

Editörden / Editorial

- Nutcracker Sendromu

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- **ABO Uyumsuzluğuna Bağlı Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Fototerapi Gereksinimi Öngörülebilir mi?**
Is the Phototherapy Requirement in Neonatal Hyperbilirubinemia due to ABO Incompatibility Predictable?
- **Optik Gliom'da İmatinib Mesilat İlişkili Tedavi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi**
Imatinib Mesylate-Related Treatment Results in Optic Glioma: Single Center Experience
- **Pediyatrik Hastalarda Kolonoskopide Sedasyon**
Sedation in Pediatric Patients For Colonoscopy
- **Acil Servise Solunum Sistemi Şikayetiyle Başvuran Çocuk Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Use of Complementary and Alternative Medicine in Children with Complaints of Respiratory System in the Emergency Department
- **Çocuklarda Nutcracker Sendromu: Doppler Ultrasonografinin Semptomatik Hastalardaki Rolü**
Nutcracker Syndrome in Children: the Role of Doppler Ultrasonography in Symptomatic Patients
- **The Devastating Effect of Secondhand Smoking Exposure in Pediatric Intensive Care Admissions**
Ebeveyn Sigara İçiminin Çocuk Yoğun Bakım Başvurularındaki Yıkıcı Etkisi
- **Evaluation of Clinical Characteristics of Girls with Central Precocious Puberty at Diagnosis and During Treatment**
Santral Puberte Prekokslu Kızların Tanı Anında ve Tedavi Süresince Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi
- **Çocuklarda Akciğer Görüntülemesine Yeni Bir Yaklaşım: Manyetik Rezonans Görüntüleme**
A Novel Approach to Lung Imaging in Children: Magnetic Resonance Imaging
- **Major Depresif Bozukluk Tanılı 350 Ergen Olgunun Klinik Özellikleri, Hastalık Şiddeti ve Tedavi Seçeneklerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma**
Evaluation of Clinical Characteristics, Severity of Disease and Treatment Options in 350 Adolescent Patients with Major Depressive Disorder: A Retrospective Cross-sectional Study
- **Çocuklarda Pitriyazis Rosea**
Pityriasis Rosea in Children
- **Assessment of Spot Urine Sodium to Potassium Ratio in Obese Hypertensive Children**
Hipertansif Obez Çocuklarda Spot İdrarda Sodyum/Potasyum Oranının Değerlendirilmesi
- **Fankoni Aplastik Anemili Çocuklarda Genitoüriner Sistem Anomalileri**
Analysis of Genitourinary Anomalies in Patients with Fanconi Aplastic Anemia

Olgu Sunumları / Case Reports

- **Nadir Görülen Bronş Basısı Nedeni: Hafif Pulmoner Hipertansiyon**
A Rare Cause of Bronchial Compression: Mild Pulmonary Hypertension
- **Örümcek İsrığı İle Gelişen Şiddetli Sistemik Toksikite ve Dermonekroz**
Severe Systemic Toxicity and Dermonecrosis Caused By a Spider Bite

Derleme / Review

- **Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Toksikite**
Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy and Radiotherapy



Türkiye Çocuk Hast Derg
Turkish J Pediatr Dis

ISSN 1307-4490
E-ISSN 2148-3566



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 13 • Sayı/Number 5 • Eylül/September 2019

- **ABO Uyumsuzluğuna Bağlı Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Fototerapi Gereksinimi Öngörülebilir mi?**
Nilgün ALTUNTAŞ, Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ, Burcu ÖZKAN KIRGIN, Özlem Ceylan DOĞAN, Fatih Mehmet KIŞLAL
- **Optik Gliom'da İmatinib Mesilat İlişkili Tedavi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi**
Hikmet Gülşah TANYILDIZ, Nurdan TAÇYILDIZ, Handan DİNÇASLAN, Emel ÜNAL, Serap TEBER, Ömer BEKTAŞ, Kaan GÜNDÜZ, Gülsan YAVUZ
- **Pediyatrik Hastalarda Kolonoskopide Sedasyon**
Cihan DÖGER, Nilgün ŞAHİN, Gülseren ŞAHİN, Eyüp SARI
- **Acil Servise Solunum Sistemi Şikayetiyle Başvuran Çocuk Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Değerlendirilmesi**
Funda KURT, Hakan GÜVENİR, Muhammet ASARKAYA, Hülya BUĞA, Halil İbrahim YAKUT, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU
- **Çocuklarda Nutcracker Sendromu: Doppler Ultrasonografinin Semptomatik Hastalardaki Rolü**
Evrin KARGIN ÇAKICI, Fatma YAZILITAŞ, Hasibe Gökçe ÇINAR, Gökçe CAN, Eda Didem KURT ŞÜKÜR, Tülin GÜNGÖR, Evra ÇELİKKAYA, Deniz KARAKAYA Mehmet BÜLBÜL
- **The Devastating Effect of Secondhand Smoking Exposure in Pediatric Intensive Care Admissions**
Mutlu UYSAL YAZICI, Selman KESİCİ, Filiz YETİMAKMAN, Murat TANYILDIZ, Benan BAYRAKÇI
- **Evaluation of Clinical Characteristics of Girls with Central Precocious Puberty at Diagnosis and During Treatment**
Özlem KARA
- **Major Depresif Bozukluk Tanılı 350 Ergen Olgunun Klinik Özellikleri, Hastalık Şiddeti ve Tedavi Seçeneklerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma**
Özlem HEKİM, Seyhan TEMTEK GÜNER, Zeynep GÖKER, Ebru SEKMEN, Özden Şükran ÜNERİ



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organı
Official Journal of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital



