında hastaların %68.9'unda takipne, %60.9'unda retraksiyon, %37.5'inde ateş, %48.1'inde ral-ronküs, %11.8'inde havalanma farkı saptandı. Hastaların %10'unda malnütrisyon saptandı. Yatırıldığı gün yapılan laboratuvar tetkiklerinde, hastaların ortanca beyaz küre (BK) sayısı 11100 (/mm³) ve ortanca CRP düzeyi 2 mg/l'di. (Tablo II)

Pnömoni çocuklarda altta yatan kronik hastalığı olanların oranı %37'di. %16.6'sı nörolojik hastalık öyküsü (serebral palsy, nörometabolik hastalıklar) olanlardı.

Hastanede yatışları süresince hastalardan alınan kültürlerin (kan, balgam, ETA, sürüntü kültürleri ve solunum yolu sekresyonlarından alınan viral panel) %9'unda mikroorganizma gösterildi (Tablo III).

Hastaların %56.7'si tekli antibiyotik tedavisi, %40.5'i kombine antibiyotik tedavileri aldılar. Hastaların %50.5'ine SAM (Sulbaktam/Ampisilin), %24.2'sine klaritromisin, %20.1'ine seftriakson verildiği saptandı. Antibiyotik tedavilerinin dağılımı Tablo IV'de gösterildi. 8 hastaya (%2.8) viral pnömoni düşünülerek antibiyotik tedavisi başlanmadı.

Hastaneye yatış süresi ortanca 9 gün (1-115 gün) olup izlemde hastaların %25.6'sının yoğun bakım ünitesinde izlemi gerekti. Pnömoni seyrinde komplikasyon gelişen hasta oranı %13.1 olarak saptandı. Hastanemizde yatırılan hastaların büyük çoğunluğunun (%75.1) maske ile O₂ desteği aldığı görüldü.

Hastaların hastanede yatış süreleri bir hafta (ortanca 5 gün), iki hafta (ortanca 9 gün), iki hafta üzeri (ortanca 22 gün) olarak ayrıldı. İki hafta üzerinde hastane yatışı olan hastalarda ortanca yaş, prematüre doğum öyküsü olanların oranı ve malnütrisyon oranı bir hafta ile iki hafta arasında hastane yatışı olanlara kıyasla yüksek saptandı. Bir hafta ile iki hafta hastane yatışı olanlarda ortanca yaş farklılık göstermedi. İki hafta üzerinde hastane yatışı olan ile iki hafta hastanede yatışı olanlarda, özgeçmiş bilgilerinde postnatal dönemde küvözde kalma oranı benzer olup bir hafta hastanede yatışı olanlara kıyasla yüksek saptandı. İki hafta üzerinde hastane yatışı olan hastalarda kronik hastalık oranı, nörolojik hastalık oranı ve genetik hastalık oranı 1 hafta ile 2 hafta hastane yatışı olanlara kıyasla yüksek saptandı. İki hafta üzerinde hastane yatışı olanlarda mikroorganizma üremesi olanların oranı bir hafta hastane yatışı olanlara kıyasla yüksek saptandı. İki hafta üzerinde hastane yatışı olan hastalarda YBÜ yatış oranı ve ortanca yatış süresi, pnömoni seyrinde komplikasyon oranı, Nazal CPAP ve mekanik ventilasyon solunum desteği alanların oranı, exitus olanların oranı bir hafta ile iki hafta hastane yatışı olanlara kıyasla yüksek saptandı. İki hafta hastane yatışı olanlarda YBÜ yatış oranı, pnömoni seyrinde komplikasyon oranı, mekanik ventilasyon solunum desteği alanların oranı ve

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri.

	Tüm popülasyon n=289	Uyruk		p
		Türkiye n=258	Suriye n=31	
Cinsiyet				
Kız	154(53.3)	135(52.3)	19(61.3)	0.450
Erkek	135(46.7)	123(47.7)	12(38.7)	
Yaş (yıl)	14(1-209)	14.5(1-209)	6(1-84)	<0.001*
1 yaş	137(47.4)	113(43.8)	24(77.4)	
1-2 yaş	52(18.0)	49(19.0)	3(9.7)	
2-3 yaş	23(8.0)	21(8.1)	2(6.5)	0.021*
3-5 yaş	22(7.6)	21(8.1)	1(3.2)	
5-10 yaş	27(9.3)	26(10.1)	1(3.2)	
10 yaş ve üzeri	28(9.7)	28(10.9)	-	
Prenatal özellik				
Yok	254(87.9)	227(88.0)	27(87.1)	0.511
Sigara kullanımı	25(8.7)	23(8.9)	2(6.5)	
Diğer	10(3.5)	8(3.1)	2(6.5)	
Doğum haftası				
37 hafta üstü	232(80.3)	203(78.7)	29(93.5)	0.056
37 hafta ve altı	57(19.7)	55(21.3)	2(6.5)	
Doğum şekli				
NSVY	165(57.1)	139(53.9)	26(83.9)	0.002*
C/S	124(42.9)	119(46.1)	5(16.1)	
Doğum ağırlığı				
<1500 gr	-	-	-	0.505
1500-2500 gr	69(23.9)	60(23.3)	9(29.0)	
>2500 gr	220(76.1)	198(76.7)	22(71.0)	
Postnatal özellik				
Yok	225(77.9)	200(77.5)	25(80.6)	0.425
Küvözde kalma	46(15.9)	43(16.7)	3(9.7)	
Mekanik ventilatörde kalma	18(6.2)	15(5.8)	3(9.7)	
Anne sütü alımı				
Yok	91(31.5)	72(27.9)	19(61.3)	<0.001*
Var	198(68.5)	186(72.1)	12(38.7)	
Aşı				
Yok	52(18.0)	34(13.2)	18(58.1)	<0.001*
Var	237(82.0)	224(86.8)	13(41.9)	
Pasif sigara maruziyeti				
Yok	212(73.4)	186(72.1)	26(83.9)	0.200
Var	77(26.6)	72(27.9)	5(16.1)	
Akrabalık				
Yok	211(73.0)	192(74.4)	19(61.3)	0.135
Var	78(27.0)	66(25.6)	12(38.7)	
Malnütrisyon				
Yok	260(90.0)	232(89.9)	28(90.3)	0.999
Var	29(10.0)	26(10.1)	3(9.7)	

exitus olanların oranı bir hafta hastane yatışı olanlara kıyasla yüksek saptandı (Tablo V).

Mikroorganizma saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla erkeklerin, prematüre doğum öyküsü olanların (p<0.001), doğum ağırlığı 1500-2500 gr olanların (p=0.003), ebeveynleri arasında akrabalık evliliği olanların (p=0.010), hastaların özgeçmişlerinden elde edilen bilgilere göre postnatal dönemde küvöz bakımı alanların ve mekanik ventilatörde kalanların (p<0.001), malnütrisyon varlığı olanların oranı yüksek (p=0.033), yenidoğan döneminde anne sütü alanların oranı düşük

saptandı (p=0.004). Mikroorganizma saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla kronik hastalık oranı (p=0.010), ve nörolojik hastalık oranı (p=0.021) yüksek saptandı. Mikroorganizma saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla yatış klinik bulgularından solunum sayısında artış olanların oranı (p=0.016), ortanca CRP düzeyi (p=0.048) ve ortanca yatış süresi yüksek saptandı (p<0.001). Mikroorganizma saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla YBÜ yatış oranı (p<0.001), pnömoni komplikasyon gelişenlerin oranı (p<0.001), NCPAP desteği alanların oranı (p=0.004), mekanik ventilasyon desteği

Tablo II: Hastaların hastaneye yatırıldıklarıandaki semptom ve bulgular.

	Tüm popülasyon n=289	Uyruk		p
		Türkiye n=258	Suriye n=31	
Semptomlar				
Öksürük	250(86.5)	221(85.7)	29(93.5)	0.349
Ateş	173(60.0)	154(59.7)	19(61.3)	0.999
Takipne	73(25.3)	64(24.8)	9(29.0)	0.662
Semptom süresi (gün)	3(1-30)	3(1-30)	3(1-10)	0.089
Fizik muayene bulguları				
Takipne	199(68.9)	168(65.1)	31(100)	<0.001*
Retraksiyon	176(60.9)	152(58.9)	24(77.4)	0.050*
Ateş	108(37.5)	89(34.6)	19(61.3)	0.005*
Ral-ronküs	139(48.1)	129(50.0)	10(32.3)	0.086
Havalanma farkı	34(11.8)	30(11.6)	4(12.9)	0.999
BK (x10³) (I/mm³)	11.1(0.3-171)	10.9(0.3-57)	13(6.1-171)	0.088
CRP (mg/l)	2(0-46.3)	2.1(0-46.3)	1.6(0.1-28)	0.658
O₂ saturasyonu (%)	91(60-91)	90.5(60-91)	92(85-96)	0.957
Akciğer grafisi				
Normal	13(4.5)	13(5.0)	-	
Pnömonik infiltrasyon	248(85.8)	220(85.3)	28(90.3)	
Lober konsolidasyon	10(3.5)	10(3.9)	-	
Pnömonik infiltrasyon +Plevral effüzyon	8(2.8)	7(2.7)	1(3.2)	0.360
Pnömonik infiltrasyon +Atektazi	6(2.1)	4(1.6)	2(6.5)	
Lober konsolidasyon +Plevral effüzyon	3(1.1)	3(1.2)	-	
Atektazi	1(0.3)	1(0.4)	-	
Yatış süresi (gün)	7(1-115)	7(1-115)	7(3-25)	0.190

alanların oranı (p<0.001) ve exitus olanların oranı yüksek saptandı (p=0.001).

YBÜ ünitesine yatanlarda yatmayanlara kıyasla, hastaların özgeçmişlerinden elde edilen bilgilere göre postnatal dönemde küvözde kalanların oranı, mekanik ventilasyon alanların oranı (p=0.001), malnütrisyon oranı yüksek saptandı (p=0.006). YBÜ ünitesine yatanlarda yatmayanlara kıyasla kronik hastalığı olanların oranı (p=0.001), nörolojik hastalığı olanların oranı (p<0.001) ve genetik hastalığı olanların oranı yüksek saptandı (p=0.030). YBÜ ünitesine yatanlarda yatmayanlara kıyasla yatış süresince izlemde mikroorganizma saptanan hastaların oranı yüksek saptandı (p<0.001); *Candida albicans*, *Enterococcus*, *Pseudomonas (ETA)*, *RSV*, *Influenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Coronavirüs*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis* saptanan hastaların tamamının YBÜ ünitesine yatış yaptığı saptandı.

Komplikasyon gelişenlerde gelişmeyenlere kıyasla ortalama yaş yüksek saptandı (p<0.001); diğer demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi. Komplikasyon gelişenlerde gelişmeyenlere kıyasla yatış klinik bulgulardan ateşi olan hastaların oranı (p=0.001), solunum sayısı yüksek olan hastaların oranı (p=0.044), ortalama semptom süresi (p<0.001), fizik muayene bulgularından ateşi olan hastaların oranı (p=0.001), havalanma farkı olan hastaların oranı (p=0.999), ortalama CRP düzeyi (p=0.002), lobar konsolidasyonu olan hastaların oranı, pnömonik infiltrasyon ve atelaktezi birlikteliği olanların oranı, pnömonik infiltrasyon ve

plevral effüzyon birlikteliği olanların oranı ve lobar konsolidasyon ve plevral effüzyon birlikteliği olanların oranı yüksek saptandı (p<0.001). Komplikasyon gelişenlerde gelişmeyenlere kıyasla seftriakson (p=0.003), seftazidim (p=0.009), linezolid (p=0.009), vankomisin (p<0.001), meropenem (p<0.001), klindamisin (p<0.001), teikoplanin (p<0.001) kullanım oranı yüksek saptandı. Komplikasyon gelişenlerde gelişmeyenlere kıyasla NCPAP (p=0.006) ve mekanik ventilasyon desteği alanların (p=0.017) ve exitus olanların oranı yüksek saptandı (p=0.037).

TARTIŞMA

Bu tek merkezli retrospektif kesitsel çalışmada, pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda pnömoni gelişiminde önemli risk faktörleri incelenmiş; komplikasyon gelişimi ve prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmiştir. Küçük yaş, prematüre doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, anne sütü almamak, eksik aşılanma ve malnütrisyonun çocuklarda pnömoni nedenli hastaneye yatışlar için önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimini, yoğun bakım ünitesinde yatış süresini ve komplikasyon gelişimini etkileyen faktörler olarak ise ek nörolojik ve genetik hastalıkların varlığı ve düşük oksijen saturasyonu olarak belirlenmiştir.

Araştırmamızda hastaların ortalama yaşı 14 ay olup, 2 yaş altı hasta oranı %65.4 ve 5 yaş altı hasta oranı %81 olarak saptanmıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda pnömoni sıklığının en fazla 0-2 yaş grubunda olduğu gösterilmiştir. Pnömoni

Tablo III: Hastalarda saptanan mikroorganizmalar.

Değişkenler	Tüm popülasyon n=289	Uyruk		p
		Türkiye n=258	Suriye n=31	
Üreyen Mikroorganizma				
Yok	263(91.0)	234(90.7)	29(93.5)	0.848
Var	26(9.0)	24(9.3)	2(6.5)	
<i>Achromabacter species</i> (kan kültürü)	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
<i>Candida albicans</i> (kan kültürü)	2(0.7)	2(0.8)	-	0.999
<i>Enterococcus</i> (kan kültürü)	1(0.3)	-	1(3.2)	0.204
<i>Pseudomonas (ETA)</i>	2(0.7)	2(0.8)	-	0.999
RSV (Solunum yolu viral paneli)	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
<i>Human metapneumovirus (SYVP)</i>	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
<i>İnfluenza (SYVP)</i>	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (kan kültürü)	3(1.0)	2(0.8)	1(3.2)	0.738
<i>Koagülaz negatif stafilokok</i> (kan kültürü)	7(2.4)	7(2.7)	-	0.756
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (kan kültürü)	4(1.4)	1(1.2)	1(3.2)	0.908
<i>Coronavirüs (SYVP)</i>	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
<i>Rhinovirüs (SYVP)</i>	2(0.7)	2(0.8)	-	0.999
<i>Staphylococcus aureus</i> (balgam)	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (kan kültürü)	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (kan kültürü)	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999

küçük çocuklarda çok daha sık görülmektedir. Özellikle 0-1 yaş arası çocuklarda öksürük refleksleri zayıftır ve solunum kaslarını iyi kullanamadıkları için solunum yolu sekresyonlarını temizlemeleri yetersizdir; bu nedenle en riskli grup olarak karşımıza çıkmaktadır. 1-5 yaş arasındaki çocuklar ise bağışıklık sistemi gelişimini tamamlamamış olmaları nedeniyle ikinci riskli grubu oluşturmaktadırlar (3-5).

Araştırmamızda pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların %19.7'sinin prematüre doğum öyküsü olduğu, %23.9'unun düşük doğum ağırlığı ile doğduğu ve %31.5'inin yenidoğan döneminde anne sütü almadığı belirlenmiştir. Ayrıca, prematüre doğum öyküsü olanlarda mikroorganizma üreme oranı daha yüksek saptanmıştır. Prematüre doğum öyküsü olan bebeklerde enfeksiyon ve sepsis riskinin daha yüksek olmasının, bu hasta grubunda sekonder mikroorganizma üremesinde hastalığın hem prognozuna hem de komplikasyonlarına olumsuz etki sağlayacağı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6). Prematüre doğumu tetikleyen faktörler ve özellikle fetal enfeksiyonlar da bu bebeklerde pulmoner enfeksiyonlara ve sepsise yatkınlık sağlayan bir durum yaratır. Bununla birlikte mekanik ventilasyon ihtiyacı olan prematüre bebeklerin immatür akciğer yapısı mekaniğine sekonder artmış pulmoner enfeksiyon riski de eklenir. Prematüre doğan bebeklerde pnömoni gibi solunumsal problemler term bebeklere göre daha sık görülmekte ve bunların mekanizması immatür akciğer yapısı, fetal akciğer sıvısının klirensindeki bozukluklar, sürfaktanın miktarının yetersizliği ve yapısal bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda demir, çinko, bakır ve diğer nütrient depoları azdır ve bu çocukların çoğunda düşük doğum ağırlığı gözlenir. Düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde yenidoğan döneminde anne sütü alım süresinde azalma ve yetersiz beslenme sık görülür. Ayrıca düşük doğum ağırlığı öyküsü olan çocuklar akciğer fonksiyonlarının azalması

ve immün yetmezlik nedeniyle pnömoni için risk grubunda bulunmaktadır (7). Bununla birlikte anne sütünün pnömoniden koruyuculuğu olduğu ve yenidoğan döneminde anne sütü alamayan çocuklarda alanlara göre 17 kat daha fazla pnömoni nedeniyle hastaneye yatış olduğu bildirilmiştir (8).

Araştırmamızda hastaların %82'sine aşı yapıldığı belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında ülkemizde çocuklarda aşılama oranı %90'nın üzerindedir (9). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ise kesin olarak aşılama oranı Türkiye ortalamasına (%94) göre daha düşük bulunmuştur (10). Aslında Türkiye vatandaşı hastalarda aşılama oranı %87 iken Suriye uyruklu çocuk hastalarda aşılama oranı %42'dir ve bu durum genel insidanda azalma ile kendini göstermiştir. Araştırmamızda 5 yaş üstündeki hastaların hastaneye yatış süresinin daha uzun olduğu ve komplikasyon gelişiminin daha fazla olduğu görülmüştür. Şubat 2010 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılan ve 2011 yılında 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı (KPA7) aşısından 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı (KPA13) aşısına geçilmesinin bu durumda etkili olduğunu düşünmekteyiz. KPA7 ile tam olarak aşılama oranı çocuklarda bu aşısındaki serotiplere karşı korunma sağlanmaktadır ancak KPA13 içinde bulunan ilave altı serotip ile enfeksiyon geçirme riski devam etmektedir.

Araştırmamızda, hastaların %27'sinde ebeveynleri arasında akrabalık saptanmıştır; ayrıca ebeveynlerinde akraba evliliği olan çocukların oranı mikroorganizma varlığı gösterilen grupta daha yüksektir.

Çalışmamızdaki hastaların %37'sinde ek tanı mevcut olup, çoğunlukla nörolojik hastalıklar (%16.6), solunum yolu hastalıkları (%7.6), kardiyovasküler hastalıklar (%6.6) ve genetik hastalıklar (%6.2) belirlenmiştir. Araştırmamızda ek nörolojik hastalık varlığı hastanede yatış süresinin uzaması, mikroorganizma üremesi ve

Tablo IV: Hastalarda antibiyotik kullanımı.

Antibiyotik	Tüm popülasyon n=289	Uyruk		p
		Türkiye n=258	Suriye n=31	
Yok	8(2.8)	8(3.1)	-	0.999
SAM	146(50.5)	127(49.2)	19(61.3)	0.255
Klaritromisin	70(24.2)	61(23.6)	9(29.0)	0.510
Seftriakson	58(20.1)	52(20.2)	6(19.4)	0.999
Oseltamivir	38(13.1)	35(13.6)	3(9.7)	0.746
Sefotaksim	37(12.8)	33(12.8)	4(12.9)	0.999
Teikoplanin	27(9.3)	27(10.5)	-	0.118
Vankomisin	15(5.2)	15(5.8)	-	0.342
Piperacillin/Tazobactam	14(4.8)	14(5.4)	-	0.375
Meropenem	11(3.8)	9(3.5)	2(6.5)	0.751
Amikasin	9(3.1)	8(3.1)	1(3.2)	0.999
Sefepim	9(3.1)	8(3.1)	1(3.2)	0.999
Flukonazol	6(2.1)	6(2.3)	-	0.848
Klindamisin	6(2.1)	6(2.3)	-	0.848
Siprofloksasin	4(1.4)	4(1.6)	-	0.999
Kasprofungin	3(1.0)	2(0.8)	1(3.2)	0.738
Asiklovir	3(1.0)	3(1.2)	-	0.999
Ampisilin	3(1.0)	3(1.2)	-	0.999
Linezolid	2(0.7)	2(0.8)	-	0.999
Kolistin	2(0.7)	2(0.8)	-	0.999
Seftazidim	2(0.7)	2(0.8)	-	0.999
Metronidazol	2(0.7)	2(0.8)	-	0.999
Sulbaktam/Sefoperazon	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
Azitromisin	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
Ornidazol	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
Ertapenem	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
Gentamisin	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999
Linkomisin	1(0.3)	1(0.4)	-	0.999

YBÜ yatışı ile anlamlı ilişki göstermiştir. Çocuklarda ek nörolojik hastalıkların bulunması pnömoni seyrini, sonucunu ve olası komplikasyonlarını etkileyecek önemli bir risk faktörüdür (11-12). Bu nedenle, nörolojik hastalıkları olan çocuklarda tıbbi bakımın ilk aşamasında, pnömoni riskini önleyici programların oluşturulmasına önem verilmelidir.

Araştırmamızda ev içi hava kirliliğinin en önemli sebeplerinden biri olan pasif sigara maruziyeti %26.6 olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda da bu durumun pnömoni için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (13-14). Pasif sigara içimi ve pnömoneye bağlı olarak oksidatif stres faktörlerinin artması, antioksidan savunmayı zayıflatarak oksidatif hasarı artırabilir; çeşitli akciğer hastalıklarının etyopatogenezinde önemli rol oynayabilir (15). Pasif sigara içimi, pnömoni için hem hazırlayıcı hem de ilerletici bir risk faktörü olarak işlev görebilir. Pnömoni için diğer bir risk faktörü de evde yaşayan kişi sayısının fazla olmasıdır ki bu durum bulaşıcılık açısından önemli bir risk faktörüdür (16-17). Araştırmamızda geniş aile oranı %14.9, 2 ve üzeri kardeş sayısı olan hastaların oranı %43 olarak belirlenmekle

birlikte ailesinde solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olanların oranı %20.8 olarak saptanmıştır. Araştırmamızda Suriye uyruklu hastalarda Türk uyruklu hastalara kıyasla kalabalık aile ortamına sahip olmaları toplum genelinde artan pnömoni insidansına katkı sağladığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastalar en sık öksürük (%86.5) ve ateş (%60) semptomları ile hastaneye başvurmuşlardır. Fizik muayene bulgularında ise en sık takipne (%68.9), retraksiyon (%60.9), ral-ronküs (%48.1) bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde DSÖ tarafından pnömoni tanımı ateş ve takipne bulguları olarak gösterilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda hipoksemiye ait artmış mortalite ve morbidite riskini göstermede takipne en önemli göstergelerden biridir (19). Takipnenin pnömoneyi göstermedeki duyarlılığı %50-81, özgüllüğü %54-70 civarındadır (20,21) .

Araştırmamızda hastaların %10'unda malnütrisyon saptanmıştır. Hastaneye yatışta, mikroorganizma üremesinde ve YBÜ'nde yatışta malnütrisyon ile anlamlı ilişki gösterilmiştir. Malnütrisyon özellikle hücrel immünitede baskılanmaya yol açar.

Tablo V: Hastane yatış süresine göre YBÜ yatışı ve izlemi.

Değişkenler	Hastane Yatış Süresi			p
	1 hafta n=171	2 hafta n=67	>2 hafta n=51	
YBÜ yatış				
Yok	150(87.7)	42(62.7)	23(45.1)	<0.001*
Var	21(12.3)	25(37.3)	28(54.9)	
YBÜ yatış süresi	3(1-6)	3(1-14)	11(1-115)	
Pnömoni komplikasyonu				
Yok	163(95.3)	63(94.0)	25(49.0)	<0.001*
Var	8(4.7)	4(6.0)	26(51.0)	
Plevral effüzyon	5(2.9)	3(4.5)	19(37.3)	<0.001*
Atelaktezi	3(1.8)	2(3.0)	3(5.9)	0.200
Pnömotoraks	0	0	4(7.8)	0.001*
Ampiyem	0	0	2(3.9)	0.028*
Pnömotasel	0	0	1(2.0)	0.176
Sepsis	0	0	1(2.0)	0.176
Solunum desteği				
Maske ile O ₂	139(81.3)	48(71.6)	30(58.8)	0.004*
Yüksek akımlı O ₂	15(8.8)	14(20.9)	11(21.6)	0.010*
NCPAP	5(2.9)	2(3.0)	8(15.7)	0.003*
Mekanik ventilasyon	4(2.3)	11(16.4)	17(33.3)	<0.001*
Tedavi sonrası				
Taburcu oldu	170(99.4)	65(97.0)	48(94.1)	0.035*
Exitus	1(0.6)	2(3.0)	3(5.9)	

Bu nedenle enfeksiyonlar daha ağır geçer. Malnütrisyon yükü olan çocuklarda protein yapımı ve yıkımı, hücrel immunité, fagosit fonksiyonu, kompleman sistemi, sekretuar immunoglobulin A antikor düzeyi ve sitokin yapımı azalma gösterir, immun yanıt azaldığından ağır enfeksiyonlar daha sık görülür. Solunum yolunda sekretuar IgA konsantrasyonu azalır (22,23). Solunum kaslarındaki zayıflık da eklenince solunum yolu enfeksiyonlarındaki artışa bağlı olarak pnömoni insidansında artış gözlenir. Malnütrisyon pnömoni ciddiyetini ve mortaliteyi de arttırmaktadır (24-26). Yapılan çalışmalar ışığında malnütrisyon varlığının, pnömoninin hem gelişmesinde hem de kötü prognozunda ciddi bir risk faktörü olduğu gözlenmektedir.

Araştırmamızda hastaların %25.6'sının YBÜ'nde yattığı belirlenmiştir. Araştırmamızda YBÜ'de yatış ile ilişkili bulunan olası risk faktörleri, hastaların özgeçmişlerinden elde edilen bilgilere göre postnatal dönemde küvözde kalma, mekanik ventilatörde kalma, malnütrisyon, nörolojik ve genetik hastalık varlığı ve O₂ saturasyonunun düşüklüğü olarak saptanmıştır. Ayrıca YBÜ'nde yatan hastaların %24.3'ünde mikroorganizma üremesi olmuştur. Cinsiyet, yaş, doğum haftası, doğum şekli ve prenatal özellikler açısından YBÜ yatışı ile anlamlı ilişki saptanmamış olmakla birlikte YBÜ'de yatan hastaların %59.4'ü 2 yaş altındadır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada pnömoni tanısı ile izlenen YBÜ'nde yatan çocukların %48.4'ü 2 yaş altı olduğu belirtilmiştir (27). Araştırmamızda artan yaşın hastaneye yatış süresinde ve komplikasyon gelişmesinde olası bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Araştırmamızda YBÜ'nde yatan hastalarda ortanca SpO₂ düzeyi %90 (60-100)'dir. Oksijen saturasyonunun %92'nin altında

olması YBÜ'nde yatış için önemli endikasyonlardan biridir ve bu durumdaki hastalara düzenli oksijen tedavisi verilmesi gerekir (28). Alt solunum yolu enfeksiyonlarında hipoksemi uzamış hastane yatışı, yoğun bakım ve ventilasyon gereksinimi ile ilişkilidir (28). Yapılan bir prospektif kohort çalışmasında hipoksemisi olan çocukların hastanede yatış sürelerinin daha uzun ve mortalite oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir (19). Çalışmamızda da YBÜ'nde yatan hastalarda düşük SpO₂ düzeyi ile birlikte oksijen tedavisine olan ihtiyaç anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca araştırmamızda SpO₂ değerleri azaldıkça hastanede yatış süresinin uzadığı gösterilmiştir. Oksijen tedavisi ihtiyacı YBÜ'ne yatış gereksiniminin erken bir göstergesidir.

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde iki haftadan uzun süre hastanede yatanlarda, mikroorganizma üremesi olanlarda, komplikasyon gelişenlerde hastaneye başvuruları sırasında ölçülen CRP düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu araştırmamızda CRP düzeylerinin literatürle uyumlu olarak hastanın kötü prognozunda önemli bir gösterge olabileceğini desteklemektedir (29). Chalmers ve ark.(30) tarafından yapılan araştırmada hastaların giriş CRP değerinin 100 mg/l altında olmasının mortaliteyi, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve/veya inotrop desteğini ve komplike pnömoni riskini azalttığı saptanmıştır.

Araştırmamızda akciğer grafilerinde hastaların %85.8'inde pnömonik infiltrasyon, %3.5'inde lobar konsolidasyon ve %0.3'ünde atelaktazi saptanmıştır. Ayrıca pnömonik infiltrasyon ve atelaktazi birlikteliği olan hasta oranı %2.1'dir. Bununla birlikte plevral effüzyonun eşlik ettiği pnömonik infiltrasyon oranı

%2.8 ve lobar konsolidasyon oranı %1.1 olarak saptanmıştır. Akciğer grafisi normal saptanan hasta oranı ise %4.5 olarak belirlenmiştir. Akciğer grafisinde alveolar infiltrasyon, pnömokok pnömonezi gibi tipik bakteriyel pnömonezinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir; interstisyel infiltrasyon ise viral veya atipik bakteriyel enfeksiyonun bir göstergesi olabilir (31). Diğer yandan viral etkeni belirlemede antijen saptama ve PCR metodlarının, bakteriyel etkeni belirlemede immün kompleks metodlarının kullanıldığı çalışmalarda bu görüş doğrulanamamıştır (31).

Çalışmamızda hastaneye yatırılan tüm pnömonezi hastalardan kan kültürü alınmıştır. Ayrıca pleval effüzyon örnekleme, gerekli ise solunum yolu sekresyonlarından örnekleme (balgam kültürü, solunum yolu viral paneli gibi) yapılmıştır. Buna rağmen mikroorganizma saptama oranı düşük bulunmuştur (%9). Saptanan mikroorganizmalar açısından en sık gözlenen (%2.4) Koagülaz negatif stafilokok (KNS) (n:7) ve (%1.4) *Pseudomonas aeruginosa* (n:4) olarak belirlendi. Bunlar haricinde 3 vakada (%1) *Klebsiella pneumoniae*, 2'şer vakada *Pseudomonas (ETA)*, (%0.7) *Candida albicans*, (%0.7) *RSV* ve *Rhinovirüs*, 1'er vakada (%0.3) *Achromobacter species*, *Enterococcus*, *Human metapneumovirus*, *Influenza*, *Coronavirüs*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, hastanede yatışları sırasında pnömonezi çocukların kan kültürlerinin sadece %3-5'inde pozitifdir (32,33). Bizim çalışmamızda hastanede yatışları süresince hastalardan alınan kan kültürlerinin %5'inde mikroorganizma gösterildi. 2013'te yapılan bir çalışmaya göre ise, hastaneye yatırılarak tedavi edilen pnömonezi tanılı çocuklarda kan kültüründe üreme %7; 2017'deki bir çalışmada ise %2.5 olarak tespit edilmiştir (34,35). Lee ve Harper tarafından 2-36 aylık çocuklarda yapılan çalışma ile Alpern ve ark. (36) tarafından 2-24 aylık ateşli çocuklarda yapılan çalışmalarda gizli bakteriyemiyen en önemli nedeni olan *Streptococcus pneumoniae*'nin kan kültüründen en sık izole edilen bakteri olduğunu ve *Haemophilus influenzae* tip b'nin hiç izole edilmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hiçbir hastadan *Haemophilus influenzae* tip b izole edilmedi.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğuna ampirik olarak antibiyoterapi başlanmış, hastaların %56.7'sinde monoterapi, %40.5'inde birden fazla antibiyotik ile kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. En çok kullanılan antibiyotikler %50.5'inde SAM (Sulbaktam/Ampisilin), %24.2'sinde klaritromisin, %20.1'ine seftriakson verildiği saptanmıştır. 8 hastada (%2.8) viral pnömonezi düşünüldüğü için antibiyotik tedavisi düzenlenmemiştir. Mikroorganizma üremesi olan hastalar yoğun bakım ünitesinde yatan komplike pnömonezlerdir ve bu üremelerin hastane kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Mikroorganizma üreyenlerde flukonazol, seftazidim, meropenem, siprofloksasin, kaspofungin, teikoplanin, amikasin kullanım oranı yüksek saptanmıştır. Solunum yolu viral panelinden elde edilen sonuçlar daha anlamlıdır, diğerleri takipte gelişen üremelerdir. Bu hastalarda bakteriyel PCR çalıştırılması anlamlı sonuç sağlayabilir fakat maliyeti yükselteceği için tercih edilmemektedir. Hastanemizde

ampirik antibiyotik tedavisi sonrası 283 hasta (%97.9) tedavisi tamamlanarak sağlıklı bir şekilde taburcu olmuştur; bu durum da ampirik antibiyotik tedavisinin başarısını göstermektedir.

Araştırmamızda 2 hastada ampiyem saptandı, bu hastaların 1'inde *Pseudomonas aeruginosa* ürettiği ve piperacilin/tazobactam, linezolid, vankomisin tedavisi aldığı belirlendi. Diğer ampiyem gelişen hastada ise mikroorganizma üremediği ve başka komplikasyonu olmadığı, seftriakson, klindamisin ve teikoplanin tedavisi aldığı saptandı. Çocukluk çağında pleval efüzyon, en sık bakteriyel pnömonezler sırasında görülür. Pnömoneziye pleval efüzyon eşlik etmesi ve sonrasında ampiyem gelişmesi prognozu kötüleştirerek hastanede kalış süresinin uzamasına ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır (37). Genel olarak çocuklarda pleval efüzyonlara yaklaşım erişkinlere göre daha konservatiftir (38). Çocukların yaş gruplarına göre antibiyotik tedavisi en sık görülen pnömonezi patojenlerine yönelik olmalı ve enfeksiyonun hastane ve toplum kökenli olmasına göre düzenlenmeli ve tüm hastalara mutlaka intravenöz antibiyotikler verilmelidir.

Araştırmamızın önemli kısıtlılıkları, hastaların epikrizlerindeki eksik bilgilere ulaşmanın mümkün olmaması, bu nedenle kayıtlarda olmayan risk faktörlerinin saptanamamasıdır. Ayrıca yabancı uyruklu hastaların yarısının bilgilerine dil problemi nedeniyle ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, bütün dünyada çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan pnömonezi erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Küçük yaş, prematüre doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, anne sütü almamak, eksik aşılanma ve malnütrisyon çocuklarda pnömonezi nedeni hastaneye yatışlar için önemli risk faktörleridir. Yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimini, yoğun bakım ünitesinde yatış süresini ve komplikasyon gelişimini etkileyen faktörler olarak ise ek nörolojik ve genetik hastalıkların varlığı ve düşük oksijen saturasyonu olarak belirlenmiştir. Ulusal aşılama programının eksiksiz uygulanması, malnütrisyonun önlenmesi, kalabalık yaşam koşullarının düzeltilmesi ve ev içi ve dışı hava kirlenmelerinin özellikle de sigara maruziyetinin önlenmesi hastalığı önlemede, ağır pnömonezi nedeni ile hastaneye yatışın önlenmesinde önemlidir. Hastalığın seyrini ve prognozunu, komplikasyonlarını ve hastanın hastanede yatış süresini etkileyen olası risk faktörlerinin belirlenip önlenmesi çocukluk çağında pnömonezlerin morbiditesini azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric Pneumonia. StatPearls. Treasure Island (FL); 2019.
2. WHO. Pneumonia 2017. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
3. Kosai H, Tamaki R, Saito M, Tohma K, Alday PP, Tan AG, et al. Incidence and Risk Factors of Childhood Pneumonia-Like Episodes in Biliran Island, Philippines--A Community-Based Study. PLoS One 2015;10:e0125009.

4. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372:835-45.
5. Banstola A, Banstola A. The epidemiology of hospitalization for pneumonia in children under five in the rural western region of Nepal: a descriptive study. *PLoS One* 2013;8:e71311.
6. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010;126:115-28.
7. Hassan MaK, Al-Sadoon I. Risk factors for severe pneumonia in children in Basrah. *Tropical doctor* 2001;31:139-41.
8. César JA, Victora CG, Barros FC, I S Santos, J A Flores. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study. *BMJ* 1999;318:1316-20.
9. Unicef. Erişim adresi: https://data.unicef.org/wp-content/uploads/country_profiles/Turkey/immunization-coverage-estimates-2018_tur.pdf.
10. Eskiocak M, Marangoz B. TTB: Türkiye'de Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu. Erişim adresi: www.ttb.org.tr.
11. Zubarenko O, Kopyyka G, Kravchenko T, Koval L, Gurienco K. Peculiarities of Community-Acquired Pneumonia in Children with Neurological Pathology. *Georgian Med News* 2017:95-9.
12. Millman AJ, Finelli L, Bramley AM, Peacock G, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Hospitalization among Children with Neurologic Disorders. *J Pediatr* 2016;173:188-95 e4.
13. Le Roux DM, Myer L, Nicol MP, Zar HJ. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Glob Health* 2015;3:e95-e103.
14. Moustaki M, Nicolaidou P, Stefanos E, V Vlachou, P Patsouri, A Fretzayas. Is there an association between wheezing and pneumonia? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:4-7.
15. Okşak N, Karakılıç AZ. Pasif sigara içimine maruz kalan pnömonili çocuklarda antioksidan enzim aktiviteleri, kapiller kan oksijen saturasyonu ve laktik asit değerleri. *Genel Tıp Dergisi* 2018;28:1-5.
16. Da Fonseca Lima EJ, Mello MJG, Lopes MIL, Serra GHC, Lima MA, Lopes MIL, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study. *BMC pediatrics* 2016;16:157.
17. Wonodi CB, Deloria-Knoll M, Feikin DR, Deluca AN, Driscoll AJ, Moisi JC, et al. Evaluation of risk factors for severe pneumonia in children: the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin Infect Dis* 2012;54:S124-S31.
18. WHO. Pneumonia 2017. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
19. Usen S, Weber M, Mulholland K, Jaffar S, Oparaugo A, Omosigbo C, et al. Clinical predictors of hypoxaemia in Gambian children with acute lower respiratory tract infection: prospective cohort study. *BMJ* 1999;318:86-91.
20. Berman S, Simoes E, Lanata C. Respiratory rate and pneumonia in infancy. *Archives of disease in childhood* 1991;66:81.
21. Taylor JA, Del Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:283-7.
22. Rodriguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:1174-205.
23. Tomkins A, Watson F. Malnutrition and infection: a review. United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub Committee on Nutrition 1989:136pp.
24. Hooli S, Colbourn T, Lufesi N, Costello A, Nambiar B, Thammasitboon S, et al. Correction: Predicting Hospitalised Paediatric Pneumonia Mortality Risk: An External Validation of RISC and mRISC, and Local Tool Development (RISC-Malawi) from Malawi. *PLoS One* 2018;13:e0193557.
25. Hooli S, Colbourn T, Lufesi N, Costello A, Nambiar B, Thammasitboon S, et al. Predicting Hospitalised Paediatric Pneumonia Mortality Risk: An External Validation of RISC and mRISC, and Local Tool Development (RISC-Malawi) from Malawi. *PLoS One* 2016;11:e0168126.
26. Ngari MM, Fegan G, Mwangome MK, Ngama MJ, Mturi N, Scott JAG, et al. Mortality after Inpatient Treatment for Severe Pneumonia in Children: a Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017;31:233-42.
27. Hsu CL, Lee YS, Chen CJ, Lee ML, Yang CF, Soong WJ, et al. A population-based analysis of children with pneumonia among intensive care units in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:153-9.
28. Majumdar SR, Eurich DT, Gamble JM, Senthilselvan S, Marrie TJ. Oxygen saturations less than 92% are associated with major adverse events in outpatients with pneumonia: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;52:325-31.
29. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002;30:529-35.
30. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219-25.
31. Korppi M. Community-acquired pneumonia in children. *Pediatric Drugs* 2003;5:821-32.
32. Shaheen SO, Sterne JA, Tucker JS, Florey CD. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998;53:549-53.
33. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, Siegrist CA, Bille J, Ninet BB, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168:1429-36.
34. Myers AL, Hall M, Williams DJ, Auger K, Tieder JS, Statile A, et al. Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:736-40.
35. Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, Hersh AL, Williams DJ, Gerber JS, et al. Utility of blood culture among children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 2017;140:e20171013.
36. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000;106:505-11.
37. Mocelin HT, Fischer GB. Epidemiology, presentation and treatment of pleural effusion. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:292-7.
38. Givan DC, Eigen H. Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med* 1998;19:363-71.

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı İle Yaşamak: Ailelerin Deneyimleri

Living With Autism Spectrum Disorder: Family Experiences

Pınar ZENGİN AKKUŞ¹, Bahar BAHTİYAR SAYGAN², Evin İLTER BAHADUR¹, Tuna ÇAK³,
Elif Nursel ÖZMERT¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Atılım Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Sosyal ve iletişimsel kısıtlılık ile tekrarlayıcı ve kısıtlı davranışlarla karakterize bir nörogelişimsel bozukluk olan Otizm Spektrum Bozukluğu'nun (OSB) sıklığı dünyada giderek artmaktadır. OSB tanısı konan çocukların tipik gelişim gösteren yaştlarına göre gereksinimlerinin daha fazla olması, bu gereksinimleri karşılama sorumluluğunu da arttırmakta ve bu durum ailelerin hayatını zorlaştırabilmektedir. Bu çalışmada, okul öncesi dönemde OSB tanısı konmuş çocuğu olan ailelerin yaşadıkları deneyimlerin ve tanının yaşamlarına etkisinin derinlemesine incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla OSB tanısı konmuş çocuğu olan 19 anne ile yarı yapılandırılmış bireysel görüşmeler yapıp, sonrasında veriler tematik analiz yöntemiyle kodlanmıştır.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda, OSB tanısının aile ilişkileri, sosyal yaşam ve iş hayatı üzerinde yarattığı olumsuz etkiler ortaya konmuştur. Ayrıca, OSB tanısı konmuş çocuğun ve ebeveynlerinin günlük hayatta, okul hayatında ve sağlık hizmeti alırken yaşadıkları zorluklar belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, OSB tanısı konmuş çocuğu olan ailelerin deneyimlerini ve yaşadıkları zorlukları derinlemesine anlama olanağı verdiği için, alanda hizmet verenler ve politika yapıcılar tarafından dikkate alınmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Aile, Erken çocukluk dönemi, Otizm spektrum bozukluğu

ABSTRACT

Objective: The prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD), which is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in social interaction and communication in addition to repetitive restricted behaviors, is increasing globally. Increased caretaking demands of children diagnosed with ASD, thereby increased responsibilities of their parents may put a burden on each family member and their whole familial experiences. This study aimed to explore the effects of ASD diagnosis from the perspective of whole family life in order to gain an in-depth understanding of the experience of ASD.

Material and Methods: Semi-structured interviews were made with 19 mothers having a preschool-aged child diagnosed with ASD. Then the data were coded by a thematic analysis method.

ZENGİN AKKUŞ P
BAHTİYAR SAYGAN B
İLTER BAHADUR E
ÇAK T
ÖZMERT EN

: 0000-0003-1704-0327
: 0000-0002-6711-1165
: 0000-0003-0592-6710
: 0000-0001-9514-0855
: 0000-0002-4911-9200

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (GO 19/23) tarafından etik açıdan onaylanmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: ZENGİN AKKUŞ P: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütünü için veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. BAHTİYAR SAYGAN B: Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması. İLTER BAHADUR E: Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. ÇAK T: Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ÖZMERT EN: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atıf yazım şekli / How to cite : Zengin Akkuş P, Bahtiyar Saygan B, İlter Bahadur E, Çak T, Özmert EN. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı İle Yaşamak: Ailelerin Deneyimleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:272-279.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Pınar ZENGİN AKKUŞ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: pinarzenginakkus@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 04.05.2020
Kabul tarihi / Accepted : 19.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 16.09.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.731752

Results: The results of this study revealed the unfavorable effects of ASD diagnosis on interpersonal relationships, social life, and work life of participants. Moreover, the challenges faced by the child diagnosed with ASD and their parents in daily life, school life, and while receiving care in medical settings were identified.

Conclusion: Since the current study provides an opportunity to gain a deeper understanding of the challenges faced by families raising a child with ASD, results of this study would be beneficial for service providers and health policymakers to provide a better support to the children with ASD and their families.

Key Words: Family, Early childhood, Autism Spectrum Disorder

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal ve iletişim kısıtlılığı ve tekrarlayıcı, kısıtlı davranışlarla karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında yayımlanan bir raporda OSB prevalansı 1/59 olarak bildirilmiştir ve prevalans tüm dünyada giderek artmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 18-30 ay arası çocuklarda OSB sıklığı 1/1000 olarak saptanmıştır (2,3). OSB'de gelişimi ya da işlevselliği tamamen normale döndüren herhangi bir tedavi yöntemi olmamakla beraber, kanıta dayalı tedavi ve müdahale programlarının, OSB tanısı konmuş olan çocukların gelişimsel ve davranışsal kazanımlar elde etmelerini sağladığı bilinmektedir (4). Tüm bu tedavi ve müdahale sürecinde ise aileler önemli ve etkili bir rol oynamaktadır.

Öte yandan, çocuğa konulan OSB tanısı, aileyi de birçok açıdan etkilemektedir. Sağlıklı bir çocuğun hayalini kuran ebeveynler, çocuklarına OSB tanısı konduktan sonra hayal kırıklığı yaşayabilmekte ve çocuklarının geleceği konusunda kaygı duymaya başlayabilmektedir. OSB tanısı konan çocuğun artmış gereksinimleri ve bu gereksinimleri karşılama sorumluluğu ailelerin hayatını zorlaştırabilmektedir. Alanyazında, çocuğuna OSB tanısı konmuş ebeveynlerin, hem tipik gelişim gösteren çocukların, hem de diğer özel gereksinimleri olan çocukların ebeveynlerine göre daha fazla stres yaşadıkları, iş hayatlarında sorunlar yaşayabildikleri ve giderlerin artması nedeniyle ekonomik zorluklarla karşılaşabildikleri belirtilmiştir (5-7). Ayrıca bir çok yayında, ebeveynlerin OSB tanısı konmuş çocuklarının etiketlendiğini düşündükleri ve OSB tanısının "görünmez" bir tanı olması nedeniyle ailelerin bu etiketlenmeyi daha fazla hissettikleri bildirilmiştir (8,9). Bu nedenlerle, OSB tanısı konmuş çocukların ailelerinin sosyal ortamlardan uzak durmaya başladıkları ve böylelikle sosyal izolasyon yaşadıkları belirtilmiştir (10).

Uluslararası yazında otizm spektrumunda bir çocuğa sahip ebeveynlerin deneyimlerini inceleyen bir çok yayın olmasına rağmen, Türkiye'de çocuğuna OSB tanısı konmuş ebeveynlerin tanı sürecindeki deneyimlerini ve tanının aile ilişkilerine, sosyal hayatlarına ve gündelik yaşamlarına etkilerini inceleyen nitel araştırma sayısı çok kısıtlıdır (11,12). Bu araştırma kapsamında, okul öncesi dönemde OSB tanılı çocuğu olan annelerin tanı sürecinde ve sonrasında yaşadıkları deneyimler, bu deneyimlerin aile içi ve dışı kişilerle ilişkilerine, ekonomik durumlarına, iş hayatlarına, günlük ve sosyal yaşamlarına etkisinin derinlemesine incelenmesi ve ayrıca okul öncesi eğitimde, günlük hayatta ve sağlık hizmeti alırken karşılaştıkları zorlukların belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (GO 19/23) tarafından etik açıdan onaylanmıştır. En az 10 yıllık deneyimi olan çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı konulmuş ve Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde en azından 3 aydır bu tanı ile takip edilen 3-6 yaş arası çocukların aileleri çalışmaya davet edilmiştir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır ve Temmuz-Aralık 2019 tarihleri arasında çocuğunu Gelişimsel Pediatri Bölümü'ne poliklinik randevusuna getiren anneler arasından çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan bu görüşmeler 45-60 dakika arasında sürmüştür.

Görüşmelerde yöneltilen açık uçlu sorular, ilgili alan taraması sonrasında hazırlanmıştır. Soruların anlaşılabilirliğini ve açıklığını değerlendirebilmek için bir pilot ön görüşme yapılmıştır ve alınan geribildirimler doğrultusunda görüşme formu düzenlenmiştir. Görüşme formu doldurulmadan önce, çocuğun ve ailesinin demografik özelliklerini belirlemeye yarayan demografik bilgi formu doldurulmuştur. Bu form aracılığıyla, çocuğun yaşı ve cinsiyeti, kaçınıcı çocuğu olduğu, anne ve babanın yaş ve eğitim yılları, çocuğun tanılanma yaşı ve ilk bulguların fark edilmesi ile doktora başvurma arasında geçen süre sorgulanmıştır. Ayrıca ailenin sosyoekonomik durumunu belirlemek amacıyla Hollingshead-Redlich Ölçeği kullanılmıştır (13). Bu ölçek baz alınarak elde edilen düzeyler, yüksek-orta-düşük sosyoekonomik düzey olarak sınıflandırılmıştır.

Verilerin analizi

Bu çalışmada sayısal verileri kullanıp istatistiksel analizlerle değerlendirilen nicel araştırma yönteminin yanı sıra, nitel araştırma yöntemi de kullanılmıştır. Nitel araştırmalarda veri olarak, insanların deneyimlerini derinlemesine incelemek amacıyla, yapılan yapılandırılmamış/ yarı-yapılandırılmış görüşmeler kullanılır. Nicel araştırmalar genelleştirmeyi hedeflerken, nitel araştırma yönteminde insan davranışlarını ve deneyimlerinin tüm yönleriyle anlaşılması ve yorumlanması hedeflenir. Bu bağlamda, nicel analizlerde genel olarak odaklanılan 'ne sıklıkla' ve 'ne düzeyde' gibi kapalı uçlu soruların yerine, 'neden' ve 'nasıl' gibi açık uçlu sorulara cevap aranır. Dolayısıyla nitel araştırma yöntemi ile, nicel araştırma yöntemine kıyasla, çok daha zengin içerikli veriye ulaşılarak konuya ilişkin farklı noktalar aydınlatılabilir. Bu yöntem açık uçlu sorulara verilen yanıtların incelenmesine, araştırma konusuna yönelik tema ve örüntülere erişilmesine ve bireylerin çeşitli konulardaki deneyim, duygu ve

düşüncelerinin sınırlandırılmamış şekilde anlaşılmasına olanak tanımaktadır.