Editör/Editor	Prof. Dr. Ersoy CİVELEK		
Bölüm Editörleri Section Editors	Acil Prof. Dr. Salha ŞENEL Ergen Sağlığı (Adolesan) Dr. Öğr. Ü. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN Alerji Prof. Dr. Can Naci KOCABAŞ Cerrahi Prof. Dr. Emrah ŞENEL Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Prof. Dr. Özden Şükran ÜNERİ Endokrinoloji Prof. Dr. Mehmet KESKİN Enfeksiyon Hastalıkları Prof. Dr. Hasan TEZER Gastroenteroloji Prof. Dr. Sinan SARI	Gelişimsel Pediatri Dr. Öğr. Ü. Emine Bahar BINGÖLLER PEKİCİ Genel Pediatri Doç. Dr. Halil İbrahim YAKUT Göğüs Hastalıkları Doç. Dr. Güzin CİNEL Hematoloji Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK İmmünoloji Prof. Dr. Ayşe METİN Kardiyooloji Prof. Dr. İbrahim İlker ÇETİN Metabolizma Doç. Dr. İlyas OKUR	Nefroloji Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI Nöroloji Doç. Dr. Serap TEBER Onkoloji Prof. Dr. Suna EMİR Romatoloji Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR Sosyal Pediatri Doç. Dr. Bahar ÇUHACI ÇAKIR Çocuk Üroloji Prof. Dr. Hüseyin Tuğrul TIRYAKI Yenidoğan Doç. Dr. Sevim ÜNAL Yoğun Bakım Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI
Danışma Kurulu Advisory Board	Prof. Dr. Latif ABBASOĞLU, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Devrim AKINCI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Murat ALPER, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Semra ATALAY, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Begüm ATASAY, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Sefer AYCAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. M. Fatih AZİK, <i>Muğla</i> Doç. Dr. Gülsüm İcral BAYHAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ali BAYKAN, <i>Kayseri</i> Prof. Dr. Abdullah BERKET, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Aysun BİDECİ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Ayhan BİLGİÇ, <i>Konya</i> Doç. Dr. Leyla BİLGİN, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. İlknur BOSTANCI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Sinan CANAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Reha CENGİZLİER, <i>İstanbul</i> Doç. Dr. Serdar CEYLANER, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Peyami CİNAZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Nilgün ÇAKAR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Murat ÇAKIR, <i>Trabzon</i> Prof. Dr. Ümrhan ÇALIŞKAN, <i>Konya</i> Doç. Dr. Süleyman ÇELEBİ, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Alpay ÇELİK, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Salih ÇETİNKURŞUN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Mahmut ÇOKER, <i>İzmir</i> Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER, <i>İstanbul</i> Doç. Dr. Hacı Ahmet DEMİR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Suzi DEMİRBAĞ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ, <i>Ankara</i>	Prof. Dr. Figen DOĞU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ömer ERDEVE, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Pelin ERTAN, <i>Manisa</i> Prof. Dr. İlgi ERTEM, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Mehmet ERTEM, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Fulya GÜLERMAN, <i>Kırkkale</i> Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Koray HARMANCI, <i>Eskişehir</i> Prof. Dr. Ateş KARA, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Candemir KARACAN, <i>Ankara</i> Uzm. Dr. Cüneyt KARAGÖL, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Esra KARAKUŞ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. İbrahim KARAMAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. İbrahim KARNAK, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Murat KIZILGÜN, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Abdullah KOCABAŞ, <i>Antalya</i> Prof. Dr. Ülker KOÇAK, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Chester J. KOH, <i>Texas</i> Prof. Dr. M. Hakan KORKMAZ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Gülşen KÖSE, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Serdar KULA, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Zariye KULOĞLU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Selim KURTOĞLU, <i>Kayseri</i> Prof. Dr. Tezer KUTLUK, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Prasad MATHEW, <i>New Mexico</i> Doç. Dr. Engin MELEK, <i>Adana</i> Doç. Dr. Levent MİDYAT, <i>Boston</i> Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Haşim OLGUN, <i>Muğla</i> Doç. Dr. Akgün ORAL, <i>İzmir</i>	Prof. Dr. Fahri OVALI, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Gönül ÖCAL, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Utku Arman ÖRÜN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ali ÖZDEK, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Behzat ÖZKAN, <i>İzmir</i> Prof. Dr. Elif OZMERT, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Şinasi ÖZSOYLU, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Nergis SALMAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. S.Ümit SARIÇI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Tülin R. ŞAYLI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ayşe TANA ASLAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Burak TANDER, <i>Samsun</i> Prof. Dr. Can TANELİ, <i>Manisa</i> Doç. Dr. M. Ayşin TAŞAR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Cüneyt TAYMAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ayça TÖREL ERGÜL, <i>Kırkkale</i> Uzm. Dr. Ceyda TUNA KIRSACIOĞLU, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Engin TUTAR, <i>İstanbul</i> Prof. Dr. Münewver TÜRKMEN, <i>Aydın</i> Prof. Dr. Canan TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Zafer TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Tayfun UÇAR, <i>Ankara</i> Prof. Dr. F. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Doç. Dr. Sadi VIDİNLİSAN, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Aydın YAĞMURLU, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Ahmet Yağmur BAŞ, <i>Ankara</i> Doç. Dr. H. Neşe YARALI, <i>Ankara</i> Prof. Dr. Gonca YILMAZ, <i>Karabük</i> Prof. Dr. Hasan YÜKSEL, <i>Manisa</i> Prof. Dr. Murat YURDAKÖK, <i>Ankara</i>
Biyoistatistik Danışmanları Consultant in Biostatistics	Prof. Dr. Ersoy CİVELEK	Prof. Dr. Yavuz SANİSOĞLU	
İngilizce Danışmanı English Consultant	Uzm. Dr. Zeynep GÖKER	Doç. Dr. Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	
Yayın Sekreterliği/Secretary	Emel KAYMAZ	(tchdergisi@gmail.com)	

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease



Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına Sahibi <i>Owner on behalf of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training Research and Hospital</i>	Emrah ŞENEL Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye
Yazı İşleri Müdürü/Manager	M. Akif AYDIN Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye
Yönetim Yeri/Head Office	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye Tel: +90 (312)552 60 00 Dahili: 401506
Editör/Editor	Ersoy ÇİVELEK Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye
Baskı/Place of Printing	Üçüncü Kitap © bir Remres Araştırma Reklamcılık Danışmanlık Yazılım Tic. Ltd. Şti. markasıdır. Kavaklıdere Mah. Güfte Cad. No:12/4 Kızılay, Çankaya, Ankara, Türkiye Tel: +90 (312) 419 01 53
Yayın Türü/Publication Type	Ulusal süreli/National periodical Yılda altı kez yayımlanır: Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım Published four issues per year: January, March, May, July, September, November
Dergimiz asitsiz kağıda basılmaktadır <i>This journal printed on acid-free paper</i>	Basım Tarihi/Printing Date: 25.09.2019
Kapak Resmi/Cover Picture	Zeynep Ebrar TURHAN (13 yaş / years)



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Mart 2013 tarihinden itibaren DOI® sistemi üyesidir.
Turkish Journal of Pediatric Disease has been a member of the DOI® system since March 2013.



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases, ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Turkish Journal of Pediatric Disease is indexed in Turkish Medical Index of TUBITAK/ULAKBİM, EBSCOhost Research Databases, CINAHL and Turkey Citation Index.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.
National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

*The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).
The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).*

ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su antıllarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.



AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi (<http://dergipark.gov.tr/tchd>) Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından 2019 yılından itibaren yılda altı sayı olarak (Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım) yayınlanmaktadır.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi'nin amacı genel çocuk sağlığı ve hastalıkları ve alt dalları alanında uluslararası literatüre katkıda bulunacak yüksek nitelikli özgün araştırma yazıları yayınlamaktır. Ayrıca editör görüşü, editöre mektup, derleme, olgu sunumları, kitap değerlendirmesi, daha önce yayımlanmış makaleler üzerine yorumlar, toplantı ve konferans bildirimleri, duyurular, biyografi yayımlanmaktadır. Dergide çocuk sağlığı ve hastalıkları alanı yanında bu alan ile ilişkili olması koşulu ile cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, beslenme ve diyetetik, sosyal hizmetler, insan genetiği, temel bilimler, psikoloji, psikiyatri, eğitim bilimleri, sosyoloji ve hemşirelik gibi alanlarda hazırlanmış yazılar da yayınlanabilir.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi'nin hedef kitlesi çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, asistanları ve pratisyen hekimler ve tüm ilgili branşlardaki uzmanlardır.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan bir dergidir.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases ve Türkiye Aft Dizini tarafından indekslenmektedir.

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

Abonelik İşlemleri

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Tıp Fakültesi olan Üniversite Kütüphanelerine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanlıkları'na, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanelerinin Başhekimlikleri'ne ve konu ile ilgilenen bilim insanlarına ücretsiz olarak ulaştırılmaktadır. Yayımlanan makalelerin tam metinlerine www.tchdergisi.org adresinden ücretsiz olarak ulaşılabilir. Abonelik işlemleri için lütfen <http://dergipark.gov.tr/tchd> adresini ziyaret ediniz.

Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Baş Editör, Editörler, Yardımcı Editörler, Yayın ve Danışma Kurulu üyeleri ve Yayımcı, dergide yayınlanan yazıların kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez. Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne aittir. Yazının yayına kabul edilmesi durumunda yazışma adresindeki yazarın e-postasına gönderilecek olan "Telif Hakkı Devir Formu" doldurularak tüm yazarlar tarafından imzalanarak e-posta yolu ile tchdergisi@gmail.com adresine gönderilmelidir.

Turkish Journal of Pediatric Disease (<http://dergipark.gov.tr/tchd>) is the periodical journal of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital published six times a year.

The aim of the journal is to present high quality original research articles in the field of pediatrics. Additionally manuscripts in the format of review, case report, articles about clinical and practical applications and editorials, short report, book reviews, biographies, and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of surgery, dentistry, social sciences, public health, genetics, psychology, psychiatrics, educational sciences, sociology and nursery could be published.

Target group of Turkish Journal of Pediatric Disease is composed of pediatrics specialist and residents, general practitioners and specialists in all fields.

Turkish Journal of Pediatric Disease is a peer reviewed, independent, unbiased journal publishing in Turkish and English.

Turkish Journal of Pediatric Disease is indexed in Turkish Medical Index of TÜBİTAK / ULAKBİM, EBSCOhost Research Databases and Turkey Citation Index.

Journal is published on acid free paper.

Publication Rights

Manuscripts, figures and tables published in Turkish Journal of Pediatric Disease may not be reproduced in part or completely, archived in a retrieval system or used for advertising purposes without a written permission from the Turkish Journal of Pediatric Disease. Quotations may be used in scientific articles as long as they are referred.

Subscription

Turkish Journal of Pediatric Disease is delivered free of charge to library of Medical Faculties, Departments of Pediatrics in Universities and Research Hospitals and also to researchers involved in pediatrics. Full text of the articles are available on <http://dergipark.gov.tr/tchd>. For subscription please visit <http://dergipark.gov.tr/tchd>.

Scientific and ethical responsibility

Scientific and legal responsibility of the published articles belongs to the authors. Chief Editor, Editors, Associated Editors or the publisher do not accept any responsibility for the published articles. The copyright of the articles accepted for publication belong to the Turkish Journal of Pediatric Disease. "Copyright Transfer Form" that will be sent to the e-mail of the corresponding author after acceptance of the manuscript for publication should be signed by all authors and sent via e-mail to tchdergisi@gmail.com.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

Yazarlara bilgi bölümüne derginin basılı bölümünden ve "http://dergipark.gov.tr/tchd./yazarlara bilgi" bölümünden ulaşılabilir.

1. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi (http://dergipark.gov.tr/tchd) (ISSN: 1307-4490), Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından yayınlanır. Yazı dili Türkçe ve İngilizce olup, yılda altı kez (Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım) olmak üzere iki ayda bir yayımlanan, ulusal ve uluslararası ilgili tüm tıbbi kurum ve kişilere basılı ve elektronik olarak ücretsiz ulaşmayı hedefleyen bilimsel, hakemli bir dergidir.
2. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (http://tdk.org.tr). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmalıdır. Günlük tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler trnak içinde belirtilmelidir.
3. Derginin amacı genel çocuk sağlığı ve hastalıkları ve alt dalları alanında uluslararası literatüre katkıda bulunacak yüksek nitelikli özgün araştırma yazıları, editör görüşü, editöre mektup, derleme, olgu sunumları, kitap değerlendirmesi, daha önce yayımlanmış makaleler üzerine yorumlar, toplantı ve konferans bildirimleri, duyurular, biyografi yayımlamaktır. Dergide çocuk sağlığı ve hastalıkları alanı ile ilişkili olması koşulu ile cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, beslenme ve diyetetik, sosyal hizmetler, insan genetiği, temel bilimler, psikoloji, psikiyatri, eğitim bilimleri, sosyoloji ve hemşirelik gibi alanlarda hazırlanmış yazılar da yayınlanabilir.
4. Değerlendirilmek üzere gönderilen yazıların daha önce basılı olarak veya elektronik bir formatta başka bir yerde yayımlanmamış olması veya bir başka dergide veya elektronik ortamda yayımlanmaya yönelik değerlendirme aşamasında bulunmaması, tarafımızdan kabul edildiğinde benzer bir formda herhangi bir dilde yayımlanmamış olması gereklidir. Kongre, sempozyum veya elektronik ortamda sunulmuş bildiriler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir.

5. BİLİMSEL SORUMLULUK

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen makalede belirtilen yazarların çalışmaya belirli bir oranda katkısının olması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Yazarlar "Yazar Onay Formunu" doldurarak isim sıralamasını, bilimsel sorumluluğu, yazının daha önce başka bir yerde yayınlanmadığını veya değerlendirme aşamasında olmadığını kabul etmiş sayılırlar. Yazarların tümünün ismi yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler "Teşekkür" kısmında sıralanabilir.

6. ETİK SORUMLULUK

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Helsinki Bildirgesi etik standartlarına (http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html) uymayı prensip olarak kabul eder. Bu nedenle insanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, yazının Gereç ve Yöntemler kısmında etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir. Çalışmanın yapıldığı hasta veya gönüllüler bilgilendirilerek yazılı onayları alınmalı ve makalenin Gereç ve Yöntem kısmında yazılmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yazının Gereç ve Yöntem kısmında çalışmanın Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda yapıldığı ve ilgili kurumdan etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir. Gerek görülürse editör tarafından etik kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Eğer makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. var ise yazarlar; yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kaynak sayfasında,

kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.

Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti

Yazarlar, makalede hastanın kimliğini belirtir nitelikteki ifadeler, isim, isim kısaltmaları, hastane protokol numaraları kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Bilimsel amaçlar açısından hastanın fotoğrafının kullanılması gerekiyorsa hastadan (ya da anne-baba, ya da vasisinden) yazılı "bilgilendirilmiş olur" onam formu alınmalıdır. "Bilgilendirilmiş olur" alındığı da makalede belirtilmelidir.

7. DEĞERLENDİRME AŞAMASI

Dergiye gönderilen yazılar öncelikle dergi sekreterliği tarafından biçimsel olarak değerlendirilir. Gönderilen yazılar, editör ve yardımcı editörler ile en az iki danışman (hakem) tarafından incelenir. Editör ve yardımcı editörler gerek gördüğünde makaleyi üçüncü bir danışmana gönderebilir. Danışman belirleme yetkisi tamamen editör ve yardımcı editörlere aittir. Danışmanlar belirlenirken derginin uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda yurt içinden veya yurt dışından bağımsız danışmanlar da belirlenebilir.

Editör makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği gözden geçirme süreci, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuç) yazarlar ya da hakemler dışında kimseyle paylaşmaz. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Hakemler gözden geçirmelerini bitirdikten sonra, değerlendirmelerini editöre gönderir. Yazının ve editörün izni olmadan hakemlerin değerlendirmeleri basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

Editörler kurulu, makalede düzeltmeler yapma hakkını saklı tutar. Dergiye gönderilen özgün çalışmalara en geç sekiz hafta içinde, olgu sunumlarına en geç altı hafta içinde cevap verilir.

Düzeltilme istenen makalelere, hakemlere verilen yanıtları içeren ayrı bir yazı eklenmelidir. Majör düzeltmeler için altı hafta, minör düzeltmeler için dört hafta süre verilir. Aşağıda belirtilen yazım kurallarına uymayan yazılar, içerik açısından değerlendirmeye alınmadan yazarlara iade edilir. Yazıların geliş tarihleri ve kabul ediliş tarihleri makalenin yayımlandığı sayıda belirtilir.

8. YAZININ HAZIRLANMASI

Yazılar, "Times New Roman" karakterinde çift satır aralıklı olarak ve 12 punto kullanılarak yazılmalı, sayfanın her iki kenarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır. Yayın metni IBM uyumlu bilgisayar programında (Microsoft Windows, en az Word 98) hazırlanmış olmalıdır. Sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Numaralar sayfanın sağ alt köşesinde yer almalıdır. Yazılar "Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu" tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (http://www.icmje.org) uygun olmalıdır. Yazının gönderildiği ana metin dosyasının içinde yazar isimleri ve kurumlara ait bilgi yer almamalıdır.

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır" (http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/maknasyaz/) kaynağına başvurulabilir.

Yazar Onay Formunun Hazırlanması

Yazı incelenmek üzere dergiye gönderilirken yazar onay formunda gönderilmelidir. Bu forma http://dergipark.gov.tr/tchd adresinden

ulaşılabilir. Yazının daha önce bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu ve gönderilen yazıya tüm yazarların onay verdiğini bildiren, makaledeki isim sırasına uygun biçimde yazarlarca imzalanmış bir üst yazı makalenin kaydı sırasında online değerlendirme sistemine yüklenebilir. İmzalı üst yazı ayrıca tarayıcı ile taranarak e-posta yolu ile tchdergisi@gmail.com adresine gönderilebilir. İmzalı üst yazıda ayrıca tüm yazarların makale ile ilgili bilimsel katkı ve sorumlulukları yer almalı, çalışma ile ilgili herhangi bir mali ya da diğer çıkar çatışması alanı varsa bildirilmelidir.

Yazar onay formu tüm yazarlar tarafından imzalandıktan sonra ıslak imzalı orijinal sayfası Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Sekreterliği, Ankara Şehir Hastaneleri, Çocuk Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Asma Kat, Kat: 1 Çankaya/Ankara, Türkiye adresine gönderilebilir.

Teşekkür Bölümü

Teknik yardım, yazma ve düzeltme yardımı, veri toplama, analiz vs. gibi konularda yazılara katkısı olan; ancak yazarlık kriterlerini tam karşılamayan kişilerin tümü teşekkür bölümünde belirtilmelidir. Söz konusu yazıda çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ve varsa sponsoru da belirtilmelidir. Sponsorun desteği sadece finansal destek boyutunda ise "teşekkür" kısmında belirtilmelidir. Sponsor kurum, yöntem, istatistik değerlendirme veya makale yazımında yer almışsa, bu katkı "gereç ve yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoksa bu durum da bildirilmelidir.