OSB tanısıyla izlenen ve okul öncesi yaşta çocuğu olan ailelerin deneyimlerinin ve yaşadığı zorlukların belirlenmesini amaçlayan bu nitel araştırmada yarı-yapılandırılmış görüşme tekniği kullanılmıştır. Görüşme sırasında katılımcıların sözleri ayrıntılı şekilde not edilmiştir. Görüşmeler önce iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her bir araştırmacı, katılımcıların OSB tanısıyla yaşamakla ilgili görüşlerini kategoriler altında toplayabilmek için, katılımcıların sözlerinde yer verdiği konulardan ortak kavramlar belirleyerek kodlamalar yapmıştır. Ardından, kodlanan verilerden temalar oluşturulmuş ve ilk etapta belirlenen kavramlar bu temalara göre düzenlenmiştir. Bu aşamadan sonra, iki kodlama arasındaki farklılıklar belirlenmiş ve iki araştırmacı fikir birliği (consensus) yöntemiyle, elde edilen temaları yeniden değerlendirmiştir. Son olarak, tekrarlayan temalar gruplandırılıp içerik analizinin son hali elde edilmiştir. Betimleyici istatistikler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24 aracılığıyla elde edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 3-6 yaş arasında OSB tanılı çocuğu olan 19 anne dahil edildi. Çalışmada yer alan çocukların ortalama yaşı 49 ay [31–71] olarak bulundu. Katılımcıların %31.6'sı düşük, %36.8'i orta ve %31.6'sı yüksek sosyoekonomik düzeydeydi. Çalışmaya katılan

annelerin sadece bir çocuğu OSB tanısı ile izleniyordu ve OSB tanılı çocukların eşlik eden bir kronik hastalığı bulunmamaktaydı. Katılımcıların özellikleri Tablo I'de sunulmuştur.

OSB tanısının konma sürecine bakıldığında, katılımcıların 7'si çocuklarında bazı belirtileri fark ettikten hemen sonra doktora başvururken, 11'i belirtileri fark ettikten 1 ay ila 1 yıl sonra (ortalama 3 ay) hekime başvurmuştu. Bir katılımcı ise (no:17) belirtileri fark ettikten sonra hemen çocuk hekimine başvurduğunu, ancak o dönemde endişelerinin dikkate alınmadığını ve bu nedenle tanı konmasının geciktiğini belirtti.

İlk kez hekime başvuru nedenlerine bakıldığında katılımcıların %53'ü konuşma gecikmesi nedeniyle başvurmuşken, %21'i çocuğa seslenildiğinde çocuğun ismine dönmemesi ve göz teması kurmaması nedeniyle başvurmuştu. Üç katılımcı kendilerinin bir belirti fark etmediğini ancak yakınlarının (no:6), başka bir hekimin (no:1) ve kreş öğretmenin (no:19) yönlendirmesiyle hekime başvurduklarını belirtti. Çalışma grubunda tanı konma yaşının ortalama 3 [2–3.5] olarak bulundu. Tanı konmasını takiben, 14 hasta hemen özel eğitim desteği almaya başlamışken, 5 hastanın özel eğitim desteğine başlaması 6 ayı bulmuştu.

OSB tanısı ile izlenen çocukların anneleri ile yapılan görüşmede ilk olarak tanı sürecinde yaşadıkları deneyimler ile ilgili açık uçlu sorular soruldu (örneğin: "Çocuğunuza OSB tanısı konulduğunda nasıl hissettiniz?", "Tanı ile ilgili ailenizde oluşan

Tablo I: Katılımcıların özellikleri.

Hasta no	Çocuğun yaşı (ay)	Çocuğun cinsiyeti	Kaçıncı çocuk olduğu	Belirtiler- doktora başvuru	Tanı yaşı	Özel eğitime başlama yaşı	Anne yaşı	Anne eğitim (yıl)	Baba yaşı	Baba eğitim (yıl)	SED
1	50	Erkek	2	*	3	3	32	8	39	5	Düşük
2	54	Kız	1	2 Ay	3	3	29	11	35	15	Yüksek
3	49	Erkek	3	3 Ay	2.5	2.5	39	8	44	8	Düşük
4	71	Erkek	3	Hemen	3	3	37	7	38	14	Orta
5	48	Erkek	1	1 Yıl	3	3.5	25	15	25	5	Yüksek
6	65	Erkek	3	6 Ay	3	3.5	43	5	59	5	Düşük
7	32	Erkek	3	Hemen	2.5	2.5	30	2	40	5	Düşük
8	60	Erkek	3	Hemen	2.5	3	41	5	49	8	Düşük
9	38	Erkek	1	2 Ay	2.5	2.5	39	11	40	13	Orta
10	57	Erkek	1	Hemen	2	2	35	11	37	11	Orta
11	31	Erkek	1	1 Ay	2	2.5	29	13	32	13	Orta
12	36	Erkek	1	6 Ay	2	2	29	11	31	15	Yüksek
13	54	Erkek	2	Hemen	2.5	2.5	36	11	40	8	Orta
14	33	Kız	2	1 Ay	2	2	27	8	32	5	Düşük
15	48	Erkek	1	3 Ay	2	2	29	11	29	8	Orta
16	70	Erkek	3	Hemen	3.5	3.5	37	8	41	11	Orta
17	52	Erkek	1	Hemen	2.5	3	40	15	46	15	Yüksek
18	48	Kız	1	3 Ay	3	3	31	15	32	15	Yüksek
19	48	Erkek	2	6 Ay	3	3	34	15	35	15	Yüksek

*: Ailenin fark ettiği herhangi bir bulgu olmamış, **SED:** Sosyoekonomik Düzey, **Belirtiler-doktora başvuru:** Belirtilerin fark edilmesi ile doktora başvurma arasında geçen süre

Tablo II: Tanı sürecinde yaşanan deneyimler ile ilgili açık uçlu sorulara verilen cevapların tematik dağılımı.

	Temaya uygun cevap sayısı
1. Tanının öğrenildiği andaki hisler/düşünceler	
Kötü/üzgün	12
Otizmi bilmeme/taniyi anlayamama	4
Reddetme/inanmak istememe	3
Korku/tedirginlik	3
Çaresizlik	1
Hemen bir şeyler yapma (harekete geçme) ihtiyacı	1
Kabullenme	1
2. Tanıyla ilgili aile bireylerinde oluşan farklı görüşler	
Babanın taniyi kabullenmemesi	8
Annenin taniyi kabullenmemesi	7
Aile büyüklerinin taniyi kabullenmemesi	5
Hiçbir aile bireyinin taniyi kabullenmemesi	1
3. Tanının aile bireyleri/arkadaşlarla paylaşılması	
Sadece en yakın çevre ile taniyi paylaşma	11
Kimseyle paylaşamama	7
Aileler ile paylaşmanın zaman alması	2
4. Tanı ile ilgili kendini ya da birini suçlama durumu ve nedenleri	
Anne kendisini	
Çok televizyon izletme	4
Az ilgilenme	1
Düzenli besleyememe	1
Bir günahın cezası	1
Anne ve baba kendilerini	
Az ilgilenme	3
Anne ve baba birbirlerini	
Az ilgilenme	2
Psikiyatrik rahatsızlığı olması nedeniyle	1

farklı görüşler nelerdir?"). Bu deneyimlere ilişkin annelerin verdiği cevaplar temalara ayrıldı. Bu temalar Tablo II'de sunulmuştur. Bu konuda annelerin konuşmalarından çarpıcı özellikte olanlar ise aşağıda verilmiştir.

K-3: "Aile büyükleri 'sadece vurdumduymaz, otizm değil' dediler", "Kadere inanıyoruz ama televizyon konusunda kendimi çok suçluyorum 'çok televizyon izledi, ondan oldu' diyorum"

K-14: "Taniyi duyunca hiçbir şeyin eskisi gibi olmayacağını, bir daha yüzümüzün gülmeyeceğini düşündüm", "Babası taniyi kabul etmediği için 4 ayrı psikiyatri doktoruna gittik ama hala kabullenmiyor", "Kendimi çok suçluyorum, yaptığım bir günahın cezası olduğunu düşünüyorum"

K-16: "Eşim taniyi kabullenemedi, doktora götüre götüre sonunda bir tanı koydurttun diyor", "Hala kendi kardeşlerime bile otizm tanısı aldığı söyleyemedim", "Onu düzenli besleyemediğim için olduğunu düşünüyorum ve kendimi suçluyorum"

İkinci olarak bu tanının aile içindeki ilişkilere ve akraba/arkadaş ilişkilerine etkisini ortaya koyabilmek için açık uçlu sorular (örneğin: "Çocuğunuza OSB tanısı konması eşinizle ilişkinizi nasıl etkiledi?", "Çocuğunuza OSB tanısı konması akraba/arkadaş ilişkilerinizi nasıl etkiledi?") soruldu. Alınan cevaplar tematik analiz ile sınıflandırıldı. Sonuçlar Tablo III'de verilmiştir.

Bazı cevaplar ise annelerin ağzından çıktığı şekilde aşağıda verilmiştir.

K-15: "Tanı nedeniyle eşimle boşanma aşamasına geldik çünkü o ve ailesi otizm tanısına inanmadılar, benim endişelerimi ciddiye almadılar."

K-16: "Onunla artık daha çok ilgileniyorum ve artık ona karşı daha merhametli oldum, tüm hayatımı ona adadım, bütün zamanımı onunla geçiriyorum."

K-19: "Önceden bazı davranışlarına anlam veremiyor, bazen kızıyor, bazen ağlıyor, bazen çözümsüz kalıyordum. Tanıdan sonra bazı taşlar yerine oturmaya başladı ve en azından bazı davranışlarının bu sebeple olduğunu kavradım ve yaklaşımım değişti", "Kardeşi sevilmemesini düşünmeye başlamış olabilir, daha çok ilgi beklemeye başladı. Onun farklı olduğunu biliyor, hissediyor (kardeşi), fakat daha çok küçük olduğu için anlam veremiyor ve onun davranışlarını taklit edip, bu yolla ilgi toplamaya çalışıyor."

OSB tanısının ailenin ekonomik durumuna etkisi sorgulandığında, 11 katılımcı artan ihtiyaçlar (özel eğitim giderleri gibi) nedeniyle ekonomik yüklerinin arttığını belirtirken, 8 katılımcı ekonomik açıdan etkilenmediklerini belirtti. Katılan annelere tanının iş hayatlarına etkisi sorgulandığında, 13 katılımcı tanı öncesinde

Tablo III: Tanının ilişkiler üzerine etkisi ile ilgili açık uçlu sorulara verilen cevapların tematik dağılımı.

	Temaya uygun cevap sayısı
1. Annenin babayla ilişkisi üzerine etkisi ve nedenleri	
Olumsuz yönde etkilenme	
Babanın duyarsızlığı (annenin endişelerini paylaşmaması)	5
Anlaşmazlıklar yaşanması	4
Babanın anneyi suçlaması	2
Paylaşımın azalması	2
Boşanma aşamasında olma	1
Etkilenmeme/ olumlu yönde etkilenme	7
2. Annenin OSB tanılı çocuğuyla ilişkisi üzerine etkisi ve nedenleri	
Çocukla daha fazla ilgilenme	11
Çocuğa daha çok bağlanma/ yakınlaşma	3
Çocuğu daha iyi anlama/ çocukla empati kurma	2
Çocuğa karşı daha merhametli/ duygusal olma	2
Fedakarlık/ hayatını adama	3
Çaresiz hissetme/ çocuğa nasıl davranacağını bilememe	3
3. Annenin diğer çocuklarıyla ilişkisi üzerine etkisi ve nedenleri	
Olumsuz yönde etkilenme	
Diğer çocuğa/ çocuklara ilgi ve ayrılan zamanın azalması	5
Diğer çocuğun/ çocukların daha az sevildiğini/ kendisiyle daha az ilgilenildiğini düşünmesi	2
Diğer çocuğa/ çocuklara daha fazla kızma (öfke çıkarma)	1
Etkilenmeme	3
4. Kardeşler ve kardeş ilişkileri üzerine etkisi ve nedenleri	
Sağlıklı kardeşin olumsuz etkilenmesi	7
Diğer çocuğun/ çocukların daha mutsuz olması	2
OSB'li kardeşinin durumuna üzülmeye/ onunla fazlaca ilgilenme	3
OSB'li kardeşin tepkilerini anlamakta zorlanma/ ondan uzaklaşma	3
Etkilenmeme	4
5. Ailenin akraba/arkadaşlarla ilişkisi üzerine etkisi	
Olumsuz yönde etkilenme	15
Ziyaretlerin azalması	11
Kendilerinin insanlardan uzaklaşması	5
İnsanların kendilerinden uzaklaşması	2
Etkilenmeme	4

de çalışmadığını, 4 katılımcı tanı konduktan sonra işi bıraktığını, 2 katılımcı ise işinden süreli izin istediğini ya da sıkça izin almak zorunda kaldığını belirtti. Tanının sosyal hayata etkisi sorgulandığında, bir katılımcı değişiklik olmadığını ifade ederken, 15 katılımcı sosyal hayatın belirgin şekilde olumsuz yönde etkilendiğini (sosyal hayatın yorucu hale gelmesi, sadece çocuğa göre şekillenmesi gibi sebeplerle) belirtti. Öte yandan, 3 katılımcı çocuğun gelişimine olumlu katkı sağlayacağı düşüncesiyle daha çok sosyalleşmeye çalıştıklarını ifade etti. Otizm spektrum bozukluğunun toplum tarafından ne kadar bilindiği sorulduğunda, katılımcıların 18'i otizmin hiç bilinmediğini ifade etti, bir katılımcı ise bu tanıyı kimseyle paylaşmadığı için toplumun bilgi düzeyini bilmediğini belirtti.

Sonrasında katılımcılarla OSB tanısı konmuş olan çocuklarının günlük hayatta, okul hayatında ve sağlık hizmeti alırken yaşadıkları deneyimlerle ilgili görüşüldü (örneğin: "Sağlık hizmeti alırken çocuğunuzun ve sizin yaşadığınız deneyimleri, zorlukları anlatabilir misiniz?", "Sağlık hizmeti alırken sağlık personelinin, diğer hastaların ve yakınlarının size karşı tutumları nasıldır?").

Elde edilen cevapların tematik analizi Tablo IV'te sunulmuştur. Bazı görüşlere ise aşağıda yer verilmiştir.

K-1: "Tuvalet eğitimi olmadığı için birçok kreş kabul etmedi."

K-15: "Bebek arabasında daha rahat gezdiriyorum, her gören 'bu çocuk büyümüş, niye hala bebek arabasında?' diye soruyor. Kalabalık alanlarda zorlanmamak için istediği her şeyi yapıyorum ve insanların acıyarak bakmaları beni çok üzüyor", "Tüm gün kreşin kapısında bekliyorum, arada içeri girip altını değiştirip tekrar dışarı çıkıyorum."

K-17: "Dışarı çıktığımızda çok zorlanıyoruz, 5 dakika oturma ya da dinlenme lüksümüz olmuyor, ağlama krizleri yaşıyor. Çok ağladığı zaman ya da yere yatıp bağırdığında insanlar ya kaçıyor ya da çocuklarına bizi gösterme gibi davranışlar yapıyor", "Hastanelerde sıra beklemek bizim için çok zor, o yüzden önceliğimiz olmasını isterdim".

K-19: "Bazen oğlumun yaramazlık yaptığını düşünerek ona kızmaya çalışanlar gibi müdahalelerle karşılaşabiliyoruz, bunun hayatımızı zorlaştırdığını düşünüyorum, huzursuzluk yaşıyor,

Tablo IV: Günlük hayatta, okul hayatında ve sağlık hizmeti alırken yaşanan sorunlar ile ilgili açık uçlu sorulara verilen cevapların tematik dağılımı.

	Temaya uygun cevap sayısı
1. Günlük hayatta yaşanan sorunlar	
İnsanların olumsuz yaklaşımları	
Olumsuz yorumlar, bakışlar ve anlayışsız tavırlar	11
Müdahalecilik	4
Çocuğun davranış kontrolündeki zorluk	7
Ortamdan kaynaklanan (kalabalık, gürültü vb.) sorunlar	4
2. Okul hayatında yaşanan zorluklar	
Kurum bulmada zorluk	1
Kurumla/ öğretmenle ilgili memnuniyetsizlik	4
Diğer velilerin otizm konusundaki tepkileri	4
Çocuğun okula uyum sağlayamaması	6
3. Sağlık hizmeti alırken yaşanan zorluklar	
Ortama bağlı yaşanan zorluklar (kalabalık ortamda sıra beklemek vb.)	11
Diğer hasta ve hasta yakınlarının olumsuz tutumları	8
Hastane ortamında çocuğun huzursuzlanması/ korkması	2
Sağlık personelinin olumsuz tutumları	1

insanların verdiği tepkiler de bu huzursuzluğu artırıyor”, “Okuldaki velilerin haberi olur da huzursuzluk çıkarsa diye endişelendiğim oluyor”.

Son olarak, çocuğuna OSB tanısı konmuş olan ailelerin manevi açıdan hissettikleri destekler sorgulandı ve katılımcıların çevrelerinden, toplumdan ve sistemden beklentileri/istekleri değerlendirildi. Katılımcılardan 9'u aile, akraba ve/veya arkadaşlarından manevi destek aldığını belirtirken, 10'u hiç kimseden manevi anlamda destek alamadığını belirtti. Katılımcılardan 11'i ödenen özel eğitim saatinin artırılmasını, 8'i toplumun otizm konusunda daha bilinçli olmasını, 7'si çevrenin OSB tanısı konmuş olan çocuklara uygun düzenlenmesini ve OSB tanısı konmuş olan çocukların ve ailelerinin sosyalleşebileceği alanlar oluşturulmasını istediğini belirtti. Dört katılımcı da OSB tanısı konmuş olan çocuğu olan ailelerin desteklenmesini ve daha iyi yönlendirilmesini istediğini belirtti.

TARTIŞMA

Dünyada bir çok ebeveynin çocuğuna konan otizm tanısı ile baş etmekte zorlandığı bildirilmiştir (14). Bu çalışmada, çocuğuna otizm tanısı konan ebeveynlerin bu süreçte yaşadıkları deneyimlerin ortaya konması planlanmıştır. Alanyazına benzer bir şekilde, bu çalışmada da, OSB tanısının ardından, annelerin üzümlük, reddetme, korku, çaresizlik, kabullenme gibi hislere sahip oldukları saptanmıştır (15,16). Çalışmanın bir diğer sonucu ise, yine alanyazın ile uyumlu olarak, katılımcıların bir çoğunun tanı nedeniyle birini (genellikle kendilerini ya da eşlerini) suçladıkları ya da biri tarafından suçlanmış olduklarıydı (15). Bu konuya ilişkin 'çocuğun televizyon izlemesine izin verilmiş olması' ve 'çocukla az ilgilenildiği düşüncesi' öne çıkan temalardandır.

Bu çalışmada, katılımcıların yarısından fazlasının konuşma gecikmesi nedeniyle ve gecikmenin fark edilmesinden

3 ay (ortanca) sonra hekime başvurdukları belirlenmiştir. Konuşma gecikmesi, OSB tanısı konan çocukların ilk başvuru nedenlerinden birisidir (17). Öte yandan, bir katılımcı ise, çocuğunun gelişimi hakkındaki endişelerinin çocuk hekimi tarafından dikkate alınmadığını belirtmiştir. Bu durum ile paralel şekilde, alanyazında otizm tanısının erken konulmasında hekimlerin tutumunun önemine yer verilmiştir ve ebeveynlerin gelişimsel endişeleri konusunda hekimlerin pasif davranmasının tanıda gecikmeye yol açabileceği bildirilmiştir (18).

OSB tanısı konan bir çocuk ile yaşamak ailenin tüm fertleri açısından zorlayıcı bir deneyimdir (19). Bu nedenle bu tanının aile bireylerinin birbirleriyle olan ilişkilerine de etkileri olabileceği ön bilgisiyle bu çalışmada, otizm tanısının aile içi ilişkilere olan etkisine de bakılmıştır. Katılımcılar genellikle tanının, otizm tanılı çocuklarıyla ilişkileri üzerinde olumlu etkileri (çocukla yakınlaşma, çocuğu daha iyi anlama gibi) olduğunu ifade etmiştir. Benzer şekilde, Hoffman ve ark. (20), çocuğuna otizm tanısı konmuş annelerin, tipik gelişim gösteren çocukların anneleriyle benzer duygusal yakınlıkta olduğunu ve tanı konulmasının ardından annelerin çocuklarının olumsuz davranışlarını daha anlayışla karşılayabildiğini belirtmiştir. Öte yandan, otizm tanısının, diğer aile bireyleriyle (eş ve diğer çocuklar) ilişkileri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu belirtilmiştir. Katılımcıların yarısından fazlası farklı sebeplerle özellikle eşleriyle ilişkilerinin olumsuz yönde etkilendiğini ifade etmiştir. Bu bulguyla uyumlu olarak yazında, otizm tanısı konan bir çocuğa sahip anne-babaların tanı nedeniyle ilişkilerinin olumsuz yönde etkilendiği ve boşanma oranlarının topluma göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (21). Bu çalışmada ayrıca, katılımcılara tipik gelişim gösteren çocuklarıyla ilişkileri ve bu çocukların OSB tanısı konan bir kardeşe sahip olmakla ilgili yaşadıkları zorluklar sorulmuştur. Alınan cevaplar doğrultusunda 'diğer çocuğa olan ilginin azalması', 'diğer çocuğun daha az sevildiğini hissetmesi', 'mutsuzluk' ve 'kıskançlık' gibi duygu ve deneyimler ile 'otizmlili kardeşiyle sorunlar yaşamaması' temaları ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, otizm tanısı konmuş olan kardeşe

sahip çocukların karşılaştıkları zorlukları ve olumsuz duyguları ortaya koyan diğer çalışmalarla benzerlik taşımaktadır (22-24).

Çalışmamızda katılımcıların çoğunluğu tanı nedeniyle akraba/arkadaş ilişkilerinin olumsuz yönde etkilendiğini ifade ederken, neredeyse tamamı sosyal hayatlarının belirgin şekilde kısıtlandığını belirtmekteydi. Otizm tanısı konan olan bir çocuğa sahip olan ebeveynlerin sosyal hayatlarının sekteye uğraması ve yaşadıkları sosyal izolasyon alanyazında da vurgulanan bir bulgudur (25). Ayrıca bu çalışmada, katılımcıların yarısından fazlası tanı sürecinde ve sonrasında hiç kimseden sosyal/manevi destek almadığını belirtmekteydi. Oysa ki sosyal destek, ortaya çıkan stresin olumsuz etkilerini azaltmaya yardımcı bir faktör olarak kabul edilmektedir ve sosyal desteği olan ailelerin olumsuz durumlarla daha iyi baş ettiği bilinmektedir (26).

Çalışmamızın önemli sonuçlarından biri de otizm tanısının diğer insanlarla paylaşılmasının zorluğunu göstermesiydi. Rabba ve ark. (27), otizm tanısının paylaşılmasının zorluğunun, ailelerin kabullenme süreciyle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Bu bağlamda, OSB tanısının aile bireylerince kabul edilmesi durumuna bakıldığında, çalışmamızda birçok katılımcı kendisinin de tanıyı kabullenmekte zorlandığını belirtirken, bazı katılımcılar da tanının eşleri ve aile büyükleri tarafından kabul edilmediğini ifade etmekteydi. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, özellikle aile büyüklerinin tanıyı kabul etmekte zorlandığı ifade edilmiştir (24).

OSB tanısı sonrası gereken müdahalelerin oluşturduğu maddi yük ve bu durumun yol açtığı ekonomik zorluklar çalışmamızdaki katılımcıların çoğu tarafından dile getirilmiştir. Ülkemizde özel eğitim ihtiyacı belirlenen çocukların özel eğitim giderleri, Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu ile özel gereksinimi olduğu belirtildikten ve özel eğitim değerlendirme kurulları tarafından da eğitsel değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, haftada 2/ ayda 8 saat olacak şekilde devlet tarafından karşılanmaktadır. Buna rağmen, bu çalışmada OSB tanısı sonrası gereken müdahalelerin oluşturduğu maddi yük ve bu durumun yol açtığı ekonomik zorluklar çalışmamızdaki katılımcıların çoğu tarafından dile getirilmiştir. Bu durum, OSB tanısı konduktan sonra haftada iki saatlik eğitimin dışında kalan harcamaların aileler tarafından karşılanmasından kaynaklanmaktadır. Montes ve ark. (28), otizm tanısının ekonomik zorluklara yol açtığını ve bu zorluğun sebeplerinden birinin ebeveynlerin çalışma durumlarının/iş hayatlarının olumsuz etkilemesi olabileceğini bildirmiştir. Bu yayına paralel şekilde, bu çalışmada da, çalışan annelerin iş hayatında tanı nedeniyle yaşadığı olumsuz durumlar (işten ayrılma, uzun süreli ve/veya sık izin alma) ortaya konmuştur.

Bu çalışmada ayrıca, otizm tanısı konmuş çocuğa sahip annelerin ve çocuklarının günlük hayatta, okul öncesi eğitim sürecinde ve sağlık hizmeti alırken karşılaştıkları zorluklar araştırılmıştır. Bu bağlamda öne çıkan önemli bir tema, katılımcıların diğer insanların gösterdikleri olumsuz tutumları ve müdahaleci davranışları zorlayıcı olarak nitelendirmeleriydi. Bu davranışların ebeveynleri en çok zorlayan davranışlar olduğu ve ebeveynlerin kendilerini yetersiz hissetmelerine yol açtığı

benzer şekilde literatürde de rapor edilmiştir (15). Buna paralel olarak, otizm tanısı konmuş çocuğa sahip ebeveynlerin toplum tarafından etiketlendiklerini, yargılandıklarını ve dışlandıklarını hissettikleri ve bir çok olumsuz davranışa maruz kaldıkları bu çalışmada olduğu gibi önceki çalışmalarda da belirtilmiştir (29,30). Yine bu doğrultuda katılımcılar, çocuklarının otizm tanısının, okul çalışanları ve veliler tarafından bilinmesini istemediklerini belirtmişlerdir. Ayrıca, Muskat ve ark. (31), OSB tanısı konmuş çocukların sağlık hizmeti alırken birçok zorlukla karşılaştığını belirtmiştir. Bu sonuca paralel şekilde, çalışmamızın katılımcılarının çoğunluğu, sağlık hizmeti alırken zorluklar yaşadıklarını, özellikle kalabalık ortamlarda bulunmanın ve sıra beklemenin kendileri ve çocukları için pek çok sıkıntıya yol açtığını ifade etmiştir.

Bu çalışmada, çocuğuna OSB tanısı konan annelerin tanı sürecinde ve sonrasında yaşadıkları deneyimler derinlemesine ortaya konmuştur. Otizm tanısının aile içi ilişkileri, ailelerin sosyal yaşantısını ve ekonomik durumunu, günlük yaşamını ve okul hayatını bir çok şekilde olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir. Bu olumsuz etkilerin bir kısmı, ailelere sağlanacak destek mekanizmalarının aktifleştirilmesiyle azaltılabilecektir; ancak bu destek, ailenin tüm bireylerini (özellikle de tipik gelişim gösteren kardeşleri) kapsayacak şekilde olmalıdır. Ayrıca toplumun OSB ile ilgili farkındalığının artırılması ve bu konuya daha duyarlı hale gelmelerinin sağlanması ailelerin yaşadıkları zorlukları azaltabilecektir. Bu bağlamda, alanda hizmet veren herkesin bu konuda görev üstlenmesinin oldukça önemli olduğu açıkça görülmektedir. Bu çalışmadan elde edilen ve vurgulanması gereken bir diğer sonuç da, hekimlerin, ailelerin çocuklarının gelişimi hakkındaki endişelerini dikkate almasının gerekliliği ve önemidir. Bu bağlamda çocuk sağlığı alanında çalışan tüm hekimlerin, özellikle de çocuk hekimlerinin, bu konuda hassas davranmaları önem taşıyacaktır. Öte yandan ülkemizde politika yapıcıların, katılımcılarımız tarafından ifade edilen zorlukları göz önünde bulundurarak planlamalar yapmaları, aileler için sağlanan maddi ve sosyal destekleri yeniden gözden geçirmeleri, özel eğitim saatlerinin artırılmasına yönelik planlamalar yapmaları ve otizm tanılı çocuğa sahip ebeveynlerin çalışma koşullarına düzenlemeler getirmeleri; hem otizmliler çocukların, hem ailelerinin, hem de uzun vadede toplumun yüksek yararına olacaktır.

Çalışmanın sonuçları yorumlanırken kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Katılımcı sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir, ancak nitel bir çalışma yöntemi kullanıldığı ve katılımcıların görüşlerinin derinlemesine incelenmesi amaçlandığı için bu sayının bu yöntem baz alındığında yeterli olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise, OSB tanısının aile içi ilişkiler üzerindeki etkisinin, sadece anneye sorularak araştırılması ve diğer aile bireylerin deneyimlerine ilişkin bilgilerin de annelerden edinilmesiydi. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda babaların ve OSB tanılı bir kardeşe sahip olan diğer çocukların deneyimlerinin de sorgulanması değerli olacaktır.

Bu kısıtlılıklara rağmen bu çalışmanın, özellikle Türkçe alanyazına önemli katkılar yaptığı düşünülmektedir. Bu çalışma, OSB

tanısı konmuş olan bir çocuğa sahip ailelerin tanı sürecinde ve sonrasında yaşadıkları deneyimleri, ayrıca bu tanının aile ilişkilerine (anne, baba, kardeşler ve akrabalar), sosyal hayatlarına, iş yaşamlarına etkisini inceleyen, ve bir yandan da tanı nedeniyle günlük hayatta, okul sürecinde ve sağlık hizmeti alırken yaşadıkları zorlukları bütünüyle ve aynı anda ortaya koyan ilk ulusal çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018;67:1-23.
3. Kondolot M, Özmert EN, Öztöp DB, Mazıcıoğlu MM, Gümüş H, Elmali F. The modified checklist for autism in Turkish toddlers: A different cultural adaptation sample. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2016;21:121-7.
4. Wong C, Odom SL, Hume KA, Cox AW, Fetting A, Kucharczyk S, et al. Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review. *J Autism Dev Disord* 2015;45:1951-66.
5. Hayes SA, Watson SL. The impact of parenting stress: a meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2013;43:629-42.
6. Child, Initiative AHM. National profile of children with special health care needs and autism spectrum disorders: Key findings from the 2009/10 NS-CSHCN & 2007 NSCH. Data Resource Center. 2012.
7. Horlin C, Falkmer M, Parsons R, Albrecht MA, Falkmer T. The cost of autism spectrum disorders. *PLoS One* 2014;9:e106552.
8. Kinnear SH, Link BG, Ballan MS, Fischbach RL. Understanding the experience of stigma for parents of children with autism spectrum disorder and the role stigma plays in families' lives. *J Autism Disord* 2016;46:942-53.
9. Hoogsteen L, Woodgate RL. Centering autism within the family: a qualitative approach to autism and the family. *J Pediatr Nurs* 2013;28:135-40.
10. Woodgate RL, Ateah C, Secco L. Living in a world of our own: the experience of parents who have a child with autism. *Qual Health Res* 2008;18:1075-83.
11. Özkubat U, Özdemir S, Selimoğlu ÖG, Töret G. Otizme yolculuk: Otizmlili çocuğa sahip ebeveynlerin sosyal destek algılarına ilişkin görüşleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2014;33:323-48.
12. Töret G, Özdemir S, Selimoğlu ÖG, Özkubat U. Otizmlili çocuğa sahip olan ebeveynlerin görüşleri: Otizm tanılamaları ve otizmin nedenleri. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi* 2014;15:1-14.
13. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. *Am J Public Health* 2007;97:1756-7.
14. Shepherd D, Csako R, Landon J, Goedeke S, Ty K. Documenting and understanding parent's intervention choices for their child with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2018;48:988-1001.
15. Ludlow A, Skelly C, Rohleder P. Challenges faced by parents of children diagnosed with autism spectrum disorder. *J Health Psychol* 2012;17:702-11.
16. Fernández-Alcántara M, García-Caro MP, Pérez-Marfil MN, Hueso Montoro C, Laynez Rubio C, Quintana Cruz F. Feelings of loss and grief in parents of children diagnosed with autism spectrum disorder (ASD). *Res Dev Disabil* 2016;55:312-21.
17. Zengin-Akkuş P, Çelen-Yoldaş T, Kurtipek G, Özmert EN. Speech delay in toddlers: Are they only 'late talkers'? *Turk J Pediatr* 2018;60:165-72.
18. Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK. Parental concerns, provider response, and timeliness of autism spectrum disorder diagnosis. *J Pediatr* 2015;166:1431-9.e1.
19. Karst JS, Van Hecke AV. Parent and Family Impact of Autism Spectrum Disorders: A Review and Proposed Model for Intervention Evaluation. *Clinical Child and Family Psychology Review* 2012;15:247-77.
20. Hoffman CD, Sweeney DP, Hodge D, Wagner MC, Looney L. Parenting Stress and Closeness: Mothers of Typically Developing Children and Mothers of Children With Autism. *Focus Autism Other Dev Stud* 2009;24:178-87.
21. Hartley SL, Barker ET, Seltzer MM, Floyd F, Greenberg J, Orsmond G, et al. The relative risk and timing of divorce in families of children with an autism spectrum disorder. *J Fam Psychol* 2010;24:449-57.
22. Petalas MA, Hastings RP, Nash S, Dowey A, Reilly D. "I like that he always shows who he is": The perceptions and experiences of siblings with a brother with autism spectrum disorder. *International Journal of Disability, Development and Education* 2009;56:381-99.
23. Petalas MA, Hastings RP, Nash S, Reilly D, Dowey A. The perceptions and experiences of adolescent siblings who have a brother with autism spectrum disorder. *J Intellect Dev Disabil* 2012;37:303-14.
24. Hutton AM, Caron SL. Experiences of Families With Children With Autism in Rural New England. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities* 2005;20:180-9.
25. Woodgate RL, Ateah C, Secco L. Living in a World of Our Own: The Experience of Parents Who Have a Child With Autism. *Qualitative Health Research*. 2008;18:1075-83.
26. Boyd BA. Examining the relationship between stress and lack of social support in mothers of children with autism. *Focus on autism and other developmental disabilities* 2002;17:208-15.
27. Rabba AS, Dissanayake C, Barbaro J. Parents' experiences of an early autism diagnosis: Insights into their needs. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2019;66:101415.
28. Montes G, Halterman JS. Association of childhood autism spectrum disorders and loss of family income. *Pediatrics* 2008;121:e821-e6.
29. Gray DE. 'Everybody just freezes. Everybody is just embarrassed': Felt and enacted stigma among parents of children with high functioning autism. *Sociology of Health & Illness* 2002;24:734-49.
30. Broady TR, Stoyles GJ, Morse C. Understanding carers' lived experience of stigma: the voice of families with a child on the autism spectrum. *Health Soc Care Community* 2017;25:224-33.
31. Muskat B, Burnham Riosa P, Nicholas DB, Roberts W, Stoddart K, Zwaigenbaum. Autism comes to the hospital: the experiences of patients with autism spectrum disorder, their parents and health-care providers at two Canadian paediatric hospitals. *Autism* 2015;19:482-90.

Postoperatif Fallot Tetralojili Çocuklarda Kısa ve Orta Dönem Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi

Evaluation of Short and Mid-term Outcomes in Children with Postoperative Fallot Tetralogy

Erhan AYGÜN¹, Aygün DİNDAR², Kemal NİŞLİ², Rukiye EKER ÖMEROĞLU²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye



ÖZ

Amaç: Tam düzeltme ameliyatı yapılmış Fallot tetralojili hastalarımızın klinik durumlarının değerlendirilmesi, ritim bozukluklarının araştırılması, ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonlarının ve aort kökü dilatasyonunun değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji bölümünde izlenen, düzeltme operasyonu uygulanmış Fallot tetralojili 50 çocuk çalışmaya dahil edildi. Düzeltilmiş Fallot tetralojili olgular aort kökü dilate olanlar ve dilate olmayanlar diye iki guruba ayrıldı. Her iki gurup arasında cinsiyet, tam düzeltme operasyonu yaşı, aort yetersizliği, triküspit yetersizliği, pulmoner yetersizlik, palyatif tedavi ve transanüler yama kullanımı açısından farklar değerlendirildi. Pulmoner kapak yetmezliği, tam düzeltme ameliyatı sırasında uygulanan transanüler yama yapılanlar ve yapılmayanlar olarak karşılaştırıldı.

Düzeltilmiş Fallot tetralojili olguların ekokardiyografik olarak ölçülen aort kökü ve asendan aort çapları yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanlarına göre normal dağılımları ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 24 Ocak-15 Mayıs 2014 tarihleri arasında 50 olgu alındı. Çalışmaya katılan olguların yaşları 2-21 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 9.9 ± 4.5 yıldır. Çalışmaya katılanların %52'si (n=26) erkek, %48'i (n=24) kızdır. Olguların total düzeltme yaşları 6 (0.5 yıl) ile 190 (15.8 yıl) ay arasında değişmekte olup, ortalama 28.3 ± 28.3 (2.3 ± 2.3 yıl) aydır. Postoperatif süreleri 1.3-17.8 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 8.0 ± 4.1 yıldır. Olguların %28'ine (n=14) palyatif tedavi uygulanmıştır. Olguların aort kök ölçümleri 18.0 ile 42.5 mm arasında değişmekte olup, ortalama 27.9 ± 5.3 mm'dir. Olguların %12'sinin (n=6) aort kökü dilatasyonu yok iken, %88'inin (n=44) aort kökü dilatasyonu vardır. Olguların tamamında (%100) sağ ventrikül dilatasyonu ve asendan aort dilatasyonu vardır.

Transanüler yama uygulananlarda, orta ve ağır pulmoner yetmezlik daha az saptandı (p: 0.02).

Sonuç: Olguların %88'inde (n: 44) aort kökü dilatasyonu saptandı. Yıllık aort kökü çapı ölçümlerinin verilmesi, Fallot tetralojili hastalarda ilerleyici aort kökü dilatasyonunun tedavisinde daha etkili bir stratejisinin planlanmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Aort Dilatasyonu, Elektrokardiyografi, Fallot Tetralojisi



AYGÜN E
DİNDAR A
NİŞLİ K
EKER ÖMEROĞLU R

: 0000-0002-4495-5824
: 0000-0003-2801-6672
: 0000-0001-9085-9852
: 0000-0002-3740-6552

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan tarih: 03.02.2014, sayı: 266 karar numarası ile uygunluk alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **AYGÜN E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **DİNDAR A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **NİŞLİ K:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **EKER ÖMEROĞLU R:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Aygün E, Dindar A, Nişli K, Eker Ömeroğlu R. Postoperatif Fallot Tetralojili Çocuklarda Kısa ve Orta Dönem Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:280-286.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Erhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.erhanaygun@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 26.02.2020

Kabul tarihi / Accepted : 29.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 21.10.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.694094

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate clinic situations, investigate arrhythmias, and assess ventricle function by echocardiography and aortic root dilation of patients with Tetralogy of Fallot who had undergone total correction surgery.

Material and Methods: 50 children with Tetralogy of Fallot and who had undergone a total correction operation in I.U. Faculty of Medicine Pediatric Cardiology Department were included to study. Corrected Tetralogy of Fallot cases were divided into two main groups as "aortic root dilated group" and "aortic root not-dilated group". Groups were evaluated as to their gender, age of correction surgery, presence of aortic failure, tricuspid failure, pulmonary failure, aorta pulmonary shunt treatment and usage of transannular patch. Pulmonary valve failure was compared as those with and without transannular patches applied during the total correction surgery. Echocardiographically measured aortic root and ascending aorta diameters were assessed according to age, gender, and body surface area of the corrected Fallot Tetralogy cases.

Results: 50 subjects were involved to study in date between 24th Jan. 2014 and 15th May 2014. Age of the cases in study varied between 2 and 21 years and average age was 9.9 ± 4.5 years. 52% (n=26) of them are male and 48% are female (n=24). Total correction age was varied between 6 months (0.5 years) and 190 months (15.8 years) and average age was 28.3 ± 28.3 months (2.3 ± 2.3 years). Their postoperative periods were varied between 1.3 and 17.8 years and average period was 8.0 ± 4.1 years. 28% (n=14) of the cases were received palliative treatment. Aortic root size was varied between 18 and 42.5 and average size was measured as 27.9 ± 5.3 mm. Aortic root dilation ratio of the cases was 88% (n=44) while 12% of cases (n=6) had no aort root dilatation. All patients had right ventricle and ascending aorta dilation. Moderate and severe pulmonary failure was found less in those who underwent transannular patch.

Conclusion: Aortic root dilation was detected in 88% (n=44) of the cases. Providing annual aortic root diameter measurements will help to plan a more effective strategy for the treatment of progressive aortic root dilatation in patients with Fallot tetralogy.

Key Words: Dilatation of Aorta's, Electrocardiograph, Tetralogy of Fallot

GİRİŞ

Fallot tetralojisi konjenital kalp hastalıklarının %5-10'unu oluşturur. Canlı doğumlarda %0.03 sıklıkta görülür. En sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır (1). Aort kökü ve asendan aorta dilatasyonu düzeltilmemiş FT'nin iyi bilinen bir özelliğidir. Bazı olgularda düzeltme amaçlı yapılan cerrahi girişimden sonra da mevcut dilatasyon ilerleyici olabilmektedir. Postoperatif FT'li hastalarda, aort kökü dilatasyonu geç dönemde giderek belirginleşerek cerrahi gerektirecek aort yetersizliğine neden olmaktadır. Aort kökü dilatasyonunun prevalansı, yapılan çalışmanın metoduna bağlı olarak %15-87 oranında görülmektedir (2,3).

FT'li hastalar, doğal seyrine bırakıldığı zaman hayatının ilk 30 yılında kaybedilmektedir. İlk kez 1945 yılında Blalock ve arkadaşları tarafından aorto-pulmoner şant ameliyatı yapılmaya başlanmıştır. Tam düzeltme ameliyatı, günümüzde tercih edilen tedavi yöntemidir. Ameliyat zamanı hayatın ilk yılı, hatta ilk aylarına kadar erkene alınmıştır (4,5). Tam düzeltme ameliyatı yapılan hastaların uzun süreli sonuçları iyi olsa da hastalarda aritmiler, ani ölüm, ventrikül fonksiyon bozuklukları, egzersiz intoleransı gibi problemler görülmektedir (6). Oluşabilecek sorunların bilinmesi ve olguların bu yönden takip edilmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, polikliniğimizde takip edilen postoperatif FT'li 50 hastanın kısa ve orta dönem sonuçları güncel literatür verileri ile birlikte değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

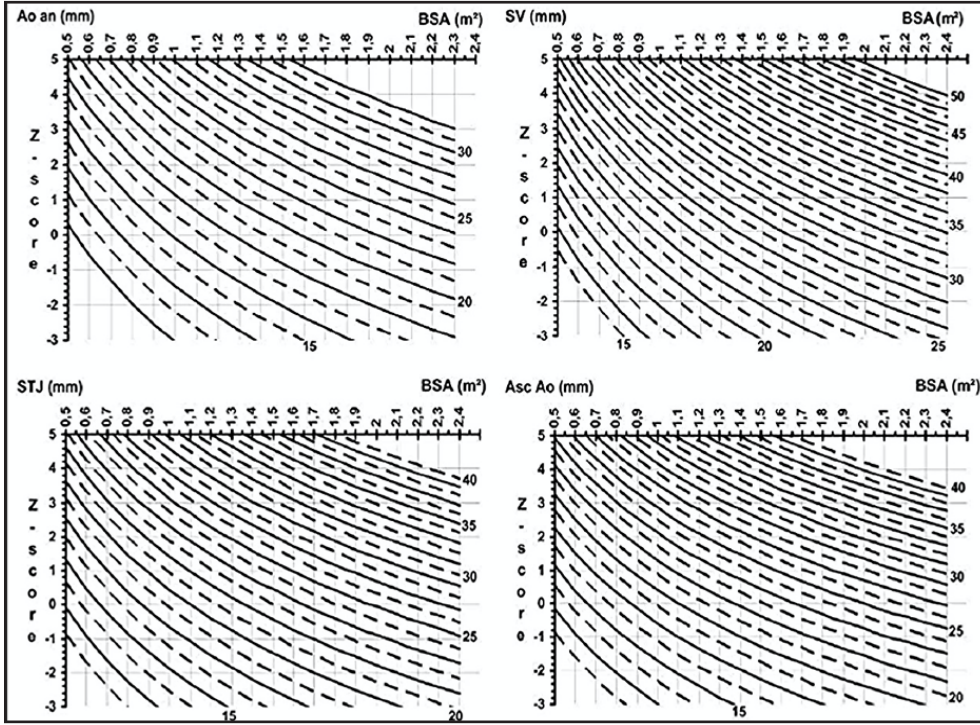
Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde izlenen, düzeltme operasyonu uygulanmış FT'li 50 çocuk etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Düzeltme operasyon geçiren FT'li olguların yaşı, cinsiyeti, düzeltme operasyonu yaşı, eşlik eden diğer kardiyak anomalileri, varsa kullandıkları kardiyovasküler ilaçları ve uygulanmış ise palyatif operasyonlara ait bilgileri kayıt edildi. Ek başka sistemik hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Düzeltilmiş Fallot tetralojili olgular aort kökü dilate olanlar ve dilate olmayanlar diye iki boyutlu M-mod ekokardiyografi ile iki guruba ayrıldı (7). Tüm hastalara EKG çekildi. Elektrokardiyografi parametreleri değerlendirilirken sağlıklı çocukların yaş ve cinsiyetlerine göre EKG parametreleri referans alındı (8). Bazzet formülü kullanılarak QTc intervali hesaplandı ve >0.44 saniye olması durumunda uzama olarak değerlendirildi. Olguların vücut yüzey alanları hesaplandı, kan basınçları ölçüldü.

Tüm olgulara sırt üstü veya sol yan pozisyonunda iki boyutlu M-mod ekokardiyografi (Vivid 7 GE Healthcare, USA) kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı.

İki boyutlu M-mod ekokardiyografi ile valsava sinüsleri seviyesinde aort kökü ölçüldü. Asendan aorta çapları, diyastolde ve sağ pulmoner arter seviyesinde, ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak ölçüldü (7).

Düzeltilmiş Fallot tetralojili olguların ekokardiyografik olarak ölçülen aort kökü, asendan aorta ve ventriküllerin çapları, cinsiyet, vücut yüzey alanını ve z değerine göre değerlendirildi (Ek:1) (9). Çalışma için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp



Ek-1: 2-18 yaş arası erkek çocuklarda aort anulus, sinus valsalva, sinotubuler bileşke ve asendan aorta çapı z değeri.

Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan tarih: 03.02.2014, sayı: 266 karar numarası ile uygunluk alınmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis Test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Test ve Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. Vücut yüzey alanının aort kökü ve asendan aort çapı değerleri üzerine etkisini incelemek için Lineer regresyon analizi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Koreasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların yaşları 2 ile 21 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 9.96 ± 4.54 yıldır. Çalışmaya katılanların %52'si ($n=26$) erkek, %48'i ($n=24$) kızdır. Olguların total düzeltme yaşları 6 (0.5 yıl) ile 190 (15.8 yıl) ay arasında değişmekte olup, ortalama 28.3 ± 28.3 (2.3 ± 2.3 yıl) aydır. Cerrahi sonrası süreleri 1.3-17.8 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 8.0 ± 4.1 yıldır. Olguların

aort kök ölçümleri 18.0 ile 42.5 mm arasında değişmekte olup, ortalama 27.9 ± 5.3 mm'dir.

Olguların tamamında vücut yüzey alanı ve cinsiyete göre verilen ortalama değerler ile karşılaştırıldığında sağ ventrikül dilatasyonu ve asendan aort dilatasyonu vardı (Tablo I). Olguların %64'ünde ($n=32$) aort yetersizliği görülmezken, %36'sında ($n=18$) hafif düzeyde görülmüştür. Olguların %6'sında ($n=3$) pulmoner yetersizlik görülmezken, %14'ünde ($n=7$) hafif, %40'ında ($n=20$) orta ve %40'ında ($n=20$) ağır düzeyde görülmektedir (10). Olguların %16'sında ($n=8$) triküspit yetersizlik görülmezken, %80'inde ($n=40$) hafif, 1 olguda (%2.0) orta ve 1 olguda (%2.0) ağır düzeyde görülmektedir (11) (Tablo I). Olguların %28'inde ($n=14$) transannüler yama konularak tam düzeltme yapılmıştı. Olguların %88'inde aort kökü dilatasyonu saptanmıştır. Aort kökü dilatasyonu ve pulmoner yetersizlik durumuna göre olguların postoperatif geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Postoperatif geçen süre ile QRS süresi arasında pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($r=0.407$; $p=0.003$; $p < 0.05$). Aort kökü dilate olanlar ve dilate olmayan olguların yaş ve cinsiyet dağılımları, pulmoner yetersizlik, aort yetersizliği ve triküspit yetersizlik düzeyleri, tam düzeltme operasyonu öncesi BT şant uygulanma oranı, transannüler yama kullanım oranları, sağ arkus aorta görülme oranları ve total düzeltme yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Pulmoner kapak yetmezliği, tam düzeltme ameliyatı sırasında uygulanan transannüler yama yapılanlar ve yapılmayanlar olarak karşılaştırıldı. Transannüler yama uygulananlarda, orta ve ağır pulmoner yetmezlik daha az saptandı ($p=0.02$) (Tablo II).