Başlık Sayfası

Yazının başlık sayfasında, yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, boşluklar da dahil 40 karakteri aşmayacak şekilde Türkçe ve İngilizce kısa başlığı, yazarların açık ad, soyadları akademik ünvanları (MD ve PhD belirtilerek) ile birlikte yazılmalıdır. Çalışmaların yapıldığı klinik, anabilim dalı/bilim dalı, enstitü ve kuruluşun adı belirtilmelidir. Başlık sayfasında yazışmaların yapılacağı kişinin adı, yazışma adresi, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaraları yer almalıdır. Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise bu sayfada belirtilmelidir.

Anahtar sözcükler Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olacak şekilde en az iki en fazla beş adet olmalıdır. Bunun için "www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html" adresine başvurulabilir.

Özgün Araştırmalar

Araştırma yazıları; Türkçe başlık, Türkçe bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde Amaç, Gereç ve Yöntemler, Bulgular ve Tartışma başlıklar altında yazılmalıdır), Türkçe anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde «Objective, Material and Methods, Results, Conclusion» başlıkları altında yazılmalıdır), İngilizce anahtar sözcükler içerecek şekilde yazılmalıdır. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kaynak, şekil, tablo ve atıf yer almamalıdır.

Ana metin bölümü Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Teşekkür (varsa) ve Kaynaklar kısımlarından oluşmalıdır. Makale bölümlerinin her biri yeni sayfada başlamalıdır. Araştırma yazılarının 5000 kelime 40 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Derlemeler

2013 yılından itibaren davet edilen derlemeler yayınlanacaktır. Derlemeler, Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar sözcükler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 300 kelime ile sınırlı olmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Derlemeler 8000 kelime ve 60 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Olgu Sunumları

Olgu sunumlarında Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar sözcükler,

Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumları 2000 kelime ve 20 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Kısa Raporlar

Kısa rapor, ilgili alanda önemli katkısı olabilecek araştırma verilerini kısa ve öz olacak şekilde içermelidir. Kısa raporun uzunluğu en çok 2000 kelime olmalıdır. Kısa raporlarda Türkçe ve İngilizce başlık, tek paragraf olacak şekilde Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce olmak üzere anahtar sözcükler yer almalıdır. Kısa raporlarda en fazla iki tablo ve bir şekil/grafik/resim bulunmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Kaynak sayısı 15 ile sınırlandırılmamalıdır.

Editöre Mektuplar

Editöre mektup bölümü, dergide daha önce yayınlanmış yazılara eleştiri getirmek ve katkı sağlamak amacıyla oluşturulduğundan kısa-öz olmalı, 1500 kelimeyi geçmemeli, özet içermemeli ve kaynakları 15 ile sınırlı olmalıdır.

Tablolar, Şekil, Grafik ve Resimler

Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tabloların numaralandırılmasında romen rakamları, şekil, grafik, fotoğraf, çizim, radyoloji görüntüsü gibi görsellerin numaralandırılmasında arabik rakamlar kullanılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

Her tablo ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve kaynaklardan sonra yerleştirilmelidir. Her bir tablonun başlığı olmalıdır. Tablo ile ilgili açıklamalar dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡).

Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte (300 piksel) görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.

Radyoloji görüntüleri diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir.

Şekil, resim, grafik ve radyoloji görüntülerinin her biri ayrı sayfada ayrı dosya olarak kaydedilmeli ve bu dosyada sadece şekil numarası olmalıdır. Şekil yazıları tabloların peşinden her biri ayrı sayfaya gelecek şekilde yazılmalı, şeklin içindeki her türlü detay ve sembol bu yazıda açıklanmalıdır.

Kaynak Yazımı

Kaynak numaraları metinde cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve "Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Türkiye' de yayınlanan dergilerin adları (PubMed' de indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır. Kaynaklarda mümkün olduğunca yerli kaynaklardan faydalanılmalıdır.

Kaynak dergi ise:

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi) kullanılmalıdır. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Benson M, Reinholdt J, Cardell LO. Allergen-reactive antibodies are found in nasal fluids from patients with birch pollen-induced intermittent allergic rhinitis, but not in healthy controls. Allergy 2003;58:386-93.

Kaynak dergi eki ise:

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt (Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası.

Örnek: Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; (102 Suppl 1):275-82.

Kaynak kitap ise:

Yazar(lar)ın soyadı, adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Ringsven MK, Bond N. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar Publishers, 1996.

Kaynak kitaptan bölüm ise:

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı, adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd ed. New York: Raven P, 1995:466-78.

Kaynak toplantıda sunulan bildiri ise:

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan bildirimler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Bildirinin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı;

Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Kaynak elektronik dergi ise:

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl;Cilt(Sayı). Available from: URL adresi. Erişim tarihi:Gün.Ay.Yıl.

Örnek: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. Nature 2008;451(7177): 397-9. Available from: URL:www.nature.com/nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html. Accessed 20 January 2008.

Kaynak web sitesi ise:

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

Örnek: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 12 Mart 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/>

Kaynak tez ise:

Yazarın soyadı adının baş harfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yıl.

Örnek: Özdemir O. Fibrillin-1 gen polimorfizmi ve mitral kapak hastalığı riski. (Tez). Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006."

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Instructions to the authors could be accessed through published journal or <http://dergipark.gov.tr/tchd/instructions> to the authors.

1. Turkish Journal of Pediatric Disease (<http://dergipark.gov.tr/tchd>) (ISSN: 1307-4490) is the periodical journal of Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital published two times a year. The official languages of the journal are Turkish and English. Turkish Journal of Pediatric Disease is a peer-reviewed scientific journal published six times a year (January, March, May, July, September, November) and aims to reach all related national and international medical institutes and researchers either electronically or via journal free of charge.
2. The official languages of the journal are Turkish and English. Turkish manuscripts should comply with the Dictionary and Spelling Guide of the Turkish Linguistic Society (<http://tdk.org.tr>). Anatomic terminology should be based on Latin nomenclature. Terms in daily medical language should be written as read and according to Turkish spelling rules. Terms written in English or another foreign language should be indicated within quotation marks.
3. The aim of the journal is to present high quality original research articles in the field of pediatrics. Additionally manuscripts in the format of review, case report, articles about clinical and practical applications and editorials, short report, book reviews, biographies, and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of surgery, dentistry, social sciences, public health, genetics, psychology, psychiatrics, educational sciences, sociology and nursery could be published.
4. A submitted article must be an original contribution not previously published must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form in

any languages. Articles presented at a meeting or symposium are accepted if this is stated.

5. SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

Authors are responsible for their articles' conformity to scientific rules. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. The order of the authors' names must be a joint decision. Corresponding author accepts author name order, scientific responsibility and also accepts that article is previously not published or under consideration for publication elsewhere, by filling the "Author Responsibility and Copyright Transfer Form". All authors' names must be included under the article's title. Any individual who does not meet the criteria for authorship but has contributed to the article can be listed in "Acknowledgement(s)" section.

6. ETHICAL RESPONSIBILITY

Compliance with the Declaration of Helsinki Principles (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) is accepted as the policy of Turkish Journal of Pediatric Disease. Therefore, all manuscripts concerning human subjects must contain a statement in the "Materials and Methods" section, indicating that the study was approved by the Institutional Review Board. All study subjects should be informed and written consent should be obtained and this should be declared in the "Materials and Methods" section. All manuscripts dealing with animal subjects must contain a statement indicating that the study was performed according to "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (www.nap.edu/catalog/5140.html) with the approval of the Institutional Review Board, in the "Materials and Methods" section. The Editor may ask for a copy of the approval document.

If any previously published quoted passages, tables, figures, etc. are used in the article, authors should obtain written permission from publication rights holders, and should specify this in the article.

Authors must specify in the references page that they have no commercial relations or, if present, the nature of the relation (consultancy, other agreements) with commercial products or drugs used in their study or with any pharmaceutical companies or with companies providing financial sponsorship for the article.

The Confidentiality and Privacy of Patients and Study Participants

Authors should avoid descriptive information such as patient names, initials, reference numbers or photographs to appear in their article. This information can be published if absolutely necessary for scientific reasons and only after obtaining written "informed consent" from the patient (or parents, or guardian). The article must also state that "informed consent" was obtained.

Submitted papers are reviewed by the, the editor, the associated editors, and at least two reviewers. The editor and associated editors may decide to send the manuscript to a third reviewer. The editor and associated editors is the complete authority regarding reviewer selection. The reviewers may be selected from the International Advisory Board or independent national or international reviewers may be selected when required for the topic of the manuscript.