Tablo I: Ekokardiyografi parametrelerinin dağılımı (8, 9).

		Min-Mak	Ort±SD
LVEDd (cm)		2.8-5.0	3.7±0.5
LVESd (cm)		1.5-3.0	2.2±0.3
LVEF % (ejeksiyon fraksiyonu)		52.0-86.0	69.0±7.1
Pulmoner Gradient		0-64	22.0±14.6
Aort Kök (mm)		18.0-42.5	27.9±5.3
Asendan Aort Çapı (mm)		16.8-35.0	26.6±4.7
RVEDd Çapı (mm)		27-65	41.9±8.3
		n	%
Aort Yetersizliği	Yok	32	64.0
	Hafif	18	36.0
Aort Kökü Dilatasyonu	Normal	6	12.0
	Anormal	44	88.0
Sağ Ventrikül Dilatasyonu	Anormal	50	100.0
Asendan Aort Çapı Dilatasyonu	Anormal	50	100.0
Pulmoner Yetersizlik	Yok	3	6.0
	Hafif	7	14.0
	Orta	20	40.0
	Ağır	20	40.0
Triküspit Yetersizlik	Yok	8	16.0
	Hafif	40	80.0
	Orta	1	2.0
	Ağır	1	2.0
Transanuler Patch	Yok	36	72.0
	Var	14	28.0
Sağ Arkus Aorta	Yok	47	94.0
	Var	3	6.0
Pulmoner Atrezi Yokluğu	Yok	50	100

LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVESd:** Sol ventrikül sistol sonu çapı, **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **RVEDd:** Sağ ventrikül diyastol sonu çapı

Tablo II: Transanüler yama kullanılan ve kullanılmayan gruplarda pulmoner yetmezliğin karşılaştırılması.

Pulmoner Yetmezlik	Transanüler yama	Transanüler yama olmayan	p
Yok+hafif	6 (%60)	4 (%40)	0.02
Orta+ağır	8 (%20)	32 (%80)	
Toplam	14 (%35)	36 (%65)	

Aort kökü dilatasyonuna göre olguların P süreleri, PR aralıkları, QRS süreleri, QTC süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo III).

Aort kökü dilatasyonuna göre olguların sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd) değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo IV). Aort kökü dilatasyonu olan olguların asendan aort çapı ve çapı ölçümleri aort kökü dilatasyonu olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$),

QRS süresi ile aort kökü, asendan aort çapı ve LVESd ve LVEDd ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). QRS süresi ile RVEDd arasındaki pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($r=0.390$; $p=0.005$; $p<0.05$), ($r=0.368$; $p=0.008$; $p<0.05$). Olguların

%82'sinde ($n=41$) sağ dal blok görülmezken, %18'inde ($n=9$) sağ dal blok görülmektedir. 2-18 yaş arası erkek ve kızlarda vücut yüzey alanı ile hem aort kökü için hem de asendan aort çapı için hesaplanan z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$)(Şekil 1)(Tablo V).

TARTIŞMA

Bu çalışmada postoperatif FT'li hastalar değerlendirilmiştir. Erişkin hastalarda kardiyak ve pulmoner hastalıklar genelde birlikte görülmektedir. Çoğu hastada solunum fonksiyon testi normal olmasına rağmen egzersiz kapasitesi azalmıştır (12). Çalışmamızdaki tüm hastalar, egzersiz kısıtlaması yapmadan günlük aktivitelerini sürdürebilmekteydi. Hastalarımızın ameliyat

Tablo III: Elektrokardiyografi Bulgularının Dağılımı.

		Min. - Mak.	Ort. ± SD
P Süresi (sn)		0.04-0.08	0.06±0.01
PR Aralığı (sn)		0.08-0.18	0.12±0.02
QRS Süresi (sn)		0.04-0.18	0.09±0.03
QTC Süresi (sn)		0.26-0.47	0.4±0.03
		n	%
SağDal Blok	yok	41	82.0
	var	9	18.0

Tablo IV: Aort Kökü Dilatasyonuna Göre Ekokardiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi.

	Aort Kökü Dilatasyonu		*p
	Normal (n=6) Ort±SD (Medyan)	Anormal (n=44) Ort±SD (Medyan)	
LVESd	2.0±0.3 (1.9)	2.2±0.3 (2.2)	0.2
LVEDd	3.4±0.4 (3.5)	3.7±0.5 (3.8)	0.2
LVEF %	68.1±6.6 (68.0)	69.2±7.3 (69.0)	0.7
RVP/LVP	0.4±0.1 (0.4)	0.3±0.08 (0.3)	0.4

*Mann Whitney U Test, *p<0.05, **LVESd:** Sol ventrikül sistol sonu çapı, **LVEDd:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **RVP:** Sağ ventrikül basıncı, **LVP:** Sol ventrikül basıncı.

Tablo V: Vücut yüzey alanı ile z skorları ilişkisi.

	VYA			
	Erkek çocuklar (2-18 yaş arası)		Kız çocuklar (2-18 yaş arası)	
	r	p	r	p
Z skor (aort kökü)	0.043	0.843	-0.030	0.8
Z skor (asendan aort)	0.189	0.377	-0.025	0.9

r: Spearman korelasyon katsayısı, **VYA:** Vücut yüzey alanı.

sonrası izlem süresi uzun olmadığı ve yaş ortalamaları yüksek olmadığı için bu beklenen bir bulgudur.

Fallot tetralojili hastalara yapılacak cerrahi girişim tek veya iki basamaklı olarak uygulanmaktadır. Chong ve ark.'ları (13), düzeltme operasyonu uygulanmış 67 olgunun %88'inde aort anulusunda, %87'sinde sinüs valsalvada, %61'inde sinotubuler bileşkede, %63'ünde asendan aortada dilatasyon tespit edilmiştir. Chugh ve ark.'ları (14) düzeltilmiş FT'li erişkinlerde aort kökü dilatasyonunun prevalansını %76, Niwa ve ark.'ları (2) ise %15 olarak bildirmişlerdir. Erişkinlerdeki aort kökü dilatasyonunun prevalansındaki bu değişkenliğin, tanımlamadaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda, düzeltilmiş FT'li olguların %88'in de aort kökü dilatasyonu saptanmıştır. Niwa ve ark.'ları (2) FT'li hastalarda başlangıçtaki aort kökü çapları erkeklerde kızlardan önemli derecede daha yüksek saptanmıştır. Bunun tersine bizim çalışmamızda aort kökü dilatasyonuna göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Düzeltilme operasyonunun yapıma yaşı ile aort kökü dilatasyonu arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3,15).

Bizim çalışmamızda, aort kökü dilatasyonuna göre olguların tam düzeltme yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Palyatif amaçlı yapılan ve hacim yükünde artışa neden olan arteriyel şantların, aort kökü dilatasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Niwa ve ark.'ları (2) palyatif operasyondan düzeltme operasyonuna kadar geçen sürenin uzun olduğu durumlarda, aort kökündeki genişlemenin daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ancak, bu durum Chong ve ark.'larının yaptığı çalışmada, ilerleyici aort kökü dilatasyonunda önemli bir belirleyici olarak bildirilmemiştir (13). Bizim çalışmamızda olgulara palyatif tedavi uygulanma oranı aort kökü dilatasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

FT'li olgularda düzeltme operasyonu sonrası geç dönemde %0.3 ile %35 oranında aort yetersizliği görüldüğü bildirilmiştir (15-19). Grotenhuis ve ark.'ları (15) opere olmuş FT'li çocuklarda aort yetersizliğinin nadir olduğunu ve çoğu hastada önemli bir morbiditeyi temsil etmediğini göstermektedir. Ishizaka ve ark.'ları, düzeltme öncesi ve düzeltme sonrası aort kökünün çapı daha geniş olan, düzeltme operasyonu geciken FT'li olgularda, aort yetersizliği görülme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (19). Çalışmamızda, aort kökü dilatasyonu olan sadece 16 (%36.4) hastada aort yetersizliği

bulunmuştur. Çalışmalarda örneklem sayısının değişken olması sonuçlarda farklılıklara neden olmuş olabilir.

Literatürde, FT nedeniyle takipteki hastaların üçte birinde pulmoner yetmezlik bildirilmiş ve bu durumun sağ ventrikül disfonksiyonu ile sonuçlandığı belirtilmiştir (20,21). Bizim çalışmamızda, olguların büyük çoğunluğunda (%94) hafif, orta ve ağır düzey olmak üzere PY saptanmıştır.

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, FT tanısıyla tam düzeltme ameliyatı yapılan hastalarda, PY görülme sıklığı %97 olarak bildirilmiştir (19,21). Çalışmalar arası farklılığın nedenleri arasında PY'nin hafif, orta ve ağır düzey olarak sınıflanmasındaki değişkenliklerin yer almasının yanında, takip süresindeki farklılıkların da sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Fallot tetralojili hastanın uzun dönem sonuçlarını incelemişler, transanüler yama uygulanan grupta pulmoner yetmezliğin ve sağ ventrikül genişlemesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişler (22-24).

Çalışmamızda olguların %28'inde transanüler yama kullanıldı. Transanüler yama uygulananlarda, orta ve ağır pulmoner yetmezlik daha az saptandı. Transanüler yama uygulanan gruptaki orta ve ağır pulmoner yetmezliği olan olgu sayısı yetersizdi. Yorum yapılabilmesi için geniş sayıda olguları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, transannuler yama kullanımı ile sağ ventrikül fonksiyonları arasında bir ilişki bulunmadığı bildirildi. Transanüler yama uygulanan grupta sayının yetersiz olması nedeni ile anlamlılık saptanmadığı düşünüldü.

En sık görülen EKG değişiklikleri: QRS kompleksi ve QTc süresinin uzaması, komplet sağ dal bloğudur (25). Yapılan bir çalışmada tam düzeltme ameliyatı uygulanmış hastaların sağ ventriküllerini 3D ekokardiyografi ve MRI ile değerlendirilmiş, diyastol ve sistol sonu hacimleri ile QRS süresi arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (26). Zaman içerisinde RV dilatasyonundaki ve duvar gerilimindeki artış ile interventriküler ileti hızını yavaşlatır ve re-entry'lere neden olan ileti yolları oluşumuna zemin hazırlar. Bu durum EKG'de QRS uzaması şeklinde görülür ve de 180 ms'den daha uzun olması sürekli ventriküler tasikardi ve ani kardiyak ölüm göstergesi olabilir (27, 28). Bizim çalışmamızda RVEDd çapı ile QRS süresi arasındaki pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Ayrıca postoperatif geçen süre ile QRS süresi arasındaki pozitif yönlü ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ameliyat edilen FT'li hastaların 30 yıl sonraki izlemlerinde hemen tamamında komplet sağ dal bloğu saptandığı bildirilmiştir (29). İzlem süresi beş yıldan kısa olan hastalarda EKG'de %72.7 sağ dal bloğu, beş yıldan uzun olan hastalarda EKG'de %83.3 sağ dal bloğu bildirilmiş ve sağ dal bloğunun ameliyat sırasında sağ dalın hasar görmesine bağlı geliştiği düşünülmüştür (28). Araştırmamızda, olguların sadece %18'inde (n=9) sağ dal blok

görülmektedir. Bu sonucun uygulanan ameliyat tekniklerine ve izlem süresine bağlı değişebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Aort kökü dilatasyonu gelişiminde birçok neden düşünülse de çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle henüz patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamıştır. FT'li olgularda aort duvarındaki intrinsik histolojik değişikliklerin, hemodinamik stresin aort kökü ve asendan aorta dilatasyonu gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Patofizyolojinin moleküler ve sitogenetik düzeyde daha iyi şekilde anlaşılabilmesini için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Aort kökü dilatasyonu, ilerleyici bir durum olabileceği için olguların prospektif olarak izlendiği ve yıllık olarak aort çapındaki artışın verildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu durum FT'li olguların belirlenmesinde, takibinde, postoperatif komplikasyonların önlenmesinde ve tedavi yaklaşımında fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Karl TR, Alphonso N. Tetralogy of fallot. Operative Cardiac Surgery: CRC Press; 2018:558-71.
2. Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. Progressive aortic root dilatation in adults late after repair of tetralogy of Fallot. Circulation 2002;106:1374-8.
3. Bonello B, Shore DF, Uebing A, Diller G-P, Keegan J, Burman ED, et al. Aortic dilatation in repaired tetralogy of Fallot. JACC Cardiovasc Imaging.2018;11:150-2.
4. Van der Ven JPG, Van den Bosch E, Bogers A, Helbing WA. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. F1000Research 2019;8: F1000 Faculty Rev-1530.
5. Shinebourne EA, Anderson RH. Fallot's tetralogy. In: Paediatric cardiology. Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M, eds. 2nd edn. Toronto: Churchill Livingstone, London; 2002: 1213-502.
6. Tretter JT, Morello M, Chaudhry A, Veldtman GR. The management of tetralogy of Fallot after corrective surgery. SA Heart 2018;15:6-15.
7. Kaiser T, Kellenberger CJ, Albisetti M, Bergsträsser E, Buechel ERV. Normal values for aortic diameters in children and adolescents – assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. J Cardiovasc Magn Reson 2008;10:56. doi: 10.1186/1532-429X-10-56.
8. Semizel E, Öztürk B, Bostan OM, Cil E, Ediz B. The effect of age and gender on the electrocardiogram in children. Cardiol Young 2008;18:26-40.
9. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C.F. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart 2000;83:667-72.
10. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendor FF, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr 2010;11:223-44.

11. Demirbag R. Triküs pit kapak yetersizliğinde tedavi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: Özel sayı1; 43-9.
12. Mestre M, Rey chler G, Goubau C, Moniotte S. Correlation between cardiopulmonary exercise test, spirometry, and congenital heart disease severity in pediatric population. *Pediatr Cardiol* 2019;40:871-7.
13. Chong W-Y, Wong WH, Chiu CS, Cheung Y-F. Aortic root dilation and aortic elastic properties in children after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2006;97:905-9.
14. Chugh R, Child JS, Perloff JK, Miner PD, Ross RS. Echocardiographic characterization of the aortic root in adults with tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001;104:II-558.
15. Grotenhuis HB, Dallaire F, Verpalen IM, van den Akker MJ, Mertens L, Friedberg MK. Aortic Root Dilatation and Aortic-Related Complications in Children After Tetralogy of Fallot Repair. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007611.
16. Gök RN. Evaluation of operated tetralogy of fallot patients at midterm with 24-hour rhythm monitoring (holter) and cardiopulmonary exercise testing. Dissertation, Marmara Univ. Istanbul 2016, sf 17-31.
17. Ordovas KG, Keedy A, Naeger DM, Kallianos K, Foster E, Liu J, et al. Dilatation of the ascending aorta is associated with presence of aortic regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:1265-72.
18. Watanabe T, Ueno T, Kanaya T, Okuda N, Araki K, Tominaga Y, et al. Analysis of Risk Factors for Progression of Aortic Regurgitation in Adults Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2019;140(Suppl_1):A11324-A.
19. Yiğit H, Ergün E, Koşar PN. Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Angiography in Surgically Corrected Tetralogy of Fallot Patients. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences* 2019;31:10-20.
20. Mongeon FP, Ali WB, Khairy P, Dore A, Silversides C, Marelli A, et al. Pulmonary Valve Replacement for Pulmonary Regurgitation in Adults with Tetralogy of Fallot: A Meta-Analysis: A Report from the Writing Committee of the 2019 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol* 2019; 35:1772-83.
21. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, Babu-Narayan SV, Schreier J, Gatzoulis MA, et al. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart* 2014;100:247-53.
22. Arafat A, Elatafy E, Elshedoudy S, Zalut M, Abdallah N, Elmahrouk A. Surgical strategies protecting against right ventricular dilatation following tetralogy of Fallot repair. *J Cardiothorac Surg* 2018;13:1-14.
23. Kim H, Sung SC, Kim SH, Chang YH, Lee HD, Park JA, et al. Early and late outcomes of total repair of tetralogy of fallot: risk factors for late ventricular dilatation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:956-62.
24. Ozkan S, Akay T, Gultekin B, Aslan A, Varan B, Tokel K, et al. Fallot tetralojisinde sağ ventrikül çıkım yolu tamir yöntemlerinin sağ ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkisi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Sug* 2005;13:340-5.
25. Bassareo PP, Mercurio G. QRS Complex Enlargement as a Predictor of Ventricular Arrhythmias in Patients Affected by Surgically Treated Tetralogy of Fallot: A Comprehensive Literature Review and Historical Overview. *ISRN Cardiol* 2013;2013:782508. doi: 10.1155/2013/782508.
26. El Rahman MA, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange P. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart* 2000;84:416-20.
27. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 975–81.
28. Palmieri VJ, Fischbach P, Oster M, Stark M, Kelleman M. Does QRS duration predict exercise capacity in patients with Tetralogy of Fallot? *Am Acad Pediatrics* 2019:144.
29. Wall K, Oddsson H, Ternstedt BM, Jonzon A, Nylander E, Schollin J. Thirty-year electrocardiographic follow-up after repair of tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Electrocardiol* 2007;40:214-7.

Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Features of Children Treated with Growth Hormone: Single Center Experience

Serap KILIÇ¹, İhsan ESEN²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye



ÖZ

Amaç: Bu çalışmada büyüme hormonu (BH) eksikliği tanısı ile BH tedavisi uygulanan çocukların klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bir üçüncü basamak sağlık merkezinde 01.06.2013-31.12.2018 tarihleri arasında BH tedavisi almış çocukların oksolojik, biyokimyasal, radyolojik bulguları ve tedavi yanıtları geriye dönük olarak incelendi. İzole büyüme hormon eksikliği (İBHE) ve panhipopitüarizmlili hasta grupları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 70'i erkek 118 hastanın 78'i (%66.3) İBHE, 14'ü (%11.9) biyoinaktif BH sendromu, 9'u (%7.6) panhipopitüarizm, 6'sı (%5.1) BH nörosekretuar disfonksiyonu, 6'sı (%5.1) Turner sendromu, 5'i (%4.2) endikasyon dışı nedenler ile BH tedavisi almışlardı. İBHE ve panhipopitüarizmlili çocuklar karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı, tanı yaşı ve başvuru oksolojik özellikleri açısından gruplar arasında bir fark saptanmadı. Panhipopitüarizmlili çocuklarda serum IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, TSH düzeyleri ve klondin testinde zirve BH yanıtı daha düşük saptandı (sırası ile p=0.026, p=0.002, p=0.009 ve p=0.005). BH tedavisi ile uzama hızı panhipopitüarizmlili grupta ilk 2 yılda anlamlı olarak daha fazla saptandı (1. yıl p<0.001, 2. yıl p=0.005). Hastaların 1. yıl uzama hızı ile tanı yaşı, tanıda takvim yaşı kemik yaşı farkı, BH uyarı testi yanıtları ve IGFBP-3 SDS arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Panhipopitüarizmlili hastaların İBHE olanlara nazaran başvuruda BH eksikliği lehine laboratuvar bulgularının daha belirgin ve izlemde BH tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Büyüme hormonu, İzole büyüme hormonu eksikliği, Panhipopitüarizm

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the clinical features of children who received growth hormone (GH) treatment with a diagnosis of GH deficiency (GHD).

Material and Methods: The clinical features of children treated with GH treatment between 01.06.2013-31.12.2018 in a tertiary healthcare service were retrospectively analyzed. Children with isolated GHD and children with panhypopituitarism were compared.

Results: In total, 70 boys 118 children were included in the study. 78 (66.3%) of patients were treated with GH due to isolated GHD, 14 (11.9%) due to bio-inactive GH syndrome, 9 (7.6%) due to panhypopituitarism, 6 (5.1%) due to GH neurosecretory dysfunction, 6 (5.1%) due to Turner syndrome and 5 (4.2%) due to off-label reasons. There were no



KILIÇ S : 0000-0002-4743-6245
ESEN İ : 0000-0003-1700-6778

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.06.2018 tarihi ve 11/02 karar numarası ile onay alındı.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: KILIÇ S: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ESEN İ: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atf yazım şekli / How to cite : Kiliç S, Esen İ. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:287-293.

Ek bilgi / Additional information: Bu makale, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık tezinden türetilmiştir.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

İhsan ESEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
E-posta: esen_ıhsan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 18.06.2020

Kabul tarihi / Accepted : 24.07.2020

Elektronik yayın tarihi : 19.10.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.754570

significant difference between groups of isolated GHD and panhypopituitarism regarding gender, age of diagnosis and oxological features at diagnosis. Serum IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, TSH and pik GH response to klonidine test were lower in panhypopituitarism group ($p=0.026$, $p=0.002$, $p=0.009$ ve $p=0.005$, respectively). Significantly higher growth rates in the first 2 years in the patient with panhypopituitarism were determined ($p<0.001$ and $p=0.005$, respectively). A correlation was found between the growth rate in the first year and age of diagnosis, GH stimulation test responses, serum IGFBP-3 SDS and difference between chronologic age and bone age.

Conclusion: Patients with panhypopituitarism had more significant laboratory findings for GHD at admission and better GH treatment responses in follow-up compared to patients with isolated GHD.

Key Words: Growth hormone, Isolated growth hormone deficiency, Panhypopituitarism

GİRİŞ

Çocuklarda büyüme genetik, endokrin ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (1). Çocuklarda boy kısalığı ebeveynleri endişelendiren bir durum olması nedeniyle pediatrik endokrinoloji polikliniklerine sık başvuru nedenlerindedir (2). Boyun yaş ve cinsiyete göre boy ortalamasının 2 standard sapmadan (SD) fazla altında olması veya boy persentil eğrilerinde boyun 3. persentilin altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır. Boy kısalığı olan çocuklarda etiyolojik neden sıklıkla normalin varyantı boy kısalıkları olmaktadır. Bununla birlikte bu durum altta yatan sistemik bir hastalık veya endokrin bir bozukluk gibi patolojik bir nedenin sonucu da olabilir (1).

Büyüme hormon eksikliği (BHE) çocukluk çağına nadir fakat önemli bir boy kısalığı nedenidir. İki farklı çalışmada çocuklarda BHE sıklığı sırasıyla 1/5600 ve 1/8646 olarak bildirilmiştir (3,4). Günümüzde BHE tanısı oksolojik değerlendirme ile beraber destekleyici biyokimyasal ve nöroradyolojik incelemeler ile yapılmaktadır. Hastaların BH tedavisinden olumlu yanıt aldıklarına dair genel bir uzlaşının yanı sıra tedavi ile birçok tartışmalı nokta bulunmaktadır. En iyi tedavi yanıtı için BH başlangıç dozunun ne olması gerektiği ve izlemde doz değişikliklerinin nasıl yapılacağı konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır (5). BHE'nin etiyolojisi idiyopatik veya hipotalomohipofizer bölgeyi etkileyen tümör, cerrahi veya radyasyon gibi organik nedenlere bağlı olabilir. Hastalar tek başına BH eksikliği veya ek olarak diğer bir ön hipofiz hormon eksikliği varlığına göre izole BHE veya panhipopituitarizm (çoklu hipofizer hormon eksikliği olarak) sınıflandırılabilir.

Bu çalışmada bir üçüncü basamak sağlık merkezindeki çocuk endokrinolojisi kliniğinde boy kısalığı şikâyeti ile başvurup BHE tanısı alan ve BH tedavisi uygulanan hastaların başvuru klinik özellikleri ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında 01.06.2013 – 31.12.2018 tarihleri arasında BH tedavisi alan 138 çocuk saptandı. En az bir yıllık düzenli izlemi olmayan veya tedavisine başka merkezde başlanmış olan 20 çocuk çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 118 çocuğun hasta

dosyaları taranarak klinik, oksolojik, biyokimyasal, radyolojik özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar izole büyüme hormon eksikliği (İBHE) ($n = 78$), biyoaktif BH sendromu ($n = 14$), panhipopituitarizm ($n = 9$), BH nörosekretuar disfonksiyonu ($n = 6$), Turner sendromu ($n = 6$) ve endikasyon dışı büyüme hormonu alanlar ($n = 5$) olarak altı başlık altında sınıflandırıldı. Endikasyon dışı BH tedavisi alanlardan 3'ü kemik displazisi ve 2'si juvenil idiyopatik artrit tanılı idi. Çalışmamızda İBHE ve panhipopituitarizmi hasta grubu detaylı ele alındı.

Olguların cinsiyeti, tanı yaşı, vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi, ergenlik evresi, anne-baba boyu, serum insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyi, serum serbest T4 ve TSH düzeyi, BH uyarı test sonuçları, eşlik eden diğer hormon eksiklikleri, hipofiz görüntüleme bulguları, sol el bilek grafilerinden hesaplanan kemik yaşı ve tedavi sonrası yıllık uzama hızları dosya verileri taranarak elde edildi.

Çalışmanın yapıldığı çocuk endokrinoloji kliniğinde görevli bir çocuk endokrin hemşiresi tarafından boy ölçümleri ilk 2 yaşta sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezür bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında yapılmaktadır. İki yaş üzerinde boy ölçümü ise ayakkabıları çıkartılarak, topukları birleşik, kalça ve omuzları duvara dayalı olarak 1 mm aralıklı SECA 216 model stadiyometre ile yapılmaktadır. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Freely marka), iki yaşından büyük çocuklarda ise 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka) ile tek kat giysi bırakılarak ölçülmektedir.

Çocukların ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) standart sapma skorları (SDS) Türk toplumu için belirlenmiş referans değerler kullanılarak hesaplandı (6). Anne ve baba boy ölçümleri aynı şekilde SECA 216 model stadiyometre ile ölçülmektedir ve erkek çocuklar için hedef boy ebeveyn boy ortalamasına 6.5 cm eklenerek, kız çocuklar için hedef boy ebeveyn boy ortalamasından 6.5 cm çıkarılarak hesaplandı.

Çocukların ergenlik evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi. Kız çocuklarında memede glandüler doku gelişimi (Tanner evre 2) ve erkek çocuklarında orşidometri değerlendirilen testis hacminin ≥ 4 ml olması durumunda çocuk pubertal olarak sınıflandırıldı. Kemik yaşı tespiti, Greulich Pyle atlası ile bir çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından sol el-el bilek grafisi kullanılarak yapıldı.

Kliniğimizde BHE tanısı için çocuklar ötiroidik iken iki farklı farmakolojik uyaran ile iki farklı günde yapılan BH uyarı testlerinde BH zirve yanıtları değerlendirilmektedir. Farmakolojik uyarın olarak klonidin, l-dopa veya glukagon kullanılmaktadır. Prepubertal dönemde kemik yaşı 10 yaşından büyük erkek çocuklarına BH uyarı testinden bir hafta önce 100 mg testosteron enantat intramusküler uygulanarak, kemik yaşı 9 yaşından büyük kız çocuklarına test öncesi 2 gün, günde 2 mg/gün estradiol oral yoldan verilerek cinsiyet steroidleri ile hazırlık yapılmaktadır (5). İki farklı BH testine yanıt olarak alınan zirve BH düzeyi <10 ng/ml olması biyokimyasal olarak BHE olarak tanımlanmaktadır (7). Kliniğimizde BHE olan tüm hastalara standart olarak 30 mcg/kg/gün dozunda BH tedavisi başlanılmakta ve hastanın almakta olduğu tedavi yılda bir hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanmaktadır.

Büyüme hormonu eksikliği tanısına eşlik edebilecek hipotalamohipofizer patolojiler açısından tanı sonrası yapılmış hipofiz magnetik rezonans görüntülemelerinde hipofiz yüksekliği koronal kesitlerden ölçülerek referans değerler ile karşılaştırıldı (8). Ayrıca koronal ve sagittal kesitlerde hipofiz sapı ve arka hipofiz parlaklığının varlığı değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmamızın veri analizi için bilgisayar ortamında "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows" istatistik programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılım özelliklerine göre ortalama±standart sapma veya ortanca (en düşük-en yüksek) ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Bağımsız grupların ortalamaların

karşılaştırmasında t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann-Whitney U test ve yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. İlişkili birden fazla grubun karşılaştırılmasında Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Ayrıca bazı değişkenler arasında korelasyon varlığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.06.2018 tarihi ve 11/02 karar numarası ile onay alındı.

BULGULAR

Çalışma döneminde büyüme hormonu tedavisi alan ortanca tanı yaşı 11.5 yıl (1.5-17.1) olan 70'i erkek 118 hasta değerlendirildi. Hastalar tanılarına göre sınıflandırıldığında en büyük grubu 78 hasta ile (%66.3) İBHE tanısı olanlar oluşturmaktadır.

İzole büyüme hormonu eksikliği ve panhipopituitarizm grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında tanı yaşı panhipopituitarizmi çocuklarda daha düşük olmasına karşın istatistiksel bir fark saptanmadı. Bunun yanı sıra hastaların vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS ve takvim yaşı – kemik yaşı farkı açısından da anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Tablo I). Hastalarımızın tedavi öncesi laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında panhipopituitarizmi grupta IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0.026$ ve $p=0.002$). Serum

Tablo I: Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Tüm hastalar n = 87	İzole BH eksikliği n = 78	Panhipopituitarizm n = 9	P
Cinsiyet (K/E)	29/58	26/52	3/6	1.000
Tanı yaşı (yıl)	11.6 (1.5 – 17.1)	11.7 (1.5 – 17.1)	7.8±5.1	0.136
Ağırlık SDS	-2.43±1.17	-2.40±1.11	-2.61±1.67	0.616
Boy SDS	-3.18 (-5.62 – -2.14)	-3.31±0.60	-3.57±1.10	0.538
VKİ SDS	-0.81 (-4.43 – 3.52)	-0.82 (-2.90 – 2.47)	-0.62±2.19	0.967
TY-KY (yıl)	1.97±1.16	1.92±1.16	2.52±0.99	0.188
Prepubertal/Pubertal	54/33	46/32	8/1	0.082
IGF-1 SDS	-2.10±0.51	-2.06±0.52	-2.44±0.22	0.026
IGFBP-3 SDS	-1.13±0.90	-1.00±0.84	-2.09±0.71	0.002
Serbest T4 (ng/dl)	1.20±0.19	1.20±0.16	1.13±0.33	0.597
TSH (IU/ml)	2.72±0.43	2.86±1.36	1.49±1.38	0.009
Klonidin testi BH yanıtı (pg/ml)	5.47±2.81	5.85±2.59	2.20±2.57	0.005
L-Dopa testi BH yanıtı (pg/ml)	3.79±2.51	4.00±2.46	1.73±2.13	0.074
1. yıl boy SDS	-2.61 (-4.45 – -0.49)	-2.62 (-4.45 – -0.87)	-2.42±1.19	0.427
2. yıl boy SDS	-2.32±0.84	-2.44±0.66	-1.42±1.41	0.106
3. yıl boy SDS	-2.06±0.99	-2.16±0.74	-1.34 (-3.93 – -0.91)	0.341

BH: Büyüme hormonu, **SDS:** Standart sapma skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **TY-KY:** Takvim yaşı ve kemik yaşı farkı, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, **IGFBP-3:** İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3

Tablo II: Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların yıllık uzama hızları.

	n	İzole BH Eksikliği Uzama Hızı (cm/yıl)	n	Panhipopituitarizm Uzama Hızı (cm/yıl)	p
1.yıl	78	8.41±1.45	9	11.41±2.41	<0.001
2.yıl	49	6.94±2.29	7	9.61±2.08	0.005
3.yıl	25	6.25±2.39	4	7.48±2.23	0.341
p		<0.001*		0.174	

BH: Büyüme Hormonu, *1.-3. yıl ve 2.-3. yıl uzama hızları arasında anlamlı fark var (sırası ile p<0.001 ve 0.033).

Tablo III: Büyüme hormonu eksikliği olan 87 hastanın BH tedavisinde ilk iki yıllık uzama hızları ile başvuru klinik özellikleri arasında korelasyon verileri.

	1. Yıl Uzama Hızı			2. Yıl Uzama Hızı		
	n	r	p	n	r	p
Tanı yaşı	87	-0.255	0.017	56	-0.060	0.661
Hedef boy	54	0.106	0.445	36	0.210	0.218
Boy SDS	87	-0.160	0.138	56	-0.087	0.526
Ağırlık SDS	87	-0.052	0.631	56	0.081	0.552
VKİ SDS	87	0.005	0.965	56	0.087	0.524
TY-KY	80	0.220	0.049	52	0.140	0.322
IGF-1 SDS	86	-0.193	0.074	56	-0.386	0.003
IGFBP-3 SDS	70	-0.379	0.001	43	-0.247	0.110
Klonidin zirve yanıtı	86	-0.299	0.005	55	-0.269	0.045
L-dopa zirve yanıtı	87	-0.321	0.003	56	-0.028	0.840

SDS: Standart sapma skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **TY-KY:** Takvim yaşı - Kemik yaşı farkı, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, **IGFBP-3:** İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3, **r:** Pearson korelasyon katsayısı

serbest T4 düzeyinde fark saptanmazken panhipopituitarizmli hasta grubunda serum TSH düzeyi anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p=0.597 ve p=0.009). Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo I'de özetlenmiştir.

İzole BH eksikliği tanısı ile tedavi alan 78 olgunun 6'sında (%6.9) izlemde subklinik hipotiroidi varlığı saptandı. Bunlardan 5'inin tiroit fonksiyon testleri normalleşirken 1 hastaya (%1.1) sebat eden subklinik hipotiroidi tanısı ile tedavi verilmiştir.

Büyüme hormonu eksikliği tanılı olguların klonidin ve l-dopa testi zirve BH yanıtları değerlendirildiğinde panhipopituitarizmli grupta klonidin testi yanıtı anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.005). Hastaların klonidin ve l-dopa ile BH uyarı testleri incelendiğinde panhipopituitarizmli çocukların sırası ile %66.7 ve %62.5'inin izole BH eksikliği tanısı olan çocukların ise %19.2 ve %34.6'sının zirve BH yanıtı <3 ng/ml olduğu gözlemlendi. Gruplar karşılaştırıldığında klonidin testine zirve BH yanıtları <3 ng/ml olanların sıklığının panhipopituitarizmli çocuk grubunda daha fazla olduğu görüldü (p=0.005). L-dopa testinde ise gruplar arasında zirve BH yanıtları <3 ng/ml olanda sıklık açısından bir fark saptanmadı (p=0.122).

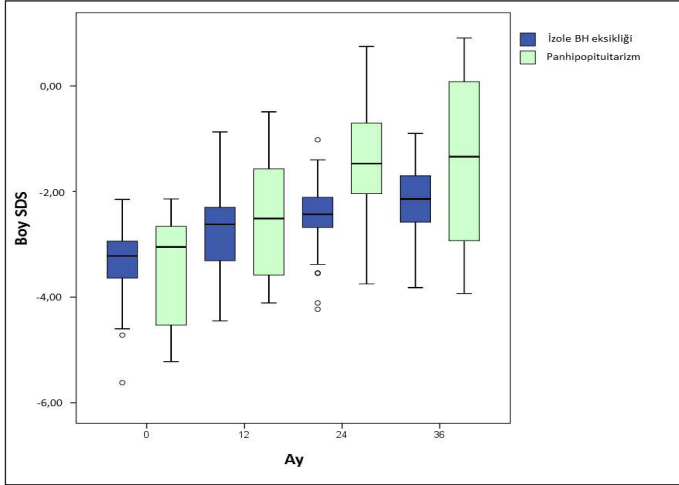
Hastaların hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri değerlendirildiğinde panhipopituitarizmli 8 hastanın 5'inde

hipofiz patolojisi saptanırken izole BH eksikliği olanlarda bu oran 33/71 olarak tespit edildi. İzole BH eksikliği olan 7 hastanın ve panhipopituitarizmli 1 hastanın hasta uyumsuzluğu nedeniyle hipofiz MR görüntülemesi yapılamadığı öğrenildi.

Tedavi alan hastalarımızın yıllık uzama hızları karşılaştırıldığında ilk iki yılda panhipopituitarizmli hastaların uzama hızları anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla <0.001 ve 0.005). Her iki grupta en yüksek uzama hızı ilk yılda gözlemlendi. Bununla birlikte sadece izole BHE eksikliği olan çocuklarda 1.-3. yıl ve 2.-3. yıl uzama hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (sırası ile p<0.001 ve p=0.033) (Tablo II). Hastaların birinci ve ikinci yıl uzama hızları puberte öncesi ve sonrası dönemde tanı almış olmalarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p=0.270 ve p=0.388).

Hastalarımızın tedavi izleminde 3 ayda bir bakılan 632 ölçüm için IGF-1 SDS dağılımı şekil 2 verilmiştir. Bu ölçümlerin %77.2'si (488/632) hedef aralıkta (-2 ve +2 SDS arasında), %1.1'i (7/632) >+3 SDS olmak üzere %1.7'si (11/632) >+2 SDS ve %13.6'sı (133/632) <-2 SDS olduğu gözlemlendi.

Hastaların başvurudaki boy, vücut ağırlığı, VKİ ve IGF-1 SDS ortalamaları ile 1. yıl boy uzama hızları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Birinci yıl yıllık uzama hızı tanı yaşı, BH uyarı testi zirve yanıtları, IGFBP-3 SDS ile negatif yönlü, takvim



Şekil 1: Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların yıllık boy SDS ortanca ve standart hata değişim grafiği.

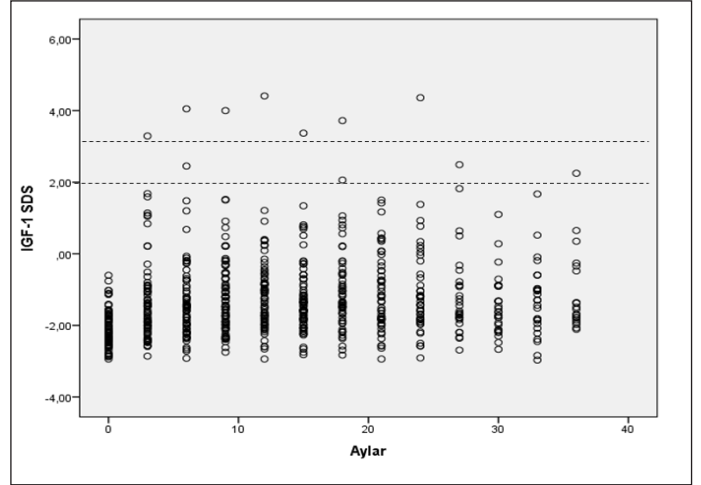
yaşı - kemik yaşı farkı ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiği tespit edildi. İkinci yıl uzama hızı sadece başvuru IGF-1 SDS değeri ile negatif korelasyon göstermekteydi (Tablo III).

TARTIŞMA

Bu çalışma ile bir üçüncü basamak sağlık merkezinde BHE tedavisi alan hastaların klinik ve oksolojik verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çocuklarda boy kısalığı yakınması sağlık merkezlerine sık başvuru nedenlerinden biri olmasına karşın az sayıda kısa boylu çocukta altta patolojik bir neden tanımlanmaktadır. Hastalar boy kısalığının diğer olası patolojik nedenlerinin yanı sıra BHE açısından da değerlendirilmektedirler. BHE sık rastlanılan bir klinik durum değildir. Bununla birlikte çocuk endokrin bölümleri bu konuda referans merkezler olduğundan boy kısalığı açısından değerlendirdikleri çocuklarda BHE tanısı sık gözlenmektedir.

Konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde BHE olan çocukların cinsiyet dağılımında erkek çocukların sayısının daha fazla olduğu gözlenmektedir (9-15). Bu konuda en geniş kapsamlı araştırmalardan biri olan KIGS (Pfizer International Growth Database) çalışmasının Türkiye kolunda 1989-2004 tarihleri arasında 26 merkezin katılımı ile 1008 hastanın verileri toplanmış ve çalışma sonucu erkek cinsiyet sıklığı %65 olarak saptanmıştır (12). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet kız cinsiyete göre fazla bulunmuştur. Bu veriler toplumlarda kısa boy algısının cinsiyete göre değişken olduğuna işaret etmektedir. Bu genel eğilimden farklı ülkemizden yapılmış bir çalışmada BHE bulunan çocukların cinsiyet dağılımında kız cinsiyet daha fazla bulunmuştur (16).

Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda daha iyi büyüme yanıtı için tedaviye başlama yaşı önemlidir. Çocuklarda BH tedavisine ne kadar erken başlanırsa çocuğun genetik boy potansiyeline ulaşma şansının o kadar yüksek olacağı bildirilmektedir



Şekil 2: Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların başvuru ve izlemde IGF-1 SDS dağılımı.

(10,12,14,17). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise çocuklarda ortalama BHE tanı yaşının 10-11 yıl olduğu görülmektedir (9,12,15-17). Çalışmamızda literatür ile benzer fakat görece yüksek tanı yaşı BHE için tanınal gecikmeye işaret etmektedir.

Ülkemizde BH tedavisinin izlemi çocuk endokrinoloji kliniklerince yapılmaktadır. BHE olan çocukların takibinde tek ve en önemli parametre BH tedavisine büyüme yanıtının takip edilmesidir. Bunun için klinik pratikte boyda ve uzama hızındaki artış değerlendirilmektedir (7). Bu hasta serisinde de BH tedavisine büyüme yanıtı hem boy SDS hem de uzama hızı artışı ile ortaya konulmuştur. Hasta uyumu ve güvenlik kaygıları ile IGF-1 ve IGFBP-3 izlemi yapılabileceği fakat bu parametreler büyüme yanıtı ile her zaman korelasyon göstermemektedir (7). Güvenlik kaygısı ile hastalarımızda baktığımız IGF-1 düzeyleri incelendiğinde çok az bir kısmında normalin üstünde bir artış olduğunu tespit ettik. Bu sonuç kullanmakta olduğumuz sabit 30 mcg/kg/gün BH dozunun biyokimyasal olarak güvenli olduğuna işaret etmektedir. İzlemde yaklaşık %14 hastada saptadığımız normalin altında IGF-1 değeri bireysel olarak yetersiz doz veya tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olabilir. Yakın zamanda geriye dönük doz uygulamalarının takip edilebildiği bir cihaz ile BH kullanan bir grup çocuk hastada tedavi uyumunun ilk üç yılında sırası ile %88.5, %86.6 ve %85.7 olduğu bildirilmiş (18).

Büyüme hormonu tedavisinin hastalarda altta yatan tiroid fonksiyon bozukluklarının aşık hale getirebileceğinden tiroid fonksiyon testlerinin takip edilmesi önerilmektedir (7). Özellikle idiyopatik BHE tanısı ile tedavi alan hastalarda serbest T4 düşüklüğü ve/veya TSH düşüklüğü saptanabileceği bildirilmiştir (19-21). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan hastalardan BH tedavisi seyrinde sadece bir hastaya sebat eden subklinik primer hipotiroidi tanısı ile tiroid hormon tedavisi başlandı. Bu durumun BH tedavisi ile ilişkili olmadığını düşünmekteyiz. Herhangi bir hastamızda sonradan santral hipotiroidi tanısı konulmadı.

Büyüme hormon eksikliği olan tüm çocukların özellikle hipotalomohipofizer bölge olmak üzere MR (veya bilgisayarlı tomografi) ile beyin görüntülemelerinin yapılması gerekmektedir (7). Literatürdeki hasta serilerinde sıklıkla saptanan anormal görüntüleme bulgusu hipofiz hipoplazisi olarak bildirilmektedir (16,22-24). Radyolojik görüntülemelerde hipofiz hipoplazisinin yanı sıra boş sella, hipofiz sap anormallikleri, ektopik yerleşimli arka hipofiz diğer sıklıkla bildirilen anatomik anormalliklerdendir. Anormal görüntüleme bulguları olan çocukların panhipotiuitarizm açısından daha dikkatli değerlendirilmesi ve izlenmesi gerekmektedir (22-24). Bu hasta serisindeki radyolojik bulguların literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Büyüme hormon eksikliği olan hastalarda tanıdan sonra mümkün olan en kısa sürede BH ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavinin temel amacı çocukluk çağında boyun normaleştirmesi ve normal bir erişkin boya ulaşmayı sağlamaktır (7). Hastalarımızın boyunda BH tedavisi seyrinde istikrarlı olarak artış gözlemledik. Panhipopituitarizmlili çocuklarının BH tedavisine büyüme yanıtı izole BHE eksikliği olan çocuklardan daha iyidir. BH tedavisine büyüme yanıtı tedavinin birinci yılında daha belirgindir, sonrasında uzama hızında bir azalma ve stabilizasyon gözlenir (17,25). Bu konuda çalışma verilerimiz literatür verilerini destekler niteliktedir. Hem izole BHE olan hem de panhipopituitarizmlili çocuklarda en iyi büyüme yanıtı tedavinin ilk yılında alındı. Bununla birlikte özellikle panhipopituitarizmlili hasta grubunda anlamlı bir farkın olmamasını hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ülkemizde yapılan diğer bazı çalışmalarda benzer şekilde ilk bir yıldaki uzama hızının daha belirgin olduğu gözlenmiştir (26-28). Tedavi öncesi büyüme hormonu uyarı testine yanıtın BH tedavisinin etkisini öngören önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (24,26,27). Bizim hastalarımızda da ilk bir yıl uzama yanıtı ile hem klonidin hem de l-dopa ile yapılan uyarı testlerindeki BH zirve yanıtları arasında negatif korelasyon tespit ettik. BH uyarı testleri BHE tanısı için kullanılan önemli bir parametre olmalarına karşın özgüllüklerinin düşük olması önemli bir problemdir. Ülkemizde yapılmış bazı yayınlarda tanı anındaki boy SDS'nin BH tedavi yanıtı ile negatif yönlü korelasyonu olduğu ve tedaviye yanıtını öngörmeye kullanılabileceği bildirilmiştir (26,29). Bununla birlikte bizim çalışmamızda benzer bir korelasyon gözlenmedi. Literatür taramasında hastaların uzama yanıtı ile tanı yaşı arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (14,27). Bu çalışma da BHE olan çocuklarda tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi yanıt alınacağı tezini desteklemektedir.

Bu çalışmanın önemli kısıtlılıkları olarak geriye dönük bir çalışma olması ve panhipopituitarizmlili hasta sayısının oldukça az olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak bu hasta serisinde panhipopituitarizmlili hastaların İBHE olanlara nazaran başvuruda BH eksikliği lehine laboratuvar bulgularının daha belirgin ve izlemde BH tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gözlemlendi. İzole BHE olanların BH tedavi yanıtının

daha küçük tanı yaşı, BH uyarı testlerinde düşük BH zirve yanıtı ve başvuruda düşük IGFBP-3 düzeyi olanlarda daha iyi olduğu saptandı. Hastalarımızda saptadığımız yüksek tanı yaşı ortalaması BH tedavisi ile elde edilecek boy kazancını olumsuz etkileyen bir faktör olduğundan çalışmamız erken tanı için çocukların büyüme izleminin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome growth. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology. 5th ed. New York: Infroma Heathcare USA; 2007:1-50.
2. Esen İ, Demirel F, Tepe D, Demir B. Bir Çocuk Endokrinolojisi Ünitesine Başvuran Çocukların Klinik Özellikleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2011; 5: 133-8.
3. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J P, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. Eur J Endocrinol 2004; 151: 67-72.
4. Bao XL, Shi YF, Du YC, Liu R, Deng JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. Chin Med j 1992; 105: 401-5.
5. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child 2016; 101: 96-100.
6. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015; 7: 280-93.
7. Growth Hormone Research S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3.
8. Sari S, Sari E, Akgun V, Ozcan E, Ince S, Saldır M, et al. Measures of pituitary gland and stalk: from neonate to adolescence. J Pediatr Endocrinol Metab 2014;27:1071-6.
9. Soyöz Ö, Dündar B. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtı Etkileyen Faktörler. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2016;1:7-13.
10. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2047-54.
11. Vuralı D, Gonc EN, Ozon ZA, Alikasifoglu A, Kandemir N. Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment: Retesting early in the course of GH treatment. Growth Horm IGF Res 2017; 34: 31-7.
12. Darendeliler F, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Bundak R, Saka N, et al. Büyüme hormonu eksikliği etiyojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. KIGS (Pfizer Uluslar Arası Büyüme Veri Tabanı) analiz sonuçları. Çocuk Dergisi 2004; 3:141-8.
13. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. Hormone research 2007; 68: 236-43.

14. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet(R) International Outcome Study. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 421-9.
15. Çetinkaya E, Aycan Z, Kibar AE, Özkan S. Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Çocuklarda Klasik Büyüme Hormonu Tedavisi Dozunu Azaltmak Mümkün mü? *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2010; 4: 69-76.
16. Kara O, Esen I, Tepe D, Gulleroglu NB, Tayfun M. Relevance of Pituitary Gland Magnetic Resonance Imaging Results with Clinical and Laboratory Findings in Growth Hormone Deficiency. *Med Sci Monit* 2018; 24: 9473-8.
17. Kör Y. Büyüme hormonu eksikliği olgularında tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (Çocuk Endokrinolojisi Uzmanlık Tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, 2012.
18. Centonze C, Guzzetti C, Orlando G, Loche S, Italian EI. Adherence to growth hormone (GH) therapy in naive to treatment GH-deficient children: data of the Italian Cohort from the Easypod Connect Observational Study (ECOS). *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1241-4.
19. Witkowska-Sedek E, Borowiec A, Majcher A, Sobol M, Ruminska M, Pyrzak B. Thyroid function in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone replacement therapy. *Cent Eur J Immunol* 2018; 43: 255-61.
20. Keskin M, Bayramoglu E, Aycan Z. Effects of 1-year growth hormone replacement therapy on thyroid volume and function of the children and adolescents with idiopathic growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 1187-90.
21. Giavoli C, Porretti S, Ferrante E, Cappiello V, Ronchi CL, Travaglini P, et al. Recombinant hGH replacement therapy and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in children with GH deficiency: when should we be concerned about the occurrence of central hypothyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 806-10.
22. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 211-7.
23. Acharya SV, Gopal RA, Lila A, Sanghvi DS, Menon PS, Bandgar TR, et al. Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 49-54.
24. Huang YH, Wai YY, Van YH, Lo FS. Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 355-63.
25. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 323-41.
26. Erdağ E. Büyüme hormonu eksikliğinin derecesini ve tedaviye alınacak yanıtı öngörmeye bazal IGF-1 ve IGFBP 3 değerlerinin önemi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi, 2012.
27. Bekfilavioğlu S. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında Büyüme Hormonu tedavisi alan çocukların verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2017.
28. Salı E, Sağlam H, Tarım Ö. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanı Kriterleri Yeniden Değerlendirilmelidir. *Güncel Pediatri* 2012; 10: 74-9.
29. Yılmaz Ö. İzole büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların büyüme hormonu tedavisine yanıtları (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi). Düzce: Düzce Üniversitesi, 2015.

Çocuk Yoğun Bakım 5 Yıllık Plazmaferez Deneyimi

Plasmapheresis Experience of Pediatric Intensive Care in 5 Years

Mehmet ALAKAYA¹, Sadık KAYA¹, Ali Ertuğ ARSLANKÖYLÜ¹, Özlem TEZOL², Asuman Nur KARHAN³, Eyüp Naci TİFTİK⁴

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye



ÖZ

Amaç: Terapötik plazma değişimi (TPD) istenmeyen büyük molekül ağırlıklı maddelerin kandan uzaklaştırılmasını sağlayan ekstrakorporeal bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitemizde TPD uygulanan hastaların veri ve sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır. 2019 en güncel Amerikan Aferez Derneği (ASFA) kategori sınıflaması eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak 2014-1 Ocak 2019 tarihleri arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak TPD endikasyonu koyulan hastaların demografik verileri, klinik tanı laboratuvar verileri hasta dosyası ve aferez ünitesi kayıtlarından geriye dönük incelendi. TPD işlemi hastanın yatak başında aferez ünitesi ekiplerince uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 40 hasta alındı. 122 seans TPD uygulandı. TPD uygulanan hastaların 27 (%67.5)'si tedaviye yanıt alınarak servise devredildi. 13 (%32.5) hasta eksitus oldu. En sık TPD endikasyonu Karaciğer Yetmezliğiydi. Uygulama süresi medyanı 105.5 dakika (25-234), yatış günü medyanı 14.5 (1-90)'ti. 39 (%97.5) hastada santral yol, 1 hastada periferik yol kullanıldı. TPD sırasında 11(%27.5) hastada komplikasyon gelişirken komplikasyonlar en fazla (%45.4) kateter tıkanıklığı ve kan akımında azalmaydı.

Sonuç: Çocuk yoğun bakım ünitelerinin ülkemizde giderek yaygınlaşması, donanımının artması TPD ve hemodiyaliz gibi işlemlerin uygulanabilirliğini arttırmıştır. Çalışmamız TPD nin destek tedavide doğru endikasyonda hayat kurtarıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Aferez, Çocuk Yoğun Bakım, Terapötik Plazma Değişimi

ABSTRACT

Objective: Therapeutic plasma exchange (TPE) is an extracorporeal treatment that enables the removal of undesirable large molecular weight substances from the blood. We aimed to investigate the data and results of patients who underwent TPD in our intensive care unit for a 5-year period, with the latest American Apheresis Association(ASFA) category classification in 2019.



ALAKAYA M
KAYA S
ARSLANKÖYLÜ AE
TEZOL Ö
KARHAN AN
TİFTİK EN

: 0000-0002-4424-7051
: 0000-0002-6237-5831
: 0000-0002-0113-863X
: 0000-0001-9994-7832
: 0000-0003-1665-4255
: 0000-0002-9009-7066

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan onay alındı (2019/438). Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **ALAKAYA M:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, İlerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, **KAYA S:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, **ARSLANKÖYLÜ AE:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, İlerlemenin seyrini denetlemek, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **TEZOL Ö:** Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, **KARHAN AN:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **TİFTİK EN:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Alakaya M, Kaya S, Arslanköylü AE, Tezol Ö, Karhan AN, Tiftik EN. Çocuk Yoğun Bakım 5 Yıllık Plazmaferez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:294-298.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mehmet ALAKAYA
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
E-posta: drmehmetalakaya@mersin.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 07.04.2020

Kabul tarihi / Accepted : 08.09.2020

Elektronik yayın tarihi : 26.01.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.715777

Material and Methods: The demographic data, clinical diagnostic laboratory data of the patients who were hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit between January 1, 2014 and January 1, 2019 were retrospectively analyzed from the patients' files and apheresis unit records. TPE procedure was performed at the bedside of the patient by apheresis unit teams.

Results: A total of 40 patients were included in the study. 122 sessions of TPE were applied. Twenty-seven (67.5%) of the patients who underwent TPE were transferred to the service with a response to treatment. 13 (32.5%) patients died. The most common TPE indication was Liver Failure. The median time of administration was 105.5 minutes (25-234) and the median day of hospitalization was 14.5 (1-90). Central route was used in 39 (97.5%) patients and peripheral route was used in 1 patient. While complications developed in 11 (27.5%) patients during TPE, the most frequent complications were (45.4%) catheter occlusion and decreased blood flow.

Conclusion: The increasing of pediatric intensive care units in our country and the increase of equipment have increased the applicability of procedures such as TPE and hemodialysis. Our study suggests that TPE can be life-saving in the correct indication for supportive therapy.

Key Words: Apheresis, Pediatric Intensive Care, Therapeutic Plasma exchange

GİRİŞ

Terapötik plazmaferes veya terapötik plazma değişimi (TPD) istenmeyen büyük molekül ağırlıklı maddelerin cihaz yardımı ile kandan uzaklaştırılmasını sağlayan ekstrakorporeal bir tedavi yöntemidir. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) immün nedenli nörolojik hastalıklar, karaciğer yetmezliği, immün kökenli nefrolojik hastalıklar, sepsis ilişkili organ yetmezliği, ilaç zehirlenmeleri ve birçok hastalıkta ilk tercih olmasa da destek tedavide kullanımı mevcuttur. Amerikan Aferez Derneği (ASFA) TPD endikasyonlarını ve sınıflamalarını son olarak 2019 yılında güncellemiştir. Çocuk hastalarda terapötik sınıflama için ayrı bir veri yoktur. Bu çalışmada 5 yıl içinde çocuk yoğun bakım ünitesinde yatırılarak TPD uygulanan hastaların demografik ve klinik özelliklerini, tedavinin komplikasyonlarını, yöntemlerini ve sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım ünitesine 1 Ocak 2014- 1 Ocak 2019 tarihleri arasında TPD yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, klinik tanıları, laboratuvar verileri hasta dosyaları ve aferez ünitesi kayıtlarından geriye dönük incelendi. Her hasta için TPD endikasyonu, komorbid hastalık olup olmaması, seans sayısı, replasman sıvısı (albümin/taze donmuş plazma), ASFA kategorisi, ortalama seans süresi, kullanılan damar yolu ve yeri, komplikasyon olup olmaması, yatış gün süresi, ve prognoz (servise devir, eksitus) kaydedildi. Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (2019/438). ASFA değerlendirilmesi Amerikan Aferez Topluluğu'nun 2019 güncellemesine göre yapıldı. Buna göre kategori I, tek başına birincil tedavi olarak veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte aferezin birinci basamak tedavi olarak kabul edildiği bozuklukları, kategori II, tek başına bir tedavi olarak veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte ikinci basamak tedavi olarak kabul edilen bozuklukları, kategori III optimum rolünün tam belirlenmediği hastalıkları, kategori IV mevcut çalışmalarla yararı gösterilememiş veya zararlı gösterilen durumları açıklamaktadır (1).

TPD işlemleri Fresenius, Spectra-optia, Asahi-kasei cihazları ile yapıldı. Santrifüj ve filtrasyon yöntemleri kullanıldı. Aferez cihazları düşük kilodaki hastaların total kan hacimlerini (TKH) hesaplamadığından hastanın yaşına göre manuel hesaplanarak bulunan değer cihaza işlendi. Bu işlemde 0-6 ay için 85 ml/kg, 6 ay-3 yaş için 80 ml/kg, 3 yaş-14 yaş için 70 ml/kg, 15 yaş ve üzeri kız 65 ml/kg, erkek 70 ml/kg olarak hesaplandı. Toplam plazma hacmi ise: TKH x (1-hematokrit) formülü kullanılarak bulundu. Replasman sıvı miktarı hesaplanan plazma hacminin 1-1.5 katı olarak hesaplandı. İşlemler; taze donmuş plazma ve/veya albümin ile yapıldı. Sistemin antikoagülasyonu için asit sitrat dekstroz (1:10-1:20 dilüsyon) kullanıldı. Bu esnada profilaktik kalsiyum glukonat infüzyonu (1mg/ kg) işlem sırasında ayrı bir damar yolundan verildi. Hastalar için TPD seans sayısı hastalığın seyri ve klinik iyileşme gözlemlenerek belirlendi. TPD uygulaması boyunca hastalar vital bulguların yakın takibi açısından monitöze edildiler.

İstatistik

Veriler SPSS 21 programı kullanılarak analiz edildi. Sayı ve yüzde değerleri tanımlayıcı bulgular olarak verildi. Sürekli değişkenlere ait dağılımlar normallik testleri ve histogramlar ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olan veriler için ortalama±SS, normal dağılıma uygun olmayan veriler için ortanca (en küçük-en büyük) değerleri verildi.

BULGULAR

Çalışma süresince 40 hastaya 122 seans TPD uygulandı. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. En sık TPD değişimi endikasyonu karaciğer yetmezliğiydi. Tanılara göre 2019 ASFA kategorileri Tablo II'de gösterilmiştir. Hastaların seans sayısı ortancası 2.5 (1-8) iken ortalama hasta başı seans sayısı 3 seanstı. Uygulama süresi medyanı 105.5 dakika (25-234), yatış günü medyanı 14.5 (1-90)'ti. Hastaların 39 unda (%97.5) santral venöz yol, birinde (%2.5) periferik venöz yol kullanıldı. Kateter yerleşim yeri 13 (%33.3) hastada femoral ven, 22 (%56.4) hastada internal juguler ven, 4 (%10.2) hastada subklavian vendi. Replasman sıvısı olarak 30 (%75) hastada TDP, 10 (%25) hastada albümin kullanıldı.

Tablo I: Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri (TPD; Terapötik plazma değişimi).

Yaş (ay) [medyan]	102 (6-192)
Erkek (n,(%))	20 (%50)
Kız (n,(%))	20 (%50)
Komorbid Hastalık (n,(%))	4 (%10)
Malignansi	2 (%5)
Wilson hastalığı	2 (%5)
TPD endikasyonu (n,(%))	
Karaciğer yetmezliği	16 (%40)
Hemolitik Üremik Sendrom	6 (%15)
Guillain Barre Sendrom	5 (%12.5)
Hemofagositik Lenfositosis	3 (%7.5)
İntoksikasyonlar	3 (%7.5)
Sepsis,çoklu organ yetmezliği	2 (%5)
Akut Dissemine Ensefalomyelit	2 (%5)
Glomerulonefrit (IgA nefropatisi, Fokal segmental glomeruloskleroz)	2 (%5)
Otoimmün Ensefalit	1 (%2.5)

Tablo II: Tanılara göre ASFA kategorileri (ASFA; Amerikan Aferez Derneği (American Society for Apheresis)).

Tanı	ASFA 2019 kategori
Karaciğer yetmezliği	III
Hemolitik Üremik Sendrom	I
Guillain Barre Sendrom	I
Hemofagositik Lenfositosis	III
İntoksikasyonlar	II-III
Sepsis,çoklu organ yetmezliği	III
Akut Dissemine Ensefalomyelit	II
IgA nefropatisi, Fokal segmental glomeruloskleroz	III
Otoimmün Ensefalit	I

TPD işlemi sırasında 11(%27.5) hastada komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonların %45.4'ü kateter tıkanıklığı ve kan akımında azalma, %18.1'i hipotansiyon, %7.5'i anksiyete, titreme, huzursuzluk bir hasta ise işlem sırasında genel durum bozukluğu nedeniyle arrest oldu. TPD endikasyonu koyulup tedavi edilen hastaların 27 (%67.5)'si tedaviye yanıt alınarak servise devredildi. 13 (%32.5) hasta eksitus oldu.

TARTIŞMA

Çocuk yoğun bakım ünitelerinin ülkemizde giderek yaygınlaşması, donanımının artması TPD ve hemodiyaliz gibi işlemlerinin uygulanabilirliğini arttırmıştır. ASFA kategori değişkenleri en son 2019 yılında güncellenmiş olup her 3 yılda bir değişim gösterebilmektedir. 2016 yılına göre sekiz tanıda kategori değişiklikleri yapılmıştır (1).

Çalışmamızda 5 yıllık süreçte en çok TPD uygulanan hastalar akut karaciğer yetmezliği tanısı alan gruptu. Bu hastalardan ikisi Wilson hastalığı tanısı olan hastalardı. Diğer karaciğer

yetmezliği etyolojileri belirsizdi. Akut karaciğer yetmezliği için ASFA kategorisi III iken Wilson hastalığında I'dir. Çocuklarda karaciğer yetmezliği viral veya viral olmayan enfeksiyonlar, metabolik hastalık, ilaçlar ve toksinler, otoimmün sebepler ve hemafagositoza ikincil gelişebilmektedir. TPD uygulanan karaciğer yetmezlikli hastaların %50'si eksitus olurken %50'si genel durumu düzelmesi sonrasında servise devredildi. Wilson hastalığı olan iki çocuk hastada plazmaferez sonrası hayatta kalan gruptaydı. Larsen ve ark. (2) yaptıkları yetişkin çalışmasında yüksek hacimli TPD'nin akut karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli yapılmadan sağ kalımı arttırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da karaciğer yetmezliği nedeniyle TPD yapılan hastaların prognozlarının diğer endikasyonlara göre daha iyi olması bu sonuçla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde YE ve ark. (3) bir olgu sunumunda sepsise bağlı karaciğer yetmezliğinde TPD uygulaması sonrasında plazmaferez sepsise bağlı karaciğer yetmezliğinde standart tedavilerinin etkisiz olduğu durumlarda TPD uygulanabilirliğini belirtmişlerdir. Takip ettiğimiz hastalardan özellikle Wilson Hastalığı temelinde akut karaciğer yetmezlikli hastalarda plazmaferez daha başarılıydı. Ancak bunu genellemek için daha çok karaciğer yetmezlikli hastanın TPD uygulaması sonrasında cevabına bakmak gerekir.

TPD böbrek hastalıklarında, immun aracılı renal bozukluklarda kullanımı giderek artan, ancak etkinlik, doz ve süre açısından çalışmalara ihtiyaç duyulan bir tedavi yöntemidir. Bizim bu retropektif çalışmamızda hemolitik üremik sendrom, IgA nefropatisi ve fokal segmental glomeruloskleroz tanılı hastalarda TPD uygulanmıştır. Colic ve ark.(4) erişkinlerde yaptıkları çalışmada TPD'nin erken uygulanmasının hemolitik üremik sendromun klinik seyrini düzeltebileceğini göstermişlerdir. Fujinaga ve ark. (5) IgA nefropatili hastalarda yaptıkları çalışmada ise TPD'nin IgA ve IgG komplekslerinin dolaşım seviyelerini azalttığını, idrar aktive kompleman seviyelerinin azaldığını saptamışlar. Kresentrik IgA nefropatisinde böbrek iyileşme oranlarını arttırdığını göstermişlerdir. Kashgary ve ark. (6) ise tekrarlayan nakil sonrası Fokal segmental glomerulosklerozlu hastaların sistematik incelemesi sonrasında %71'inin TPD sonrası kısmi veya tam remisyon elde ettiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda TPD uyguladığımız 2 olgumuz takip sırasında eksitus oldu. Her iki hasta hemolitik üremik sendrom tanılı ve başvuru esnasında genel durumları kötü, hemodinamik instabil hastalardı. Her ne kadar bu hastaların eksitus olmasının primer hastalıklarına bağlı olduğunu düşünsek de özellikle hemodinamisi stabil olmayan hastalarda komplikasyon riskinin artabileceği düşünülmelidir.

Nörolojik hastalıklardan Guillain Barre Sendromu (GBS), akut demiyelinizan ensefalomyelit, myastenia graves, otoimmün ensefalit gibi immünolojik kökeni olan hastalıklarda TPD uygulaması tercih edilmektedir. TPD nörolojik endikasyonu giderek artarken Amerikan Aferez Derneği 2019'da GBS ve otoimmün ensefalit için Kategori I, Akut Dissemine Ensefalomyelit

için kategori II olarak önceki kılavuzda değişiklik yapmamıştır. Haque ve ark.(7) yaptıkları çalışmada en sık GBS olmak üzere plazmaferez endikasyonlarının %46.4'nün nörolojik hastalıklar olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda da nörolojik nedenli yapılan TPD uygulamasında en sık neden GBS'di. TPD uygulanan 1 GBS hastası eksitus oldu, onun dışında TPD uygulanan diğer nörolojik nedenli hastalar başarıyla servise devredildi. Plazmaferezin çocuklarda yukarıda bahsi geçen nörolojik hastalıklarda etkili tedavi seçeneklerinden biri olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda TPD uygulanan diğer hasta grubu olan sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle iki hastaya işlem uygulanmış ve tedavi sonrası servise devredilmişlerdir. Her iki hastanın altta yatan hastalıkları olup, sepsis ve en az iki organ yetmezliği vardı. Her iki hastada plazmaferez sonrası serviste takiplerinin ardından taburcu edilmişlerdir. Elliot ve ark. (8) yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada çocuk hastalarda standart sepsis tedavileri yapılan ve plazmaferez uygulanan hasta gruplarının 28 günlük mortalite açısından aralarında anlamlı farklılık saptamamışlar ancak çalışmanın kanıt düzeyi zayıftır. Sepsis ve septik şok halen tartışmalı tedavi ve izlem protokolleri içermektedir. Sıvı resusitasyonu, vazopressör desteği septik şok için ilk tedaviler olmakla beraber çocuklarda TPD uygulamasının tedavi stratejisi haline gelmesi için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

TPD de zehirlenme olgularıyla ilgili ASFA 2019 da üç farklı kategoride değerlendirilmiştir. Buna göre mantar zehirlenmeleri kategori II, çeşitli hayvan ısırıkları kategori III ve ilaç yüksek doz alımı veya zehirlenmeleri kategori III olarak tanımlanmıştır (1).

TPD düşük dağılım hacmi (0.2 L/dk) ve/veya yüksek plazma proteinlerine bağlanması (%80) olan ilaçların uzaklaştırılmasında faydalıdır (9). Çocuk Yoğun Bakım ünitemizde bu süreçte 3 olguya intoksikasyon nedeniyle TPD uygulanmıştır. Amitriptilin, Teofilin ve Digoksin over dozları nedeniyle TPD yapılmış olup 3 hastada hayatta kalmıştır. Zehirlenmeler nedeniyle TPD uygulaması yeterli kanıt ve veri olmamakla beraber etkinlik ve uygulama açısından büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hemofagositik lenfositosis (HLH) immün aracılı hayatı tehdit eden bir hastalıktır. 2019 ASFA kategorisi III olup hastalarımızın 3 üne bu endikasyon ile TPD uygulandı. Hastaların ikisi eksitus oldu. Her iki hastada primer HLH hastalarıydı. Boşnak ve ark. (10) tarafından Türkiye'den iki olgu sunumunda primer HLH de geleneksel tedavilere cevap vermeyen olgularda kök hücre nakline kadar TPD uygulamasının hızlı bir iyileşme sağlayabileceği öngörülmüştür.

Çocuk hastalarda TPD komplikasyon oranı %1-40 olarak bildirilmiştir (11). Kateter ve/veya setin tıkanması, alerjik reaksiyon, döküntü, hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, baş ağrısı başlıca komplikasyonlardır (11). Çalışmamızda komplikasyon oranımız %27.5 ti ve en çok kateter tıkanması sorunu olması ile bu çalışmalarla uyumluydu. TPD esnasında

genel durum bozukluğu nedeniyle 1 hastamız eksitus oldu. Çalışmalara baktığımızda Tolunay ve ark. TPD'ne bağlı mortalite oranını %0.05 saptamışlar, ancak ölümlerin altta yatan sebeplere de bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim hastamız ağır karaciğer yetmezliği olan etyolojisi belli olmayan genel durum bozukluğu olan bir hastaydı.

TPD öncelikli tedavi yöntemi olmamakla beraber plazma proteinlerinin, immün bileşenlerin, toksik metabolitlerin ve bazı kompleks maddelerin kontrolsüz artışı ile giden hastalıklarda destek tedavi olarak faydalıdır. Bu çalışmada otoimmünite ile seyreden hastalıklarda, karaciğer yetmezliğinde, sepsis ve septik şok gelişen olgularda TPD tedavisinden faydalandığını ve sağ kalımı arttırdığını prognoza faydalı olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu hastaların hepsinin TPD yanında altta yatan hastalığına yönelik standart tedavileri aldığı belirtilmek gerekir. TPD işlemin en çok uygulandığı grup bu çalışmada karaciğer yetmezliği olan hastalardı, genelleme yapılamamakla beraber her merkezin plazmaferez ile ilgili farklı tecrübeleri mevcuttur. TPD konusunda çocuk hastalarda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuk hastalarla ilgili kapsamlı kılavuzlara ve yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. TPD işlemi için deneyimli ekip ve ekipmanların sağlanması çocuk yoğun bakım ünitelerinde gereklilik arz etmektedir. Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğünün genelleme yapılacak kadar büyük olmamasıdır.

Sonuç olarak; Çocuk yoğun bakım ünitelerinde plazmaferez kullanımını giderek önemi ve gerekliliği artan bir işlemdir. Klinik olarak destek tedavide güvenle uygulanabilir. Doğru endikasyonda hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34:171–354
2. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69-78.
3. Ye X, Wang F, Ding Y, Ma D, Lv B. Plasma exchange improves outcome of sepsis-associated liver failure: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15307.
4. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011;378:1089-93.
5. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Mochizuki H, Murakami H, Shimizu T, et al. Plasma exchange combined with immunosuppressive treatment in a child with rapidly progressive IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2007;22:899-902.
6. Kashgary A, Sontrop J, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, et al. The role of plasma exchange in treating post-

- transplant focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrology* 2016;17:104.
7. Haque A, Sher G, Hoda M, Moiz B. Feasibility of pediatric apheresis in intensive care settings. *Ther Apher Dial* 2014;18:497-501.
 8. Long EJ, Shann F, Pearson G, Buckley D, Butt W. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis. *Crit Care Resusc* 2013;15:198-204.
 9. Ibrahim RB, Balogun RA. Medications and therapeutic apheresis procedures: are we doing our best? *J Clin Apher* 2013;28:73-7.
 10. Bosnak M, Erdogan S, Aktekin EH, Bay A. Therapeutic plasma exchange in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Reports of two cases and a review of the literature. *Transfus Apher Sci* 2016 ;55:353-6.
 11. Kara A, Turgut S, Cagli A, Sahin F, Oran E, Tunc B. Complications of therapeutic apheresis in children. *Transfus Apher Sci* 2013;48:375-6.

Okul Öncesi Dönemde Risperidon ve Metilfenidat Tedavisi Başlanan Hastaların İlaç Tedavisinden Fayda Görmeleri ve Yan Etkiler Açısından Retrospektif Taranması

Retrospective Analysis of Risperidone and Methylphenidate Use in Preschool Age According to the Drug Benefit and Side Effects

Dilek ÜNAL, Kevser NALBANT, Ekin GÜNAL, Mine AYBI

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Okul öncesi yaş grubundaki çocuklarda psikiyatrik bozukluklar için giderek artan düzeyde ilaç tedavisi uygulanmasına rağmen, bu yaş grubundaki çocuklarda psikiyatrik ilaç yararlanımına, ilaç yan etkilerine ilişkin yeterli sayıda araştırma yoktur. Çalışmamızda bu yaş grubunda kliniğimizde değerlendirilen hastaların kayıtlarının, en sık kullanılan metilfenidat ve risperidon ilaç tedavilerinin yararlanımları, dozları, yan etkileri ve tedaviye yanıt üzerinde etkisi olabileceği düşünülen eşlik eden özellikler açısından araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla, kliniğimizde 0-6 yaş aralığındaki ilaç tedavisi başlanan hastaların retrospektif muayane kayıtları incelenmiştir. 45 risperidon ve 50 metilfenidat kullanan hastanın ilaç yararlanımı, Klinik Global İzlenim (KGI) ve Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ) ölçekleri skorlanarak belirlenmiştir. Risperidon ve metilfenidat kullanan hastalar araştırılan parametreler açısından kendi grupları içinde ve her iki grup birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Risperidon ve metilfenidat kullanan hastaların ilaç tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri arasında semptom şiddeti (KGI-Ş skorlarındaki azalma) ve işlevsellik düzeyi (GDÖ skorlarındaki artış) açısından anlamlı düzelme bulunmuştur. Her iki grupta tedaviye yanıt üzerinde etkisi olabileceği düşünülen eşlik eden yaş, cinsiyet, okul öncesi eğitim alma, prenatal-natal-postnatal sorun, tıbbi hastalık gibi etkenlerin ilaçtan yararlanım ve yan etki açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Okul öncesi yaş grubunda davranış sorunları, hiperaktivite, iritabilite tedavisi için önerilen ilaç tedavilerinden metilfenidat ve risperidon faydalı ve güvenilir bulunmuştur. Bu yaş grubunda psikofarmakolojik tedaviler ile ilgili daha net sonuçlara ulaşabilmek için, geniş örneklemlili ve uzun süre izlem içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Metilfenidat, Okul öncesi, Risperidon

ABSTRACT

Objective: Although there is increasing number of psychopharmacological treatments in preschoolers, there is still limited information in literature about the efficacy and safety of the drugs. In this study, we aimed to investigate the efficacy, doses, side effects and the variables that predict the clinical benefit of the most used drugs(methylphenidate and risperidone) in our clinic from preschoolers.

Material and Methods: The patient records in our clinic, whose medication was started between 0-6 years old were scanned retrospectively. Fifty children using methylphenidate and 45 children using risperidone were evaluated with

ÜNAL D : 0000-0002-5125-9923
NALBANT K : 0000-0003-4261-1013
GÜNAL E : 0000-0003-3595-6689
AYBI M : 0000-0001-7654-1637

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Çalışma için Hacettepe Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/15-16-11.06.2019 tarihli onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: ÜNAL D: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. NALBANT K: Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. GÜNAL E: Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. AYBI M: Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak.

Atıf yazım şekli / How to cite : Ünal D, Nalbant K, Günal E, Aybi M. Okul Öncesi Dönemde Risperidon ve Metilfenidat Tedavisi Başlanan Hastaların İlaç Tedavisinden Fayda Görmeleri ve Yan Etkiler Açısından Retrospektif Taranması. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:299-305.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Dilek ÜNAL
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: dilekunal.hu@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 19.01.2021
Kabul tarihi / Accepted : 26.02.2021
Elektronik yayın tarihi : 18.06.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.864959

scored Clinical Global Impression Scale (CGI) and Global Assessment of Functioning Scale (GAS). Patients using methylphenidate and risperidone were compared in their own group and with each other concerning the parameters investigated.

Results: There was a statistically significant difference between before and after drug assessments of the patients according to symptom severity (CGI-S scores) and clinical functionality (GAS scores). The age, gender, presence of preschool education, prenatal—natal-postnatal problem or medical disease history had no significant relationship with the efficacy or side effects of the drugs. None of the medication investigated were found superior to other concerning the efficacy and side effect profiles.

Conclusion: Methylphenidate and risperidone were found effective and safe among the drugs recommended for the pharmacological treatment of behaviour problems, hyperactivity and irritability in the preschool age. Further prospective studies in larger clinical samples with longer follow-up periods are needed to draw certain conclusions about the psychopharmacological treatments in preschoolers.

Key Words: Preschool, Methylphenidate, Risperidone

GİRİŞ

Okul öncesi çağda psikiyatrik belirtiler nedeniyle kliniklere başvurular geçmişe göre oldukça sık görülmektedir (1-3). DSM-IV (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) tanı kriterleri baz alınarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu yaş grubunda psikiyatrik bozukluklar için %12 gibi bir insidans saptanmıştır (4, 5).

Bu yaş grubundaki ruhsal bozuklukların tedavisinde psikososyal yaklaşımlar ve davranış terapileri öncelikli olarak önerilse de, bu hizmetlere ulaşım kısıtlılığı, değerlendirilmesi gereken hasta çokluğu gibi nedenler ile ilaç tedavilerinin kullanımı son 20 yılda artış göstermiştir (6). Buna rağmen, günümüzde halen okul öncesi yaş grubundaki ilaç kullanımına ilişkin kısıtlı sayıda randomize kontrollü ilaç çalışmaları vardır (7).

Nörogelişimsel bozukluklar için ABD de yapılan bir çalışmada 2-17 yaş arasındaki çocuklarda %15 gibi bir insidansa ulaşılmıştır ve bunlar içinde en sık Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) görülmektedir. Özgül öğrenme bozukluğunun (ÖÖB) örgün eğitimle birlikte tanı aldığı düşünüldüğünde, okul öncesi çağda en sık tanı alan diğer bozukluklar da Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve bilişsel yetersizlik (BY). Tüm dünyada en sık psikiyatrik hastalıkların biri olan DEHB okul öncesi çağda 1. basamak kliniklerde %2'nin altında görülürken, çocuk psikiyatrisi kliniklerinde bu oran %59'un üzerine çıkmaktadır (8). Bu bozukluklar sıklıkla bir arada görülebilmektedir (9). DEHB için sıklıkla ilaç tedavisi önerildiği gibi, OSB ve BY'de bozukluğa komorbid DEHB ve/veya ortaya çıkan davranış sorunları (agresyon, kendine zarar verme, yoğun stereotipi gibi belirtiler) için de ilaç tedavileri kullanılmaktadır.

Okul öncesi psikofarmakoloji çalışma grubu önerisine göre, okul öncesi DEHB tanılı olgularda metilfenidat birinci basamak psikofarmakolojik ajandır. Ancak, okul öncesi DEHB tedavisi ile ilgili geniş örneklemli bir çalışmada, okul öncesi çocuklarda metilfenidatın etki gücü okul çağı çocuklara göre daha az bulunmuştur (10). Okul öncesi grupta ek olarak labilite, sinirlilik, iritabilite, ağlamaya meyil gibi duygusal yan etkiler daha sık gözlenmektedir (11).

Okul öncesi çağda DEHB tanısı konmuş 33 çocuğun risperidon ve metilfenidat kullanımının karşılaştırıldığı bir çift kör randomize çalışmada, uygulanan ölçeklere göre 2 grupta DEHB ilişkili davranış sorunları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Risperidonun görece daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir (1). DEHB tanısı almış 3-6 yaş arası 42 okul öncesi çocukla yapılan bir çalışmada, yalnızca metilfenidat kullanımı ile kombine risperidon ve metilfenidat kullanımı karşılaştırılmıştır. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği'ne göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmuş, risperidon ile metilfenidatın kombine kullanıldığı grupta metilfenidat dozları daha düşük kullanılabildiği için metilfenidata bağlı yan etkiler (uykusuzluk, iştahsızlık, vb.) daha az görülmüştür (12). Yakın zamanda, risperidonun ülkemizde bu yaş grubunda klinik örneklemde en sık kullanılan psikiyatrik ilaç olduğu, ve bu yaş grubunda yıkıcı davranış sorunları üzerinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (3,13).

Risperidon OSB'deki davranış problemlerinde tercih edilebilecek bir ajandır (14, 15). DSM-IV'e göre yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konulmuş, ortalama yaşları 4-7 arasında olan 10 çocukta, risperidon tedavisinin klinik değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada 16 hafta sonunda Çocukluk Çağı Otizmi Puanlama Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale, CARS), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGI), psikiyatrik belirti derecelendirme ölçekleri skorlarında anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir. İzlem boyunca taşikardi, yüzde kızarma, yüksek ateş, yorgunluk gibi yan etkiler gözlenmiştir (16).

Okul öncesi çağdaki çocuklarda psikiyatrik ilaç kullanımı, etkinliği ve yan etki profili açısından yapılan çalışmaların konuyu aydınlatma açısından yeterli olmadığı, konuyla ilgili klinik pratiğe katkı sağlayacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Buradan yola çıkılarak planlanan çalışmamızda, kliniğimizdeki uygulama ve sonuçların anlaşılabilmesi için, Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında bölümümüze başvuran, 0-6 yaş aralığındaki DEHB, OSB, BY tanısı konmuş hastalara başlanan risperidon ve metilfenidatın etki ve yan etkileri ile bu ilaçlardan fayda görmeyi yordayan etkenlerin, eşlik eden klinik özelliklerin geriye dönük olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2014- Ocak 2016 tarihleri arasında bölümümüze başvuran, 0-6 yaş aralığındaki DEHB, OSB, BY tanısı konmuş hastaların muayene kayıtları hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranmıştır. İlaç tedavisi başlanan 257 hastanın kaydına ulaşılmıştır. Bu hastaların 149'una metilfenidat veya risperidon ilaç tedavisi başlanmış olduğu görülüp, bunlardan araştırmaya

dahil edilme kriterlerine uyan 45 risperidon kullanan, 50 metilfenidat kullanan hasta kaydına ulaşılmıştır. Hastaların ilaç yararlanımı, Klinik Global İzlenim (KGI) ve Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ) ölçekleri kullanılarak, klinisyenlerin muayene notlarına göre dosya taramasını yapan araştırmacılar tarafından skorlanarak belirlenmiştir. İlaç tedavisi planı sonrası reçete edilen ilacı kullanarak geldikleri 1. ve 6. Ayda kontrollerinde, skorlama için klinik notları yeterli, risperidon ilaç tedavisi alan 50 çocuk ile metilfenidat ilaç tedavisi alan 45 çocuk, tanıları, sosyodemografik verileri, kullandıkları ilaç dozları, yan etkiler, ilaç tedavisinden fayda görmeleri ve ilaç tedavisinden fayda görmeyi etkileyebileceği düşünülen değişkenler açısından incelenmiştir. Metilfenidat alanlarda ajitasyon, risperidon alanlarda enurezis ve ajitasyon ilaç kesme nedeni olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/15-16- 11.06.2019 tarihli onay alınmıştır.

Demografik-Klinik Veri Formu : Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik özellikleri, gelişimsel ve psikiyatrik öyküleri hasta kayıtlarından alınmıştır. Sosyoekonomik düzey Hollinghead Redlich ölçeğine göre belirlenmiştir.

Hollingshead-Redlich Ölçeği : Anne ve babanın meslek ve eğitim durumlarını esas alarak, belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan genel bir ölçüm yapar. Ölçekte beş ayrı sosyoekonomik-sosyokültürel düzey (SED) tanımlanmıştır, 1 en yüksek, 5 en düşük sosyoekonomik düzeyi tanımlamaktadır (17).

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI): Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü(NIMH) 'nün sponsorluğundaki klinik denemelerinde kullanılmak amacıyla, hastaların tedavi öncesi ve sonrası işlevselliğini kısaca tarayabilmek için oluşturulmuştur (18). Klinik Global İzlenim Ölçeği, hastanın hikayesi, psikososyal çevresi, semptomları, davranışları ve semptomların işlevselliğine etkisi hakkında klinisyen temelli özet bir ölçüm sunar (19). Klinik Global İzlenim Ölçeği'nin hastalık şiddeti (KGI-Ş), ilaç yan etkisi (KGI-YE), düzelme (KGI-D) alt ölçekleri mevcuttur. Buna göre hastanın klinik durumu, tedavi öncesi ve sonrasında skorlanabilir.

Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ): Psikiyatrik hastalıklardan, sağlığa uzanan spektrumda, bireyin işlevselliğini belli bir zaman periyodu içerisinde değerlendiren bir ölçektir. Ölçek 1'den 100'e kadar puanlanmıştır. 1 hipotetik olarak en hasta bireyi temsil ederken, 100 hipotetik olarak en sağlıklı bireyi temsil etmektedir (20).

İstatistiksel Analiz:

Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences, SPSS) 23.0 sürümü ile yapılmıştır. Ölçümle belirtilen verilerin değerlendirilmesinde; parametrik test varsayımları karşılandığında paired ve independent sample t-testi, sayımla belirtilen verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. Gruplarda ölçümle belirtilen iki değer arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Pearson korelasyon testi

kullanılmıştır. Tüm analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Risperidon Grubu İçindeki Analizlere Ait Bulgular:

Risperidon kullanan hastaların 1. (ilaç öncesi) ve 2. (ilaç sonrası ilk değerlendirme) ile 2. (ilaç sonrası ilk değerlendirme) ve 3. (ilaç sonrası 2.değerlendirme) arasında semptom şiddeti azalması (KGI-Ş skorlarındaki azalma) ve işlevsellik düzelmesi (GDÖ skorlarındaki artış) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.01$). Klinik global izlenim düzelme (KGI-D) ve yan etki skorları (KGI-YE) skorları açısından 2. ve 3. değerlendirmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,5$). 1. ve 2. değerlendirmedeki risperidon dozları arasında (ikinci değerlendirmedeki risperidon dozu daha yüksek olmak üzere) anlamlı bir fark vardır ($p=0.001$).

Risperidon dozu ile 1. ve 2. değerlendirmedeki KGI-Ş, KGI-D, KGI-YE skorları, GDÖ skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($P>0.05$). İlaç öncesi KGI-Ş skorlarındaki yükseklik BY tanısıyla pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ($p<0.01$). Risperidon kullanan hasta grubunda artan işlevsellik (2. GDÖ skoru ile) ile BY tanısı negatif yönde ilişkili bulunmuştur ($p<0.01$).

Yapılan korelasyon analizinde, yaş, cinsiyet, okul öncesi eğitim alma, prematürite, prenatal- natal-postnatal sorun olup olmaması, tıbbi hastalık olup olmaması etkenlerinin ilaç sonrası işlevsellik düzeyi (2. GDÖ skoru) ve yan etki skorlarıyla ilişkisi bulunmamıştır.

Risperidon ilaç tedavisi başlanan 45 hastadan sadece 9 (%22.5) hastada yan etki gözlenmiştir. 2 hastanın ilaç tedavisi tedavi sonrası başlayan enürezis nedeniyle ve 1 hastanın ilaç tedavisi de tedavi sonrası gelişen ajitasyon nedeniyle kesilmiştir. Bu hastaların ilaç tedavisi aripiprazol olarak değiştirilmiştir. Görülen yan etkilere ait dağılım Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I: Metilfenidat ve Risperidon Grubunda Yan Etkilerin Dağılımı.

	n(%)
Metilfenidat	
Ajitasyon	5 (10)
İştahsızlık	4 (8)
Duygusal labilite	3 (6)
Döküntü	2 (4)
Baş Ağrısı	2 (4)
Sersemlik	1 (2)
Risperidon	
Kilo alımı	4 (10)
Enurezis	2 (5)
Ajitasyon	1 (2.5)
Uykululuk	2 (5)

Tablo II: Risperidon ve Metilfenidat Gruplarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	Risperidon (n: 45)	Metilfenidat (n: 50)	p
Başvuru yaşı (ort ay ±SD)	48.6 (±14.4)	58.6 (±10.7)	<0.001
Cinsiyet (n/%)	K: 12 (%26.7) E: 33 (%73.3)	K: 3 (%6) E: 47 (%94)	0.010
SED	1-2 (yüksek) 10 (% 22.2) 3 (orta) 29 (%64.4) 45 (düşük) 6 (%13.3)	1.2.17 (%34) 3.22 (%44) 4.5.11 (%22)	0.058
Prenatal/Perinatal/Postnatal sorun	Var: 10 (% 22.2) Yok: 35 (% 77.8)	Var: 12 (%24) Yok: 38 (%76)	1.000
Prematürite öyküsü	Var: 4 (% 8.9) Yok: 41 (% 91.1)	Var: 2 (%4) Yok:48 (%96)	0.418
Psikiyatrik tanı	DEHB 18 (% 40) OSB 6 (% 13.3) DEHB+OSB 21 (% 46.7)	DEHB 38 (%75) OSB 12 (%25)	0.020
BY	Var: 20 (% 44.4) Yok: 25 (% 55.6)	Var: 12 (%24) Yok: 38 (%76)	0.041
Tıbbi hastalık	Var: 9 (% 20) Yok: 36 (% 80)	Var: 18 (%36) Yok: 32 (%64)	0.054
Gelişim basamaklarında gecikme öyküsü	Var 26 (% 67.2) Yok 19 (% 32.8)	Var 10 (%20) Yok 40 (%80)	<0.001
Okul öncesi eğitim	Var: 31 (% 68.9) Yok:14 (% 31.1)	Var: 49 (%98) Yok: 1 (%2)	0.001
Politerapi	9(%20)metilfenidat ek	22 (%44) risperidon ek	<0.001
Monoterapi	36 (%80)	28 (%56) 37 (74%) kısa etkili 13 (26%) uzun etkili	0.001

Tablo III: Risperidon ve Metilfenidat Tedavisine Dair Skorlar, İlaç Dozları (Ortalama±SD).

	Risperidon	Metilfenidat
KGI-Ş 1 (ort±SD) (ilaç öncesi)	5.31 (±0.63)	4.8 ± 0.8
GDÖ1	39.1 (±12.6)	43.4 (±8.2)
İlaç dozu 1	0.5 (±0.4)	9.11 (±6.8)
KGI-Ş2	4.48 (±1.07)	4.2 ± 1.0
GDÖ2	42.8 (±14.7)	49.2 (±11.3)
KGI-D2	3.45 (±0.88)	3.1 ± 1.1
KGI-YE2	1.33 (±0.81)	1.3 ± 0.7
İlaç dozu 2	0.75 (±0.6)	12.7 (±6.4)
KGI-Ş3	4.45	4 ± 1
GDÖ3	46.9	54 (±11.8)
KGI-D3	3.54 (±0.80)	3 ± 0.79
KGI-YE3	1.12 (±0.44)	1.5 ± 1.1

Metilfenidat Grubu İçindeki Analizlere Ait Bulgular:

Metilfenidat tedavisi sonrasında 1. ve 2. değerlendirme arasında ve 2. ve 3. değerlendirme arasında semptom şiddeti (KGI-Ş) skorlarında anlamlı bir azalma ve işlevsellik (GDÖ) skorlarında anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.01$). KGI-D ve KGI-YE skorları arasında fark olmamıştır (2-3. Değerlendirmeler).

Başlangıç metilfenidat dozu ile artmış işlevsellik (2. GDÖ skoru) arasında pozitif ilişki bulunmuş ($p=0.02$). Klinik düzelme

(2.KGI-D) ile yan etki (KGI-YE) skorlarının arttığı gözlenmiştir ($p=0.02$). OSB komorbiditesine sahip olanlarda KGI-YE skorları daha yüksek bulunmuş ($p=0.002$). Metilfenidat dozu ile yan etkiler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tedaviye yanıt üzerinde etkisi olabileceği düşünülen eşlik eden özellikler olarak yaş, cinsiyet, okul öncesi eğitim alma, prematürite, prenatal-natal-postnatal sorun, tıbbi hastalık etkenlerinin ilaçtan yararlanım ve yan etki ile ilişkisi bulunmamıştır.

Bu grupta yan etki görülen 17 (%34) hastada en sık ajitasyon ($n=5$) görülmüştür ve bu 5 hastada da tedavi kesilmiştir. Görülen yan etkilerin dağılımına dair bilgiler Tablo I'de özetlenmiştir.

Risperidon ve Metilfenidat Gruplarının Karşılaştırılması:

Çalışma grubumuzda bulunan hastaların kullandıkları ilaçlara göre, kullanan hastaların klinik özellikleri, cinsiyet, yaş, tanı dağılımı Tablo II'de verilmiştir.

İki grubun sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; cinsiyet değişkeni istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p=0.01$). Her iki grupta da erkek cinsiyetin fazla olduğu ancak risperidon başlanan hasta grubunda kız cinsiyetin metilfenidat başlanan gruba göre daha sık olduğu görülmüştür. Risperidon kullanan grupta yaş ortalaması daha düşüktür ($p<0.01$). Okul öncesi eğitim metilfenidat kullanan grupta daha sık bulunurken ($p=0.001$), gelişim basamaklarında gecikme öyküsüne daha çok risperidon grubunda rastlanmıştır ($p= 0.00$). Hasta grupları,

politerapi ve monoterapi şeklinde ilaç kullanmaları açısından da farklılaşmıştır. Metilfenidat grubunda daha yüksek oranda politerapi görülürken ($p<0.01$), risperidon grubunda daha çok monoterapi kullanıldığı görülmüştür ($p=0.001$). Bahsedilen analizler Tablo II'de özetlenmiştir.

Metilfenidat ile risperidon grubu arasında KGI-Ş1 skorları arasında fark vardır, risperidon grubunda semptom şiddeti daha yüksektir ($p=0.003$). Yine risperidon grubunda işlevsellik (GDÖ-1 skoru) sınırda daha düşüktür ($p=0.05$) (Tablo III).

Her iki ilaç, t-test ile tedaviden sonra düzelen işlevsellik, düzelme skorları, yan etki skorları açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların ilaç öncesi ve sonrasındaki 2 değerlendirmelerine dair klinik skorları, ilaç dozları Tablo III'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, okul öncesi çağda kliniğimize başvuran çocuklardan DEHB, OSB, BY tanıları konan hastalar için en sık kullanılan iki ilaç olan risperidon ve metilfenidatın etkinlikleri ve yan etkileri, bu ilaçlardan fayda görmeyi yordayan etkenler, eşlik eden klinik özellikler araştırılmıştır.

Araştırmamızın sonuçlarına göre, risperidonun, yazınla uyumlu olarak okul öncesi dönemde belirti şiddetini azaltma açısından etkili ve yan etki açısından güvenilir olduğu düşünülmüştür (21). Coşkun ve ark.(13) 2011'de yaptıkları çalışmada risperidon ile hem belirti şiddetinde azalma hem de işlevsellik skorlarında artış saptamıştır. Risperidon dozu ikinci değerlendirmede artırılmış 0.75mg (± 0.6) mg/gün olmasına rağmen düzelme skorlarında ve yan etki skorlarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu sonuçlar klinisyenlere bu yaş grubu için düşük dozlarda yarar sağlanmıyorsa daha fazla doz artışı ile sonuçların gözlenmesi yerine ajan değişikliği gerekebileceği yönünde bir veri olarak düşünülebilir. Risperidon başlanan grupta sadece 2 olguda enürezis, 1 olguda ise ajitasyon nedeniyle ilacın kesilmesi gerekmiştir. Coşkun ve ark. (13) 2011'de yaptıkları çalışmada enürezisi sık bir yan etki olarak tespit etmişlerdir ve gelişimsel kırılabilirliği olan olgulara dikkat çekmişlerdir. Yazında da enürezis yan etkisi sıklıkla gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda görülen bir yan etki olarak bildirilmiştir (22, 23). Kilo alımı, sedasyon gibi belirtiler ise diğer görülen hafif şiddetli, tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek yan etkiler olarak görülmüştür. Bunun dışında, çalışmamızda risperidon grubunda BY olan hasta grubunun işlevselliğinin artmadığı bulunmuştur. Bununla paralel olarak risperidon kullanan çocuklar arasından BY tanısı konulan grupta semptom şiddetinin yüksek olduğu bulunmuştur. BY olan olgularda davranış sorunları azalsa da aileye bağımlılık ve gelişim basamaklarında gecikme devam ettiği için böyle bir ilişki bulunmuş olabilir. Risperidonun DEHB tanısı alan çocuk ve gençlerin, tanı aldıkları yılın devamında en sık reçete edilen antipsikotik olduğu ve 3-5 yaş grubu ek nörogelişimsel bozukluk

tanısı alan çocuklarda daha sık kullanıldığı bulunmuştur (24). Nonfarmakolojik tedaviler bu yaş grubunda ilk basamak tedavi olarak önerilse de, çocuk aile etkileşim terapisi, ebeveyn eğitimi gibi seçeneklere ulaşımın kısıtlı olduğu, ayrıca çocukları fiziksel hasardan koruma gibi bazı öncelikler göz önüne alındığında, farmakolojik tedavilerden klinisyenlerin seçim yapmak zorunda kaldığı vurgulanmaktadır (25). Bunlara ek olarak, risperidonun çeşitli formlarının bulunmasından dolayı, bu yaş grubu için kullanım ve titrasyonda kolaylık sağlaması da klinisyenler tarafından tercih nedeni olmaktadır.

Araştırmamızda, okul öncesi çağda DEHB için önerilen metilfenidat tedavisi sonrasında 1. ve 2. ile 2. ve 3. değerlendirme arasında; semptom şiddeti (KGI-Ş) skorlarında anlamlı bir azalma ve işlevsellik (GDÖ) skorlarında anlamlı bir artış görülmüştür (26). Yazında metilfenidat başlanan bu yaş grubundaki çocukların 1 yıllık randomize kontrollü izlemleri sonrasında benzer şekilde fayda gördüğü ve ilacın güvenilir bulunduğu belirtilmiştir (27). Ayrıca, çift kör randomize kontrollü bir çalışmada bu yaş grubunda metilfenidat tedavisinin, aile çocuk etkileşim terapisinden daha etkili olduğu, tedaviye devamın yüksek oranda sağlanabildiği bildirilmiştir (28). Aile çocuk etkileşim terapisi, araştırmalara dahil olmak için onam veren ve tam olarak hasta popülasyonunun ailelerini yansıtmayacak kadar uyumlu gözükken aileler de bile %51 tedaviyi bırakma oranına sahiptir (29). Kısa etkili metilfenidat ile gün içinde zaman ayarlaması yapılabilmesi de bu yaş grubu için avantaj oluşturmaktadır. Bununla birlikte, uzun etkili metilfenidatların da bu yaş grubunda iyi tolere edildiği ve faydalı olduğu gösterilmiştir (30). Metilfenidat dozunda görülen değişikliklere rağmen (genel olarak artış yönünde) düzelme ve yan etki skorlarında 2. ve 3. değerlendirmeler arasında anlamlı bir fark olmamıştır. Bu da etkin doza ulaşıldıktan sonra doz artışının gerekmeceği şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda başlangıç metilfenidat dozu arttıkça işlevselliğin arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar etkin dozda metilfenidat kullanımının daha iyi sonuçlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Araştırmamızda, metilfenidat grubunda klinik düzelme arttıkça, yan etkinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu bize doz artışları sırasında yan etkinin iyi sorgulanması gerektiğini bir kez daha göstermiştir. Ayrıca metilfenidat grubumuzda, OSB komorbiditesine sahip olanlarda yan etki oranları yazınla uyumlu şekilde daha yüksek bulunmuştur (31). Ancak yakın zamanlı bir metaanaliz sonucunda, OSB komorbiditesinde kullanılan metilfenidat ile yan etkilerin fazla görüldüğüne dair bir bulgu saptanmamıştır (32).