7. REVIEW PROCESS

Format of the articles are primarily evaluated by journal secretary. Submitted papers are reviewed by the the editor, the associated editors, and at least two reviewers. The editor and associated editors may decide to send the manuscript to a third reviewer. The editor and associated editors is the complete authority regarding reviewer selection. The reviewers may be selected from the International Advisory Board or independent national or international reviewers may be selected when required for the topic of the manuscript.

Editors do not share information regarding articles (article receipt, review process, referee opinions or final results) with anyone except authors and referees. Referees and editorial board members cannot discuss articles in a public manner. Editors must send copies of the article to the editor once their review is complete. Referee reviews cannot be printed or disclosed without permission of the author and editor. Care is taken to keep the identities of the referees. In some cases, the editor may decide to send referee opinions on the article to other referees reviewing the same article to inform them during the process.

Editorial board reserves the right to make some revisions in the article. Original research articles submitted to journal will be reviewed at a maximum period of eight weeks, case reports will be evaluated in six weeks. Revised articles should also be accompanied by a unique letter with responses to reviewers' comments. Major revisions should be done in six weeks and minor corrections should be revised in four weeks. Articles that do not comply with the journal requirements listed below may be returned without review at the discretion of the editors. The dates that manuscript is received and accepted will be stated at the end of the manuscript when published in the journal.

8. PREPARATION OF MANUSCRIPT

The manuscript text should be written in Times New Roman font, 10 point-type, double-spaced with 2 cm margins on the left and right sides. The article should be prepared with IBM compatible computer programs (Microsoft Windows, at least Word 98). The pages should be numbered starting with the title page. Page numbers should appear at the bottom right corner of every page. All manuscripts submitted for publication should comply with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced and updated by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org).

The main text file should not contain any information regarding author names and affiliations.

Abbreviations should be internationally accepted and should be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text. The abbreviated form should be used all throughout the article. "How To Write and Publish Scientific Articles" (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/maknasyaz/>) can be referred for international abbreviations.

Preparation of Agreement Form

The Author Agreement form must be filled out and uploaded with the main manuscript. This form is available on www.tchdergisi.org author agreement form, signed by the authors in the same order of authors as stated in the article, declaring that the manuscript has not been published or is not currently submitted to another journal and that the manuscript is approved by all the authors should be e-mailed to tchdergisi@gmail.com after being scanned imultaneous with the online upload of the manuscript. The signed cover letter should include scientific contributions and responsibilities of each author, and whether there is a conflict of interest regarding manuscript.

Original form signed document shall be mailed to "Turkish Journal of Pediatric Disease, Ankara Şehir Hastaneleri, Çocuk Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Asma Kat, Kat: 1 Çankaya/ Ankara, Turkey" via post or cargo.

Acknowledgement

All the entities that provide contribution to the technical content, data collection and analysis, writing, revision etc. of the manuscript and yet do not meet the criteria to be an author should be mentioned in the acknowledgement part. If the contribution of the sponsor is only in the form of financial support, this should be stated in the "Acknowledgement" section. If the sponsor has participated in the methods, statistical analysis or manuscript preparation, this contribution should also be stated in the "Materials and Methods" section. If there is no conflict of interest it should also be stated.

Title Page

Title page of the manuscript should include the Turkish and English title of the article, Turkish and English running title not exceeding 40 characters including spaces as well as the full names, surnames and academic degrees of the authors. The department, division and institution of the authors should be indicated. Title page should also include address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author. Authors should indicate whether the research has been presented previously in a congress or symposium.

There should be two to five key words complying with the Index Medicus medical Subject Headings (MeSH). Refer to www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html for key words.

Research Articles

Research Articles should include; Turkish title, Turkish structured abstract (limited to 300 words structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion), Turkish key words and English title, English structured abstract (limited to 300 words structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion), English key words. The other sections of the manuscript should include Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement (if required) and References. All sections of the manuscripts should start on a new page. Research articles are not referred to exceed 5000 words and 40 references.

Reviews

Manuscripts in the form of "Reviews" are accepted when "invited" since 2013. In case of wishing to write a review about a current topic without being "invited", the editor and the associate editors should be contacted before the manuscript is submitted. Review Articles should include; Turkish title, Turkish abstract, Turkish key words and English title, English abstract and English key words. The abstract should be prepared as one paragraph in "Review" type articles and limited to 300 words. Structured abstract is not required. Reviews should not exceed 8000 words and number of references should be limited to 60

if possible.

Case Reports

Case reports should include Turkish title, Turkish abstract, Turkish key words, English title, English abstract, English key words, Introduction, Case presentation, Discussion and References. Introduction and Discussion sections of the Case reports should be short and concise and the abstract should be prepared as one paragraph. Structured abstract is not required. Case reports should not exceed 2000 words and the number of references should not exceed 20.

Short Reports

Short reports should include research results in the related field in a short and concise form. Short reports should be limited to 2000 words. Short reports should include Turkish and English title, Turkish and English abstract in one paragraph and 2-5 key words in Turkish and English. Number of tables should be limited to 2 and that of the figure/graphic/picture should be limited to 1. Structured abstract is not required. Number of references should be limited to 15.

Letters to Editor

Letters to Editor should be short and concise limited to 1500 words and 15 references, since they are prepared to criticize or contribute to the articles previously published in the journal.

Tables and Figures

Tables should be numbered with Roman numbers, figures, graphics and pictures should be numbered with Arabic numbers in order of appearance in the text. Localization of tables, figures, graphics and pictures should be indicated.

Each table should be prepared with double spacing on a separate page. Tables should have a brief title. Authors should place explanatory matter in footnotes not in the heading. Explanations should be made for all nonstandard abbreviations in footnotes. The following symbols should be used for abbreviations in sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Each table should be cited in text.

Figures should be submitted in a format that will produce high-quality image (for example, JPEG or GIF). Authors should control the images of such files on a computer screen before submitting them to be sure they meet their own quality standards.

X-ray films, scans and other diagnostic images, as well as pictures of pathology specimens should be submitted as high quality images electronically.

Legends for figures, graphics and pictures should be typed starting on a separate page, indicating the corresponding illustrations with numbers. When symbols, arrows, numbers or letters are used to identify parts of illustrations, each should be defined clearly under the illustration.

References

Reference numbers should be indicated at the end of the sentences in the text as superscripts and references should be numbered consecutively in the order they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBIM/Turkish Medical Index". References should be typed in consistence with the following examples. Native references should be used as much as possible.

If the reference is a journal:

Author(s) surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Year; Volume: First and last page number.

Example: Benson M, Reinholdt J, Cardell LO. Allergen-reactive antibodies are found in nasal fluids from patients with birch pollen-induced intermittent allergic rhinitis, but not in healthy controls. *Allergy* 2003;58:386-93.

If the reference is a journal supplement:

Author(s) surname and initial(s) of the first name. Title of the article. Title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Year; Volume (Suppl. Supplement number): First and last page number.

Example: Queen F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl. 1):S2755-S2782.

If the reference is a book:

Author(s) surname and initial(s) of the first name. Title of the book. Edition number. City of publication; Publisher, Year of Publication.

Example: Ringsven MK, Bond N. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar Publishers, 1996.

If the reference is a book chapter:

Surname and initial(s) of the first name of the author(s) of the chapter. Title of the chapter. In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the book. Edition number. City of publication: Publisher, Year of publication: First and last page numbers of the chapter.

Example: Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven P, 1995:466-78.

If the reference is a conference paper presented in a meeting:

Author(s) surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of a conference paper is more than 6 followed by "et al."). Title of the conference paper. If applicable In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the abstract book. Title of the meeting; Date; City of the meeting; Country. Publisher; Year: Page numbers.

Example: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992: 1561-5.

If the reference is an online journal:

Author(s) surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus Year; Volume (Number). Available from: URL address. Accessed date: day.month. year.

Example: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature* 2008;451(7177): 397-9. Available from: URL: www.nature.com/nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html. Accessed 20 January 2008.

If the reference is a website:

Name of the web site. Access date. Available from: address of the web site.

Example: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Access date: 12 March 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/>

If the reference is a thesis:

Author's surname and initial of the first name. Title of the thesis (thesis). City; Name of the university (if it is a university); Year.