Tedaviye yanıt üzerinde etkisi olabileceği düşünülen eşlik eden özellikler olarak yaş, cinsiyet, okul öncesi eğitim alma, prematürite, prenatal-natal-postnatal sorun, tıbbi hastalığın ilaçtan yararlanım ve yan etki ile ilişkisi her iki grupta da bulunmamıştır. Bunun da araştırma grubumuzun küçüklüğü ve araştırma grubuna seçim kriterlerimiz ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Metilfenidat ve risperidon kullanan hasta grupları birbiri ile kıyaslandığında; risperidon kullanan grupta sosyodemografik

değişkenlerden kız cinsiyet ağırlığı ve yaş ortalaması düşüklüğü göze çarpmıştır. Ayrıca bu grupta semptom şiddeti (KGI-Ş skorları) daha yüksek olmasına rağmen, daha çok monoterapi kullanılmış olup, okul öncesi eğitime katılma oranı daha düşük, gelişim basamaklarında gecikme öyküsü, OSB ve BY tanısı da daha sık görülmektedir. Bu verilere bakılarak, kliniğimizde daha düşük işlevselliğe sahip ağır nörogelişimsel bozukluğu olan olgularda, kullanım kolaylığı ve iritabilite üzerindeki etkisi de göz önüne alınarak, davranışsal müdahalelere uyumun zayıf olacağı düşünülen okul öncesi çağıdaki hastalar için farmakolojik tedavilerden öncelikle risperidon tercih edildiği söylenebilir.

Araştırmamızın güçlü yanları; okul öncesi yaş grubunda her iki ilacın kullanımına ilişkin geniş sayılabilecek bir örnekleme ulaşımları, ilaçtan yararlanıma ilişkin değerlendirmenin klinisyenlerce iki farklı araç skorlaması ile yapılması ve işlevsellik değerlendirmesini de içermesidir. Araştırmamızın zayıf yanları ise klinik skorlamanın retrospektif olarak hasta kayıtlarından yapılması, araştırmaya tedaviye devam etmeyen hastaların dahil edilmemesi nedeniyle tedaviye başlanan tüm hastalarla ilgili sonuca ulaşılabilmiş olması ve tedavi üzerine etkisi olabilecek tüm değişkenlerin notlarda kayıtlı olmadığı için değerlendirilememesidir. Ayrıca hastaların metabolik parametrelerine dair biyolojik belirteçler de kullanılmamıştır ve hastaların sadece 6 aylık tedavi izlemleri değerlendirmelere girebilmiştir. Bununla beraber, hasta değerlendirmesinde okul öncesi çağ için tanısallık standart bir araç kullanılmadığı da akılda bulunmalıdır.

Bu yaş grubu için tedavi planlarken klinisyenlerin psikofarmakolojik tedavi seçmesi gerektiğinde, bu ilaçlarla ilgili klinik bilgi birikiminin yol gösterici olması gerekmektedir. Bu nedenle bu yaş grubu için yapılacak uzunlamasına, sadece ilaç etki ve yan etkilerinin değil, yanıtla ilişkilendirilebilecek biyolojik belirteçlerinde değerlendirilebileceği ilaç çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arabgol F, Panaghi L, Nikzad V. Risperidone Versus Methylphenidate in Treatment of Preschool Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Iran J Pediatr* 2015; 25:e265
2. Tandon M, Si X, Luby J. Preschool onset attention-deficit/hyperactivity disorder: course and predictors of stability over 24 months. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21:321-30.
3. Uygun SD, GZ, Acikel SB, Dinc G, Hekim O, Cop E, Uneri OS. Psychotropic Drug Use in Preschool and Toddler Age Groups: An Evaluation of Hospital Admissions. *Psychiatry and Behavioral Sciences* 2019; 9:112-8.
4. Egger HL, Angold A. Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:313-37.
5. Wichstrom L, Berg-Nielsen TS, Angold A, Egger HL, Solheim E, Sveen TH. Prevalence of psychiatric disorders in preschoolers. *J Child Psychol Psychiatry* 2012; 53:695-705.
6. Fanton J, Gleason MM. Psychopharmacology and preschoolers: a critical review of current conditions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; 18:753-71.
7. Taş FV, ÖA, Janbakhshov CE, Karaarslan D. . Bir üniversite kliniği deneyimi: erken çocukluk döneminde psikotrop ilaç kullanımı. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2015; 22: 17-27.
8. Connor DF. Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23:S1-9.
9. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 2011; 127:1034-42.
10. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, Greenhill LL, Kowatch RA, Lieberman AF, et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1532-72.
11. Spetie L, Arnold LE: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; in: Andres M, Volkmar FR (eds): *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook* 4th Edition. USA Lippincott Williams & Wilkins 2007, pp 431-54.
12. Safavi P, Dehkordi AH, Ghasemi N. Comparison of the effects of methylphenidate and the combination of methylphenidate and risperidone in preschool children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Adv Pharm Technol Res* 2016; 7:144-8.
13. Coskun M, ZSS, Ozturk M. Risperidone Treatment in Preschool Children with Disruptive Behavior Disorders: A Chart Review Study. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011;21:1, 33-4.
14. Fuentes-Biggi J, Ferrari-Arroyo MJ, Boada-Munoz L, Tourino-Aguilera E, Artigas-Pallares J, Belinchon-Carmona M, et al. [Good practice guidelines for the treatment of autistic spectrum disorders]. *Rev Neurol* 2006; 43:425-38.
15. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, Bernal P, Krasner A, Jo B, et al. Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137 Suppl 2:S124-35.
16. Masi G, Cosenza A, Mucci M, De Vito G. Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders. *J Child Neurol* 2001;16:395-400.
17. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health* 2007; 97:1756-7.
18. Guy W, editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration 1976:76-338.
19. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4:28-37.
20. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:766-71.
21. Aman MG. Treatment of Severe Childhood Aggression (TOSCA) Studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; 25:201-2.
22. Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, Vitiello B, Scahill L, Davies M, et al. Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:869-84.
23. Herguner S, Mukaddes NM. Risperidone-induced enuresis in two children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:527-30.

24. Sultan RS, Wang S, Crystal S, Olfson M. Antipsychotic Treatment Among Youths With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e197850.
25. Chung J, Tchaconas A, Meryash D, Adesman A. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Preschool-Age Children: Child and Adolescent Psychiatrists' Adherence to Clinical Practice Guidelines. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26:335-43.
26. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1284-93.
27. Wigal T, Greenhill L, Chuang S, Mc GJ, Vitiello B, Skrobala A, et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1294-303.
28. van der Veen-Mulders L, van den Hoofdakker BJ, Nauta MH, Emmekamp P, Hoekstra PJ. Methylphenidate Has Superior Efficacy Over Parent-Child Interaction Therapy for Preschool Children with Disruptive Behaviors. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; 28:66-73.
29. Hoekstra PJ. Looking beyond randomized controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26:385-6.
30. Adjei AL, Chaudhary I, Kollins SH, Padilla A. A Pharmacokinetic Study of Methylphenidate Hydrochloride Multilayer Extended-Release Capsules (Aptensio XR((R))) in Preschool-Aged Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Paediatr Drugs* 2020; 22:561-70.
31. Handen BL, Feldman HM, Lurier A, Murray PJ. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:805-12.
32. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD011144.

Katılma Nöbetlerinin Etiyolojisinde Yumuşak Damak Evrelemesinin ve Palatintonsil Hipertrofinin Önemi

The Importance of Palatintonsillar Hypertrophy and Soft Palate Staging in Etiology of Breathe Holding Spells

Beril DİLBER¹, Ahmet URAL², Tülay KAMAŞAK¹, Ali CANSU¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye



ÖZ

Amaç: Katılma nöbeti çocukluk yaş grubunda görülen epileptik olmayan paroksizmal bir olaydır. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Hipoksi neden ya da sonuç olsa da hipoksinin çocukta yaptığı hasar önemlidir ve maruziyeti azaltılmalıdır. Bizim çalışmamız katılma nöbeti olan çocuklarda palatintonsil hipertrofinin ve yumuşak doku evrelemesinin katılma nöbeti üzerine etkisini ve ilişkisini göstermeyi amaçlayan ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntemler: 2012-2016 yılları arasında en az bir senedir takipli demir eksikliği anemisi olmayan ve sık enfeksiyon geçirmeyen 8-56 ay arasında toplam 90 çocuk (katılma nöbeti olan/kontrol: 45/45) retrospektif olarak tarandı ve çalışmaya dahil edildi. Katılma nöbeti tanısı hikaye ve klinik gözlemlerinden ve videolardan konuldu. Katılma nöbeti olan hastaların yaşa ve cinsiyete göre atak süreleri, atak tipleri palatintonsil ve yumuşak damak evreleri kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşları 28.9±12.9 (8-56) aydı. Katılma nöbeti olan çocukların palatintonsil evre 1-2 (toplam %81.8) iken yumuşak damak evrelemeleri evre 2-3 (%78.9)'di ve kontrol grubu ile anlamlı farklılık vardı (p: 0.000). Siyanotik tipte katılma nöbeti olan çocuklarda tonsil büyüklüğü evre 2-3'di ve tonsil büyüklüğü ile katılma nöbeti sıklığı arasında pozitif korelasyon vardı (r: 0.315, p: 0.032). Katılma nöbeti süresi ortalama 3.5±1.3 dakikaydı. Palatintonsil büyüklüğü ve yumuşak damak evrelemesi ile atak süresi arasında da sırasıyla pozitif korelasyon mevcuttu (r: 0.459, p: 0.000; r: 0.734, p: 0,000).

Sonuç: Biz bu çalışmada; demir eksikliği anemisi olmayan ve sık enfeksiyon geçirmeyen katılma nöbeti olan çocuklarda kontrol grubuna oranla palatintonsil hipertrofinin belirgin olduğunu, ancak yumuşak damağın daha ileri evrelerde olduğunu gösterdik. Sonuç olarak katılma nöbeti etyolojisinde ve nöbet süresinin uzamasında bu hastalarda ileri evre yumuşak damak hipertrofisi olması riski 1.5 kat artırır ve erken müdahale ile akip gerektirir.

Anahtar Sözcükler: Katılma nöbeti süresi, Palatintonsil hipertrofisi evrelemesi, Yumuşak damak evrelemesi

ABSTRACT

Objective: Breath-holding spells (BHS) are common paroxysmal events in early childhood with unknown pathophysiology. Hypoxia can be the cause or result of BHS and the damage caused by hypoxia is of paramount importance. Therefore,



DİLBER B : 0000-0002-7633-0060
URAL A : 0000-0002-6088-1415
KAMAŞAK T : 0000-0002-5212-0149
CANSU A : 0000-0002-1930-6312

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Çalışma için, KTÜ Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul'undan 28.012019-2018-318 tarih ve numaralı onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **DİLBER B:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **URAL A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **CANSU A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atf yazım şekli / How to cite : Dilber B, Ural A, Kamaşak T, Cansu A. Katılma Nöbetlerinin Etiyolojisinde Yumuşak Damak Evrelemesinin ve Palatintonsil Hipertrofinin Önemi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:306-311.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Beril DİLBER

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
E-posta: berilitem@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 10.02.2021

Kabul tarihi / Accepted : 16.03.2021

Elektronik yayın tarihi : 15.06.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.874440

exposure to hypoxia should be minimized in children with BHS. The present study, for the first time in the literature, investigated the staging of palatinetonsil and soft palate hypertrophy in children with BHS and their relationship with BHS.

Material and Methods: The retrospective study included 45 children with BHS with no iron deficiency and no complaints of frequent infections and had been followed up for a minimum of one year over between 2012 and 2016. A control group of 45 age-matched subjects. BHS was diagnosed based on patient history, clinical observations, and video records. Duration of spell, spell type, and the staging of palatinetonsil and soft palate hypertrophy were compared among the patients and with the control subjects in terms of age groups and genders.

Results: Mean age was 28.9 ± 12.9 (range, 8-56) months in the BHS group. In the same group, the patients had stage 1-2 palatinetonsil hypertrophy (total 81.8%) and stage 2-3 soft palate hypertrophy (78.9%) and a significant difference was found between the BHS and control groups ($p=0.000$). In patients with cyanotic BHS, tonsillar hypertrophy was grade 2-3 and a positive correlation was found between cyanotic BHS and tonsillar hypertrophy ($r: 0.315, p=0.032$). Mean duration of spell was 3.5 ± 1.3 min and tonsillar hypertrophy established a stronger correlation with spell duration and soft palatinetonsil hypertrophy ($r: 0.459, p=0.000; r: 0.734, p=0.000$, respectively).

Conclusion: The results indicated that the BHS patients with no iron deficiency and no complaints of frequent infections had greater palatinetonsil hypertrophy and a higher stage of soft palate hypertrophy compared to control subjects. We suggest that the presence of a high-stage soft palate hypertrophy increases the risk of developing BHS and the duration of spell by 1.5 times and thus requires early intervention and clinical follow-up.

Key Words: Breath-holding spell duration, Palatinetonsil hypertrophy, Soft-palate stage

GİRİŞ

Katılma nöbetleri çocukluk çağında sık karşılaşılan epileptik olmayan paroksizmal olaylardır. Katılma nöbetleri toplumda % 4-5 sıklıkta görülür tipik başlangıç yaşı 6-18 aydır. % 10 iki yaşından sonra başlar. Nöbetlerin sıklığı gün içinde çok sayıda ataktan, yılda bir iki atak sayısına kadar değişkenlik gösterir. Katılma nöbetleri siyanotik, soluk tip olmak üzere iki grupta incelenir (1). Katılma nöbeti batı ülkelerinde % 0.1-4.6 sıklığında raporlanmıştır, ülkemizde ise yapılan bir çalışma da ise sıklığı %3.6 olarak bildirilmiştir (2). Katılma nöbetinin patofizyolojisi net olmamakla beraber katılma nöbetlerinin oluşumunda duygusal durumda değişiklik, acı ve korku sonrası postür kaybı ve bilinç kaybı ya da katılma şeklinde klinikte görülür. Etiyolojisinde ailesel yatkınlık, anne davranışlarında farklılık gibi nedenler dışında demir eksikliği ve selenyum eksikliği bildirilmiştir (3-6). Asıl neden hipoksi ve bunun olası yan etkileridir. Hücresel düzeyde hipoksiyi tetikleyecek sadece demir eksikliği değil tüm etkenler bu çocuklarda araştırılmalıdır. Havayolunun anatomik sorunları ayrıntılı muayenenin bir parçası olmalıdır. Tonsil hipertrofisi ve yumuşak damak patolojileri hava yolu obstrüksiyonlarının en sık nedenidir (7-9). Tonsiller, erken çocukluk döneminde olgunlaşmaya başlar ve puberteye kadar devam eder. Daha sonra atrofik değişiklikler görülebilir. Bu değişimin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte diyet, genetik, humoral faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Lokal ya da sistemik enfeksiyon ataklarını takiben büyüme gösterebilirler. Tonsilin büyüklüğü mekanik obstrüksiyon, solunum ve yutma güçlüğünü oluşturmadığı sürece klinik olarak önemi yoktur (10). Ancak özellikle siyanotik tip katılma nöbetlerinde sekonderhipoksi sıklıkla daha ağır bir şekilde görülmektedir (11). Biz bu çalışmamızda ilk defa katılma nöbeti olan çocuklarda yumuşak damak ve palatinetonsil hipertrofisi ile bunların katılma nöbetlerine etkisini ve de arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 2012-2016 yılları arasında demir eksikliği anemisi olmayan en az bir senedir takipli ve sık enfeksiyon geçirmeyen, katılma nöbeti ile takip edilen yaşları 8-56 ay arasında değişen 45 hasta dahil edildi. Aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuk izlemine gelen 45 sağlıklı çocuktan kontrol grubu oluşturuldu. Toplam 90 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan ailelerden imzalı onam formu, 2019/318 numaralı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1. Kilo ve boy gelişimi normal (antropometrik ölçümleri normal olması), yetersiz beslenme veya vitamin eksikliği belirtisi olmayan, vitamin desteği almayan çocuklar
2. Fizik muayenesi ve görüntülemesi normal olan çocuklar
3. Rekürent tonsillit atağı geçirmeyen, ebebeynleri tarafından ağız açık uyuduğu belirtilmeyen ve uyku apnesi olmayan
4. Hem siyanotik hem soluk tipte nöbeti olan çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Bütün hastalara kardiyolojik muayene yapıldı, ekokardiyografi ve elektroensefalogram çekildi.

Dışlanma Kriterleri:

1. İlerleyici nörolojik hastalıklar, hipoksik iskemik ensefalopati sekeli, epilepsi, serebral palsi,
2. Akut veya kronik akciğer hastalıkları, kalp ve diğer kronik hastalıklar
3. Sık enfeksiyon geçiren, enfeksiyonlar nedeniyle antibiyotik tedavisi almak zorunda olunan çocuklar,
4. Anemisi olan ve tedavi gören çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Katılma nöbeti tanısı ailelerin hikayelerinden ve klinik gözlemlerinden ve gösterdikleri videolardan konuldu. Katılma nöbeti sıklığı ailelerin tuttuğu günlükten (nöbet sıklığı ve süresi) değerlendirildi.

Katılma nöbeti sıklığı; her gün (günde bir kez), haftada iki gün (günde bir kez), haftada iki gün den az (günde bir kez) olarak, katılma nöbeti süresi ise 1-3 dakika/gün, 3-5 dakika/gün ve 5 dakika/gün den uzun olarak gruplandırıldı. Katılma nöbeti sıklığı ve süresi; palatintonsil hipertrofi ve yumuşak damak evrelendirilmesi arasında karşılaştırılmalar yapıldı.

Katılma Nöbet Tipleri:

Suluk tip nöbet: Duyulan acı sonrasında (küçük yaralanmalar, kan görmek ya da kan alınması ve acı verici uyarılar) kısa bir çığlık, belirgin hipotoni, gevşeme ve sonrasında tüm vücut renginde solma olan çocuklar

Siyanotik tip nöbet: Uyarıcı bir etmen (acı, kızgınlık, korku sonrası) sırasında apne olması ve deri renginin siyanotik renkte (morarma) değişen çocuklar şeklinde iki gruba ayrıldı.

Katılma nöbeti olan ve kontrol grubu tüm çocuklara yumuşak damak ve tonsiller hipertrofi evrelemesi yapıldı. Palatintonsillerin hem de yumuşak damağın derecelendirilmesinde farklı derecelendirme sistemleri kullanılsa da Friedman derecelendirme sisteminde orofarinks obstrüksiyonuna göre palatintonsillerin 4 adet hipertrofi derecesi;

- Evre 0: cerrahi olarak çıkarılmış tonsil
- Evre 1: tonsil, arka plika sınırını geçmemiş
- Evre 2: tonsil, arka plika arka duvarını aşmış.
- Evre 3: tonsil, plikalari aşmış ancak orta hattı geçmemiş
- Evre 4: kissing (öpüşen) tonsil görünüm olarak tanımlandı (7-8).

Yumuşak damak evrelemesi modifiye Friedman'a göre (mallompati-dil ağız içinde yapılan);

- Evre 1-Tüm uvula ve tonsiller görünüyor,
- Evre 2-Uvula görünüyor ancak tonsiller görünmüyor,
- Evre 3-Yumuşak damak görünüyor ancak uvula görünmüyor,
- Evre 4-Sadece sert damak görünüyor olarak evrelendirildi (9).

Katılma nöbeti olan hastaların yaşa ve cinsiyete göre nöbet süreleri, nöbet tipleri tonsil ve yumuşak damak evreleri kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntem:

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirilmiş, verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları tespit edilmiştir. Bağımsız grupların ölçümsel verileri Mann Whitney U testi ve Kruskal-wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ölçümsel verilerin birbiriyle korelasyonu Spearman testi ile değerlendirilmiştir. Palatintonsil hipertrofisi ve yumuşak damak skorunun katılma nöbeti varlığını öngörmedeki tanısasal karar verdiriciliği Receiver

Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değeri için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaşları 8 ay ile 56 ay arasında olup ortalama başlangıç yaşları 28.9 ± 12.9 (8-56) aydı. Şikayetlerinin başlama zamanı ise 13.14 ± 9.78 aydı. 45 hastanın 22'si kız 23'ü erkekti. Kontrol grubu gönüllü bireyler K/E; 26/19'du. Kız ve erkekler arasında yaş dağılımı arasında farklılık yoktu. Katılma nöbeti olanların aile hikayelerinden ve videolarından katılma nöbetlerinin tipi %84.4 siyanotik tipteydi. Çalışma grubundakilerin yaşları ($p=0.598$), kilo ($p=0.652$) ve boyları ($p=0.562$) kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. Antropometrik ölçümleri Tablo I'de gösterildi.

Çalışma grubunun palatintonsil hipertrofisi evrelemesi %45.0 Evre 1, %36.8 Evre 2, %15.8 Evre 3, %2.4 Evre 4 iken kontrol grubunun ise %72 Evre 1, %11 Evre 2, %11 Evre 3, %6 Evre 4'dü. Yumuşak damak evrelemesine göre hasta grubunun %13.2si Evre 1, %28.9 Evre 2, %50.0 Evre 3, %7.9 ise Evre 4 iken kontrol grubunun ise %60 Evre 1, %18.6 Evre 2, %16.6 Evre 3, %4.4 Evre 4'dü. Siyanotik tipte nöbet ile tonsil büyüklüğü arasında pozitif korelasyon vardı ($r:0.315$, $p:0.032$). Siyanotik tipte nöbet tonsil büyüklüğü evre 2-3 olanlarda daha sıklıkla görüldü.

Katılma nöbeti olan çocukların tonsil evrelemeleri evre 1-2 (toplam %81.8) iken yumuşak damak evrelemeleri evre 2-3 (toplam %78.9)'du ve kontrol grubu ile anlamlı farklılık vardı ($p:0.000$). Tonsil büyüklüğü Evre 1-2 olan hastaların nöbet süreleri 1-3 dakika iken, yumuşak damak evresi Evre 2-3 olan hastaların nöbet süresi 3-5 dakikaydı. Tonsil büyüklüğü ve yumuşak damak evrelemesi arttıkça katılma nöbetleri sıklığında ve sayısında artış vardı. Tonsil hipertrofisi ve yumuşak damak evrelemesine göre nöbet süresindeki değişimler Tablo II'de katılma nöbeti olan çocukların nöbet süresi ve sıklıklarının palatintonsil hipertrofisi ve yumuşak damak evrelemesine göre dağılımı Tablo III'de verildi. Katılma nöbeti sıklığı her gün %33'ünde, haftada iki kez %49.5'inde haftada iki kez den az ise %16.5 oranında görülmekteydi. Katılma nöbeti süresi 1-3

Tablo I: Katılma nöbeti ve kontrol grubunun antropometrik ve demografik özellikleri.

	Katılma nöbeti olan çocuklar n(45)	Kontrol grubu n(45)	P
Yaş (ay)	8.16±12.8	20.85±10.25	0.598
Cinsiyet (K/E)	22/23	26/19	
Kilo (kg)	13.5±10.8	12.5±11.8	0.652
Boy (cm)	88.5±12.8	86.8±11.8	0.562

Ortalama standart sapma gösterimi; ortalama±standart sapma, $p<0.05$ anlamlı

Tablo II: Katılma nöbeti olan çocukların palatintonsil ve yumuşak damak hipertrofisinin nöbet süresine olan etkisinin karşılaştırılması ve evrelemelere göre kontrol grubuyla sayısal olarak değerlendirilmesi.

	Katılma nöbeti olan çocukların palatintonsil hipertrofisi evrelemesi n (Nöbet Süresi)	Kontrol grubu n	Katılma nöbeti olan çocukların yumuşak damak evrelemesi n (Nöbet Süresi)	Kontrol grubu n	p
Evreleme					
Evre 1	26 (3.04±1.07)	30	6 (2.04±1.03)	27	0.026
Evre 2	11 (3.41±1.86)	13	14 (3.94±1.27)	15	0.036
Evre 3	6 (4.5±0.05)	2	19 (4.9±0.91)	3	0.006
Evre 4	2 (5.04±0.12)	-	6 (5.20±1.07)	-	0.048

n: hasta sayısı, **p değeri:** katılma nöbeti olan palatintonsil hipertrofisi ve yumuşak damak evresi ile çocukların nöbet sürelerinin karşılaştırılması, $p < 0.05$ anlamlı

Tablo III: Katılma nöbeti olan çocukların palatintonsil ve yumuşak damak evrelemelerinin nöbet sıklığı ve süresine göre dağılımları.

Palatintonsil Evrelemesi (n)	Evre 1 (n: 26)	Evre 2 (n:11)	Evre 3 (n:6)	Evre 4 (n:2)	p
Nöbet sıklığı					
Her gün	5	5	3	1	0.025 ^{1,2*}
Haftada iki gün	14	5	2	1	0.012 ^{1,2*}
Haftada iki günden az	6	1	1	1	0.003 ^{1,2*}
Nöbet süresi					
1-3 dakika/gün	10	2	1	-	0.025 ^{1,2*}
3-5 dakika/gün	16	8	4	-	0.012 ^{1,2*}
>5 dakika/gün	-	1	1	2	0.003 ^{3,4*}
Yumuşak Damak Evrelemesi (n)	Evre 1 (n:6)	Evre 2 (n:14)	Evre 3 (n:19)	Evre 4 (n:6)	
Nöbet sıklığı					0.025 ^{2,3*}
Her gün	-	3	11	-	0.012 ^{2,3*}
Haftada iki gün	5	8	7	2	0.003 ^{2,4*}
Haftada iki günden az	1	2	2	3	0.002 ^{2,3*}
Nöbet süresi					
1-3 dakika/gün	1	2	5	5	0.025 ^{3,4*}
3-5 dakika/gün	2	12	13	1	0.012 ^{2,3*}
>5 dakika/gün	3	-	1	-	0.003 ^{1,3*}

n: hasta sayısı, ^{1*}:Evre 1 ile Evre 2 arasında, ^{2*}:Evre 1 ile Evre 3 arasında, ^{3*}: Evre 2 ile Evre 3 arasında, ^{4*}: Evre 3 ile Evre 4 arasındadır.

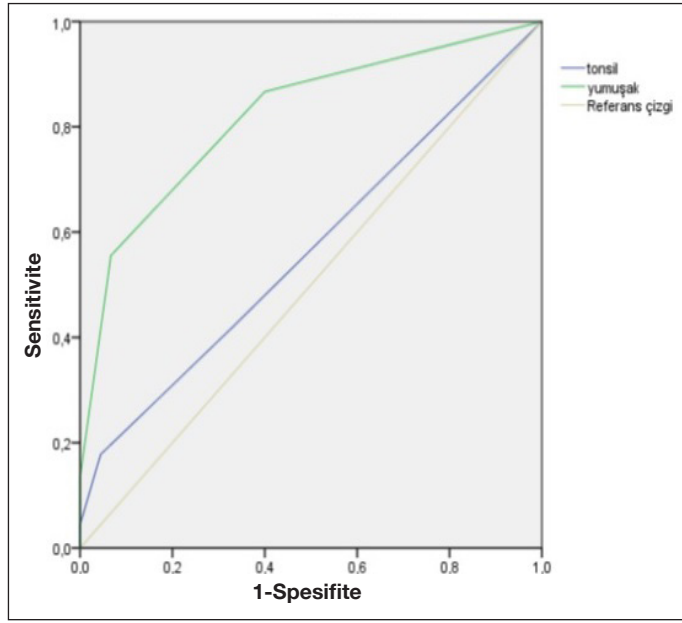
dakika olan 13 (%31) çocuk, 3-5 dakika arasında olan 28 (%62) çocuk ve >5 dakika ise 4 (%7) çocuk hasta vardı. Cinsiyet ve yaş açısından nöbet süresinde arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Katılma nöbeti süresi ortalama 3.5±1.3 dakikaydı. Tonsil büyüklüğü ile nöbeti süresi arasında pozitif korelasyon vardı. Aynı zamanda yumuşak damak evrelemesi ile nöbet süresi arasında da daha güçlü bir korelasyon sırasıyla mevcuttu ($r:0.459$, $p:0.000$; $r:0.734$, $p:0.000$). Aksine nöbet sıklığı ile nöbet süresi arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($r:-0.416$, $p:0.000$). Nöbet sıklığı her gün olan çocukların tonsil ve yumuşak damak evreleri 2-3 iken haftada iki günden daha da az olanların evre 1-2'di ($p:0.002$)

Palatintonsil hipertrofisi ve yumuşak damak evrelemesinin katılma nöbetini öngörmedeki riski açısından Palatintonsil lerevreleme kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olsa da asıl etken yumuşak damak evrelemesi evre 2 ve üzerinde olan çocuklarda risk 1.5 kat yüksek olarak belirlendi. Yumuşak damak evresinin tanısal karar verdiriciliği, sensitivitesi %86.7, spesifitesi %60.0 pozitif prediktif değeri %68.4, negatif prediktif değeri %81.8'di. ROC eğrisi analizi ile şekil 1'de verildi.

TARTIŞMA

Katılma nöbetleri çocukluk çağında sık görülen epileptik olmayan paroksizmal bir olay olsa da ailelere ve çocuğun bakımı ile ilgilenen kişilere oldukça endişe verici bir durumdur. Pediatri pratiğinde de sıklıkla görülmektedir. Ancak etiyojisinde demir eksikliği anemisi, selenyum eksikliği ve oksidatif stres yer alsa da tam olarak aydınlatılamamıştır ve de oluşan sekonder hipoksi sorunların ana nedeni gibi görünmektedir (6,12-14). Demir eksikliği anemisi olmayan sık enfeksiyon geçirmeyen çocuklarda katılma nöbetinin etiyojisinde hava yolunun ayrıntılı muayenesinin çok önemli olduğunu düşünüyoruz. Sadece tonsil hipertrofisi rutin muayenede yapılmakta ancak yumuşak damak muayenesi gerek muayene gücünün gerekse hasta uyumu ile ilgili olarak zorluklar yaşatmaktadır. Biz çalışmamızda sık enfeksiyon geçirmeyen ve demir eksikliği anemisi olmayan katılma nöbeti olan çocuk hastalarda ilk kez palatintonsil hipertrofisininve yumuşak damak evrelemesinin önemini göstermeyi amaçladık.

Havayolu tıkanıklarının çocukluk yaş grubunda ortaya çıkardığı sık enfeksiyon geçirme, uyku kalitesinde bozulma



Şekil 1. Katılma nöbeti olan çocukların palatintonsil hipertrofi ve yumuşak damak evrelemesinin ROC analizi ile gösterimi.

Katılma nöbeti olan çocukların palatintonsil hipertrofi ve yumuşak damak evrelemesinin nöbet süresinin uzamasındaki etkisinin öngörülebilirliğinin ROC analizi ile gösterimi (Palatintonsil hipertrofi AUC: 0.566 [CI: 0.447-0.685]; Yumuşak damak evrelemesi AUC: 0.820 [CI: 0.732-0.908])

gibi durumların dışında nefes alma problemleri de önemli bir sorundur. Çocukluk yaş grubunda özellikle obstruktif uyku apnesi (OSA) olan çocuklarda tonsiller adenoidal ve yumuşak damak patolojileri görülmektedir (15,16). Eğer hastanın anatomik yapısı asemptomatikse erken yaş grubunda sorun oluşturmayabilir. Biz ilginç olarak katılma nöbeti olan çocuklarda tonsil hipertrofisi Evre 2-3 %78.9 kontrol grubunun Evre 1-2 %81.8 iken yumuşak damak evrelemesi kontrol grubunun %32.2, katılma nöbeti olanların ise %78.9 Evre 2-3 hipertrofilerinin mevcut idi ve katılma nöbeti olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre özellikle de yumuşak damak evrelemesinin daha belirgin olduğu görüldü.

Tonsil sağlıklı çocuklarda dinamik ve yaşla birlikte de değişiklikler gösteren lenfoid bir yapıdır. Tonsiller hipertrofi ağızdan solunma, nazal konjesyon, nazone konuşma, horlama, emosyonel değişiklikler ve de kötü beyin gelişimi ile ilgilidir (17). Emosyonel değişikliklerin ortak özellik olması oldukça ilginçtir. Emosyonel durumla tetiklenen katılma nöbeti olan çocuklarda katılma nöbeti olanların kontrol grubuna göre tonsil evrelerinin daha ileri evre olduğunu tespit ettik ancak nöbet sürelerinde uzama ve hipertrofi evrelemesinde önemli farklılığı yumuşak damak evrelemesi oluşturdu. Yumuşak damak evresi arttıkça da nöbet sürelerini de önemli oranda uzamaktaydı.

Yumuşak damak konuşma, nefes alma, yutkunma gibi işlemlerin en önemli anatomik yapısından biridir. Yumuşak damak hareketli olmasından dolayı yüksek fonksiyonel özelliklere sahiptir. Erişkin dönemde OSA gibi önemli bir uyku probleminin de patolojisi kabul görmüştür (18). Ding Xiao-Xu ve ark. (15) çalışmasında evre 3 ve

üzeri tonsil hipertrofisi olan 150 OSA'lı çocuk rastgele deney ve kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Deney grubuna adenoidektomi, tonsillektomi ve yumuşak damak-faringoplasti uygulanmış olup, kontrol grubuna adenoidektomi ve tonsillektomi uygulanmıştır. Gösterildiği gibi adenotonsillektomiye ek olarak yumuşak damak onarımının çocuklarda hem yaşam kalitesi, emosyonel durum hem de diğer sorunların anlamlı olarak daha düzeldiği görülmüştür. Ancak çocukluk çağındaki nefes tutma atakları ile seyreden katılma nöbeti olan çocuklarda yeri hiç tartışılmamıştır. Çalışmamızda nefes tutma atakları sırasında yumuşak damak evresi 2-3 olan çocukların nöbet süreleri oldukça uzundur. Katılma nöbeti olan çocukların havayolu muayenelerinin ayrıntılı yapılması katılma nöbetinin çocuk hastada yönetiminde önemli bir yeri bir yeri olacaktır. Belki de takip ve tedavide kolaylık sağlayacak ve sekonder hipoksiye maruziyeti önemli oranda azaltacağını düşünmekteyiz. Yumuşak damak patolojisinin tanımlanması ve gerekirse erken cerrahi müdahale de çalışmamızda olduğu gibi katılma nöbeti olan çocuklarda da ayrıca önemli bir yere sahiptir.

Erken çocukluk döneminde sağlıklı bir beyin gelişimi için gerekli olan oksijenizasyonun sağlanması için tonsiller hipertrofi ve yumuşak damak yapısı önemli ve erken dönemde müdahale edilmesi gerekli bir durumdur. Hatta nefes tutma ile seyirli katılma nöbetleri açısından erken cerrahi müdahale ve onarım için önemli bir neden oluşturabilir.

Sonuç olarak bu çalışmanın sonucunda demir eksikliği anemisi ve sık enfeksiyonu geçirme şikayeti olmayan katılma nöbeti olan çocuk hastalarda kontrol grubuna oranla palatintonsil hipertrofisinin belirgin olduğunu ancak yumuşak damak evrelemesinin daha ileri evrelerde olduğunu gösterdik. Bu çalışma katılma nöbeti etyolojisinde ve nöbet süresinin uzamasının ileri evre yumuşak damak ve palatintonsil hipertrofi bulgusu ile ilişkisinin olabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Sonuç olarak katılma nöbeti olan hastalarda palatintonsil ve yumuşak damak incelenmesi çocuklarda horlama ve uyku problemleri olmasa da sorgulanmalı ve yumuşak damak evrelemesine muayenede yer verilmelidir. Bu konu ile ilgili yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Di Mario FJ. Breath-holding spells in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:281-300.
2. Carman KB, Ekici A, Yimenicioglu S, Arslantas D, Yakut A. Breath holding spells: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Pediatr Int* 2013;55:328-31.
3. Colina KF, Abelson HT. Resolution of breath-holding spells with treatment of concomitant anaemia. *J Pediatr* 1995;126:395-97.
4. Daoud AS, Batiha A, al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547-50.
5. Mattie-Luksic M, Javornisky G, Di Mario FJ. Assessment of stress in mothers of children with severe breath-holding spells. *Pediatrics* 2000;106:1-5.

6. Saad K, Farghaly Hikma S, Badry R, Othman Hisham A.K, Selenium and antioxidant levels decreased in blood of children with breathe holding spells. *J Child Neurol* 2014;29:1339-43.
7. Friedman M, Tanyeri H. Clinical Predictors of Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope* 2009;109:1901-7.
8. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;127:12-3.
9. Mallampati S.R, Gatt S.P, Gugino L.D. A clinical sign to predict difficult intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:429-34.
10. Paparella M, Shumrick D.A, Gluckman J.L, Meyerhof W.L, Alan D, Kornblut A. Nonneoplastic diseases of the tonsils and adenoids. *Otorhinolaryngology* 1991;3:2129-47.
11. Isler, M, Delibas, N, Guclu, M, Gultekin, F, Sutcu, R, Bahceci, M, Kosar, A. Superoxidedismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities. *CroatMed J* 2002;43:16–19.
12. Calik, M, Abuhandan, M, Aycicek, A, Taskin, A, Selek, S, Iscan, A. Increased oxidant status in children with breath-holding spells. *Childs Nerv Syst* 2013;29:1015-9.
13. KhaledSaad, MD, Hikma S. Farghaly, MD, RedaBadry, MD, Hisham A.K Othman, MD. Selenium and antioxidant levels decreased in blood of children with breathe holding spells. *Journal of Child Neurology* 2014;29:1339-43.
14. Daoud AS, Batieha A, al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547-50.
15. Ding Xiao-Xu, Zhao Lan-Qing, Cui Xiang-Guo, Yin Yang, Yang Huai-An. Clinical observation of soft palate-pharyngoplasty in the treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in children. *World J Clin Cases* 2020;26:679-88.
16. Deepti Sinha D, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in children *Indian J Med Res* 2010;131:311-20.
17. Kurnatowski P, Putynski L, Łapienis M, Kowalska B. Physical and emotional disturbances in children with adenotonsillar hypertrophy. *J Laryngol Otol* 2008;122:931–35.
18. Kapur V.K, Auckley D.H, Chowdhuri S, Kuhlmann D.C, Mehra R., Ramar Kharrod C.G. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479-504.

An Example to a Rare, Multisystemic and Challenging Metabolic Disorder: Peroxisomal Disease

Nadir, Multisistemik ve Zor Tanı Alan Doğumsal Metabolik Hastalıklara Örnek Olarak Peroksizomal Hastalıklar

Asburce OLGAC¹, Cigdem Seher KASAPKARA², Mustafa KILIC¹

¹University of Health Sciences, Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Metabolism, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Peroxisomal diseases (PDs) are autosomal recessively inherited inborn errors of metabolism (IEMs) that have a wide range of clinical presentations, with variable severity. The aim of this study was to describe cases with various subtypes of PDs with different clinical presentations and to increase the awareness of pediatricians to this metabolic disorder.

Material and Methods: The study was conducted in Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health Treatment and Research Hospital, division of pediatric metabolism, between December 2020 and January 2021. Patients of whom very long chain fatty acids (VLCFAs) were analysed due to various conditions between January 2020 and December 2020 were retrospectively evaluated. Among patients that VLCFA analyses were performed, 71 tests were found to have abnormal results and 20 of these patients had undergone molecular genetic analysis with the suspicion of PDs. An underlying genetic pathology was detected in 6 patients. Data of patients were obtained from patients files.

Results: Six patients were evaluated. Diagnoses of patients were as following: Zellweger spectrum disorders (n=4), rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 (n=1), and AMACR deficiency (n=1). Age of onset of clinical symptoms ranged from the neonatal period to 6 years. Main clinical symptoms were hypotonia, developmental delay and dysmorphic findings. Three patients had cataracts and 5 had sensorineural deafness. Elevated transaminases were detected in 5/6 patients, of whom 4 had abnormal liver function tests. VLCFAs were found to be elevated in all patients. Variants in PEX1, PEX5, PEX6, PEX7, PEX12, PEX 26 and AMACR genes were detected. Patients with liver insufficiency received cholic acid treatment.

Conclusion: PDs are very rare IEMs that comprise various subtypes with range of clinical phenotypes with different clinical presentations. Although genetic panel analyses is required for the diagnosis of, VLCFA analysis is a very simple and quick tool for the detection of PDs, and should be included in the screening of patients with visual and hearing impairments, liver disease and dysmorphic findings.

Key Words: Peroxisomal biogenesis disorders, PEX gene, Single peroxisomal enzyme deficiencies, Very long chain fatty acids, Zellweger spectrum disorders



OLGAC A
KASAPKARA CS
KILIC M

: 0000-0002-4989-221X
: 0000-0003-4642-5285
: 0000-0002-3569-276X

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The study was approved by the ethics committee of Ankara City Hospital (number:1078).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **OLGAC A:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **KASAPKARA CS:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KILIC M:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli: Olgac A, Kasapkara CS and Kilic M. An Example to Rare, Multisystemic and Challenging Metabolic Disorder: Peroxisomal Disease. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:312-318.

Additional information / Ek bilgi: We thank Dr. Serdar Ceylaner for performing the molecular genetic analyses of the presented patients.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Asburce OLGAC
SBU, Dr Sami Ulus Children's Hospital,
Pediatric Metabolic Unit, Division of Metabolism, Ankara, Turkey
E-posta: mabolgac@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 17.02.2021

Accepted / Kabul tarihi : 24.03.2021

Online published : 15.06.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.881514

Öz

Amaç: Peroksizomal hastalıklar (PH'lar), otozomal resesif geçiş gösteren ve birçok farklı klinik şekilde ortaya çıkabilen doğumsal hastalıklardır. Bu çalışmada, kliniğimizde tanı alan ve izlenen PH tanısı almış olan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının ve moleküler genetik özelliklerinin geriye dönük olarak incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, çocuk metabolizma bölümünde gerçekleştirildi. Ocak 2020 ile Aralık 2020 tarihlerinde, PH şüphesiyle çok uzun zincirli yağ asitleri (ÇUZYA) analizi yapılmış olan hastaların verileri derlendi. 1 yıl içerisinde çeşitli gerekçelerle ÇUZYA analiz edilmiş olan hastalardan, 71 tanesinde anormal değerler tesbit edilmişti. Bu hastaların 20 tanesinde moleküler genetik yöntemleri ile PH'lar araştırılmış ve 6 hastada tesbit edilmişti. Pozitif sonuç elde edilen hastaların verileri hasta dosyalarından derlendi.

Bulgular: Altı hastanın verileri geriye yönelik olarak incelendi. Hastaların tanıları şu şekildeydi: Zellweger sendromu (3 hasta), Rizomelik kondrodizplazi punktata tip 1 (2 hasta), AMACR eksikliği (1 hasta). Hastaların başvuru yaşları yenidoğan dönemi ve 6 yaş arasında değişmekteydi. Başlıca başvuru semptomları hipotoni, gelişme geriliği beslenme güçlüğü ve dismorfik yüz bulgularıydı. Tüm hastalarda multisistemik tutulum tesbit edildi. Hastaların laboratuvar incelemelerinde transaminaz yüksekliği en sık saptanan patolojik bulguydu. Bütün hastaların ÇUZYA analizinde yüksek değerler tesbit edildi. Hastaların hepsinde altta yatan genetik patoloji moleküler genetik analiz yöntemleri ile gösterildi (PEX1, PEX5, PEX6, PEX7, PEX12, PEX 26 ve AMACR genleri). Zellweger sendromu tanılı iki hastaya kolik asit tedavisi uygulandı.

Sonuç: PH'lar nadir görülen ve farklı klinik bulgularla seyredilebilen doğumsal metabolik hastalıklardır. Her ne kadar PH'in kesin tanısında genetik panel analizleri kullanılsa da, ÇUZYA analizi tanı için yönlendirici olan kolay ve hızlı bir tanısal testtir. Bu nedenle, özellikle görme ve işitme bozukluğu, karaciğer patolojisi ve dismorfik bulguları olan hastalarda tarama programlarına eklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Peroksizomal biyogenez bozuklukları, PEX geni, Peroksizomal enzim eksiklikleri, Çok uzun zincirli yağ asitleri analizi, Zellweger spectrum bozuklukları

INTRODUCTION

Peroxisomes are membrane-bound organelles responsible for important metabolic functions including α and β oxidation, glyoxylate detoxification, and ether phospholipid synthesis in many tissues. Defects in peroxisome formation and function impairs multiple metabolic pathways and result in multi systemic abnormalities (1).

Peroxisomal diseases (PDs) are autosomal recessively inherited inborn errors of metabolism (IEMs) that have a wide spectrum of clinical presentations, with variable severity. PDs are categorized into two main groups: Peroxisome biogenesis disorders (PBDs) and single peroxisomal enzyme deficiencies (SPEDs) (2).

PBDs are caused by defective peroxisome biosynthesis, assembly, and biochemical functions caused by variants in one of the w14 PEX genes that encode proteins related with peroxisome assembly called peroxins. They are characterized by multisystemic abnormalities ranging from a severe, neonatal onset disease to a mild form presenting in adulthood with non-specific neurological findings. PBDs are mainly divided into 3 groups: Zellweger spectrum disorder (PBD-ZSD), rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1 and type 5, and peroxisomal fission defects. Clinical symptoms are variable and are usually not specific to a subtype of disease (2). SPEDs occur due to defects of peroxisomal matrix enzymes and membrane proteins. Several subtypes have been defined (3).

Although genetic panels are required in the definitive diagnosis of PDs, analysis of very long chain fatty acids (VLCFAs) is known to be an easy laboratory test that can be very useful in the detection of these disorders (3).

Herein, we report 6 cases with PDs with different clinical presentations, that were all diagnosed after the detection of elevated VLCFAs.

MATERIALS and METHODS

The study was carried out between December 2020 and January 2021. Patients of whom very long chain fatty acids (VLCFAs) were analysed due to various conditions between January 2020 and December 2020 were retrospectively evaluated. Among patients that VLCFA analyses were performed, 71 tests were found to have abnormal results and 20 of these patients had undergone molecular genetic analysis with the suspicion of PDs. An underlying genetic pathology was detected in 6 patients. Patients that were diagnosed as various sub-types of PDs were retrospectively evaluated. Demographic data including age, sex, consanguinity of parents, age of admission and diagnosis, clinical findings and the results of molecular genetic analyses were collected from patient files. The study was approved by the ethics committee of Ankara City Hospital (number:1078).

Patient-1:

9 months old male patient was referred to our center due to dysmorphic findings, hypotonicity and difficulty in feeding. He was the first child of consanguineous parents (First degree cousins) of Turkish origin. He was born by cesarean section on the 36th week, due to intrauterine growth retardation (IUGR). He was administered to the neonatal intensive care unit (NICU), after an uncomplicated delivery, and mechanical ventilation was applied due to transient tachypnea of the newborn. He was referred to our center for further evaluation. Physical examination

upon admission showed weight of 3500 g (Below -2 standard deviation score [SDS]), height of 51 cm (<-2 SDS) and head circumference of 35 cm (<-2 SDS), a dysmorphic facial appearance including dolichocephaly, a flat occiput, maxillary hypoplasia, a long flat philtrum, a wide nasal base and hypoplasia of the anterior nasal spine, bilateral cataracts, shortness of the proximal segments of the long bones, and contractures of arms and legs, and axial hypotonicity (Figure 1). Laboratory analyses showed normal complete blood count (CBC), biochemistry, ammonia, vitamin B12, folic acid, homocysteine, thyroid function tests, and lactate levels. Metabolic tests including acylcarnitine analysis by dried blood spot, and urine amino acid analyses, and transferrin isoelectric focusing of serum were inconclusive. Very long chain fatty acid (VLCFA) analysis that was performed with the suspicion of RCDP type 1, showed elevated phytanic acid levels. The molecular genetic analysis of the PEX7 gene showed homozygous c.842delC (p.T281Kfs*12) mutation that was previously reported to cause RCDP type 1.

Patient-2:

A fourteen-month-old girl was referred to our center with the suspicion of a neurometabolic disorder due to delay in developmental milestones and seizures. She was born at gestational age 37 weeks and weighed 2700 gr at birth (50th-75th percentile). She required oxygen and was hospitalized in NICU due to hypotonia. At age 6 months she had startle-induced seizures, and electroencephalogram (EEG) showed, paroxysmal generalized spike-slow wave activity. Levitracetam treatment was initiated. Ophthalmological examination revealed optic disc atrophy and papilledema. Cochlear implant operation was planned due to sensorineural deafness. Initial physical examination revealed growth retardation (weight: 6500 gr (<-2 SDS), height: 68 cm (<-2 SDS), head circumference: 43 cm (<-2 SDS). Transaminases were found to be elevated (Aspartate aminotransferase (AST): 282 U/L, NR: 0-40, alanine aminotransferase (ALT): 78, NR:0-40). Coagulation parameters were also elevated (International normalized ratio [INR]: 1.8, NR:0.8-1.2). Although most of the metabolic tests were inconclusive, VLCFA analysis showed elevated phytanic and C26:0 acids. Ursodeoxycolic acid (UDCA), and fat soluble vitamins (vitamin A, D, E and K) treatments were initiated, along with low phytanic acid diet. The initial diagnosis was ZSDs, and a genetic panel of peroxisomal genes revealed a compound heterozygous mutation in the PEX6 gene that was previously reported to cause ZSD. Cholic acid (CA) treatment 15 mg/kg/day was initiated after diagnosis. A slight improvement in transaminases and INR was observed soon after. She is now 3 years 6 months old with ongoing supportive therapy and CA.

Patient-3:

One-month old male infant was referred to our center due to hypoactivity. He was the first child of consanguineous parents of Turkish origin. IUGR and intracranial unilateral ventriculomegaly were detected at the 35th gestational week. He was followed-



Figure 1: X-rays of Patient-1 demonstrating rhisomelic chondrodysplasia punctata

up in the NICU for a month, and was referred to our center, afterwards. Upon admission, physical examination showed axial hypotonia, dysmorphic facial findings including hypertelorism, low-set ears, depressed nasal bridge, micrognathia, high-arched palate and short digits. He was being fed by an orogastric feeding tube. Abdominal ultrasound showed multiple cystic appearance of both kidneys. Transaminases were found to be markedly elevated (AST: 1412 U/L, ALT: 316 U/L). Viral markers including hepatitis A, B and C, and TORCH panel were negative. Alpha-1 antitrypsin was within normal limits. Coagulation parameters were found to be elevated (Activated partial thromboplastin time [aPTT]: 36.4, INR: 1.28). VLCFA analysis showed elevated C26:0, C26:0/C22:0, and C24:0/C22:0. Echocardiogram revealed perimembranous septal aneurysm and ASD. EEG was performed due to generalized seizures, that showed epileptic activity originating from both frontotemporal areas. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed dysmorphic appearance of corpus callosum and polymicrogyria at both frontotemporal hemispheres. A previously reported c.888_889delCT (p.L279Tfs*12) homozygous variant was detected in the PEX12 gene, that was reported to cause ZSD, by the panel analysis of PEX genes. Unfortunately, the patient died when he was 3 months old, due to liver failure.

Patient-4:

Three-year-old male patient was referred to our clinic due to hypotonia. He was the second child of consanguineous parents of Turkish origin. He was diagnosed with Hirschsprung's

Disease, at the second postnatal day, and was under routine follow-up. Sensorineural deafness was detected when he was 6 months old. Initial physical examination revealed normal findings except clinodactyly. Ophthalmological examination was normal. Cranial MRI and EEG revealed normal findings. CBC, coagulation parameters, and biochemistry were normal, apart from slightly elevated AST levels (59 U/L). Elevated phytanic acid, C26:0, C26:0/C22:0, and C24:0/C22:0 levels were found in VLCFA analysis. Two distinct homozygous mutations were detected in PEX gene analysis (PEX5 c.753+6A>G – a novel mutation, and PEX26 c.353C>G – a previously reported variant that was defined to have unknown significance). Fat soluble vitamins were supplemented. CA treatment 15 mg/kg/d was initiated. The patient is under CA therapy for 1.5 years for now and is clinically stable.

Patient-5:

Ten-year-old boy was admitted to our clinic due to elevated transaminases, initially noticed when he was a year old in an external center, but he was lost to follow-up after age 5. Upon admission, physical examination was normal, including the neurological system, and his growth centiles were within normal limits. Laboratory analyses revealed elevated transaminases (AST: 118 U/L, ALT: 135 U/L). Viral markers, alpha-1 antitrypsin, ferritin, celiac markers and 24 hours copper excretion in urine were within normal limits. Metabolic tests were performed to unravel the etiology of transaminase elevation. VLCFA analysis showed elevated pristanic acid, C26:0, and C 26:0/C22:0. PEX gene panel analysis showed a novel c.194T>G homozygous variant in the AMACR gene. Low-phytanic acid diet along with UDCA and fat-soluble vitamins was initiated. He is under closed follow-up for any neurological finding that may occur in time.

Patient-6:

Three-year-old girl was referred due to liver failure. She was the second child of consanguineous Turkish parents. She was born at term after an uncomplicated pregnancy, and was admitted to the NICU soon after birth due to hypotonia and difficulty in feeding, where she was followed-up for 3 months. Her developmental milestones were delayed, and was operated for congenital cataracts when she was 6 months old. She had a hearing implant due to sensorineural deafness. She was referred to our center when hepatomegaly and liver failure was noticed. Upon admission, she was pale and lethargic. Her growth centiles were as following: Weight 12 kg (10 p), height 83 cm (< 3 p). Liver was palpated 6 cm under the left mid clavicular line. She was anemic, and AST level was found to be elevated. INR was elongated (1.4). VLCFA analysis showed elevated phytanic, pristanic and C26:0 levels. Dietary treatment and CA was started with the diagnosis of ZSD. The molecular genetic analysis of the PEX1 gene showed a homozygous c.2528G>A variant that is previously known to cause ZSD. INR

levels lowered after CA treatment. She is now 8 years old, still being followed-up in our center with a stable clinical condition.

RESULTS

The main reasons for VLCFA analyses in our patient group were dysmorphic findings liver disease, deafness and cataracts. Among 71 patients whose VLCFA analyses were found to be abnormal, 20 patients had undergone molecular genetic analysis due to suspicion of PDs. Among these patients, 6 turned out to have various subtypes of PDs. Data of the mentioned patients with various subtypes of PDs were evaluated retrospectively from patient files. The demographic and clinical data of patients are shown in Table I. Subtypes of PDs of the patients were as following: ZSDs (n=4), RCDP type 1 (n=1), and AMACR deficiency (n=1) were defined. Male to female ratio was 4/2. Parental consanguinity was present in 5 out of 6 patients.

Age of onset of clinical symptoms ranged from the neonatal period to 6 years. Age of diagnosis ranged from 2 months to 11 years. Dysmorphic findings were present in 5 out of 6 patients. Microcephaly was present in 4 out of 6 patients. Feeding problems were seen in 4/6 patients. Four patients were hypotonic, and 5 had developmental delay. Three patients had cataracts and 5 had sensorineural deafness. One patient had skeletal findings. Cardiac findings including focal septal hypertrophy, ventricular septal defect, mitral stenosis and patent foramen ovale were detected. Elevated transaminases were detected in 5/6 patients, of whom 4 had abnormal liver function tests. Three patients had renal findings including polycystic kidneys and proteinuria.

VLCFAs were found to be elevated in all patients, including phytanic acid (4 patients), pristanic acid (4 patients), C26:0 (5 patients), C26:0/C22:0 (4 patients), C24:0/C22:0 (3 patients), C 22:0 (1 patient) and C24:0 (1 patient).

The following genetic variants were detected by molecular genetic analysis. PEX1, PEX5, PEX6, PEX7, PEX12, PEX 26 and AMACR gene. Four out of 6 patients were given low phytanic acid diet, and patients with liver insufficiency received cholic acid treatment (15 mg/kg/d).

DISCUSSION

Peroxisomes play an important role in a variety of cellular metabolic pathways. Peroxisomal disorders may deteriorate specific pathways (SEPDs), or lead to a generalized defect in function, assembly and maintenance of peroxisomes (PBDs). Although being rare individually, the estimated all PDs in total is 1 in 5000. The most commonly encountered disease of PBD is X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), caused by mutations of ABCD1 gene. PBDs include defects of peroxisomal matrix

Table 1: Clinical characteristics of patients enrolled in the study.

Patient	1	2	3	4	5	6
Present age	2 y 8 m	3 y 9 m	Exitus	5.5 y	11 y 8 m	8 y 7 ay
Sex	M	F	M	M	M	F
Age of diagnosis	2m	1y 4m	2m	3y	11y	3y
Consanguinity	+	-	+	+	+	+
Age at first clinical symptoms	Neonatal period	Neonatal period	1m	2y 6m	6y	3y
Dysmorphic findings	+	+	+	+	-	+
Microcephaly	+	-	+	+	-	+
Feeding disorder	+	+	+	-	-	+
Hypotonia	+	+	+	-	-	+
Ocular findings	+	-	+	-	-	+
Sensorineural deafness	+	+	+	+	-	+
Developmental delay	+	+	+	+	-	+
Mental retardation	+	+	+	+	-	+
Skeletal findings	+	-	-	-	-	-
Cardiac findings	-	Focal septal hypertrophy	VSD MS PFO	-	-	-
Liver involvement	-	+	+	+	+	+
Renal findings	-	+	+	-	-	+
VLCFA levels (umol/L) (NR)	Phytanic acid: 9.63 (0.420-3.77)	Pristanic acid: 3.16 (0-15) Phytanic acid: 12.7(0.42-3.77) c22: 15,7 (41-1-90.3), c24:29,49 (37-79) c26:5.75 (0.60-1.30)	C26:0: 5.99 (0.6-1.3) C26/C22: 0.22 (0.011-0.026) C24/C22: 1.2 (0.689-1.08)	Phytanic acid: 4.89 (0.42-3.77) C26:0: 1.92 (0.6-1.3) C26/C22: 0.04 (0.011-0.026) C24/C22: 1.12 (0.689-1.08)	Phytanic acid: 9.34 (0-1.5) Pristanic acid: 2.9 (0-1.5) C26:0: 1.58 (0.6-1.3) C26/C22: 0.04 (0.011-0.026) C24/C22: 1.28 (0.011-0.026) C24:0/C22:0: 1.28 (0.689-1.008)	Phytanic acid: 26.6 (0.47-3.77) Pristanic acid: 2.9 (0-1.5) C:26: 13.5 (0.6-1.3) C26:0/C22: 0.281 (0.011-0.026) C24:0/C22:0: 1.28 (0.689-1.008)
Subtype of PBD	RCDP type 1	ZSD	ZSD	ZSD	AMACR deficiency	ZSD
PEX gene variant	PEX7 c.842delC;c.65T>C (p.L22P) (p.T281Kfs*12);c.1200delC (p.401Wfs*16)	PEX6 c.888_889delCT (p.L279Tfs*12)	PEX12 c.888_889delCT (p.L279Tfs*12)	PEX5 c.753+6A>G	AMACR c.194T>G homozygous	PEX1 homozygot c.2528G>A (p.G843D) Bilinen mutasyon
Treatment	Low-phytanic acid diet Supportive therapy	Low-phytanic acid diet Cholic acid	Supportive therapy Cholic acid	Cholic acid	Low phytanic acid diet	Low-phytanic acid diet Cholic acid

AMACR: Alpha-methyl-CoA racemase **y:** Year, **M:** Male, **m:** month, **MS:** mitral stenosis, **PFO:** Patent foramen ovale, **RCDP:** Rhisomelic chondrodysplasia punctata, **VSD:** Ventricular septal defect, **ZSD:** Zellweger spectrum disorder

enzymes and membrane proteins involved in metabolite transport (2).

PBD-ZSD's include three clinical types ranging from severe (Zellweger syndrome-ZS), intermediate (neonatal adrenoleukodystrophy), and mild (infantile Refsum disease) subtypes respectively (4). Main clinical feature of ZSDs are liver dysfunction, cholestasis, hepatosplenomegaly, renal cysts, developmental delay, neurological abnormalities including severe hypotonia, seizures, neuropathy, ataxia, deafness, and vision impairment and vision impairment, coagulopathy, and dysmorphic features including a large anterior fontanelle, prominent forehead, shallow orbital ridges, high arched palate, broad nasal bridge, small nose, antevert nares (1,2,5). In patients with a more severe phenotype presenting in the neonatal period (as in ZS), liver fibrosis, biliary cirrhosis and feeding disorders are present. Patients with a severe phenotype usually die in the first year of life (6). Cranial MRI may demonstrate cortical dysplasia (polymicrogyria), generalized decrease in white matter volume, delayed myelination, bilateral ventricular dilatation and germinolytic cysts (3).

Among the 6 patients we have presented, 4 were diagnosed as ZSDs. In accordance with the literature, all of them had neurological findings (mainly hypotonia, feeding problems and developmental delay), along with ocular findings (cataracts), sensorineural deafness and liver disease. Microcephaly and dysmorphic findings were present in the majority of patients with ZSDs. Cardiac and renal findings were also present.

In ZSDs, bile acid synthesis is upregulated by decreased levels of C24-bile acids, that causes increased accumulation of C27- bile acid intermediates. VLCFAs, phytanic, pristanic and pipercolic acid in plasma are elevated (6). In accordance with the literature, all of the presented patients with ZSDs, had elevated VLCFA levels, mainly phytanic acid, that could easily be detected in VLCFA analysis. Our study also underlines the importance of VLCFA analysis, in the diagnosis of PDs.

The PEX1 and PEX6 genes are commonly affected in ZSDs (2). In our study, variants in 5 different PEX studies were identified including PEX1, PEX5, PEX6, PEX7 and PEX26 genes. Among them, three were previously reported to be related with PBDs. One patient was found to carry two different homozygous mutations in PEX5 (novel mutation) and PEX26 (previously defined as variance of uncertain significance) genes. While 4 of these variants were related with ZSDs, the variant in PEX7 gene were found to be related with RCDP type 1.

RCDP is an autosomal recessively inherited PD, with estimated prevalence to be 1/100.000. The main features of this disorder are skeletal abnormalities, mental retardation, contractures, cataract, recurrent respiratory infections and breathing problems. Seizures and dysmorphic findings are also associated with this pathology (7). The stippled calcification of cartilage tissue can easily be observed in x-rays that may be helpful in diagnosis. Five subtypes of RCDP have been defined

up-to-date. Three of them (RCDP type 2, RCDP type 3 and RCDP type 4) are SPEDs, while RCDP type 1 and RCDP type 5 are PBDs. RCDP type 1 is caused by the homozygous or compound heterozygous mutations in the PEX7 gene, that encodes the PTS2-protein receptor. Pathogenic variants of this gene lead to defective plasmalogen synthesis and α -oxidation of phytanic acid in peroxisomes. Thus, VLCFA analysis may be helpful in diagnosis by demonstrating elevated phytanic acid levels. Genetic panel analysis may be required for the subtype of RCDP to be unraveled, since most subtypes are clinically indistinguishable. Although there is no curative treatment, dietary limitation of phytanic acid is recommended (1). Our presented case with RCDP type 1 was initially suspected to have a PD due to skeletal and dysmorphic findings, along with elevated levels of phytanic acid in VLCFA analysis. Although genetic analysis was essential to unravel underlying etiology, VLCFA analysis was a helpful diagnostic tool.

Alpha-methyl-Coa racemase (AMACR) deficiency, is categorized among SEPDS, and is usually adult-onset with variable presentations, including peripheral neuropathy, relapsing encephalopathy, epilepsy, tremor, cataract, and pigmentary retinopathy (8). It may rarely present in the neonatal period by cholestatic liver disease and vitamin K deficiency, along with neurological manifestations. (9). The disease is caused by the variations in the AMACR gene on chromosome 5p13.2-5q11.1, that encodes the AMACR enzyme that is located in both peroxisomes and mitochondria, and is responsible for the elimination of methyl-branched fatty acids and synthesis of bile acids. Serum pristanic acid and C27 bile acid intermediates are found to be elevated (1). The presented case with AMACR deficiency is unique in the way that it presented with transaminase elevation without any neurological signs or elevated creatine levels or apparent liver disease. The variant detected in AMACR gene is a novel mutation that is predicted to be moderately pathogenic in various databases. Parental studies are being carried out.

As our presented case series have demonstrated, being rare diseases, the diagnosis of PDs is difficult based on exclusively clinical findings. Proper history and detailed physical examination is extremely important.

Unfortunately, no definite therapy for patients with PDs exists. Low phytanic acid diet is recommended in ZSDs with very high phytanic acid levels (3). CA is suggested to be a potential therapy in ZSDs by suppressing the first step in biosynthesis of bile acids, and causes reduced levels of bile acid intermediates. Also, CA restores the diminished CA levels, and improves bile flow and solubility of dietary fats and fat-soluble vitamins (10). In our patient series, among 4 patients with ZSDs, 3 patients were under CA therapy for 1 to 4 years, and although not being normalized, all of the patients were stabilized in terms of liver functions. One patient died due to liver failure, soon after diagnosis.

PDs comprise various subtypes with range of clinical phenotypes with different clinical presentations. Although panel analysis of PEX genes is required for the diagnosis of, VLCFA analysis is a very simple and quick tool for the detection of peroxisomal disorders, and should be included in the screening of patients with visual and hearing impairments, and liver disease. Since a partial metabolic treatment is available, pediatricians must be aware of this rare but likely underdiagnosed disease spectrum.

REFERENCES

1. Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev* 2013;17:187–96.
2. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2016 ;1863 :922-33.
3. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:151.
4. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB. Peroxisome biogenesis disorders, Zellweger syndrome spectrum. In: Pagon RA, Adam, MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. University of Washington; Seattle, Seattle (WA): Dec 12. 2003 (1993– 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>, Updated 2012 May 10)
5. Gould S, Raymond G, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill 2001; 3181–218.
6. Keane MH, Overmars H, Wikander TM, Ferdinandusse S, Duran M, Wanders RJ, et al. Bile acid treatment alters hepatic disease and bile acid transport in peroxisome-deficient PEX2 Zellweger mice. *Hepatology* 2007;45:982-97.
7. Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P, et al. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 2002;20:284-97.
8. Smith EH, Gavrillov DK, Oglesbee D, Freeman WD, Vavra MW, Matern D, et al. An adult onset case of alpha-methyl-acyl-CoA racemase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S349-53.
9. Gündüz M, Ünal Ö, Küçükçongar-Yavaş A, Kasapkara Ç. Alpha methyl acyl CoA racemase deficiency: Diagnosis with isolated elevated liver enzymes. *Turk J Pediatr* 2019;61:289-91.
10. Berendse K, Klouwer FC, Koot BG, Kemper EM, Ferdinandusse S, Koelfat KV, et al. Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:859-68.

Genetic Landscape of Dystrofin Gene Deletions and Duplications from Turkey: A single Center Experience

Distrofin Genindeki Delesyon ve Duplikasyonların Türkiye'deki Profili: Tek Merkez Deneyimi

Busranur CAVDARLI¹, Ozlem YAYICI KOKEN², Ahmet Cevdet CEYLAN^{1,3},
Cavidan Nur SEMERCI GUNDUZ^{1,3}, Haluk TOPALOGLU⁴

¹Department of Medical Genetics, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Pediatric Neurology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Medical Genetics, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

⁴Department of Pediatric Neurology, Yeditepe University, İstanbul, Turkey



ABSTRACT

Objective: Dystrophinopathies are the most frequently researched neuromuscular disease group due to their characteristic and diverse clinical and genetic spectrum. This study aims to evaluate the deletion and duplication profile of the dystrophin gene in Turkey by investigating data from a tertiary center.

Material and Methods: Dystrophin MLPA and microarray results of 53 patients, 49 with a dystrophinopathy and 4 with a neurogenetic and syndromic disorder pre-diagnosis, who were referred to the Medical Genetics Clinic of Ankara City Hospital between February 2019-December 2020 were retrospectively evaluated.

Results: Of the 53 patients, 4 had various exon duplications and 49 had deletions. 33 of these mutations caused frame-shift (62.3%), while 20 caused in-frame (37.7%) changes. Fifty (94.3%) patients underwent maternal studies and 14 (26.4%) of these had de novo mutations. Mutations were observed most frequently in the central rod domain (69.7%) followed by the actin-binding domain (7.5%) of the dystrophin gene and 12 of 33 patients with frameshift mutation (36%) patients were found to be candidates for the exon skipping treatments that are still subject to clinical research.

Conclusion: This study has shed light on the incidence of dystrophin deletion/duplication mutations in our population and has revealed that a majority of patients are suitable candidates for treatments which are still not in routine use. Considering ever-growing number of dystrophin gene-based treatment options, data on population-specific mutation types is of great importance.

Key Words: Deletion/duplication, Duchenne muscular dystrophy, Exon skipping, MLPA

ÖZ

Amaç: Distrofinopatiler; kendilerine özgü ve oldukça geniş klinik ve genetik spektrumu ile nöromusküler hastalıklar içinde halen en sık araştırma konusu olan gruptur. Bu çalışmada bir merkezden elde edilen sonuçlar değerlendirilerek Türkiye'deki distrofin geni delesyon ve duplikasyon profilinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



CAVDARLI B
YAYICI KOKEN O
CEYLAN AC
SEMERCI GUNDUZ CN
TOPALOGLU H

: 0000-0002-0953-6210
: 0000-0003-2112-8284
: 0000-0003-4938-3420
: 0000-0001-5287-8526
: 0000-0002-3545-3830

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The approval of Ankara City Hospital Ethics Committee was obtained for this study. No. 2 (E2-21-07).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **CAVDARLI B:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **YAYICI KOKEN O:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **CEYLAN AC:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article. **SEMERCI GUNDUZ CN:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **TOPALOGLU H:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli: Cavdarli B, Yayici Koken O, Ceylan AC, Semerci Gunduz CN, Topaglu H. Genetic Landscape of Dystrofin Gene Deletions and Duplications from Turkey: A single Center Experience. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:319-324.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Busranur CAVDARLI
Department of Medical Genetics, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey
E-posta: bcavdarli@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 12.04.2021

Accepted / Kabul tarihi : 25.05.2021

Online published : 18.06.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.913588

Gereç ve Yöntemler: Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne Şubat 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında 49'u distrofinopati, 4'ü nörojenetik-sendromik bozukluklar klinik ön tanısı ile yönlendirilen 53 hastaya ait distrofin MLPA ve mikrodizin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 53 hastanın 4'ünde distrofin geninde çeşitli ekzon duplikasyonları saptanmış olup kalan 49 hastada delesyon olduğu görüldü. Bu mutasyonların 33'ü frame-shift (%62.3), 20'si in-frame (%37.7) değişikliğe neden olmaktadır. Maternal çalışma yapılan 50 hasta (%94.3) değerlendirildiğinde 14 hastada (%26.4) de novo mutasyon olduğu görüldü. Distrofin geninde en sık santral rod domain'de (%69.7), ikinci sıklıkla aktin bağlayıcı bölümde (%7.5) mutasyonlar izlenmiştir. Henüz klinik araştırmaları devam eden güncel ekzon atlatma tedavileri açısından çerçeve kayması tipi mutasyona sahip 33 hastanın 12'sinin (%36) aday olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışma ile popülasyonumuz açısından distrofin delesyon/duplikasyon mutasyon sıklıklarına ışık tutulmuş ve henüz rutin kullanıma girmeyen tedaviler açısından dahi hastaların önemli bir kısmının aday olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda gelişen distrofin geni temelli tedavi olanakları da göz önünde tutulursa popülasyonlara ait mutasyon tipi sıklıklarının bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Delesyon/duplikasyon, Duchenne musküler distrofi, Ekzon atlatma, MLPA

INTRODUCTION

Duchenne and Becker muscular dystrophies (DMD and BMD, respectively), also known as X-linked dystrophinopathies, are the most common neuromuscular diseases of childhood. Dystrophin gene, which spans 2.2 Mb and is composed of 79 exons, codes the main skeletal frame protein dystrophin, located on the cytoplasmic surface of the skeletal and cardiac muscle cell membranes. Loss of function mutations of Dystrophin gene causes progressive and fatal muscle weakness (1,2). Clinical and laboratory findings are helpful in the diagnosis of this disease however, disease severity is related to mutational features (1-4). The fundamental point in defining the clinical features and subsequently the type of dystrophinopathy and its prognosis is the reading-frame principle which is observed in 90% of the patients (1-4). Out-of-frame mutations cause DMD, while in-frame mutations cause BMD (2). Approximately two-thirds of the considerably complex mutations in BMD/DMD are large deletions or duplications in one or more exons while the remainder is minor deletions, insertions, point mutations, and splicing mutations (1-9). Although the mutation frequency and spectrum depend on the country, DNA/RNA-based therapeutic approaches have rendered population-based genetic features more important in dystrophinopathies which still lack a curative treatment, especially in the last decade (5-9). Quantitative techniques such as microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) and the more frequently utilized Multiple Ligation Probe Assay (MLPA) which detect the deletions and duplications are the first choices for the diagnosis of the disease (1-3). For the cases which can not be diagnosed using these techniques, also known as MLPA-negative cases, NGS and Sanger sequencing are recommended (1-3). Genetic counseling is also recommended for this disease where ¼ of the mutations are *de novo* and molecular genetic diagnosis is necessary (3). This study aims to define the mutation spectrum and features of the dystrophin gene in our country by evaluating the molecular genetic diagnostic tests performed in our center in a large patient population with a diagnosis of DMD or BMD to provide genetic counseling, a more accurate prognosis and define targeted gene therapies in addition to providing insight for national and international clinical studies.

MATERIAL and METHODS

A retrospective, descriptive study was planned after obtaining the approval of the Ankara City Hospital Ethics Committee, No.2 (E2-21-07). The study was conducted in concordance with the Helsinki declaration and written in accordance with the STROBE statement.

Patients and Samples

Fifty-three male children were referred for low effort capacity, Gower's sign, leg pain, a family history of DMD, proximal muscle weakness and elevated CK levels to the Medical Genetics Clinic of the Ankara City Hospital between February 2019- December 2020 were included in this study. Patients with deletion/duplications in MLPA analysis of the DMD gene and their mothers who provided written informed consent for a family study were included in this study. Patients with a negative DMD MLPA result or patients who did not undergo this testing were excluded from the study. Four of the patients were referred due to congenital hypotonia, epilepsy, atypical autism, and growth retardation, underwent microarray testing, and subsequent MLPA study because a deletion in Xp21.1 was detected. Only one patient from a family was included in the study after the evaluation of pedigree analysis and family history. Deletions and duplications were classified as disrupting or non-disrupting the reading frame according to the DMD gene reading frame principle. Mutations affecting the central rod domain, cysteine rich domain, C-terminal domain, and the actin-binding domain of the dystrophin gene were classified based on the affected domain.

Genetic Analyses

Two milliliters of peripheral blood samples were obtained from the patients after they provided written informed consent. Genomic DNA was extracted from peripheral blood lymphocytes with an automated QIA symphony DSP DNA Mini Kit (QIAGEN Inc., Germany).

Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis

Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) was performed as recommended by the manufacturer (MRC-

Holland®, Netherlands). The SALSA® MLPA® probemix P034 and P035 were used for detection of copy numbers of the DMD gene. The MLPA data were analyzed using the Coffalyser software package (MRC- Holland®). The standard deviation for all probes in the reference samples was <math><0.10</math>, and the relative probe intensity or dosage quotient (DQ) of the reference probes in the patients' samples was between 0.80 and 1.20 for healthy/normal individuals. For samples with heterozygous deletions, the DQ of the probes was between 0.40 and 0.65, whereas for samples with heterozygous duplications, the DQ of the probes was between 1.30 and 1.65.

Chromosomal Microarray Analysis (CMA)

The Infinium CytoSNP-850K v1.2 BeadChip (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) were used to perform CMAs. A data analysis was carried out using the BlueFuse Multi Software. Variants were evaluated based on the phenotype using standard in silico tools. The obtained results were analyzed and interpreted using public genomic databases such as UCSC (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks>), OMIM (<https://omim.org/>), DGV (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>), DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>), and CLINGEN (<https://clinicalgenome.org/>).

RESULTS

Dystrophin gene MLPA test results revealed 4 (7.5%) patients with duplications in various exons while the remaining (92.4%)

patients had deletions. Thirty-three (62.3%) of these mutations caused a frame-shift while 20 (37.7%) caused in-frame changes. Maternal studies were performed for 50 (94.3%) patients and 14 (26.4%) patients had *de novo* mutations while 36 had a maternal inheritance.

The mutation spectrum based on dystrophin gene domains is presented in Figure 1. Mutations were found most frequently in the central rod domain of the dystrophin gene. Three patients had 44th exon deletion and 44-47th exon deletion in the central rod domain in common. Additionally, two patients had 48th exon, 48-50th exon, 49-52nd exon, 50-52nd exon, and 51st exon deletion in the central rod domain, 2nd exon duplication in the actin-binding domain, and 8-12nd exon duplication in both domains in common (Figure 1).

The main clinical findings of patients who underwent microarray testing for various reasons and their results are presented in Table I. Two of the mutations detected were maternal mutations and one of these was a *de novo* mutation. A family study could not be performed for one patient. All changes were deletions and none of them disrupted the reading frame.

12 patient variations among 33 frameshift variants were detected to be amenable for developed exon skipping therapies (%36). Deletions amenable for exon 51 skipping (the orphan drug being eteplirsen) were detected in 12% (n:4), for exon 45 skipping in 9% (n:3) patients, and for exon 53 skipping in 15% (n:5) of the patients (Figure 2).

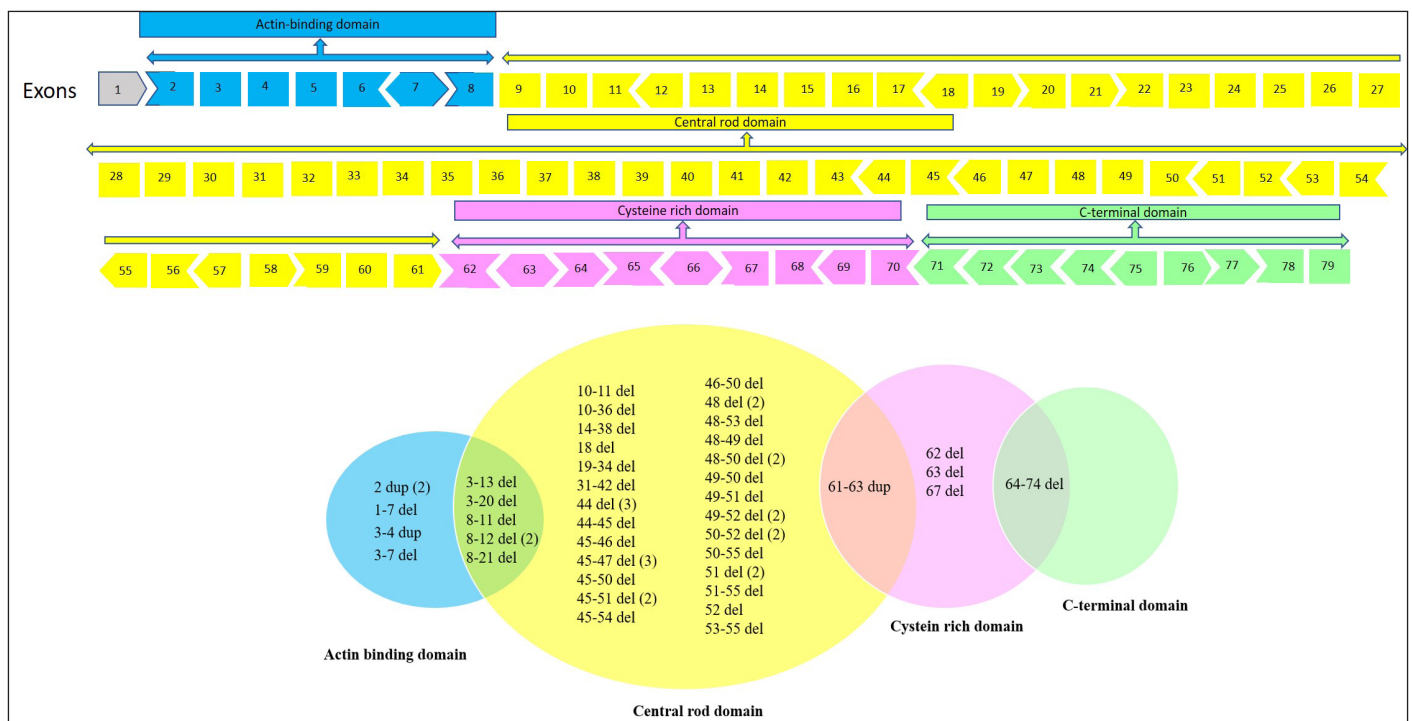


Figure 1: Mutations detected according to the dystrophin gene exon and domain characteristics.

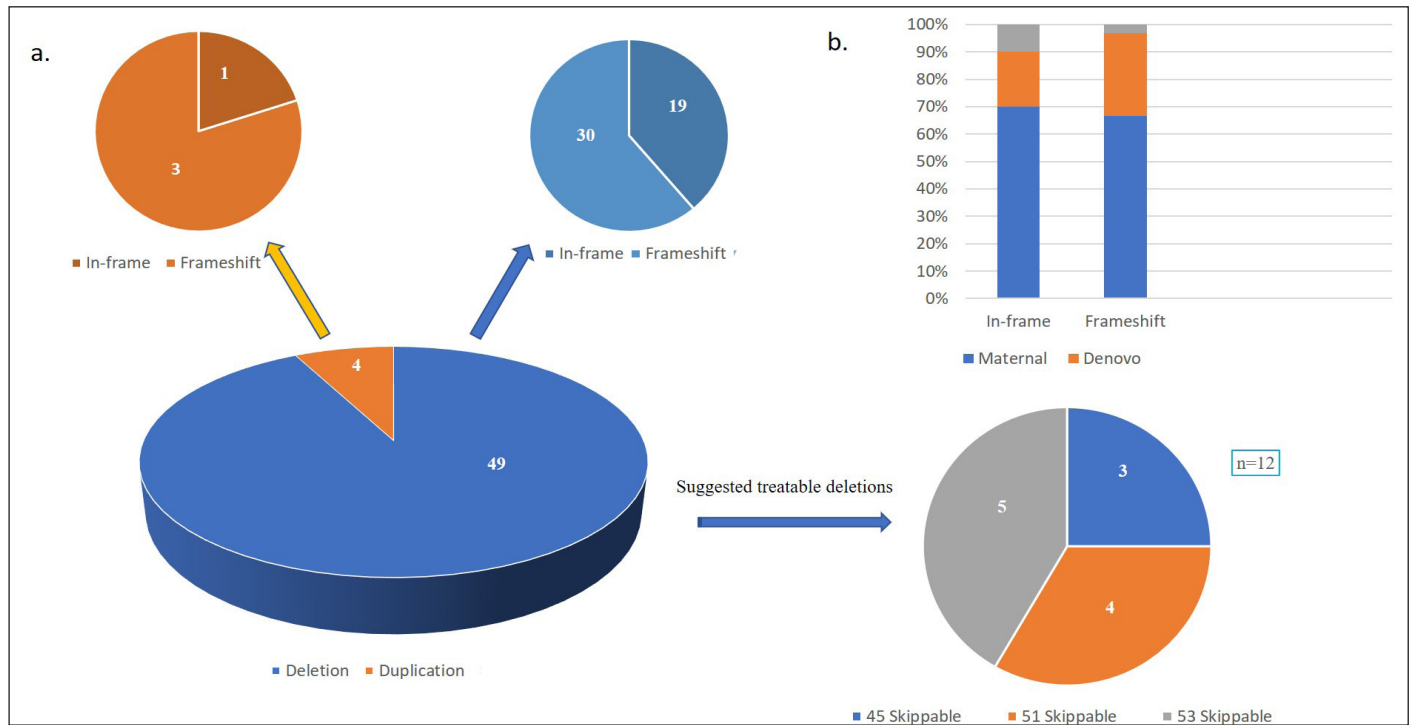


Figure 2: Distribution of patient numbers according to mutation type and amenability with evolving treatment options.

Table I: Clinical and genetic characteristics of the patients have been firstly evaluated by Microarray.

Patient	Exonic Deletion / Duplication	Inheritance	Open-Reading Frame	Age	Main clinical Symptoms	Microarray Results
P9	45-51 Deletion	Denovo	in-frame	7 year, 6 month	Congenital hypotonia, epilepsy, developmental delay	arr[GRCh38] Xp21.1(301748528_32018674)x0
P18	48 Deletion	Maternal	in-frame	7 year, 4 month	Atipic Autism, Speech delay	arr[GRCh38] Xp21.1(31844495_31893967)x0
P20	14-38 Deletion	Maternal	in-frame	3 years, 11 month	Epilepsy, developmental delay	arr[GRCh38] Xp21.1(32346780_32589606)x0
P25	48-49 Deletion	N/A	in-frame	8 years 9 month	Developmental delay, absent speech	arr[GRCh38] Xp21.1(31844475_31975958)x0

DISCUSSION

DMD and BMD are the most common hereditary neuromuscular disease group of the childhood caused by the mutations which cause a defect in the synthesis of the fully-functional 427-kDa dystrophin protein (1-9). They make up approximately 50% of the neuromuscular diseases in our country (10). Large

rearrangements secondary to deletions or duplications in one or more exons are the most frequent cause of the defects in the dystrophin protein synthesis (1,3). The MLPA results for the dystrophin gene were evaluated in our study which revealed a frequency of 92.4% for deletions and 7.5% for duplications. In a study that evaluated the frequency of mutations in the dystrophin gene in our country, the frequency of gross

deletions was 48.8% and 9.2% for duplications (11). Another study has reported 67% deletions, and 18% duplications (12). In a recently published study where 1660 patients were evaluated, 65.7% of the patients had deletions while 5.9% had duplications (13). The same study reported that deletions were most frequently detected on the 45th exon while duplications were most frequently detected on the 2nd exon (13). There were no patients with a deletion on the 45th exon in our study while half of the duplications detected in 4 patients were located on the 2nd exon. Detection of the mutations has become more important in the last decade and skipping treatments for 45th, 51st, and 53rd exons are expected to become a part of routine treatments shortly soon (14). At this point, we would like to state that 36% (12 of 33 frameshift variation) of our patients are suitable candidates for skipping treatments targeting these 3 different exons. Along with these 3 exons, there are 9 more patients suitable for exon skipping that can be developed (exons 7,12,17,52 (for 2 patients), 55, 56 (for 2 patients) and 62 skippable variations). As a result, 21 (63%) of 33 patients with frameshift mutation among the patients included in our study are suitable for exon skipping treatment and this finding is compatible with the literature knowledge about the frequency of DMD patients eligible for exon skipping treatments (15).

The gold standard method for DMD diagnosis is the MLPA technique, because deletions and duplications are frequently observed in DMD (16). Microarray technology is capable of detecting minor deletions and duplications in single-gene disorders due to high single nucleotide polymorphisms (SNP) and small copy number variations (CNV) (17). Deletions in the dystrophin gene were incidentally detected in four patients who were initially scheduled to undergo microarray testing due to congenital hypotonia, epilepsy, growth retardation, and atypical autism. The fact that all these mutations were in-frame can explain the lack of prominent dystrophinopathy-related symptoms.

The scope of DMD gene mutations is determined by whether the variants disrupt the reading frame or not. Frameshift mutations disrupt the open reading frame of the DMD gene which causes dystrophin deficiency and serious DMD phenotype. On the other hand, in-frame mutations retain the reading frame, result in a partially functional dystrophin protein, and cause the less severe Becker muscular dystrophy (BMD) disease. The BMD phenotype can vary between asymptomatic and borderline DMD depending on the different mutation types. The phenotype can be foreseen with 90% accuracy by using the mentioned reading frame rule, which is also known as the Monaco rule (2,18). Thus, we believe that 62.3% of our patients had DMD features due to a frameshift mutation while 37.7% presented with BMD features due to in-frame mutations. However, a definitive diagnosis can be confirmed with family history, clinical examination, and muscle biopsy when becomes necessary.

The most frequent mutation in our patient population was found in the central rod domain of the dystrophin gene while

the second most frequent mutation was found in the actin binding domain. The actin-binding domain (N-terminal area) contains exon 2-8, the central rod domain contains exon 9-61, the cysteine-rich domain (CR) contains exon 64-70 and the C-terminal domain (CT) contains exon 71-79. In the skeletal muscle, the central rod domain 1-3, and 10-12, CR and the CT domains are called membrane-binding domains (MBDs) and are bound to the sarcolemma. In the heart muscle, the central rod domain 10-12 is not bound to the sarcolemma. The N-terminal domain contains the primary actin-binding domain which binds F-actin. The first part of CR and CT binds to transmembrane β -dystroglycan. CT contains the dystrobrevin and syntrophin binding domains which bind to two transmembrane proteins in the sarcolemma. Since NT, CR, and CT are very important for dystrophin function, frameshift mutations in these domains cause more severe clinical features (19,20).

This study has evaluated patients referred from various parts of Turkey who received a molecular genetic diagnosis as a result of deletions or duplications detected in dystrophin exons using the MLPA method.

The frequencies of mutations other than deletions and duplications could not be evaluated in this study since there were no patients who were diagnosed using dystrophin gene sequencing (NGS) in the study population. However, the fact that several of our patients are suitable candidates for emerging genetic-based treatments is promising. It should be noted that new studies with larger populations where patients diagnosed with techniques other than MLPA are necessary to determine the genotype distribution of dystrophinopathies in our country.

As a result the DMD gene mutations can be identified incidentally or causally in many patients with a neurodevelopmental disorder since it is prone to mutations. In our study, we determined 36% of patients with frameshift mutation are suitable for recent exon-skipping treatments, and 63% of them may be suitable for exon-skipping that can be developed in near future. Elucidation of major deletions and duplications in the DMD gene based on ethnicity will aid in population-specific studies on new genetic and molecular therapies.

REFERENCES

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17:251-67.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17:347-61.

3. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 2016;53:145-51.
4. Datta N, Ghosh PS. Update on Muscular Dystrophies with Focus on Novel Treatments and Biomarkers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;14;20:14.
5. Selvatici R, Rossi R, Fortunato F, Trabanelli C, Sifi Y, Margutti A, et al. Ethnicity-related DMD Genotype Landscapes in European and Non-European Countries. *Neurol Genet* 2020;24;7:e536.
6. Yang YM, Yan K, Liu B, Chen M, Wang LY, Huang YZ, et al. Comprehensive genetic diagnosis of patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/BMD) and pathogenicity analysis of splice site variants in the DMD gene. *J Zhejiang Univ Sci B* 2019;20:753-65.
7. Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel-Calemard L, et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat* 2009;30:934-45.
8. Lim KRQ, Nguyen Q, Yokota T. Genotype-Phenotype Correlations in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from the Canadian Neuromuscular Disease Registry. *J Pers Med* 2020;10:241.
9. Neri M, Rossi R, Trabanelli C, Mauro A, Selvatici R, Falzarano MS, et al. The Genetic Landscape of Dystrophin Mutations in Italy: A Nationwide Study. *Front Genet* 2020; 3;11:131.
10. Topaloğlu H. Neuromuscular disorders in Anatolia - A personal review. *Neuromuscul Disord* 2019;29:152-6.
11. Toksoy G, Durmus H, Aghayev A, Bagirova G, Sevinc Rustemoglu B, Basaran S, et al. Mutation spectrum of 260 dystrophinopathy patients from Turkey and important highlights for genetic counseling. *Neuromuscul Disord* 2019;29:601-13.
12. Bektaş G , Başkent G , Ulak Özkan M , Pembegül Yıldız E , Aydın N , Çalışkan M, et al. The Genotype-Phenotype Correlation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: Single Center Experience. *Turkish J Pediatr Dis* 2020;14: 518-21.
13. Kohli S, Saxena R, Thomas E, Singh K, Bijarnia Mahay S, Puri RD, et al. Mutation Spectrum of Dystrophinopathies in India: Implications for Therapy. *Indian J Pediatr* 2020;87:495-504.
14. Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes* 2020;23;1:837.
15. Cure Duchenne. Available from: <https://www.cureduchenne.org/wp-content/uploads/2016/11/Duchenne-Population-Potentially-Amenable-to-Exon-Skipping-11.10.16.pdf>
16. Mathur P, Agarwal A, Goyal K, Mathur, A. Mutation spectrum of Duchenne muscular dystrophy patients in Indian population. *Indian J Child Health* 2020; 7; 247-50.
17. Ceylan AC, Citti S, Erdem HB, Sahin I, Arslan EA, Erdoğan M. Importance and usage of chromosomal microarray analysis in diagnosing intellectual disability, global developmental delay, and autism; and discovering new loci for these disorders. *Molecular cytogenetics* 2018;11;1-9
18. Le Rumeur E. Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Bosn J Basic Med Sci* 2015;15;14-20.
19. Mias-Lucquin D, Dos Santos Morais R, Chéron A, Lagarrigue M, Winder SJ, et al. How the central domain of dystrophin acts to bridge F-actin to sarcolemmal lipids. *J Struct Biol* 2020;209;107411.
20. Ma P, Zhang S, Zhang H, Fang S, Dong Y, Zhang Y, et al. Comprehensive genetic characteristics of dystrophinopathies in China. *Orphanet J Rare Dis* 2018;4;13:109.

Periton Diyalizi Programında İzlenen Kronik Böbrek Yetersizlikli Çocuklarda Sol Ventrikül Geometrisinin Değerlendirilmesi

Assessment of Left Ventricular Geometry in Children with Chronic Kidney Disease Undergoing Peritoneal Dialysis

Emine AZAK¹, Ozan ÖZKAYA²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi, Ankara, Türkiye

²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bahçeşehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye



ÖZ

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan çocuklarda kardiyovasküler morbidite artmıştır. Ancak kardiyak değişikliklerin hastalığın hangi evresinde ortaya tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada periton diyaliz programında izlenen son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklarda sol ventrikül geometrisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Periton diyalizinde izlenen 20 KBY'li çocukta ekokardiyografik ve biyokimyasal veriler değerlendirildi. Sol ventrikül kitlesi ve rölatif duvar kalınlığı hesaplandı. Kontrol grup olarak 20 sağlıklı çocuk alındı.

Bulgular: Sol ventrikül kitle indeksi ve rölatif duvar kalınlığı KBY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 88.03 ± 37.09 ; 41.16 ± 12.52 ve 0.62 ± 0.12 ; 0.39 ± 0.08 , $p > 0.05$). Sol ventrikül kitle indeksi ile sistolik kan basıncı ve parathormon arasında anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla $r = 0.428$, $p = 0.03$; $r = -0.501$, $p = 0.02$). KBY'li 17'sinde (%85) çocukta anormal sol ventrikül geometrisi mevcuttu. Konsantrik hipertrofi, çalışmada en sık anormal sol ventrikül geometrisiydi. Periton diyalizi olan hastaların 9'unda (%45) sol ventrikülde konsantrik hipertrofi izlendi. KBY'li çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlar içindeydi (EF %65.63±6.71 ve FS %35.7±10.25).

Sonuç: Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda ilerleyicidir. Kan basıncının ve hiperparatiroidizimin daha yakın kontrolü bu hastalarda LVH gelişimini önlemede önemli olabilir.

Anahtar Sözcükler: Ekokardiyografi, Periton diyalizi, Sol ventrikül geometrisi

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular morbidity seems increased in children with chronic renal failure, but the age and stage of disease when cardiac alterations become manifest are unknown. The aim of our study was aimed to evaluate the left ventricular geometry of children with chronic renal failure (CRF) undergoing peritoneal dialysis.

Material and Methods: Echocardiographic and biochemical data were evaluated in 20 children on peritoneal dialysis (PD). Left ventricular mass index and relative wall thickness was calculated. There were 20 healthy control.

Results: Left ventricular mass index and relative wall thickness were found significantly higher in CRF group compared to control group (respectively 88.03 ± 37.09 ; 41.16 ± 12.52 and 0.62 ± 0.12 ; 0.39 ± 0.08 , $p > 0.05$). There was significant correlation between left ventricular mass index and systolic blood pressures and parathormone (respectively $r = 0.428$,



AZAK E : 0000-0002-7841-1331
ÖZKAYA O : 0000-0002-0198-1221

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul'u tarafından onaylandı (PYO. TIP.1901.09.051).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **AZAK E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyri denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ÖZKAYA O:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyri denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Azak E, Özkaya O. Periton Diyalizi Programında İzlenen Kronik Böbrek Yetersizlikli Çocuklarda Sol Ventrikül Geometrisinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:325-330.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Emine AZAK

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: azakemi@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 03.04.2021

Kabul tarihi / Accepted : 01.06.2021

Elektronik yayın tarihi : 18.06.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.907536

$p=0.03$; $r=-0.501$, $p=0.02$). An abnormal left ventricular geometric pattern was present in 17/20 (85%) children with CRF. Concentric hypertrophy was the most common geometric pattern in the study. Nine (45%) of patients with CRF had left ventricular concentric hypertrophy. Left ventricular systolic functions were found normal in patients with CRF (EF $65.63 \pm 6.71\%$ and FS $35.7 \pm 10.25\%$).

Conclusion: Left ventricular hypertrophy (LVH) can be progresses in children with chronic renal failure. The strict control of blood pressure and hyperparathyroidism might be important in preventing the development of LVH in these patients.

Key words: Echocardiography, Peritoneal dialysis, Left ventricular geometry

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Hastaların sıklıkla kardiyak fonksiyon bozuklukları nedeniyle hospitalize edildikleri ve hastanede kalış sürelerinin uzadığı bilinmektedir. Bu nedenle KBY'nin her döneminde hastaların kardiyak fonksiyonlarının yakın izlemi ve komplikasyonların tedavisi prognoz açısından son derece önemlidir (1-3).

KBY'de kardiyovasküler sistemdeki değişiklikler hastalığın erken dönemlerinden itibaren başlar. Kardiyak fonksiyonların bozulması çeşitli faktörlerin etkisiyle gelişen karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte kalbin ön yükü, ard yükü, kontraktilite ve kalp hızı gibi kardiyak performansı belirleyen tüm parametrelerin değişik derecelerde etkilendiği bilinmektedir. Bütün bu hemodinamik bozuklukların sonucunda KBY'li hastalarda değişik derecelerde sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül dilatasyonu, sistolik ve diastolik fonksiyon bozuklukları, aritmiler, kapak yetersizlikleri, iskemik değişiklikler ve perikardiyal efüzyon gelişir. Bu faktörlerin etkin bir diyaliz ve uygun medikal yaklaşımla tedavi edilmesi, kardiyak fonksiyon bozukluklarını kısmen ortadan kaldırabilir. Bu nedenle kardiyovasküler sistem bulguları KBY'li hastalarda tedavinin etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir (2-6).