Example: Özdemir O. Fibrillin-1 gene polymorphism and risk of mitral valve disorders. (Thesis). Ankara: Gazi University, 2006.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

325 Editörden
Editorial
Engin MELEK

Özgün Araştırmalar / Original Articles

326 **Optik Gliom'da İmatinib Mesilat İlişkili Tedavi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi**
Imatinib Mesylate-Related Treatment Results in Optic Glioma: Single Center Experience
Hikmet Gülşah TANYILDIZ, Nurdan TAÇYILDIZ, Handan DİNÇASLAN, Emel ÜNAL, Serap TEBER, Ömer BEKTAŞ,
Kaan GÜNDÜZ, Gülsan YAVUZ

330 **ABO Uyumsuzluğuna Bağlı Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Fototerapi Gereksinimi Öngörülebilir mi?**
Is the Phototherapy Requirement in Neonatal Hyperbilirubinemia due to ABO Incompatibility Predictable?
Nilgün ALTUNTAŞ, Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ, Burcu ÖZKAN KIRGIN, Özlem Ceylan DOĞAN, Fatih Mehmet KIŞLAL

335 **Pediyatrik Hastalarda Kolonoskopide Sedasyon**
Sedation in Pediatric Patients For Colonoscopy
Cihan DÖGER, Nilgün ŞAHİN, Gülseren ŞAHİN, Eyüp SARI

341 **Acil Servise Solunum Sistemi Şikayetiyle Başvuran Çocuk Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Use of Complementary and Alternative Medicine in Children with Complaints of Respiratory System in the Emergency Department
Funda KURT, Hakan GÜVENİR, Muhammet ASARKAYA, Hülya BUĞA, Halil İbrahim YAKUT, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

348 **Çocuklarda Nutcracker Sendromu: Doppler Ultrasonografinin Semptomatik Hastalardaki Rolü**
Nutcracker Syndrome in Children: the Role of Doppler Ultrasonography in Symptomatic Patients
Evrin KARGIN ÇAKICI, Fatma YAZILITAŞ, Hasibe Gökçe ÇINAR, Gökçe CAN, Eda Didem KURT ŞÜKÜR, Tülin GÜNGÖR,
Evra ÇELİKKAYA, Deniz KARAKAYA, Mehmet BÜLBÜL

353 **The Devastating Effect of Secondhand Smoking Exposure in Pediatric Intensive Care Admissions**
Ebeveyn Sigara İçiminin Çocuk Yoğun Bakım Başvurularındaki Yıkıcı Etkisi
Mutlu UYSAL YAZICI, Selman KESİCİ, Filiz YETİMAKMAN, Murat TANYILDIZ, Benan BAYRAKÇI

358 **Evaluation of Clinical Characteristics of Girls with Central Precocious Puberty at Diagnosis and During Treatment**
Santral Puberte Prekokslu Kızların Tanı Anında ve Tedavi Süresince Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi
Özlem KARA

363

Çocuklarda Akciğer Görüntülemesine Yeni Bir Yaklaşım: Manyetik Rezonans Görüntüleme

A Novel Approach to Lung Imaging in Children: Magnetic Resonance Imaging

Adalet Elçin YILDIZ, Altan GÜNEŞ

370

Major Depresif Bozukluk Tanılı 350 Ergen Olgunun Klinik Özellikleri, Hastalık Şiddeti ve Tedavi Seçeneklerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma

Evaluation of Clinical Characteristics, Severity of Disease and Treatment Options in 350 Adolescent Patients with Major Depressive Disorder: A Retrospective Cross-sectional Study

Özlem HEKİM, Seyhan TEMTEK GÜNER, Zeynep GÖKER, Ebru SEKMEN, Özden Şükran ÜNERİ

379

Çocuklarda Pitriyazis Rosea

Pityriasis Rosea in Children

Fadime KILINÇ, Ayşe AKBAŞ

382

Assessment of Spot Urine Sodium to Potassium Ratio in Obese Hypertensive Children

Hipertansif Obez Çocuklarda Spot İdrarda Sodyum/Potasyum Oranının Değerlendirilmesi

Emel ISİYEL, Ayşegül TAŞ, Kezban ÖZTÜRK, Elif ÇOMAK

387

Fankoni Aplastik Anemili Çocuklarda Genitoüriner Sistem Anomalileri

Analysis of Genitourinary Anomalies in Patients with Fanconi Aplastic Anemia

Bahriye ATMIŞ, Damla ALTINTAŞ, Aysun KARABAY BAYAZIT, Göksel LEBLEBİSATAN, Hatice İlgen ŞAŞMAZ, Engin MELEK, Yurdanur KILINÇ, Ali ANARAT

Olgu Sunumları *Case Reports*

- 391 **Nadir Görülen Bronş Basısı Nedeni: Hafif Pulmoner Hipertansiyon**
A Rare Cause of Bronchial Compression: Mild Pulmonary Hypertension
Şahin SINCAR, Emine AKKUZU, Gökhan KALKAN, Semiha TERLEMEZ TOKGÖZ, Fatma HAYVACI CANBEYLİ

- 395 **Örümcek Isırığı İle Gelişen Şiddetli Sistemik Toksikite ve Dermonekroz**
Severe Systemic Toxicity and Dermonecrosis Caused By a Spider Bite
Can CELİLOĞLU, Orkun TOLUNAY, Ulaş ÖZDEMİR, Asena SUCU, Ümit ÇELİK

Derleme *Review*

- 399 **Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Toksikite**
Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy and Radiotherapy
İbrahim İlker ÇETİN, Hazım Alper GÜRSU

NUTCRACKER SENDROMU

Engin MELEK

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



Nutcracker Sendromu (NCS) sol renal vene bası sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Sendrom ilk olarak 1937 yılında Grantin tarafından tanımlanmıştır. En sık sol renal venin aorta ile süperior mezenterik arter arasında sıkışması sonucunda görülür ve bu tip “anterior tip” olarak tanımlanır. Daha az sıklıkla retroaortik sol renal venin aorta ile vertebra arasında sıkışması sonucu “posterior NCS” görülebilir. Sol renal vene basının kan akımını engellemesi sonucu ven içerisinde oluşan basınç artışı sol böbrekte konjesyona yol açmaktadır (1,2).

Nutcracker Sendromlu hastalar asemptomatik hematüriden ağır pelvik konjesyona kadar değişen çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Hastalar hematüri, ortostatik proteinüri, yan ağrısı, karın ağrısı, varikosel, dismenore, halsizlik ve yorgunluk gibi belirti ve bulgularla başvurabilir. Nadiren Henoch-Schönlein purpura, IgA nefropati, membranöz nefropati ve nefrolitiazis ile başvuran vakalar tanımlanmıştır. Genellikle ince uzun yapılı ve yağ dokusu az kişilerde görülmektedir. Literatürde NCS’lu hastaların düşünüldüğünden daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bunun nedeni bu hastalık konusunda farkındalığımızın az olmasıdır. Oysa ki NCS tanısında ilk ve en önemli basamak bu sendromdan şüphelenilmesidir (2,3).

Nutcracker Sendromu tanısını dopler ultrasonografi, CT anjiyografi, MR anjiyografi ve retrograd sol renal venografi gibi farklı görüntüleme yöntemleri ile konulabilir. Retrograd venografi NCS tanısında altın standart olmasına karşın invazif olması nedeniyle ağır vakalarda tercih edilmektedir. Doppler ultrasonografi invazif olmaması nedeniyle NCS şüphesi olan hastalarda ilk olarak tercih edilmektedir (3).

Dergimizde yayınlanan Çakıcı EK ve ark. (4) çalışmalarında 2015-2018 yılları arasında NCS tanısıyla izledikleri, semptomatik ve asemptomatik olarak iki gruba ayırdıkları 41 hastanın klinik belirtileri ile doppler ultrasonografi bulguları arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Bu çalışmada doppler ultrasonografinin bu hastalarda ilk tercih edilen yöntem olarak önerebileceklerini belirtmektedirler. Ayrıca izole hematüri, proteinüri veya sol yan ağrısı ile başvuran hastalarda böbrek biyopsisi yapmadan önce NCS tanısının ekarte edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (4).