Çalışmalarda KBY vakalarının yaklaşık %30 kadarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal bulunmasına rağmen kalp yetersizliği kliniğinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu durum izole bozulmuş miyokardiyal relaksasyonuna bağlı kalp yetersizliği ile ilişkilidir (5-6).

Bu çalışmada periton diyalizi programında izlenen KBY'li çocuklarda sol ventrikül geometrisindeki değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda periton diyalizi programında izlenen yaşları 7-17 yıl arasında değişen toplam 20 olgu ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cins dağılımında kardiyak muayenesi normal olan 20 sağlıklı çocuk alındı. Tüm olguların elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile kardiyak incelemeleri yapıldı.

En az bir yıldır periton diyalizi programında izlenen KBY'li olgular araştırmaya dahil edildi. Hemodinamik önemli kalp kapak hastalığı, kalp kası tutulumu yapan hastalık, doğuştan kalp hastalığı, aritmi öyküsü, kronik pulmoner ve karaciğer hastalığı,

enfeksiyon hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu ve diyabeti olan olgular çalışmaya kabul edilmedi.

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul'u tarafından onaylandı (PYO.TIP.1901.09.051). Olguların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Ekokardiyografik inceleme Doppler ekokardiyografi cihazı (GE-Vivid 7 system. Horton, Norway) ile 3.5 Mhz prob kullanılarak 4 boşluk ve parasternal uzun eksen de yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden üç siklusta yapılarak ortalamaları alındı. Olguların ekokardiyografik değerlendirmesi diyaliz uygulamasından hemen sonra hastalar kuru ağırlığında iken yapıldı.

M-mod ölçümler için parasternal uzun eksen görüntülerden, sol ventrikül diastol sonu çapı (LVIDd, mm), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDs, mm), interventriküler septum diastol sonu kalınlığı (IVSTd, mm), interventriküler septum sistol sonu kalınlığı (IVSTs, mm), sol ventrikül arka duvar diastol sonu kalınlığı (LVPWTD, mm), sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı (LVPWTS, mm), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF,%) ve kısalma fraksiyonu (SF,%) hesaplandı. Tüm ölçümler vücut yüzey alanına (VYA) bölünerek standardize edildi.

Sol ventrikül kitlesi (SVK) Devereux formülüne göre, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına (VYA) bölünmesiyle hesaplandı (7).

$$SVK \text{ (gr)} = 0.8(1.04[LVIDd + LVPWTD + IVSTd]^3 - [LVIDd]^3) + 0.6$$

$$SVKİ \text{ (gr/m}^2\text{)} = \text{Sol ventrikül kitlesi/VYA}$$

Göreceli duvar kalınlığı (RWT, mm)=(2 xLVPWTD)/LVIDd formülü ile hesaplandı.

Sol ventrikül kitle indeksi ve göreceli duvar kalınlığına göre sol ventrikül geometrileri; normal geometri (SVKİ normal, RWT normal), konsantrik remodelling (SVKİ normal ve RWT artmış), konsantrik hipertrofi (SVKİ ve RWT artmış) ve eksantrik hipertrofi (SVKİ artmış, RWT normal) olarak değerlendirildi (8).

İstatistiksel değerlendirme

SPSS Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogrov-Simironov testi yapılarak belirlendi. Kesikli değişkenler sayı/yüzde, sürekli değişkenler ortalama \pm SD ve ortanca olarak verildi. Kesikli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede

Spearman koerlasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların yaşı periton diyalizi grubunda 11.2 ± 3.22 yıl iken, kontrol grubun 11.61 ± 2.59 yılıdır. Periton diyalizi grubunda olguların 12'si (%60) kız, 8'i (%40) erkek, kontrol grubunda 11'i kız (%55), 9'u (%45) erkekti. Periton diyalizi (PD) olgularının KBY etyolojileri değerlendirildiğinde 20 hastanın 6'sında (%30) ürolojik nedenler, 3'ünde (%15) glomerulopati, 5'inde (%25) hipoplazi-displazi, 2'sinde (%10) herediter nefropati ve 1'inde (%5) vaskülit saptandı. Üç (%15) hastanın KBY nedeni bilinmiyordu. Olguların KBY tanısı ile izlem süreleri 5.65 ± 2.69 yıl (ortanca: 5.2 yıl) arasındaydı. Hasta ve kontrol grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı (VYA) ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo I).

Kreatin klirensi periton diyaliz programında izlenen hastalarda 26.3 ± 13.7 ml/dk (ortanca:17) olarak saptandı. Gruplar arasında trombosit, albümin, kalsiyum ve fosfor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Periton diyalizi

grubunda kontrol gruba göre hemoglobin ve hematokrit değerleri daha düşük iken, ferritin değeri daha yüksekti. Tablo II'de olguların laboratuvar bulguları verilmiştir.

Periton diyaliz grubunda QRS aksının 9 hastada normal olduğu, bir hastada sol aksın olduğu belirlendi. PR intervali tüm hastalarda 0.12–0.20 msn arasında değişiyordu. Ortalama QTc intervali 438 ± 33 msn, QRS süresinin ise tüm olgularda yaşa göre normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Hiçbir olguda ritm bozukluğu saptanmadı. EKG'de anormal sol ventrikül geometrisi olan 17 hastanın yalnızca 6'sında (%37.5) sol ventrikül hipertrofisi bulgularının olduğu görüldü.

Ekokardiyografik incelemelerinde; 15 (%75) olguda hafif-orta mitral kapak yetersizliği, 8 (%40) olguda hafif-orta aort kapak yetersizliği, 9 (%45) olguda hafif triküspit yetersizliği saptandı. Altı olguda (%30) minimal perikardiyal efüzyon saptandı. Periton diyaliz grubunda kontrol grubuna göre sol ventrikül ve interventriküler septumunun sistol ve diyastol kalınlıklarının arttığı, sol ventrikül kitle indeksinin anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ayrıca sol ventrikülün sistol ve diyastol sonu çapları hasta grubunda daha yüksekti. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirildiğinde periton diyaliz grubunda EF ve FS değerleri

Tablo I: Periton diyalizi ve kontrol grubun demografik özellikleri.

	Periton Diyalizi (n:20)	Kontrol (n:20)	p
Yaş (yıl)	11.23 ± 3.22 (11.21)	11.61 ± 2.59 (11.31)	0.120
Cinsiyet(kız/erkek)*	12 (%60) / 8 (%40)	11 (%55) / 9 (%45)	0.340
Kilo (kg)	36.19 ± 12.14 (29.51)	38.51 ± 10.95 (36.52)	0.090
VYA (m ²)	0.98 ± 0.26 (1.17)	1.24 ± 0.22 (1.22)	0.110
VKİ (kg/m ²)	17.46 ± 3.81 (16.11)	18.11 ± 2.56 (17.65)	0.080
SKB (mmHg)	138.21 ± 14.87	118.33 ± 15.21	0.010
DKB (mmHg)	93.12 ± 11.61	76.41 ± 10.75	0.010

*Sayı ve % olarak ifade edilmiştir. **VYA:** Vücut yüzey alanı; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **SKB:** sistolik kan basıncı; **DKB:** diyastolik kan basıncı

Tablo II: Periton diyalizi ve kontrol grubun laboratuvar bulguları.

	Periton diyalizi (n=20)	Kontrol (n=20)	p
CrCl (ml/dk)	13.72 ± 26.31 (6.72)	-	-
BUN (mg/dL)	65.99 ± 33.38 (58.85)	19.73 ± 3.78 (18.21)	0.001
Kreatinin(mg/dL)	7.21 ± 2.63 (7.64)	0.69 ± 0.15 (0.68)	0.001
Hgb (gr/dl)	10.11 ± 2.24 (10.12)	11.92 ± 0.73 (11.85)	0.001
Htc (%)	29.75 ± 6.53 (29.12)	36.16 ± 2.27 (36.21)	0.001
PLT (/mm ³)	282.12 ± 78.48 (238)	288.84 ± 89.31 (241)	0.114
Ferritin (mL/ng)	485.43 ± 350.25 (366)	51.12 ± 18.97 (48.51)	0.001
Albümin(mg/dL)	3.9 ± 0.59 (4)	4.06 ± 0.95 (4.25)	0.242
Ca (mg/dL)	9.37 ± 0.87 (9.6)	9.17 ± 0.552 (9.17)	0.102
P (mg/dL)	4.89 ± 1.38 (4.91)	5.01 ± 0.96 (5.21)	0.698
Ca xP	45.57 ± 12.71 (48.53)	46.82 ± 10.42 (49.14)	0.779
PTH (pg/mL)	618.37 ± 522.31 (395.81)	-	-

*Veriler ortalama \pm standart sapma (min-mak) (ortanca) olarak verilmiştir. **CrCl:** Kreatinin Klirensi; **BUN:** Kan üre azotu; **Hgb:** Hemoglobin; **Htc:** Hematokrit; **PLT:** Trombosit

Tablo III. Periton diyalizi ve kontrol grubun M-Mode Ekokardiyografi bulguları.

	Periton Diyalizi	Kontrol	p
LVIDs/VYA	41.11 ± 7.26 (39.41)	35.16±3.91 (35.1)	0.01
LVIDd/VYA	38.63± 9.55 (37.78)	35.16 ± 3.59 (35.12)	0.01
LVPWTs/VYA	14.17 ± 2.38 (14.23)	9.2 ± 1.69 (9.22)	0.001
LVPWTd/VYA	11.74 ± 2.18 (11.91)	6.93 ± 0.85 (6.87)	0.001
IVSTs/VYA	14.51 ± 2.31 (14.9)	9.74 ± 0.59 (9.81)	0.001
IVSTd/VYA	12.13.± 2.46 (12.16)	7.69 ± 0.77 (7.85)	0.001
RWT	0.62 ± 0.12 (0.59)	0.39 ± 0.08 (0.36)	0.001
SVKİ	88.03 ± 37.09 (77.6)	41.16 ± 12.52 (37.51)	0.001
EF (%)	66.23 ± 6.71 (65.3)	68.99 ± 4.553 (70.81)	0.093
FS (%)	35.7 ± 10.25 (36.6)	37.31 ± 2.98 (39.13)	0.133

* Veriler ortalama ± standart sapma (ortanca) olarak verilmiştir. Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDs, mm), sol ventrikül diastol sonu çapı (LVIDd, mm), sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı (LVPWTs, mm), sol ventrikül arka duvar diastol sonu kalınlığı (LVPWTd, mm), interventriküler septum sistol sonu kalınlığı IVSTs (mm), interventriküler septum diastol sonu kalınlığı (IVSTd, mm), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF, %), sol ventrikül kısalma fraksiyonu (FS, %), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ, gr/m²), sol ventrikül rölatif duvar kalınlığı (RWT). Tüm ölçümler vücut yüzey alanına (VYA) bölünerek standardize edildi.

Tablo IV: Periton Diyalizi tedavisi grubunda kardiyak geometri.

	Periton Diyaliz tedavisi (%)
Normal	3 (15)
Konsantrik remodelling	4 (20)
Konsantrik hipertrofi	9 (45)
Eksantrik hipertrofi	4 (20)

kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Periton diyaliz grubunda genel olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olduğu görüldü. Tablo III'de olguların ekokardiyografi bulguları özetlenmiştir.

Periton diyaliz grubundaki olguların sol ventrikül geometrilerine baktığımızda; 9'unda (%45) sol ventriküde konsantrik hipertrofi, 4'ünde (%20) eksantrik hipertrofi, 4'ünde (%20) konsantrik remodelling (simetrik yeniden yapılanma) olduğu izlendi. Üç (%15) olgunun ise sol ventrikül geometrisinin normal olduğu görüldü (Tablo IV).

Çalışmamızda SVKİ ile SKB değerleri ve parathormon düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla r=0.428, p=0.03; r=-0.501, p=0.02).

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetersizlikli genç erişkin ve çocuklarda kardiyovasküler sistem ile ilgili patolojiler mortalite ve morbidite önemli nedenlerindedir (1-4). KBY'li erişkin olgularda sol ventrikül fonksiyon bozuklukları, sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, arteriyel sertlik ve koroner kalsifikasyonlar kardiyak morbidite ve mortalitenin bağımsız göstergeleri olarak kabul edilmiştir (1,5-9). Diyaliz yöntemleri ve konservatif tedavi

alanlarındaki gelişmelere rağmen bu gerçek değiştirilememiştir. KBY'li çocuklarda kardiyovasküler sisteme ait risk faktörleri ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Bu olgularda diyaliz tedavisinde geçen sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması ve uygun vakalarda transplantasyonun daha fazla düşünülmesi ortak görüş olarak kabul edilmiştir (1,9-12).

KBY'li olgularda kardiyovasküler hasar diyaliz öncesi dönemde başlar. Diyalizde gözlenen komplikasyonlar süregiden bir olayın sonuçlarıdır. Diyaliz tedavisinde izlenen çocukların %51'inde ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (9,10). Bu nedenle KBY'li çocuklarda kardiyovasküler sistem hızı ve invazif olmayan tanı yöntemleri ile değerlendirilmelidir.

Çalışmalarda; KBY'li erişkinlerde sistolik disfonksiyonun oldukça yüksek prevalansa sahip olduğu, bu olgulardaki erken kalp yetersizliğinin azalmış sağ kalımı gösterdiği bildirilmiştir (11-14). Kronik böbrek yetersizlikli çocuklarda sıklıkla sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunurken, kardiyak fonksiyon anormalliğinin başlangıç bulgusu olan diastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (11,14-16). Yapılmış bir çalışmada KBY'li olgularda sol ventrikül hipertrofisine rağmen sistolik fonksiyonlar normal olarak bulunmuştur (15). Çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisi saptadığımız olgularda dahil çalışma grubunda sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlar içerisindeydi. Ancak çalışmamız retrospektif olması ve amacımızın sadece sol ventrikül geometrisini değerlendirmek olduğu için olgularımızda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını değerlendiremedik. Erişkin hastalara göre sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu daha az görmemizin nedenini olgularımızın çocukluk yaş grubunda olması, son dönem böbrek yetmezliğinde olan olgularımızın nispeten iyi kontrollü olması ve erişkin yaşta görülen sekonder nedenlerin olmaması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda sol ventrikül sistol ve diastol sonu çaplarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık.

Araştırmalarda KBY'li çocuklarda prediyaliz dönemde SVKİ'indeki artışa ilaveten sol ventrikül diyaliz sonu boyutunda ve arka duvar kalınlığında anormallik olduğu görülmüştür (10,17-22). Ekokardiyografik incelemelerimizi hastalar kuru ağırlıklarında iken yapılmış olmasından dolayı sonuçlarımızın güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Kronik böbrek yetersizlikli olgularda kardiyovasküler hastalık gelişiminde, birincisi mekanik veya hemodinamik yüklenme nedeni ile oluşan sol ventrikül hipertrofisi, ikincisi ateroskleroz ve kalsifikasyon sonucunda gelişen vasküler hastalıklar olmak üzere paralel iki süreç vardır (18-20). Genel olarak konsantrik hipertrofi basınç fazlalığı eksantrik hipertrofi ise volüm fazlalığı ile ilişkilidir. KBY'li olgularda sol ventrikülde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin en önemli nedeni hipertansiyondur (20-24). Kronik diyaliz tedavisi alan olgularda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'nde azalma sağladığı gösterilmiştir (18).

Çalışmamızda SVKİ, sol ventrikül arka duvar ve septum kalınlıklarının periton diyaliz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. KBY'li çocuklarda sol ventrikül hipertrofisinin böbrek yetersizliğinin hafif ve orta olduğu dönemde başladığı böbrek fonksiyonları azaldıkça ilerleme gösterdiği bildirilmiştir (18-23). KBY'li 31 çocuğun 2 yıl takip edildiği prospektif bir çalışmada, başlangıçta %19 bulunan sol ventrikül hipertrofi oranının takip sonunda %39'a yükseldiği bildirilmiştir (21). Çalışmamızda periton diyalizi programında olan olguların SVKİ'nin artmış olduğunu ve konsantrik hipertrofinin periton diyalizi yapılan olgularda en çok görülen kardiyak geometri olduğunu saptadık. Bu sonuçlar KBY'li olgularda sol ventrikül değişikliklerinin prediyaliz dönemde başlayabileceğini ve hasarlanmanın diyalize rağmen devam edebileceğini göstermektedir.

Bazı çalışmalarda prediyaliz dönemindeki çocuklarda konsantrik hipertrofinin, diyaliz programındaki çocuklarda ise sıklıkla eksantrik sol ventrikül hipertrofisinin görüldüğü bildirilmiştir (3,17,25,26). Biz periton diyalizindeki çocuklarda sol ventrikülde en çok konsantrik hipertrofi olduğunu gördük.

Hipertansiyon KBY'li hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozuklukları için önemli bir risk faktörüdür. Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda SVH ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (18-20). Çocukluk çağı prediyaliz ve diyaliz dönemindeki olgularda yapılmış bazı çalışmalarda SVKİ ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (3,9,22). Hipertansiyonun KBY'li çocuklarda erken dönemde SVH patogenezinde çok küçük bir rolü olduğunu bildiren çalışmalarda bu durumun hastaların antihipertansif kullanmalarına ve kan basınçlarının normal düzeylerde seyretmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Ancak, KBY'li hastalarda özellikle gece artan SKB değerleri ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (17,19,23,24). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak özellikle SKB değerleri ile SVKİ arasındaki ilişkinin daha önemli olduğunu gördük. Basınç yükü artmış KBY'li olgularda sol ventrikülde daha çok konsantrik hipertrofinin görüleceğini düşünmekteyiz.

KBY'ne bağlı gelişen hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı (Ca_xP) ve sekonder hiperparatiroidizm üremiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. KBY'li çocuklarda sol ventrikülde hipertrofi tespit edilen hastalarda PTH düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (26, 27). Çalışmamızda PTH düzeyi ile sol ventrikül kitlesi ve rölatif duvar kalınlıkları arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Bulgular KBY'li çocuklarda hiperparatiroidizmin SVH gelişiminde risk faktörü olduğunu düşündürülebilir.

Çalışmamızın kısıtlılığını, sadece son dönem böbrek yetersizliği olan çocukların alınmış olması ve hastalığın evrelerine göre karşılaştırma yapılamaması olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

Erişkinlerin aksine periton diyalizi programında izlenen KBY'li çocuklarda sistolik fonksiyonlar çoğunlukla korunmuştur. Periton diyalizi yapılan KBY'li çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül geometrisinde bozulma hastalığın erken evrelerinde başlayabilir. Bu olgularda çocukluk çağından itibaren kardiyovasküler sistem komplikasyonları ön planda olduğundan dolayı kardiyak muayeneleri düzenli ve dikkatli olarak yapılmalıdır. Özellikle üremi ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri yakından takip edilmeli ve erken dönemde tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Groothoff JW, Lilien MR, van der Kar NCAJ, Wolff ED, Davin JC. Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 374-79.
2. Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents With Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2018; 38:559-69.
3. El-Gamasy MA, Mawlana WH. Risk factors and prevalence of cardiac diseases in Egyptian pediatric patients with end-stage renal disease on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; 30:53-61.
4. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:849-53.
5. Arcari L, Ciavarella GM, Altieri S, Limite LR, Russo D, Luciani M, et al. Longitudinal changes of left and right cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease on replacement therapy. *Eur J Intern Med* 2020; 78:95-100.
6. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SA, Khoury P, Meyer RA, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:898-902.
7. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-58.
8. Malikenas A, Cerniauskiene V, Jakutovic M, Jankauskiene A. Left ventricular geometry in children with chronic renal failure. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41 Suppl 1:5-11.
9. Parekh RS, Carrol CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141:191-7.

10. Scavarda VT, Pinheiro AC, Costa SD, de Andrade ZM, Carvalhaes JT, Campos O, et al. Carvalho AC, Moises VA. Children with chronic renal disease undergoing dialysis or conservative treatment differences in structural and functional echocardiographic parameters. *Echocardiography* 2014; 31:1131-7.
11. Schoenmaker NJ, Kuipers IM, van der Lee JH, Tromp WF, van Dyck M, Gewillig M, et al. Diastolic dysfunction measured by tissue Doppler imaging in children with end-stage renal disease: a report of the RICH-Q study. *Cardiol Young* 2014; 24:236-44.
12. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, Luno J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): 35-8.
13. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:27-39.
14. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:125-32.
15. Dogan CS, Akman S, Simsek A, Ozdem S, Comak E, Gokceoglu AU, et al. Assessment of left ventricular function by tissue Doppler echocardiography in pediatric chronic kidney disease. *Ren Fail* 2015; 37:1094-9.
16. Atalay S, Ekim M, Tutar HE, Kocak G, Bakkaloglu S, Tümer N. Systolic and diastolic function in children with chronic renal failure. *Pediatr Int* 2002; 44:18-23.
17. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2001;16:318-23.
18. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:125-34.
19. Bircan Z, Duzova A, Çakar N, Bayazit AK, Elhan A, Tutar E, et al. Predictors of left ventricular hypertrophy in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1311-8.
20. Melhem N, Savis A, Wheatley A, Copeman H, Willmott K, Reid CJD, et al. Improved blood pressure and left ventricular remodelling in children on chronic intermittent haemodialysis: a longitudinal study. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:1811-20.
21. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 149:671-5.
22. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SA, Khoury P, Meyer RA, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:898-902.
23. Shamszad P, Slesnick TC, Smith EO, Taylor MD, Feig DI. Association between left ventricular mass index and cardiac function in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:835-41.
24. Kobayashi D, Patel SR, Mattoo TK, Valentini RP, Aggarwal S. The impact of change in volume and left-ventricular hypertrophy on left-ventricular mechanical dyssynchrony in children with end-stage renal disease. *Pediatr Cardiol* 2012; 33:1124-30.
25. Bakkaloglu S, Borzych D, Ha S, Serdaroglu E, Büscher R, Salas P. Cardiac Geometry in Children Receiving Chronic Peritoneal Dialysis: Findings from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1926-33.
26. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2796-803.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the clinical features, laboratory findings and prognosis of children followed up with a diagnosis of juvenile dermatomyositis (JDM).

Material and Methods: The medical records of 17 children who were diagnosed with JDM in the Pediatric Rheumatology Clinic of our center between January 2005 and April 2021 and were followed up for at least 6 months were evaluated retrospectively.

Results: Ten of the 17 patients (59%) with a diagnosis of JDM were girls. Median age was 8 (1.5-14). Median duration of symptoms before diagnosis was 2.5 (1-36) months; the median follow-up time was 24 (6-156) months. Skin findings were detected in 15 (88.2%) patients and proximal muscle weakness in 14 (82.4%) patients at the first admission. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein elevation were detected in 8 (47%) patients at admission, while 12 (70.6%) had lactate dehydrogenase, 12 (70.6%) aspartate aminotransferase, and 13 (76.5%), alanine aminotransferase and 9 (53%) increased creatine kinase. Myositis-specific antibodies; assessed in 5/17 patients; found positive in 4 patients. Muscle biopsy was performed on 6 patients and was found to be compatible with inflammatory myositis. Magnetic resonance imaging of the limbs was performed in 13 patients and active myositis was demonstrated in 10 patients. Steroid and simultaneous methotrexate were started as initial therapy in all patients. Mycophenolate mofetil/cyclosporine A was given to three patients because of the side effect of methotrexate. Calcinosis developed in two patients. Steroid therapy could be discontinued in 13 patients at the last follow-up. One patient was in remission without an immunosuppressive agent, and 16 patients were in remission with immunosuppressive agents. Two patients were transferred to the adult rheumatology clinic because they were over 18 years old.

Conclusion: Although JDM is a rare disease in childhood, it can cause serious complications secondary to calcinosis and vasculopathy. All children with JDM should be closely monitored.

Key Words: Childhood, Juvenile dermatomyositis, Prognosis

GİRİŞ

Juvenil dermatomyozit (JDM) çocukluk çağında en sık görülen idiopatik inflamatuvar miyopati grubudur (1, 2). Klasik olarak proksimal kas güçsüzlüğü ve heliotrop döküntü, Gottron papülleri gibi cilt bulguları görülürken bağırsak, akciğer ve kalp gibi diğer organ tutulumları da tabloya eşlik edebilir (1-3). Oldukça nadir görülen bu çocukluk çağı romatizmal hastalığının sıklığı coğrafi bölgelere göre değişmekle beraber 2-4/1.000.000'dur (4,5). Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmünite, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanlar gibi birçok neden suçlanmaktadır. Genetik olarak duyarlı bireylerde, çevresel risk faktörlerinin eklenmesiyle, edinsel ve kazanılmış immün sistemin aktivasyonu ve kronik inflamasyon zemininde oluşan bir otoimmün anjiyopati gelişimi olmaktadır (3).

İnflamasyon etkin tedaviyle kontrol altına alınamazsa kalsinozis, vaskülopatiye ikincil organ hasarı gibi morbiditeyi arttıran komplikasyonlar gelişebilir. Juvenil dermatomyozitin erken teşhisi ve uygun tedavisi, remisyon ve ciddi komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir (6-8).

Bu çalışmada merkezimizde son 15 yıldır takip edilen JDM tanılı çocukların klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2005-Nisan 2021 tarihleri arasında merkezimiz Çocuk Romatoloji Kliniği'nde 18 yaşından önce JDM tanısı alan, en az 6 ay izlemine devam edilen, 17 çocuğun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. JDM tanısı Bohan ve Peter'in kriterlerine dayanılarak konuldu (9). Bu kriterlere göre kesin JDM tanısı için

karakteristik cilt tutulumuna (heliotrop döküntü, Gottron papülleri) ek olarak üç kriterin (simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, iskelet kas enzimlerinde yükselme, elektromiyografide (EMG) miyopati ile uyumlu değişiklikler ve kas biyopsisi histopatolojisi), olası JDM tanısı için klasik cilt döküntüsüne ek olarak iki kriterin olması yeterlidir. JDM tanısı ile izlenen ancak tıbbi kayıtları eksik olan ya da takip süresi 6 aydan kısa olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, başlangıç semptomları ve klinik özellikleri, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, tanı anındaki laboratuvar değerleri, EMG, kas biyopsisi ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları, takip süresi, uygulanan tedavi ve sonuçları ile komplikasyonları kaydedildi. Laboratuvar parametreleri arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin kinaz (CK), antinükleer antikor (ANA) vardı. Miyozit spesifik antikor (MSA) değerlendirilen hastaların sonuçları kaydedildi. Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan E2-21-531 numaralı onay alınmıştır.

İstatistik Analiz

Veriler SPSS programı (SPSS version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar, ortalama±standart sapma veya median (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler n (%) olarak özetlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 17 JDM tanılı hastanın %59 kızdı. Hastaların ortanca yaşı 8 (1.5-14)'dü. Tanıdan önceki semptom süresi ortanca 2.5 (1-36) aydı. Ortalama takip süresi ortanca 24 (6-156) aydı. Başvuru sırasında en sık olan şikâyetler; cilt

Tablo I: Juvenil dermatomiyozyit hastalarının tanı anında demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Bulgular (n=17)
Cinsiyet; kız, n (%)	10 (59)
Şikayetlerin başladığı yaş; ortalama (min-max)	7.2 (1.5-13)
Tanı yaşı; ortalama (min-max)	8 (1.5-14)
Takip süresi; ortalama (min-max)(ay)	24 (6-156)
Klinik bulgular	
Cilt değişiklikleri,*	15 (88,2)
Heliotrop döküntü,*	8 (47.1)
Gottron's papülleri,*	13 (76.5)
Malar döküntü,*	12 (70.6)
Ödem,*	3 (17.6)
Telenjektazi,*	4 (23.5)
Artrit/artralji,*	7 (41.2)
Miyalji,*	13 (76.5)
Kas güçsüzlüğü,*	14 (82.4)
Halsizlik,*	14 (82.4)
Ateş,*	2 (11.8)
Laboratuvar bulguları	
ESH (mm/saat) ortalama (min-max) (0-20)	24.7 (5-81)
CRP (mg/dL ortalama (min-max) (0-0.8)	0.8 (0.01-5.4)
LDH (0-298 U/L)	766 (213-1983)
AST (40 U/L)	218 (17-907)
ALT (40 U/L)	143 (15-776)
CK (32-294 U/L)	3714 (45-26179)
ANA pozitifliği n (%)	5 (29.4)

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **CK:** Kreatinin kinaz, **ANA:** Anti-nükleer antikor, *: n(%)

döküntüleri, güçsüzlük, halsizlik ve eklem ağrısıydı. Hastaların 15'inde (%88.2) cilt bulgusu, 14'ünde (%82.4) proksimal kas güçsüzlüğü tespit edildi. Başvuru anında sadece 8 (% 47) hastada ESH ve CRP'de yükseklik saptanırken 12 hastada (%70.6) LDH, 12 hastada (%70.6) AST, 13 hastada (%76.5) ALT, 9 hastada (%53) CK referans aralığın üzerinde saptandı. Antinükleer antikorlar, 17 hastanın 5'inde pozitif saptandı. MSA; 5/17 hastada çalışıldı ve 4 hastada pozitif bulundu. Hastaların tanı anındaki demografik verileri ve detaylı klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

On yedi hastanın 14'üne EMG yapıldı. İki hastaya yaşlarının küçük olması ve bir hastanın da yaygın ödeminin olması nedeni ile EMG yapılamadı. Kas biyopsisi 6 hastaya yapıldı ve inflamatuvar miyozyit ile uyumlu bulundu. On üç hastaya proksimal kas gruplarını değerlendirmek amacıyla ekstremite MRG yapıldı ve 10 hastada MRG ile aktif miyozyit gösterildi. Hastaların EMG, MRG ve kas biyopsi sonuçları Tablo II'de verilmiştir. Tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak steroid verildi. Yedi hastaya yaygın kas tutulumu, yutma güçlüğü, disfoni, yaygın ödem gibi nedenlerle intravenöz (IV) bolus metilprednizolon ile tedaviye başlandı (Hasta 1, 3, 7, 10, 12, 16, 17). Geriye kalan 10 (%58.8) hastaya oral 2 mg/kg/gün olarak steroid tedavisi ve tüm hastalara eş zamanlı olarak metotreksat başlandı. Hastalardan 3'ünde (Hasta 2, 3,

16) metotreksat yan etkisi nedeni ile mikofenolat mofetil veya siklosporin A verildi. Hastalara uygulanan tedaviler Tablo II'de verilmiştir. Tedaviye ortalama yanıt süresi ortanca 3 (1-6) aydı. İki hastada kalsinozis gelişti. Hasta 2'ye yaygın kalsinozis nedeni ile pamidronat tedavisi başlandı. Pamidronat tedavisinin üçüncü ayından sonra kalsinoziste gerileme olduğu görüldü. Son takipte 13 hastanın steroid tedavisi kesilebildi. Bir hasta immünsüpresif ajan olmaksızın remisyonda, 16 hasta immünsüpresif ajanlarla remisyondaydı. Metotreksat tedavisi altında remisyonda olan 2 hasta 18 yaşın üzerinde olduğu için erişkin romatoloji kliniğine devredildi.

TARTIŞMA

Juvenil dermatomiyozyit, çocukluk çağındaki düşük insidansına rağmen çocukluk çağının en sık görülen idiyopatik inflamatuvar miyopatisidir ve tipik deri döküntüleri ve kas güçsüzlüğü ana bulgularıdır (1,2). 1975 yılında Bohan ve Peter tarafından önerilen tanı kriterleri hala hastalığın tanısının konulmasında altın standart olmaya devam etse de, yaygın olarak yeni kullanılmaya başlanan kapilleroskopi ve otoantikolar, görüntüleme yöntemleri tanı koymaya yardımcı olmaktadır.

Çocukluk çağının en yaygın görülen inflamatuvar miyozyiti olan JDM grubunda tipik cilt bulguları bu çalışmada bulunduğu gibi sık görülmektedir (%88.2). Tipik cilt bulguları ile artmış CK, LDH, AST ve ALT gibi kas enzim düzeylerinin birlikteliği tanı için yol gösterici olmaktadır.

Hastalığın başlangıcı genellikle 5-14 yaşları arasındadır (1-3). Ortalama yaş Campanilho-Marques ve ark. (10) çalışmasında 5.2 yıl (3.3-9.7), Barut ve ark. (11) çalışmasında 6.6 ± 4.1 yıl (2-16) olarak bulunmuştur. JDM halsizlik, kolay yorulma ve bazen çocuklarda değerlendirilmesi kolay olmayan kas güçsüzlüğü gibi bulgularla kendini gösterdiği için tanı alması zaman alabilir. Tipik cilt bulguları geliştiğinde daha hızlı tanı konur. Sun ve ark. yirmi yıllık deneyimlerini yansıtan 39 JDM hastasını kapsayan çalışmasında en sık görülen başvuru bulgularının Gottron papülü (%82.1) ve kas güçsüzlüğü (%82.1) olduğunu bildirdi (12). Çalışmamızdaki hastalarda da en sık saptanan başlangıç bulguları benzer bulundu. Tipik JDM bulguları ile hastalığın klinisyenin aklına gelmesi mümkün olsa da Peter ve Bohran'ın tanı kriterleri ile kesin ya da olası JDM tanısı kesinleştirilmektedir. Günümüzde hastalarda saptanan JDM'ye özel kapilleroskopi bulguları, MRG ile gösterilen akut miyozyit ve MSA'ların varlığı daha noninvaziv ve kolay şekilde konulabilmesini sağlamaktadır.

Magnetik rezonans görüntüleme, kaslardaki inflamasyonun değerlendirilmesi ve kas biyopsi alanlarının tespiti için yararlıdır. Kasın inflamasyonunu yansıtan kas ödemi, T2 ağırlıklı/yağ baskılı ya da STIR sekansları ile gösterilebilir. Kronik hastalık seyriinden kaynaklanan yağ infiltrasyonu da tanıya yardımcı olmaktadır (13). Son yıllarda merkezimizde tipik klinik bulguları olan hastalarda MSA tespiti ile beraber kullanılan MRG'nin

Tablo II: Hastaların klinik özellikleri ve takip sonuçları.

Hasta	Şikayet başlama yaşı (yıl)	Cinsiyet	Başvuru şikayeti	Kas MRG	Kas biyopsisi	EMG	Otoantikör (MSA)	Takip süresi (yıl)	Tedavi	Komplikasyon
1	11	K	Yüzünde kızamıklık, güçsüzlük	Miyozit	-	Normal	-	3.5	Bolus prednizolon, Oral prednizolon, Metotreksat, Hidroksiklorokin	Yok
2	8	K	Güçsüzlük, halsizlik	-	Miyozit	Miyopati	-	7.5	Oral prednizolon, Metotreksat, Siklosporin, IVIG, MMF, Pamidronat	Kalsinozis
3	4.5	E	Döküntü, halsizlik, çabuk yorulma	Miyozit	-	Miyopati	MDA5	2	Prednizolon, Metotreksat, MMF	Yok
4	6	K	Döküntü, halsizlik	-	Miyozit	Miyopati	-	2	Prednizolon, Metotreksat	Yok
5	3	K	Döküntü, eklem ağrısı	Normal	-	Normal	-	6	Prednizolon, Metotreksat	Yok
6	1,5	K	Halsizlik, ateş, karın ağrısı, döküntü	Miyozit	-	Miyopati	-	13	Prednizolon, Metotreksat	Yok
7	11	K	Döküntü, kas ağrısı	Miyozit	-	Miyopati	-	3	Prednizolon, Metotreksat	Yok
8	8.5	K	Döküntü, kas ağrısı	Miyozit	-	Miyopati	-	1.5	Prednizolon, Metotreksat	Yok
9	6.5	K	Güçsüzlük, yürüme zorluğu	Miyozit	İnflamatuar miyozit	Miyopati	-	1	Prednizolon, Metotreksat	Yok
10	9.5	E	Kas ağrısı, halsizlik, döküntü	Miyozit	İnflamatuar miyozit	Miyopati	Anti Mi2	1.5	Prednizolon, Metotreksat, MMF	Yok
11	9	E	Güçsüzlük, döküntü, eklem şişliği	-	İnflamatuar miyozit	Miyopati	Negatif	2	Prednizolon, Metotreksat	Yok
12	1.5	K	Ateş, halsizlik, döküntü	Normal	-	-	-	12	Prednizolon, Metotreksat	Yok
13	7	E	Döküntü, halsizlik	Miyozit	-	Miyopati	-	4	Prednizolon, Metotreksat	Yok
14	4	E	Yürümede bozulma, döküntü	-	İnflamatuar miyozit	-	-	1	Prednizolon, Metotreksat	Yok
15	13	K	Eklem şişliği, döküntü	Normal	-	Normal	Anti-TIF1γ	1	Prednizolon, Metotreksat, Hidroksiklorokin	Yok
16	10.5	E	Vücutta şişlik, halsizlik	Miyozit	-	-	NXP2	6 ay	IVIG, Prednizolon, Metotreksat, MMF	Kalsinozis
17	7.5	E	Kollarda ve bacaklarda şişlik, halsizlik, ateş, yürüyememe	Miyozit	-	Miyopati	-	2 yıl	Prednizolon, Metotreksat, IVIG	Yok

MSA: Miyozit spesifik antikör, **MMF:** Mikofenolat mofetil, **IVIG:** İntravenöz immünglobulin

kullanılması kas biyopsisi gibi invaziv işlemlerin yapılma oranını azaltmıştır. Sınıflandırma kriterlerinin gelecekteki revizyonunun, tanının doğrulanması için MRG bulgularını içermesi uygun olacaktır.

Juvenil miyoziti olan hastaların %60-70'inde MSA veya miyozit ilişkili antikorlar (MAS) olarak sınıflandırılan otoantikorlar bulunmaktadır (14). MSA'ların genelde JDM'nin de içinde yer aldığı idiopatik inflamatuvar miyopatilerle, MAS'ların ise diğer bağ dokusu hastalıkları ya da overlap sendromlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anti-Mi2 bilinen en klasik JDM otoantikoru olarak kabul edilse de hastaların sadece %4-10'unda bulunmaktadır. Bu antikor olan hastaların tipik olarak cilt ve kas tutulumu vardır. İlginç bir şekilde, anti-Mi2 ile ilişkili JDM hastalarında başvuru sırasında bulgular şiddetli iken, bu hastalar tipik olarak geleneksel tedaviye iyi yanıt verir ve iyi prognoza sahiptir. Çalışmamızda hasta 10'da anti-Mi2 antikoru saptanmıştı. Bu hastamızın başlangıçta kas bulguları ağır olmasına rağmen steroid tedavisine iyi yanıt vermişti, fakat izleminde metotreksat intoleransı gelişmesi nedeni ile tam yanıt süresi 3 aya kadar uzamıştı. Öte yandan, anti-NXP2 (%15-23) ve anti-TIF1 (%18-32) olan hastaların geleneksel tedavilere dirençli olma olasılığı daha yüksektir (14). Anti-NXP2'li hastalarda, artmış gastrointestinal kanama, ülser ve disfaji riskine ek olarak daha şiddetli kas hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (15). JDM'nin klinikopatolojik alt gruplarını araştıran bir çalışmada, anti-NXP2'nin kas biyopsisinde şiddetli kas güçsüzlüğü, gastrointestinal tutulumu ve belirgin şiddetli iskemik özellikleri olan bir hasta alt grubunda daha sık ortaya çıktığını saptamıştır. Üstelik anti-NXP2'li hastalar daha agresif ve takip süresi boyunca daha düşük remisyon oranı ile beraber daha agresif tedaviye ihtiyaç duymaktadır (14,15). Çalışmamızda yer alan hasta 16'da anti-NXP2 saptanmıştır. Bu hasta kas gücü ve fonksiyonlarının birlikte değerlendirildiği "CMAS" hastalık skoruyla kas gücünün sıfır olduğu gösterilen, yaygın anazarka tarzı ödemi olan, bir erkek hastaydı. Pulse metilprednisolon, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve metotreksat tedavisine rağmen tedavinin 4. haftasında yatağa bağımlılığı tam düzelmemişti. Ayrıca yoğun immünsüpresif tedaviye rağmen tedavinin üçüncü ayında sağ uyluğunda kalsinozis gelişimi meydana geldi. Kalsinozis, juvenil başlangıçlı hastalıkta daha sık görülen, dermatomiyozit bilinen bir komplikasyondur. Anti-NXP2 otoantikorları İngiltere'deki hastalarda kalsinozis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir, ancak daha büyük bir hasta grubu analiz edildiğinde bu ilişki Gunawardena ve ark. tarafından gösterilememiştir (14-18).

Anti-NXP2 ile ilişkili kötü prognozun aksine, anti-TIF1 olan hastalarda daha hafif kas tutulumu olabilir (14-17). Anti-TIF1 olan alt grup, ülserasyon gibi daha şiddetli cilt hastalığı ile; Amerika Birleşik Devletleri'nden bir çalışmada ise JDM'nin geç komplikasyonu olan lipodistrofi ile ilişkilendirilmiştir (19). Anti-TIF1 olan yetişkin miyozit hastalarının tanıdan sonraki üç yıl içinde artmış malignite riski olduğu gösterilmiştir, ancak bu ilişki JDM'de gösterilememiştir (20). Çalışmamızda hasta 15'de anti-TIF1 antikoru saptanmıştı. Bu hastamızın kas bulguları

belirgin değildi ve EMG, kas MRG normal bulunmuştu, ancak JDM için tipik cilt bulguları ile beraber MSA pozitifliğinin olması ile tanı konulabilmişti. Çalışma grubumuzdaki hasta 3'de ise Anti-MDA5 otoantikoru olduğu gösterildi. Bu antikor tanımlanan hastaların hem klinik hem de histolojik olarak daha hafif kas hastalığı olduğu ancak interstisyel akciğer hastalığı geliştirme olasılığının arttığı saptanmıştır (21,22). Anti-MDA5 ile genç Doğu Asya kohortlarında hızlı ilerleyen interstisyel akciğer hastalığı ve bununla yüksek ilişkili mortalite bildirilmiştir (22). Tipik cilt bulguları ve kas güçsüzlüğü ile prezente olan ve takibinin üçüncü yılına ulaşan hastamızda steroid, mikofenolat mofetil tedavisi ile remisyon sağlanmıştır ve akciğer tutulumu henüz bulunmamaktadır.

Juvenil dermatomiyozyitte inflamasyonun hızlı ve etkin tedaviyle kontrol altına alınması kalsinozis gibi komplikasyonları azaltır. Tedavi disfaji, dispne, cilt ülseri, yaygın ödem veya gastrointestinal kanama gibi şiddetli hastalıkla ilişkili bulgulara ve hayati organ tutulumuna göre düzenlenmelidir. JDM tedavisinde öncelikle kortikosteroid ve metotreksatın birlikte kullanılması önerilmektedir. Yeni tanı konulmuş şiddetli hastalığı olan veya dirençli hastalarda siklofosfamidin tedavi planında yer aldığı daha yoğun tedavi uygulanmalıdır. Tüm bu tedavilere rağmen iyileşme görülmediğinde siklosporin, IVIG, rituksimab veya infliksimab önerilmektedir (23). Çalışmamızda ki tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak steroid ve metotreksat başlasak da 3 hastamızda metotreksat intoleransı veya yan etkisi geliştiği için tedavinin steroid ve mikofenolat mofetil/siklosporin olarak düzenlenmesi gerekti. Yine hasta 2, 7, 16, 17 dirençli ve şiddetli hasta olarak değerlendirilerek IVIG ile tedavi edildi. Hastalarımızın hepsinde tedavi ile remisyon sağlandı ve ancak hasta 2'de yaygın kalsinozis gelişti ve tedaviye bifosfonat eklendi. Tedavinin 6. ayında kalsinoziste azalma sağlanabilmişti. Traineau ve ark 1980'den beri yayınlanmış olan sistemik skleroz ve JDM'deki kalsinozis kutis tedavisi ile ilgili toplamda 30 çalışmayı (288 hasta) incelemiştir. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre diltiazem ve bifosfonatların yararlı tedavi seçenekleri olabileceği düşünülmüştür. Biyolojik tedaviler göz önüne alındığında ise inflamasyonun iyi kontrolünü sağlayan rituksimabın hem JDM hem de sistemik skleroz tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koyduğunu, ayrıca tümör nekroz faktör inhibitörlerinin JDM'nin tedavisinde faydalı olabileceğini vurgulamışlardır (24).

Çalışmamızın kısıtlılığı, tek merkezde yapılmış olması ve retrospektif olarak verilerin değerlendirilmesidir. Ayrıca çalışmamız son 15 yıllık verileri yansıtmaktadır ve çalışmanın başlangıç döneminde takip edilen hastaların hepsine kas MRG yapılamamış ve MSA çalışılmamıştır. Ancak çocukluk çağının oldukça nadir görülen bu romatolojik hastalığı ile ilgili ülkemize ait verilerin sunulması önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, JDM çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen kalsinozis ve vaskülopatiyeye ikincil ciddi komplikasyonlara neden olabilir. JDM'li tüm çocuklar hem hastalığa ait hem de immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar ve hastalığın prognozu açısından

yakından takip edilmelidir. Ülkemizdeki JDM tanısı konulmuş çocukların klinik spektrumunu yansıtmak ve prognozlarını değerlendirmek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Juvenile dermatomyositis. In: Woo P, Laxer RM, Sherry DD, editors. *Pediatric Rheumatology in clinical practice*. 1st ed. London: Springer 2007:66-76.
2. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory myopathies in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:493-520.
3. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-12.
4. Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995;34:732-6.
5. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003;49:300-5.
6. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:505-11.
7. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009;60:1825-30.
8. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:317-25.
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
10. Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, Papadopoulou C, Wedderburn LR, Pilkington CA; Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG). Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Arthritis Res Ther* 2020 15;22:79.
11. Barut K, Aydin PO, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile dermatomyositis: a tertiary center experience. *Clin Rheumatol* 2017;36:361-6.
12. Sun C, Lee JH, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Juvenile dermatomyositis: a 20-year retrospective analysis of treatment and clinical outcomes. *Pediatr Neonatol* 2015;56:31-9.
13. Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2018;28:913-21.
14. Tansley Sarah L, Simou Stefania, Shaddick Gavin, Betteridge Zoe E, Almeida Beverley, Gunawardena Harsha. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *Journal of Autoimmunity* 2017;84:55-64.
15. Aouizerate J, De Antonio M, Bader-Meunier B, Barnerias C, Bodemer C, Isapof A, et al. Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2018;57:873-9.
16. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, Miller FW, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine* 2013;92:223-43.
17. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold K, Wedderburn LR, et al. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Multicenter Study Rheumatology* 2014;53:2204-08.
18. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1807-14.
19. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Juvenile Dermatomyositis Research Group UK Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2008;47:324-8.
20. Almeida B, Tansley S, Simou S, Gunawardena H, McHugh N, Wedderburn L. Anti-synthetase autoantibody is seen in patients with overlap myositis in the UK cohort of patients with Juvenile Dermatomyositis. *Rheumatology* 2017;84:55-64.
21. Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2015;54:784-91.
22. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R138.
23. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:329-40.
24. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:317-25.

Çocuk ve Adolesanlarda Halsizlik ve Kilo Kaybı Durumunda Akla Gelmesi Gereken Bir Hastalık: Adrenal Yetmezlik

A Disease That Should Be Considered in Case of Fatigue and Weight Loss in Children and Adolescents: Adrenal Insufficiency

Coşkun ARMAĞAN¹, Ahu PAKETÇİ², Sezer ACAR², Yağmur Damla AKÇURA¹, İbrahim Mert ERBAŞ², Ayhan ABACI², Ece BÖBER², Korcan DEMİR²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye



ÖZ

Adrenal yetmezlik olguları, hayatı tehdit eden şok ile karakterize adrenal kriz tablosu ile karşımıza çıkabileceği gibi özgün olmayan belirtilerle de başvurabilir. Hastaların, mortalite ve morbiditesi yüksek olan adrenal kriz tablosu öncesinde tanınip tedavi edilmesi hayatı öneme sahiptir. Bu makalede, otoimmün tiroitit nedeniyle takip edilirken kilo kaybı, halsizlik ve cilt renginde koyulaşma şikayetleri ile Addison hastalığı tanısı konan 16 yaşında bir kız olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hipotiroidi, Hashimoto tiroititi, Hiponatremi, 21-hidroksilaz otoantikoru, OPS Tip 2

ABSTRACT

Cases with adrenal insufficiency may either present with adrenal crisis, which is characterized by life-threatening shock, or nonspecific symptoms. It is vital to diagnose and treat patients before adrenal crisis, which is associated with high mortality and morbidity. In this report, a 16-year-old girl who was diagnosed Addison's disease following weight loss, fatigue, and skin darkening while being followed-up due to Hashimoto's thyroiditis.

Key Words: Hypothyroidism, Hashimoto's Thyroiditis, Hyponatremia, 21-hydroxylase autoantibody, APS Type 2

GİRİŞ

Adrenal yetmezlik ilk defa 1855 yılında Dr. Thomas Addison tarafından tanımlanmıştır (1). Adrenal yetmezlik pediatrik yaş grubunda, konjenital adrenal hiperplazi, otoimmünite, konjenital adrenal hipoplazi, adrenokortikotropik hormon (ACTH) direnci, metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, adrenal hemoraji gibi primer adrenal hastalıklara ya da genetik bozukluklar, tümör, radyasyon ve cerrahi gibi hipofizer ya da hipotalamik nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Bu nedenler arasında en sık görüleni klasik form (tuz kaybettiren tip) konjenital adrenal hiperplazidir (2).