KAYNAKLAR

1. Avgerinos ED, McEnaney R, Chaer RA. Surgical and endovascular interventions for nutcracker syndrome. *Semin Vasc Surg* 2013;26:170-7.
2. Alaygut D, Bayram M, Soylu A, Cakmakci H, Turkmen M, Kavukcu S. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology* 2013;82:686-90.
3. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014;3: 277-81.
4. Çakıcı EK, Yazılıtaş F, Çınar HG, Can G, Kurt Şükür ED, Güngör T, et al. Çocuklarda Nutcracker Sendromu: Doppler Ultrasonografinin Semptomatik Hastalardaki Rolü. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2019;13:348-53.

Optik Gliom'da İmatinib Mesilat İlişkili Tedavi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi

Imatinib Mesylate-Related Treatment Results in Optic Glioma: Single Center Experience

Hikmet Gülşah TANYILDIZ¹, Nurdan TAÇYILDIZ¹, Handan DİNÇASLAN¹, Emel ÜNAL¹, Serap TEBER², Ömer BEKTAŞ², Kaan GÜNDÜZ³, Gülsan YAVUZ¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Optik gliomlar histolojik olarak benign özelliklidirler ve iyi yönde farklılaşma gösteren pilositik astrositom sınıfında yer alırlar. Tümörün histopatolojik özelliği, yerleşim yeri, hastanın yaşı, Nörofibromatozis tip-1 ile birlikteliği sağkalım oranlarını etkileyen önemli prognostik belirteçlerdir. Kemoterapi tedavide en önemli seçenektir ve klinisyenlerin hedefi radyoterapiden olabildiğince uzak durmaktır. Radyoterapi ve cerrahiden uzak kalınmasına zemin hazırlayan, uzun dönemde yayılan güvenli bir tedavi planı olan vinkristin ve karboplatin kombinasyonu ilk seçenek standart tedavi yaklaşımlarından biridir. Ancak bu tedaviler altında refrakter seyreden hastalara sistemik yan etkisi az ve bir multi tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat önemli bir seçenek olarak eklenebilir. Çocuk hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Bu alanda bildirilmiş az sayıda çalışma olması nedeni ile imatinib mesilat kullanımına ait olumlu sonuçlarımızı klinisyenlerle paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Onkoloji kliniğimizde 2007-2017 yılları arasında tanı alan toplam 16 optik gliom hastası çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: İki kür vinkristin, karboplatin kombinasyonu sonrası klinik ve radyolojik olarak progresif seyreden hastalara stabil hastalık veya regresyon bulguları elde edilene kadar 1-2 yıl süre ile imatinib (270 mg/m² oral) tedavisi eklendi. Tedavi alan hastaların median izlem süresi 7 yıl (5-10)'di. Dört hastada tam yanıt, iki hastada stabil hastalık bulguları sağlandı. Hastalarımızda imatinib ilişkili bir yan etki görülmedi.

Sonuç: İmatinib tümörün kapiller endotellerinden özellikle PDGFR- α ve β 'nin ekspresyonunu inhibe ederek etki eder. Akıllı hedef moleküllerin tedaviye eklenilmesinin progresif hastalarda geç dönemde yan etkileri fazla olan radyoterapiye olan ihtiyacı azaltacağını düşünüyoruz. Gelecekte uygulanabilecek birçok moleküler hedef ajan refrakter optik gliomların tedavisinde gündeme gelebilir ve çocuk hastalar cerrahi ve radyoterapinin yaratacağı komplikasyonlardan korunabilirler.

Anahtar Sözcükler: İmatinib mesilat, Optik gliom

ABSTRACT

Objective: Optic gliomas are histologically benign and well differentiated pilocytic astrocytomas. The histopathologic features of the tumor are important prognostic markers that affect survival rates in association with location, the age of the patient, and neurofibromatosis type-1. Chemotherapy is the most important choice in the treatment and the clinicians' goal is to stay as far away from radiotherapy as possible. The combination of vincristine and carboplatin, which is a safe and long-lasting safe treatment plan that sets the stage for radiotherapy and surgeon avoidance, is one of the first choice standard treatment approaches. However, in these treatments, refractory disease, imatinib mesylate, a multi-tyrosine kinase inhibitor with a low rate of systemic side effects can be added as an important option. It can be used safely in pediatric patients. Because of small number of studies reported in this area, we wanted to share our good results regarding the use of imatinib mesylate with clinicians.

Material and Methods: A total of 16 patients with optic glioma who were diagnosed between 2007-2017 at our oncology clinic were included in the study.

Results: When clinically and radiologically progressive disease was present after two cycles of the vincristine carboplatin combination, imatinib (270 mg/m² oral) treatment was added for 1-2 years until stable disease or regression findings

were observed. The median follow-up period of the patients was 7 (5-10) years. There was a complete response in four patients and stable disease findings in two patients. There was no imatinib-related side effect in our patients.

Conclusion: Imatinib acts mainly by inhibiting the expression of PDGFR- α and β from tumor capillary endothelia. We believe that the inclusion of smart target molecules will reduce the need for radiotherapy, which is associated with late side effects in progressive disease. Many molecular targeting agents that may be implemented in the future may enter the treatment of refractory optic gliomas and children can be protected from complications arising from surgery and radiotherapy in this manner.

Key Words: Imatinib mesylate, Optik glioma

GİRİŞ

Optik gliomlar çocuklarda santral sinir sistemi tümörleri içerisinde % 3-5 sıklıkla görülür. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi tümörün yerleşimine bağlı olarak görmeye azalma, proptozis, şaşılık, nistagmus gibi oftalmolojik bulgular ya da endokrinopati, kognitif disfonksiyonlar, hipotalamik disfonksiyon, hidrosefali gelişimi ile tanı alabilirler. Histolojik olarak benign özelliklidirler ve WHO'ya göre iyi yönde farklılaşma gösteren pilositik astrositom sınıfında yer alırlar. Optik gliomlarda tedavi yaklaşımları son yıllarda güncellenmekle birlikte Nörofibromatozis tip-1 (NF-1) ile birlikte olanlarda ya da progresyon izlenmeyen olgularda bekle ve gör politikası tercih edilebilir (1-4). Cerrahi müdahale küratif olabilir ancak tümörün lokalizasyonu, tam çıkarılabilme durumu operasyon kararı vermede önemlidir. Geç dönem yan etkiler nedeni ile radyoterapi rekürren ve progresif tümörler dışında güncel bir tedavi yaklaşımı değildir (5-7).

Kemoterapi optik gliomların tedavisinde en önemli seçenektir. Düşük toksisiteli ve güvenli kemoterapi ajanları progresif olgularda kurtarma tedavisi olarak ya da ilk basamak tedavide uygulanabilir. Kemoterapi hastalığın kontrol altında tutulması ve yayılmasının önlenmesinde ve aynı zamanda cerrahi ve radyoterapi ihtiyacının azalmasında önemlidir (3). On yıllık sağkalım oranı optik gliomlarda % 90'dır. Refrakter seyirli olgularda da sağkalımı arttıracak güncel tedavi modaliteleri önem kazanmaktadır. Tümörün histopatolojik özelliği, yerleşim yeri, hastanın yaşı, NF-1 ile birlikteliği sağkalım oranlarını etkileyen önemli prognostik belirteçlerdir (8).

Çalışmamızda optik gliom tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile uygulanan tedavi yaklaşımlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Özellikle optik gliom hastalarında akıllı ilaç moleküllerinden olan imatinib mesilatın kemoterapiye eklenmesinin tedavi sonuçlarına olan olumlu katkısını vurgulamak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çocuk Onkoloji kliniğimizde 2007-2017 yılları arasında tanı alan toplam 16 optik gliom hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 9'u kız, 7'si erkekti. Beş hasta sporadik optik gliom, 11 hasta ise NF-1 ile birlikte optik gliom tanısı aldı. Hastaların tanıya yaş ortalaması 8.8 yıl (3.5-17 yıl) saptandı. Sporadik olguların yaş ortalaması 8 yıl, NF-1 ile birlikte olanların 6.5 yıl idi. Tanıda görmeye azalma (n=6), sütlü kahve lekesi (n=4), hidrosefali ve