Otoimmün adrenalit (Addison hastalığı) en sık 30-50 yaş arasındaki kadınlarda saptanırken çocukluk yaş grubunda nadirdir (2). Adrenal bezin üç tabakası da etkilendiği için

glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen eksikliğine ait değişen derecede ve çoğunluğu özgün olmayan olan belirti ve bulgular (halsizlik, güçsüzlük, kas ağrısı, kilo kaybı, baş ağrısı, tuz yeme ihtiyacı, hiperpigmentasyon) görülür. Tanı konulmada gecikme halinde elektrolit dengesizliği, hipotansiyon ve şok ile karakterize, hayatı tehdit eden adrenal kriz tablosu gelişebilir (3). Addison hastalığı, izole ya da otoimmün poliglandüler sendromun (OPS) bir bileşeni olarak görülebilir (4-6). Adrenal yetmezlik ile birlikte olan OPS genel olarak iki tipe ayrılır. Yıllık insidansı 1:100.000 olarak bildirilen OPS tip 1 [Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal displazi (APECED)] AIRE (Autoimmune regulator, otoimmün düzenleyici) genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Hipoparatiroidizm, kronik mukokütanöz kandidiyazis ve adrenal yetmezliğe ek olarak primer overyan yetmezlik ve malabsorbsiyon bu sendromdaki



ARMAĞAN C : 0000-0001-9716-130X
PAKETÇİ A : 0000-0001-8048-8066
ACAR S : 0000-0002-0768-835X
AKÇURA YD : 0000-0000-8330-3311
ERBAŞ İM : 0000-0001-9368-8868
ABACI A : 0000-0002-1812-0321
BÖBER E : 0000-0001-8828-0892
DEMİR K : 0000-0002-8334-2422

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

Finansal Destek / Financial Disclosure: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / Confirmation: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atf yazım şekli / How to cite: Armağan C, Paketçi A, Acar S, Akçura YD, Erbaş İM, Abacı A ve ark. Çocuk ve Adolesanlarda Halsizlik ve Kilo Kaybı Durumunda Akla Gelmesi Gereken Bir Hastalık: Adrenal Yetmezlik. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:337-340.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Korcan DEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: korcan.demir@deu.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 04.10.2020

Kabul tarihi / Accepted : 24.12.2020

Elektronik yayın tarihi : 12.03.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.799273

önemli bileşenlerdir (7). Tüm yaş grupları dikkate alındığında daha sık görülen OPS tip 2'de (Schmidt sendromu, yıllık insidans 1-2:10.000) Addison hastalığına otoimmün tiroidit ve/veya tip 1 diyabetes mellitus eşlik eder (7). Bu tablonun otozomal dominant kalıtıldığına dair raporlar bulunmakla birlikte kesin etiyolojisi belirsizdir. Klinik bulgularının OPS tip 1 kadar çarpıcı olmaması, adrenal yetmezliğin daha geç ortaya çıkması sebebi ile OPS tip 2 tanısı pediatrik yaş grubunda daha nadir konmaktadır (7, 8). Hem ülkemizden hem de dünya genelinde çocukluk yaş grubunda bildirilen OPS tip 2 olgu sayısı çok az olup, bildirilen olgularda tanının geç konması hastalığın yeterince tanınmadığını düşündürmüştür (7, 9-13). Bu sebeplerle burada Hashimoto tiroiditi ile takip edilirken Addison hastalığı tanısı alan bir adolesan kız hastanın klinik izlemi sunulmuştur.

OLGU

Aşırı kilo kaybı (7 kg), yorgunluk, adet düzensizliği ve cilt renginde koyulaşma yakınmaları nedeniyle değerlendirilen 17.5 yaşındaki kız hastanın altı ay öncesinde halsizlik nedeniyle tetkik edildiği ve Hashimoto tiroiditi tanısı ile levotiroksin tedavisi verildiği öğrenildi (Tablo I). Poliüri, polidipsi, ateş, enfeksiyon öyküsü, ek bir ilaç kullanımı ve diyet değişikliği olmadığı belirtildi. Özgeçmişinde ek bir özellik saptanmayan hastanın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmadığı, dedesindeki Graves hastalığı dışında yakın akrabalarda bir otoimmün hastalık olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde ağırlık 42.1 kg [-2.69 standart deviasyon skoru (SDS)], boy 167 cm (0.39 SDS), vücut kitle indeksi (VKI) 15.0 kg/m² (-4.25 SDS), kan basıncı 100/70 mmHg'di. Kaşektik görünümde ve yaygın hiperpigmentasyon mevcuttu (Şekil 1). Pubertal gelişim Tanner evre 5'di.

Laboratuvar testlerinde Na 133 mEq/L (N:135-145), K 5.22 mEq/L (N:3.5-5.5), AST 48 IU/ (N:0-35), sabah kortizol 0.38



Şekil 1: Hastanın adrenal yetmezlik tanısı anındaki cilt renginde koyulaşma, dehidrate ve zayıf görünümü (A), Hastanın adrenal yetmezlik tedavisinin sekizinci ayındaki normal görüntüsü (B).

ug/dL (N: 5-25), ACTH >1250 pg/mL (N:0-46) saptandı. Bu bulgular ile primer adrenal yetmezlik tanısı konuldu ve hastadaki mevcut olan Hashimoto hastalığı ile birlikteliği nedeniyle OPS tip 2 düşünüldü. Başvuru sırasında belirgin tartı kaybı, ciddi düzeyde halsizlik yakınmaları olan ve ılımlı hiponatremi ve hiperkalemi saptanan hastaya stres dozunda oral hidrokortizon tedavisi (30 mg/m²/gün, üç dozda) ve mineralokortikoid (fludrokortizon, 0,1 mg/gün) tedavisi başlandı. 21 hidrosilaz otoantikoru pozitif gelen hasta eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar (Çölyak, tip 1 diyabetes mellitus ve hipogonadizm) açısından bir yıl aralarla doku transglutaminaz antikoru, glukoz, FSH, LH ve östrojen tetkikleri yapıldı.

Hastanın 20 yaşındaki son değerlendirmesinde, ek bir otoimmün hastalık gelişmediği, levotiroksin (62.5 mcg/gün), hidrokortizon (15 mg/gün, 3 dozda) ve mineralokortikoid (fludrokortizon, 0.1 mg/gün) ile asemptomatik olduğu öğrenildi. Ağırlığı 60.6 kg, boyu 167 cm, VKI 21.5 kg/m²'di. Laboratuvar değerleri normal sınırlar içinde bulundu (Tablo I).

TARTIŞMA

Olgumuz Hashimoto tiroiditi tanısı ile izlenirken, zamanla artan halsizlik şikayetine istemsiz kilo kaybı ve hiperpigmentasyon eklenmesi üzerine tetkik edilmiş ve primer adrenal yetmezlik tanısı konulmuştur. Literatürde bildirilmiş adolesan yaş grubundaki olgular arasında benzer şikayetlerle tanı alanlar olduğu gibi adrenal kriz tablosunda (kusma, ateş, hipotansiyon, taşikardi) tanı alan olgular da mevcuttur (7, 8, 14). Otoimmün adrenal yetmezlik tablosunda tipik olarak öncelikle adrenal bezin zona glomeruloza bölgesi etkilenip aldosteron sentezi eksikliğine bağlı bulgular ortaya çıkar. Hastalığın ilerleyen aşamalarında zona fasikülata ve retikularisin etkilenmesiyle kortizol eksikliği bulguları belirlemeye başlar. Bu aşamadan sonra, tanının gecikmesi ve tetikleyici faktörlerin de devreye girmesiyle adrenal kriz tablosu ortaya çıkabilir (3). Hastamızda olduğu gibi, adrenal kriz gelişmeden önce hastanın tanı alması hayati önem taşımaktadır.

Addison hastalığı tanısı almış 272 çocuk ve erişkin hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada tanı anında hastaların %84'ünde hiponatremi, %52'sinde tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği ve sadece %34'ünde hiperkalemi saptanmıştır (15). Kolestaz ve ılımlı transaminaz yüksekliği ile başvuran ve adrenokortikal yetmezlik tanısını alan erişkin olgular da bildirilmiştir (16, 17). Bizim olgumuzda da, Hashimoto tiroiditi tanısı sırasındaki halsizlik, zayıflık ve hafif AST yüksekliğinin bir arada bulunması, eşlik edebilecek Addison hastalığı açısından uyarıcı olabilir. Tiroksin tedavisinin hepatik kortikosteroid metabolizmasını hızlandırması sonucu hem steroid ihtiyacında hem de yıkımında artış sebebi ile adrenal yetmezlik kliniğinin belirginleştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (18-21). Olgumuzda L-tiroksin tedavisi başladıktan sonra klinik tablonun zayıflama ve halsizlik şeklinde belirginleştiği görülmüştür. Bu durum

Tablo I: Olgunun tanı anındaki fizik muayene ve laboratuvar bulguları.

	İlk başvuru (17 yaş)	Adrenal yetmezlik tanı anı (17 y 6 ay)	Son kontrol (20 yaş)	Normal değer
Vücut ağırlığı kg (SDS)	46.6 (-1.74)	42.1 (-2.69)	60.6 (-)	-
Vücut boy cm (SDS)	166 (0.6)	167 (0.39)	167 (-)	-
Vücut kitle indeksi (SDS)	16.9 (-2.84)	15.0 (-4.25)	21.5 (-)	-
Hemoglobin (g/dL)	11.8	10.8	12.5	12-16
OEH (fL)	83.2	85.2	86.1	81-96
Lökosit (10 ³ /µL)	5.4	6.5	6.3	4-10.3
Açlık kan glukozu (mg/dL)	93	73	85	70-100
Plasma Na ⁺ (mmol/L)	-	133	140	135-145
Plasma K ⁺ (mmol/L)	-	5.22	4.25	3.5-5.5
Plasma Cl ⁻ (mmol/L)	-	105	103	96-106
Kreatinin (mg/dL)	0.46	0.55	-	0.5-0.9
AST (U/L)	37	48	30	0-35
ALT (U/L)	29	38	22	0-35
Kortizol (µg/dL)	-	0.38	7.66	5-25
ACTH (pg/mL)	-	>1250	49.2	0-46
FSH (mIU/mL)	-	9.09	-	1-15
LH (mIU/mL)	-	6.46	-	0.9-13
TSH (mIU/mL)	10.86	0.66	1.19	0.5-5
sT4 (ng/dL)	0.66	1.03	0.94	0.5-1.5
Anti TPO (IU/mL)	808.8	-	-	0-9
Anti TG (IU/mL)	0.1	-	-	0-4
Anti 21 hidroksilaz (U/mL)		202	-	<1

SDS: Standart sapma skoru, **OEH:** Ortalama eritrosit hacmi, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon, **FSH:** Follikül stimülan hormon, **LH:** Lüteinleştirici hormon, **TSH:** Tiroid stimülan hormon, **sT4:** serbest T4, **TPO:** Tiroid peroksidaz, **TG:** Tiroglobulin

Hashimoto tiroiditi tanısı aldığı sırada da adrenal yetmezlik olduğu ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Hastamızda, 21-hidroksilaz otoantikorunun pozitif saptanması etiyoloji ayırımında yardımcı olmuştur (4). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Graves hastalığı olan 51 çocuktan 2'sinde, Hashimoto hastalığı olan 69 çocuktan 3'ünde 21-hidroksilaz otoantikorları pozitif olarak saptanmıştır (22). 21-hidroksilaz otoantikorları pozitif hastaların 5 yıllık izlemi yapılan bir çalışmada ise 1/3'ünde klinik olarak adrenal yetmezlik geliştiği gösterilmiştir (23). Hastamızda hem Hashimoto hastalığı hem de otoimmün adrenal yetmezlik bulunmasıyla çocukluk çağında nadiren görülen OPS Tip 2 tanısı konmuştur. Literatürde çocukluk çağında OPS tip 2 tanısı alan 8 olgu bildirilmiştir (7-9, 12, 13, 24-26). Olguların yarısının tanı anındaki vücut ağırlığının olgumuza benzer şekilde -2 SDS altında saptandığı görüldü (12, 24-26). Altı olguda Hashimoto tiroiditi saptanırken, üç olguda tip 1 diyabetes mellitus, birer olguda çölyak hastalığı ve hipogonadizm tanısı konmuştur. Diğer bir olguda ise anti adacık ve anti insülin antikorları pozitif olmasına rağmen kan şekeri yüksekliği olmadığı not edilmiştir. Hastaların sadece birinde olgumuzla benzer şekilde tanı anında transaminazlarda ılımlı yükseklik saptanmıştır (7). Olgumuzun menstrüel siklusları

düzenli olup, tarama testlerinde çölyak hastalığı veya tip 1 diyabetes mellitus hastalıkları rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, kilo kaybı, halsizlik gibi şikayetlere eşlik eden hiponatremi, hiperkalemi, transaminaz yüksekliği birçok farklı etiyoloji ile açıklanabilse de özellikle eşlik eden otoimmün hastalık varlığında (özellikle primer overyan yetmezlik, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus) adrenal yetmezlik açısından uyarıcı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. London: 1856.
2. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 364-89.
3. Manso J, Pezzani R, Scarpa R, Gallo N, Betterle C. The natural history of autoimmune Addison's disease with a non-classical presentation: a case report and review of literature. Clin Chem Lab Med 2018; 56: 896-900.
4. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes:

- autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327-64.
5. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 91-8.
 6. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, ve ark. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 425-44.
 7. Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, Demirkiran Urganci N, Oner A. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a rare condition in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 80-2.
 8. Smith RK, Gerrits PM. A Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 2 in a Child With Persistent Fatigue. *Glob Pediatr Health* 2019; 6: 2333794X19845074.
 9. Azad AK, Islam MS, Quayum SL. Autoimmune polyglandular syndrome type II - a case report. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 199-201.
 10. Cottas LT, Borges MF, Oliveira LPS, Resende ALM, Ataide MS, Resende E. Primary Amenorrhea Associated with Hyperprolactinemia in Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II: A Case Report. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40: 425-9.
 11. Hartmann B, Seissler J, Braunstein S, Tschope D. [Masked autoimmune polyendocrine syndrome caused by sequelae of diabetes mellitus]. *Med Klin (Munich)* 2000; 95: 632-7.
 12. Karamifar H, Dalili S, Karamizadeh Z, Amirhakimi G, Dalili H. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: an unusual presentation. *Acta Med Iran* 2010; 48:196-7.
 13. Resende E, Gomicronmez GN, Nascimento M, Loidi L, Saborido Fiano R, Cabanas Rodriotaguez P, ve ark. Precocious presentation of autoimmune polyglandular syndrome type 2 associated with an AIRE mutation. *Hormones (Athens)* 2015;14: 312-6.
 14. Schulz L, Hammer E. Autoimmune polyglandular syndrome type II with co-manifestation of Addison's and Graves' disease in a 15-year-old boy: case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33: 575-8.
 15. Saevik AB, Akerman AK, Gronning K, Neramoen I, Valland SF, Finnes TE, et al. Clues for early detection of autoimmune Addison's disease - myths and realities. *J Intern Med* 2018; 283: 190-9.
 16. Gurakuqi GC, Stadlbauer V, Stepan V, Warnkross H, Trauner M. [Addison's disease as a rare cause of chronically elevated liver enzymes]. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 179-83.
 17. Li XX, Liu J, Chen YL, Chen GJ, Wang ZY, Zhu JJ, et al. Atypical Presentation of Adrenocortical Insufficiency with Anorexia and Jaundice. *Am J Case Rep* 2018; 19: 705-9.
 18. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137:225-33.
 19. Murray JS, Jayarajasingh R, Perros P. Lesson of the week: Deterioration of symptoms after start of thyroid hormone replacement. *BMJ* 2001;323: 332-3.
 20. Shaikh MG, Lewis P, Kirk JM. Thyroxine unmasks Addison's disease. *Acta Paediatr* 2004;93:1663-5.
 21. Fonseca V, Brown R, Hochhauser D, Ginsburg J, Havard CW. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 1185-6.
 22. Del Pilar Larosa M, Chen S, Steinmaus N, Macrae H, Guo L, Masiero S, et al. A new ELISA for autoantibodies to steroid 21-hydroxylase. *Clin Chem Lab Med*, 2018; 56: 933-8.
 23. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1637-45.
 24. Papathanasiou A, Kousta E, Skarpa V, Papachileos P, Petrou V, Hadjiathanasiou C. Growth hormone deficiency in a patient with autoimmune polyendocrinopathy type 2. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 247-50.
 25. Mondal R, Sarkar S, Nandi M, Banerjee I. Polyglandular autoimmune syndrome (PGA)--type 2 with diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 949-51.
 26. Gaiero A, Mulas R, Zecca S, Fichera G, Cohen A. Unusual presentation of Addison's disease in Schmidt's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 783-5.

Silence After The Storm; A Case of Bickerstaff's Brainstem Encephalitis

Fırtına Sonrası Sessizlik; Bickerstaff Beyin Sapı Ensefalitli Bir Olgu

Emine TEKİN¹, Turgay COKYAMAN², Haydar Ali TASDEMİR³, Hamit OZYUREK⁴

¹Giresun University Faculty of Medicine, Maternity and Children Training and Research Hospital, Pediatric Neurology Division, Giresun, Turkey

²Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology Division, Çanakkale, Turkey

³Samsun Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology Division, Samsun, Turkey

⁴Ankara City Hospital, Pediatric Neurology Division, Ankara, Turkey



ABSTRACT

A pediatric case with Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE), which is a very rare monophasic post-infectious condition characterized by central nervous system involvement, unconsciousness, ophthalmoplegia and ataxia, is presented. Twelve years old patient was brought with difficulty in eye movements and ataxia. On the second day, she became agitated and lethargic, and then bulbar palsy and whole body paralysis developed. Upper motor neuron involvement was evident. Routine biochemical parameters and serologic tests, cranial magnetic resonance imaging, lumbar puncture, autoimmune, paraneoplastic, and electrophysiological studies were evaluated. All were normal except for the encephalopathic first electroencephalography (EEG) and the EEG repeated on the 25th day was reported to be normal. Anti-ganglioside antibody, anti-GQ1b was found positive. Intravenous immunoglobulin (IVIG) started on the fourth day. A very rapid improvement was seen in the first week of IVIG treatment. She was able to walk in the second week. She was completely normal in 3 months. Although seven years passed, our patient has not had any relapse or neurological deficit.

We presented a case diagnosed as BBE treated successfully with single dose intravenous Immunoglobulin. We wanted to emphasize that BBE has a good prognosis even though it is an acutely developing severe condition.

Key Words: Ataxia, Brainstem, Encephalitis, Intravenous immunoglobulin

ÖZ

Oldukça nadir görülen, merkezi sinir sistemi tutulumu, bilinç bozukluğu, oftalmopleji ve ataksi ile karakterize monofazik bir post enfeksiyöz durum olan Bickerstaff beyinsapı ensefaliti tanılı pediatrik olgu sunulmuştur.

Oniki yaşında hasta göz hareketlerinde güçlük ve ataksi nedeniyle getirildi. İkinci gün ajitasyonu gelişti, letarjik oldu, sonrasında bulbar palsi ve tüm vücut paralizisi gelişti. Üst motor nöron tutulumu belirgindi. Rutin biyokimyasal parametreler ve serolojik testler, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, lomber ponksiyon, otoimmün, paraneoplastik ve elektrofizyolojik çalışmalar değerlendirildi. Ensefalopatik ilk elektroensefalografi (EEG) haricinde hepsi normaldi, 25. günde tekrarlanan EEG de normal raporlandı. Anti gangliosid antikör anti-GQ1b pozitif bulundu. Dördüncü gün intravenöz immunoglobulin (IVIG) başladı. IVIG tedavisinin ilk haftasında çok hızlı bir iyileşme görüldü. İkinci hafta yürüyebiliyordu, 3. ayda tamamen normale dönmüştü. Hastamızın aradan yedi yıl geçmiş olmasına rağmen herhangi bir nüksü veya nörolojik defisiti olmamıştır.

Tek doz intravenöz İmmünoglobulin (IVIG) ile başarıyla tedavi edilen BBE tanılı bir olguyu sunduk. Akut gelişen ciddi bir tablo olmasına karşın iyi prognozlu olduğunu vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Ataksi, Bickerstaff beyin sapı, Ensefaliti, İntravenous immunoglobulin



TEKİN E : 0000-0002-5115-8890
COKYAMAN T : 0000-0002-7108-6839
TASDEMİR HA : 0000-0002-8082-3773
OZYUREK H : 0000-0003-4663-7157

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

Financial Disclosure / Finansal Destek: The authors declared that this case has received no financial support.

Confirmation / Onay: The written consent was received from the patient who was presented in this study.

How to cite / Atf Yazım Şekli : Tekin E, Cokyaman T, Taşdemir HA, Özyürek H. Silence after the storm; A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis. Turkish J Pediatr Dis 2021;15:341-344.

Correspondence Address / Yazışma Adresi :

Emine TEKİN
Giresun University Maternity and Children Training and Research Hospital,
Pediatric Neurology Division, Giresun, Turkey
E-posta: dreminetekin@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 20.07.2020

Accepted / Kabul Tarihi : 01.10.2020

Online published : 20.01.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.772099

INTRODUCTION

Bickerstaff's Brainstem encephalitis (BBE) is characterized by altered state of consciousness, ophthalmoplegia and ataxia. It has been first defined by Bickerstaff and Cloake, and then by Fisher (1-3). Because of the anti-ganglioside antibodies -especially anti GQ1b- detected in the sera of these patients, BBE is known as a variant of Guillain-Barré syndrome (GBS) or a part of the anti-ganglioside antibody spectrum disorders (4-6).

We are presenting a case of BBE, who was admitted with ataxia and double vision, and then developed bulbar and whole body paralysis. Quick and complete recovery occurred after single dose of intravenous Immunoglobulin (IVIg). Different from the literature, our case is kind of unique in a way our patient did not need recurrent immunotherapy and achieved complete resolution.

Management of BBE in children may be difficult because there is no consensus on this topic. Thus, we want to share our case diagnosed as BBE which is rarely seen.

CASE REPORT

A twelve-year old girl was brought to child neurology outpatient clinic with the complaints of double vision, pain with the vertical and horizontal movements of the eye, numbing in the hands and feet, weakness and gait unsteadiness. Most recent history did not reveal any trauma, vaccination or infection. Her body temperature was 36.7 °C, blood pressure was 100/60 mm/Hg. She was conscious, along with normal cooperation and orientation. Her pupils were mydriatic. Fundoscopic examination and pupillary light reflexes were normal. Lateral gaze was limited due to third and sixth cranial nerve palsy. Muscle strength was 4/5 at the upper and lower extremities. Deep tendon reflexes (DTR) were brisk on the left side especially. Bilateral Achilles clonus was positive. Plantar reflex was bilaterally extensor (Babinski sign positive). Neck stiffness was not detected. Next day she was in delirium state, she was awake but seriously agitated, restless and crying continuously. She could not speak, and orofacial dyskinesia became permanent on the same day. She could not even swallow and close her chin so nasogastric tube was put for feeding. She was not able to sit or walk as well. Brain magnetic resonance imaging on day two was normal. Hemogram, biochemical parameters (blood glucose, electrolytes, and liver and kidney function tests, lipids) were normal. Erythrocyte sedimentation rate was 10 mm/h, C-reactive protein was negative. Cerebrospinal fluid (CSF) evaluation revealed no cells, CSF pressure: 7 cm H₂O, protein: 21 mg/dl, glucose: 68 mg/dl, chlorine: 102 mmol/l which all were normal. Oligoclonal bands were negative and IgG index analysis was normal. Viral and bacteriological serological markers (antibodies for Hepatitis A, B, C, Human Immune deficiency

virus (HIV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes simplex virus (HSV), Rubella, Toxoplasma, Brucella) were found negative except HSV 1, EBV and Rubella IgG. Thyroid function tests, thyroid autoantibodies and biomarkers for autoimmune diseases (antinuclear antibody (ANA), anti-ds DNA, anti-smooth muscle antibody (ASMA), anti Jo 1, anti-mitochondrial antibody, anti Scl 70, anti sm/RNP, anti beta 2 glycoprotein 1, anti-gliadin, anticardiolipin, anti SS-a, anti SS-b, tissue transglutaminase, endomysial antibodies (EMA), liver kidney microsomal antibody, p-ANCA, c-ANCA, rheumatoid factor) were evaluated and found negative except ANA and ASMA. Both immunoglobulins and complements were normal. Abdominal and pelvic ultrasonography were normal. Blood and CSF samples were sent to neuro immunology laboratory for limbic encephalopathy (anti NMDA-R, anti AMPA-1, anti AMPA-2, Anti CASPR-2(VGKC), anti LGI-1(VGKC), anti GABAR B1), paraneoplastic syndrome (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti PNMA2/Ta, anti CV2.1, anti-amphiphysin) and anti-ganglioside antibodies (anti GM1 IgM, IgG, anti asialo GM1 IgM, IgG, anti GM2 IgM, IgG, anti GD1aIgM, IgG, anti GD1b IgM, IgG, anti Q1b IgM, IgG). Limbic encephalopathy and paraneoplastic panel resulted negative but anti GD1a, anti GD1b found positive, and anti GQ1b was found potentially positive.

Bilateral flash visual evoked potential (VEP) reported bilateral long latency and small amplitude and bizarre configuration on left. First EEG was consistent with encephalopathy (background activity at rest 4-6 Hz theta with frontal 2-4 Hz delta slow waves). Electromyography (EMG) was normal. On the third day of hospitalization, IVIg 0.4 gr/kg/day for five days, totally 2 gr/kg started. Significant recovery was observed in succeeding days. On the third day of IVIg she started to swallow and syllable. By the first week she could sit in the bed for a short time, move her neck easily. She started to speak and was fed orally. On the tenth day after IVIg had started, her feeding and speech were totally normal, mydriasis resolved and she could sit and walk with help. Brisk DTR and clonus were still exist in neurological examination. She was discharged. After 3 weeks, she came to outpatient clinic by walking alone without any help. Neurological examination was normal except the external ophthalmoplegia, which was diminished evidently. Repeated EEG on the 25th day showed normal rhythm at rest as 8-9 Hz alpha. In the first month lateral gaze of right eye was limited but left eye was normal. Motor system evaluation was normal. In the 3rd month she was totally normal. She was diagnosed as BBE and treated without any sequela with only single dose of IVIg. She came to the outpatient clinic for yearly controls. This year, 2020, since she has become an adult, she called for the last control, and no recurrence or any neurologic deficit was not found.

DISCUSSION

Bickerstaff's Brainstem encephalitis (BBE) is a rare medical condition so only case reports are found in the literature. Case

series with large numbers also include the adults. There are similarities between the childhood BBE and adult BBE but also difficulties in diagnosing and managing the child with BBE because besides the three major characteristics -disturbance in consciousness, ataxia and ophthalmoplegia - the clinical spectrum may differ from patient to patient. Combination of clinical findings, neuroimaging (magnetic resonance imaging-MRI), electrophysiological studies (encephalography-EEG, electromyography-EMG), and anti-ganglioside antibody titers may help the physician at that point. Exclusion of the vascular disease involving the brainstem, Wernicke's encephalopathy, botulism, myasthenia gravis (MG), brainstem tumor, pituitary apoplexy, acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, neuro-Bechet disease, vasculitis, lymphoma, Hashimoto encephalopathy are also needed (7-9).

Our patient's weakness in the extremities, confusion, agitation and first motor neuron findings after ophthalmoparesis that developed acutely within days, reminded us of BBE. Cranial imaging at the patient's arrival kept us away from vascular events such as stroke and hemorrhage affecting the brainstem. Pons glioma or MG was not considered because the signs and symptoms of the patient developed in few days. Evaluation of CSF was not found to be compatible with viral, bacterial meningitis and encephalitis. Wernicke's encephalopathy, which can be considered in differential diagnosis, was not considered because the patient had no feeding problem and the signs developed acutely. Due to clinical course and response to IVIG treatment, botulism was eliminated. Hashimoto encephalitis was not considered because the thyroid function tests and thyroid antibodies were normal, and also ophthalmologic findings-uveitis, papilledema, oral genital aphthae were not described in terms of neuro Behçet's.

Koga et al. (9) defined BBE as definite and probable and determined criteria for diagnosis. According to this criterion, acute progression of the ataxia, ophthalmoplegia and alteration in consciousness in 4 weeks and remission in 12 weeks, positive anti GQ1b antibody and the exclusion of the above written diseases made sure that our patient's diagnosis is a definite BBE.

Odaka et al. (7) reported data of 62 patients, both children and adults, with the first symptoms such as diplopia in half and gait disturbance in one third of the patients in addition to alteration in consciousness and ataxia. Our patient also came with the same complaints. Neurological examination of their patients revealed mostly absent or decreased DTR, but also normal and brisk DTR. Babinski's sign was present in 40% of the patients. Our patient had positive extensor plantar reflex and brisk DTR. Ito et al. (10) reported 53 BBE cases aged between 0-78 and found similar findings.

Neuroimaging findings reported by Odaka showed that 16 (30%) of the 54 patients who had MRI had high-intensity abnormalities on T2-weighted images of the brainstem,

thalamus, cerebellum or white matter of the cerebrum (7). But only in five of 47 (11%) of the patients reported by Ito had abnormal MRI findings (10). Neuroimaging is not good enough as a diagnostic helper for BBE. Electrophysiological studies were more satisfactory. Twentyfour patients out of 33 (73%) who had EEG recording showed teta or delta activity at rest and 15 of 34 (44%) had abnormal motor nerve conduction study (7). Abnormal findings of EEG was found in 17/30 (57%) of Ito's cases (10). Our patient's first EEG was compatible with encephalopathy, but EMG was normal. Ito's cases all were detected for antiganglioside antibodies and serum IgG anti-GQ1b antibodies were found in 36/53 (68%) as positive (10).

Prognosis is quite good in BBE; 37 (66%) of the 56 patients showed complete remission with no residual symptoms six months after disease onset. Treatment given were steroids, plasmapheresis, IVIG in combinations or alone. Even no specific immunotherapy was given to 11% of patients (7). According to Cochrane database, BBE requires treatment with IVIG or plasma exchange. Appropriate outcome measures are defined as complete resolution of ataxia and ophthalmoplegia in one and three months respectively (11). Our patient also achieved complete resolution in the 3rd month.

These large series were involved both child and adult. Santoro et al. (12) reported 47 paediatric BBE cases from the literature and also described five new cases. The phenotype of the patients was similar to previously published in the literature. They gave supportive treatment or antibiotics, acyclovir, steroids, IVIG and plasmapheresis alone or in combinations. They reported that immune treatment demonstrated shorter median time to resolution of symptoms compared to supportive treatment (12). We only gave single course of IVIG, and due to rapid recovery of patient another treatment was not needed.

Another retrospective study reported 19 children with BBE. Different from the other articles in the literature, anti-GQ1b IgG antibody was present only in 2 patients (13). All of the patients received 1 to 2 courses of IVIG therapy, 15 of them received steroid therapy and 2 cases also received plasma exchange (13). Clinical, neuroradiological, electrophysiological findings and treatment approaches were similar to other studies except the low detection of the anti-ganglioside antibodies. Since the clinical presentation differs from each other, we could not comment on the need for repetition or combinations of the immune therapies given to the patients. We preferred to wait for a while after the first IVIG, and our patient recovery made second dose or another therapy unnecessary.

CONCLUSION

Patients may come with different clinical findings. BBE diagnostic criteria may provide convenience. Intravenous immunoglobulin, steroid and plasmapheresis can be used alone or in combinations, and seems to be beneficial, but it

may be appropriate to decide on patient basis for recurrent immunotherapy applications and wait up to 3 months if there is improvement. Our patient is a fortunate example for the good prognosis of BBE, with full recovery after a single dose of IVIG without any attacks or residues at the end of the seven years. This case is reported to emphasize that BBE is an acutely developing severe condition but also has a good prognosis.

REFERENCES

1. Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
2. Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957;1: 1384-7.
3. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255: 57-65.
4. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyatake T . An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* 1993;118: 83-7.
5. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 50-5.
6. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:576-83.
7. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003;126: 2279-90.
8. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes: new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014;10: 537-44.
9. Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, Nakamura Y, Kohriyama T, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83: 1210-5.
10. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008;255: 674-82.
11. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst* 2007;24:CD004761.
12. Santoro JD, Lazzareschi DV, Campen CJ, Van Haren KP. Pediatric Bickerstaff brainstem encephalitis: a systematic review of literature and case series *J Neurol* 2018; 265:141-50 .
13. Zhuo XW, Ding CH, Li JW, Zhang WH, Yang XY, Deng J, et al. Clinical features of 19 children with Bickerstaff brainstem encephalitis *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2019;57: 363-7.

Bronkopulmoner Displazide İnhaled Kortikosteroid Kullanımı

Use of Inhaled Corticosteroids in Bronchopulmonary Dysplasia

Özden TURAN

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



ÖZ

Bronkopulmoner displazi, preterm bebeklerde alveoler gelişimde duraksama ve akciğer hasarına bağlı gelişen kronik bir akciğer sorunudur. Bronkopulmoner displazi gelişiminde mekanik ventilasyonun neden olduğu travma, oksijen toksisitesi, azalmış surfaktan üretimi, enfeksiyon ve inflamasyon rol oynamaktadır. Primer mediatör olan inflamatuvar sürecin durdurulması için sistemik ve inhale kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu yazıda, bronkopulmoner displazinin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidler gözden geçirilerek son önerilere yer verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bronkopulmoner displazi, İnhaled kortikosteroid, Yenidoğan

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia is a chronic lung problem caused by pause and lung damage in alveolar development in preterm infants. Trauma caused by mechanical ventilation, oxygen toxicity, decreased surfactant production, infection and inflammation play a role in the development of bronchopulmonary dysplasia. Systemic and inhaled steroids are used to stop the inflammatory process, which is the primary mediator. Herein, inhaled steroids used in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia are reviewed and recent recommendations are given.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia, Inhaled corticosteroids, Newborn

GİRİŞ

Bronkopulmoner displazi (BPD), preterm bebeklerde alveoler gelişimde duraksama ve akciğer hasarına bağlı gelişen kronik bir akciğer sorunudur. BPD gelişimini etkileyen doğumdan önce, doğum sırasında ve sonrasında birden fazla risk faktörü vardır ve bunlar tek başına veya birden fazlası aynı anda etkili olabilmektedir. Doğum salonundan itibaren akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin kullanılması, sürfaktan, antenatal steroid ve kafein tedavisi, uygun sıvı ve beslenme gibi son yıllarda yaygınlaşan uygulamalar nedeniyle klasik "eski BPD" olguları azalmıştır (1,2). Yeni BPD olarak adlandırılan ve halen respiratuvar distres sendromu (RDS) geçirmiş bir çok preterm bebeği etkileyen bu tablo önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu bebeklerin yaşamın ilk yılında 2 kat daha sık hastaneye yattıkları ve BPD'si olmayan

preterm bebeklere göre ölüm riskinin arttığı bildirilmektedir (3). Yaşayan BPD'li preterm bebeklerde ise nörogelişimsel gerilik ve adolesan dönemde solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir (3).

En fazla kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır. Bu kriterlere göre BPD hem hafif / orta / ağır olarak, hem de 32 gebelik haftasının altındaki ve üzerindeki bebekler ayrı olarak sınıflandırılmıştır. Daha çok aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde RDS veya başka nedenlere bağlı gelişen solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, gebelik haftası <32 hafta olan pretermelerde postmenstrüel (PM) 36. haftada ve gebelik haftası ≥ 32 hafta olan pretermelerde postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır (4).



Özden TURAN : 0000-0002-7707-1881

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Atıf yazım şekli / How to cite : Turan Ö. Bronkopulmoner Displazide İnhaled Kortikosteroid Kullanımı. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:345-348.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Özden TURAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: drozdent@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 02.12.2020

Kabul tarihi / Accepted : 05.03.2021

Elektronik yayın tarihi : 08.07.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.834902

	Gebelik yaşı <32 hafta	Gebelik yaşı ≥ 32 hafta
Değerlendirme zamanı	PM 36. hafta veya taburculukta (hangisi daha erkense)	>28. gün - <56. gün veya taburculukta (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥ %21 O ₂ gereksinimi + PM 36. hafta veya taburculukta (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥ %21 O ₂ gereksinimi + postnatal 56. gün veya taburculukta (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculukta (hangisi daha erkense) < %30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculukta (hangisi daha erkense) < %30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculukta (hangisi daha erkense) ≥ %30 ek O ₂ ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi olması	Postnatal 56. gün veya taburculukta (hangisi daha erkense) ≥ %30 ek O ₂ ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi olması

Kortikosteroidler, uzun süre mekanik ventilatörden ayrılmayan preterm bebeklerin ekstübasyonunda en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, sistemik olarak oral veya intravenöz yoldan veya inhalasyonla lokal olarak uygulanabilmektedir. Etkisini akciğerdeki inflamasyonu azaltarak ve genlerin transkripsiyonunda değişiklik yaparak gösterirler. Sonuçta, bir çok proinflamatuvar proteini azaltırken antinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu arttırlar.

Sistemik Steroid Tedavisi

Yüksek riskli preterm bebeklerde BPD'nin azaltılmasında ve hem pulmoner sonuçların hem de kısa dönem akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesinde sistemik postnatal steroidlerin etkisi ile ilgili pek çok klinik çalışma yapılmıştır. 2014 yılındaki Cochrane metaanalizinde postnatal ilk 7 gün içinde verilen sistemik deksametazon kullanımıyla ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, ekstübasyonu kolaylaştırdığı, mekanik ventilatörde kalış süresini kısalttığı ve BPD'yi azalttığı gösterilmiştir (5). Kısa dönem yan etkileri olarak gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon, hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati ve gelişme geriliğine neden olabileceği ve özellikle deksametazonun erken kullanımındaki yararlarının yan etkilerine göre fazla olmadığı bildirilmiştir (5). Yine 2017 yılındaki yayında erken deksametazon kullanımı başlıca kısa dönemde gastrointestinal perforasyon ve uzun dönemde serebral palsy başta olmak üzere yan etkileri nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (6). Hidrokortizon kullanımını içeren 9 çalışmanın metaanalizinde de hidrokortizon kullanımı önerilmemektedir (5).

PREMILOC çalışmasında intravenöz olarak verilen hidrokortizonun akut bir yan etkiye neden olmadan PM 36. haftada BPD'yi ve BPD/mortaliteyi azalttığı ve düzeltilmiş 22. haftadaki nörogelişimsel sonuçların olumlu olduğu bildirilmiştir (7). Ancak, erken düşük doz sistemik hidrokortizon tedavisinin kullanımının önerilmesi için daha çok klinik çalışma gerekmektedir. Onland ve ark. (8) 2019'da yayınladıkları gebelik haftası <30 hafta ve/veya doğum ağırlığı <1250 g olan çok merkezli, çift-kör, prospektif randomize kontrollü çalışmada mekanik ventilatörde olan ve postnatal 7-14. gün hidrokortizon alan preterm bebekler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ölüm veya 36. haftada BPD sonuçları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Sonuçlara göre hidrokortizon tedavisinin bu endikasyonla kullanımı desteklenmemiştir.

Güncel 2018 yılı Türk Neonatoloji Derneği (TND) Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde de erken sistemik steroid tedavisi önerilmemektedir (9).

Geç sistemik steroid tedavisi (>7 gün) olarak deksametazon kullanılan çalışmalarda PM 36. haftada BPD, BPD/mortalite sıklığı ve PDA tedavisinin azaldığı gösterilmiştir (10). Uzun dönem nörogelişimsel yan etkileri erken sistemik kullanımındaki gibi olumsuz değildir (6). TND Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde geç sistemik deksametazon tedavisinin mekanik ventilatörde olup en az 2 haftadır > %40 O₂ alan, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve ağır BPD adayı olan prematüre bebeklerde en düşük dozda ve sürede verilmesi önerilmektedir. Tedavi başladıktan sonraki 72. saatte ekstübe olamayan hastalarda ise deksametazonun kesilmesi önerilmektedir (9).

İnhale Kortikosteroid Tedavisi

İnhale kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri ve sistemik steroidlere göre daha az yan etkiye neden olmaları preterm bebeklerde BPD'nin önlenmesinde ve tedavisinde artan sayıda çalışmalara yol açmıştır. Bu amaçla, budesonid, beklometazon ve flutikazon propiyonat kullanılmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da sistemik steroidlerin nörogelişimsel yan etkileri nedeniyle Kuzey Amerika ve Avrupa'da inhale kortikosteroidlerin yenidoğan ünitelerinde yaygın olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 35 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gebelik haftası <29 hafta ve doğum ağırlıkları <1500 g doğan bebeklerin %25'inde inhale kortikosteroidlerin kullanıldığı bildirilmiştir (11). Almanya'da ise preterm doğan bebeklerin %46'sında inhale kortikosteroidlerin BPD'nin profilaksi veya tedavisinde kullanıldığı yayınlanmıştır (12).

Erken ve Geç İnhale Kortikosteroidlerin Kullanımı

Cole ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan randomize, çok merkezli çalışmada doğumdan sonra 3-14. günler arası başlanılarak 4 haftada kesilen inhale beklometazon tedavisinin postnatal 28. gün ve PM 36. haftada BPD insidansını etkilemediği, ancak sistemik steroid kullanımını ve postnatal 1. ayda mekanik ventilatör bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir (13). Bir diğer çalışmada da postnatal 10. günde başlanılan beklometazon tedavisinin BPD'nin önlenmesinde etkili olmadığı bildirilmiştir (14).

RDS nedeniyle mekanik ventilatörde izlenen, gebelik haftası <32 hafta ve doğum ağırlığı <1500 g olan bebeklere yaşamın ilk 24 saati içinde başlanılan inhale flutikazon propiyonat tedavisi sistemik steroid kullanımını, BPD sıklığını ve mortaliteyi azaltmamıştır (15). Postnatal 3. gününde ventilatördeki preterm bebeklere inhale budesonid tedavisi verilmesi de ventilatörde kalış süresini azaltmamış ve oksijen desteğinde azalma sağlamamıştır (16).

Ciddi RDS'si ve doğum ağırlığı <1500 g olan 265 bebeği içeren çalışmada, doğumdan sonra ilk 4 saat içinde bir gruba budesonid (0.25 mg/kg) ve sürfaktan (100 mg/kg) ve diğer gruba sadece sürfaktan (100 mg/kg) verilerek randomize edilmiştir. Sürfaktan ve budesonid verilen grupta BPD insidansında veya mortalitede anlamlı azalma ve daha az tekrarlayan sürfaktan dozu gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca, ilk 12 saatteki trakeal aspiratta interlökin (IL) düzeyleri (IL-1, IL-6, IL-8) ve 3-5 ile 7-8. günlerdeki IL-8 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (17).

Cochrane verilerine göre erken inhale budesonid kullanımının BPD'yi azalttığı bildirilmiştir (18). NEUROSIS (Neonatal European Study of Inhaled Steroids) araştırmasında gebelik haftası 230/7-276/7 ve doğum ağırlığı <1500 g olan 863 preterm bebeğin yer aldığı çalışmada doğumdan sonra ilk 24 saat içinde inhale steroid verilen gruba kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Yaşamın ilk 14 günü 2x400 mikrogram, 14. günden PM 32. haftaya kadar 2x200 mikrogram doz inhaler budesonid tedavisinin BPD ve BPD/mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Entübe edilmeyen ve invazif olmayan solunum desteği alan bebeklerin üçte birinde BPD/mortalitedeki azalma daha da anlamlı bulunmuştur. NEUROSIS çalışmasında profilaktik inhale budesonidin BPD ve PDA'yı azalttığı ancak taburculuktan önce mortalitede artış endişesine neden olduğu bildirilmiştir (19). 2018 yılında yayınlanan NEUROSIS uzun dönem verilerinde ise düzeltilmiş 18-24. ayda erken inhale budesonid alan bebeklerde nörogelişimsel bozukluk (serebral palsy, kognitif gerilik, sağırılık, körlük) açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmazken, yine mortalite de artış kaygısı belirtilmiştir (20).

TND Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde inhale steroidlerin uzun dönem güvenilirliği konusunda çok yeterli kanıt olmamasına karşın, erken inhale steroid tedavisi olarak budesonidin, gebelik haftası <28 hafta olan preterm bebeklerde BPD'yi azaltmak için kullanımının önerilebileceği bildirilmiştir (9).

Onland ve ark. (21) çalışmasında geç inhale steroid (≥ 7 gün) kullanımının BPD ve BPD/ölüm sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir. Shah ve ark. (18) doğum ağırlığı <1500 g olan ve ventilatördeki bebeklerde <2 haftada başlanan inhale steroid tedavisinin BPD insidansında azalmada etkisiz olduğunu bulmuşlardır. TND Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde geç inhale steroidlerin BPD ve BPD/mortalite sıklığı üzerinde herhangi bir etkisi saptanmadığı için kullanımı önerilmemektedir (9).

RDS Yönetimi Avrupa Uzlaşma Kılavuzunda (2019) erken ve geç inhale kortikosteroid alan 1807 preterm bebeğin dahil olduğu 17 çalışmanın metaanalizinde mortalitede artış olmaksızın BPD'de

anlamlı azalma olduğu ve inhale steroidlerin mevcut tedaviye eklenebileceği yayınlanmıştır (22).

İnhale Kortikosteroid ile Sistemik Steroid Tedavisinin Sonuçlarının Karşılaştırılması

İnhale ve sistemik steroid verilen preterm bebekleri içeren metaanaliz sonuçlarında (4 çalışma, 747 yenidoğan) BPD gelişimi açısından fark saptanmamıştır. Yine, 5 çalışmanın metaanalizinde mortalite oranları bakımından da fark bulunmamıştır. Sistemik steroid kullanımı daha az mekanik ventilatör kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. İn hale steroidlerin daha az hiperglisemi yaptığı, ancak infeksiyon, nekrotizan enterokolit, PDA, periventriküler lökomalazi (PVL) ve prematüre retinopatisi (ROP) açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Nörogelişimsel gerilik ve serebral palsy açısından inhale ve steroid tedavileri arasında fark saptanmamıştır (23).

2017 yılı Cochrane verilerine göre, ventilatörde izlenen doğum ağırlığı <1500 g olan preterm bebeklerde yaşamın ilk haftası içinde inhale kortikosteroid ve sistemik kortikosteroid alan grupların karşılaştırılmasında BPD'nin önlenmesinde veya mortalitede erken inhale kortikosteroidlerin üstünlüğü saptanamamıştır. İn hale steroid verilenlerde mekanik ventilatör kullanım süresi daha uzun bulunmuştur. Subgrup analizinde 7 yaşında astım tanısı alanlar inhale steroid grubunda daha düşük bulunmuştur (24). Cochrane metaanalizinde BPD tedavisinde ise, 1 haftadan sonra inhale ve sistemik kortikosteroid alan preterm bebekler karşılaştırılmış, PM 36. haftada BPD ve mortalite insidansı arasında fark bulunmamıştır (25).

İnhale Kortikosteroid Tedavisinin Sekonder Sonuçları

Metaanaliz verilerinde inhale steroidler mekanik ventilatörde kalış süresini anlamlı olarak azaltmıştır. İnfeksiyon, hiperglisemi, intraventriküler kanama, PVL ve ROP açısından inhale steroid tedavisi alanlarda fark görülmemiştir. İn hale steroid kullanımı ile sistemik steroid kullanımının azaldığı, ancak subgrup analizinde sadece beklometazon verilenlerde sistemik steroid ihtiyacının kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir. Nörogelişimsel gerilik ve serebral palsy insidansı açısından inhale steroid alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (23).

Budesonid ve kalfaktant kullanımının güvenilirliği ile ilgili Faz I/II çalışması devam etmektedir (26). Yine, <30 gebelik haftası olan ve 14. günden sonra CPAP ve % 25 \geq O₂ gereksinimi olan preterm bebeklerde yapılan tek merkez Faz 2 çalışması devam etmektedir. Bu çalışmada budesonidin O₂ desteğine etkisi, BPD, reentübasyon oranları, mekanik ventilasyon ve CPAP süresi ile yan etkiler değerlendirilecektir (27).

Sonuç olarak, inhale kortikosteroidlerin BPD'nin önlenmesinde ve tedavisinde kanıt değeri yüksek, risk/yarar oranlarını belirleyecek farklı teknikler ve doz şemalarını içeren ve başta nörogelişimsel sonuçlar olmak üzere uzun dönem etkilerinin gösterileceği çalışmalar gerekmektedir. Şu anki literatür bilgilerimize göre inhale kortikosteroidler BPD'nin önlenmesi ve tedavisi amacıyla rutin olarak kullanılmamalıdır (28).

KAYNAKLAR

1. Eichenwald EC, Stark AR. Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. Up to Date, 2019.
2. Thekkeveedu RK, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med* 2017; 132: 170-7.
3. Bassler D. Inhalation or instillation of steroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2015; 107: 358-9.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
5. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 13: CD001146.
6. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia - Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 290-5.
7. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al . PREMILOC trial study group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016; 30;387:1827-36.
8. Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al. STOP-BPD Study Group. Effect of hydrocortisone therapy initiated 7 to 14 days after birth on mortality or bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants receiving mechanical ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 29; 321: 354-63.
9. Arsan A, Toygar Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği, Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi, 2018.
10. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;13: CD001145.
11. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, Jadcherla SR. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One* 2014; 9: e106838.
12. Maas C, Poets CF, Bassler D: Survey of practices regarding utilization of inhaled steroids in 223 German neonatal units. *Neonatology* 2010; 98: 404-8.
13. Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL, Demissie S, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999;1; 340: 1005-10.
14. Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF, et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 926-31.
15. Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, et al. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F203-8.
16. Merz U, Kusenbach G, Häusler M, Peschgens T, Hörnchen H. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind pilot study. *Biol Neonate* 1999; 75: 46-53.
17. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;1; 193: 86-95.
18. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD001969.
19. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. NEUROSIS Trial Group Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1497-506.
20. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al. Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2018; 378: 148-57.
21. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 24; 8: CD002311.
22. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115: 432-50.
23. Zhang ZQ, Zhong Y, Huang XM, Du L. Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 207.
24. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD002058.
25. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD002057.
26. Steroids and surfactant in extremely low gestation age infants dose escalation trial. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907593>.
27. Inhale budesonide for non-ventilated infants at high risk of bronchopulmonary dysplasia: the i-BUD pilot study. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895075>.
28. Eichenwald EC, Stark AR. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: Postnatal use of corticosteroids. Up to Date, 2019