baş ağrısı (n=2), hemiparazi (n=1), bilinç bulanıklığı ve papil stazı (n=1), travma sonrası kitle (n=1), görmeye azalma ve proptozis (n=1) bulguları saptandı. Kemoterapi alan 6 hasta vardı ve bu hastaların 5'i sporadik olgulardı. Sadece bir olguda NF-1 tanısı vardı ve kemoterapi alması gerekti. Tedavi alan optik gliom olgularının 4'ü erkek, 2'si kızdı. Dört hastada tek taraflı, 2 hastada çift taraflı optik gliom görüldü. Bu hastaların 4'ünün görme alanı muayenesinde görmeye azalma, 1'inde bitemporal hemianopsi, 1'inde bilateral skotom saptandı. Sistemik kemoterapi olarak vinkristin (0.05 mg/kg veya 1.5 mg/m²) ve karboplatin (18.6 mg/kg veya 360 mg/m²) 28 günde bir 2-6 kür uygulandı. İki kür sistemik olarak uygulanan vinkristin ve karboplatin kemoterapisi sonrasında klinik ve radyolojik olarak progresif seyreden hastalara, stabil hastalık veya regresyon bulguları elde edilene kadar ortanca 1.1 yıl (1-2 yıl) süre ile imatinib (270 mg/m² oral) tedavisi eklendi. Hiçbir hastada imatinibe bağlı yan etki görülmedi. İmatinib tedavisine hastaların vinkristin, karboplatin aldığı günlerde ara verildi. Tedavi alan hastaların median izlem süresi 7 yıl (5-10)'di. Sadece bir hastada cyberknife radyoterapi gereksinimi olmuştu. Bu hasta henüz imatinib kullanımının optik gliom tedavisinde kullanıma girmediği dönemde progresif hastalık nedeni ile radyoterapi almıştı. İzlemede imatinib eklenmişti. Dört hastada klinik ve radyolojik tam yanıt, 2 hastada stabil hastalık bulguları elde edilince de imatinib kesilmişti. İmatinib tedavisi kesildikten sonra hastaların izleminde progresyon görülmedi (Tablo I).

TARTIŞMA

Optik gliomların tedavisinde günümüzde standart bir kemoterapi planı bulunmamaktadır. Ancak vinkristin ve karboplatin kombinasyonu ile tekli vinblastin kullanımını içeren ilk basamak adjuvan tedaviler literatürde en çok kabul gören yaklaşımlardır (9). Son yıllarda haftalık vinblastin tedavisinin 6 mg/m² intravenöz yolla 70 hafta süre ile uygulanımı sıkça gündeme gelmiştir. Az toksisite nedeni ile iyi bir yaşam kalitesi sağladığı için tercih edilmektedir (10).

Optik gliomların tedavisinde klinisyenlerin gayreti radyoterapiden olabildiğince uzak durmaktır. Ancak diğer tedavi seçenekleri ile hastalığın kontrol altına alınmadığı durumlarda radyoterapi gündeme gelebilir. Radyoterapinin yaratacağı geç dönem yan etkiler nedeni ile mümkün olduğunca zamanlamada 7 yaşından sonrasına bırakılmalıdır (11-13). Olgu serimizde de bir olgu

hariç tüm olgularda progresyon görülmesine rağmen imatinib eklenilmesi ile hastalık kontrol altına alınmış ve radyoterapi uygulanmamıştı. İmatinib kullanımının optik gliom tedavisinde klinikte tecrübe edilmediği dönemde progresif seyirli olduğu için bir olgumuza radyoterapi verilmek zorunda kalınmıştı. Ancak ilerleyen zamanda burada da güncel tedavi olarak kullanılmaya başlanılan imatinib tedaviye eklenmiş ve yüz güldürücü sonuç alınmıştır.

Düşük toksisiteli karboplatin, vinkristin rejimi ortalama bir yıl süre ile ilk basamak kemoterapide ilk seçenek standart tedavi yaklaşımlarından biri olarak belirlenmiştir. Radyoterapi ve cerrahiden uzak kalınmasına zemin hazırlayan, uzun döneme yayılan güvenli bir tedavi planı olarak öne çıktığı için optik gliomların tedavisinde avantaj olarak görülmektedir. Sadece sürenin uzunluğu hasta için bir dezavantaj olabilir (14). Biz de izlemlerinde progresyon gözlemlendiği için başlangıç tedavisi olarak tüm optik gliom hastalarımıza vinkristin, karboplatin kemoterapi protokolünü uygulamıştık. Hastalardan biri hariç hepsi sporadik optik gliom olguları idi. Nörofibromatozis tip-1 ile birliktelik sadece bir hastada görüldü. Bilindiği gibi NF-1 ile birliktelik, optik sinir, optik kiazma, optik traktus yerleşimi ve erken yaş iyi prognostik kriterlerdir ve bu özelliklere sahip hastalarda genellikle progresyon gözlenmez (15). Sporadik olanlar ise zamanla progresyon gösterip fonksiyon kaybına yol açabilirler. Özellikle görme alanı defektleri, hidrosefali, endokrinopati ile karşılaşılabilir. Bu durumlarda cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi seçenekleri gündeme gelmektedir (16). Günümüzde tercih edilen standart tedavi yaklaşımı kemoterapidir. İmatinib mesilat abl, arg, c-kit ve PDGFR- α ve β inhibisyonu yapan güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür (17). İlk kez 2003 yılında metastatik suprasellar pilositik astrositom tanısı olan bir olguda ampirik tedavide kullanıldığında olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir (18). Daha sonra 6 olguluk progresif hastalık bulguları olan ve öncesinde vinkristin, karboplatin kemoterapi protokolü almış pilositik astrositomlu hastalarda kullanılmış ve iki hasta dışında diğer hastalarda etkili sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır (17). Serimizde 2 kür vinkristin, karboplatin sonrası remisyon sağlanamayan hastalara imatinib 270 mg/m² dozda oral olarak eklenilmiş ve 1-2 yıl süre sonunda stabil hastalık ya da tam remisyon elde edilince kesilmiştir. En sık bildirilen yan etkileri nötropeni, anemi, trombositopenidir. Hematolojik yan etkileri dışında bulantı, ciltte döküntü, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve kas ağrısı ile karşılaşılabilir. Hastalarımızda imatinibin kesilmesini gerektirecek bir yan etki görmemiştik. Literatürde optik gliom tedavisinde imatinib kullanımı ile ilgili az sayıda makale bulunmaktadır (19,20). Diğer sitotoksik kemoterapi rejimlerine karşı oldukça iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. İmatinib başlanılmadan önce tümör dokusunda immünohistokimyasal yöntemle c-kit, c-abl, arg, PDGFR- α ve β çalışılması gerektiği düşünülebilir. Bu moleküller tümörün kapiller endotelinden eksprese olmaktadır. Özellikle de tümör kapillerlerinden salınan PDGFR- α ve β , imatinibin başlıca hedef molekülleridir. Ancak optik gliom hastalarının tanısı sıklıkla radyolojik görüntülemeler ile konulur, yerleşim yeri nedeni ile tanı ya da tedavi amaçlı doku

Tablo 1: Optik gliom hastalarının klinik özeti.

Hasta No	Tanı	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	Lokalizasyon	MR Bulguları	Görme Alanı Muayenesi	Tedavi	Son Durum
1	Optik gliom	K	6.5	Solda optik gliom	Sol taraf optik sinirde kalınlaşma	Görmede azalma	6 kür VC Cyberknife RT	Stabil hastalık
2	Optik gliom	K	8.5	Sağda optik gliom	Sağ taraf optik sinirde kalınlaşma+optik kiazmada tutulum	Görmede azalma	2 kür VC İmatinib	Tam yanıt
3	Optik gliom	E	3.5	Solda optik gliom	Sol taraf optik sinirde kalınlaşma	Görmede azalma	4 kür VC İmatinib	Tam yanıt
4	Optik gliom	E	6.5	Solda optik gliom	Sol taraf optik sinirde kalınlaşma + optik kiazmada tutulum	Görmede azalma	6 kür VC İmatinib	Tam yanıt
5	Optik gliom	E	17	İki taraflı optik gliom	İki taraflı optik sinirde kalınlaşma + optik kiazmada tutulum	Bitemporal hemianopsi	6 kür VC İmatinib	Stabil hastalık
6	NF-1+Optik gliom	E	11	İki taraflı optik gliom	İki taraflı optik sinirde kalınlaşma + optik kiazmada ve postkiazmatik traktusta tutulum	Bilateral skotom	6 kür VC İmatinib	Tam yanıt

NF-1: Nörofibromatozis tip-1, **VC:** Vinkristin, Karboplatin, **RT:** Radyoterapi.

örnekleme her zaman yapılamaz. Bu nedenle hastaların tümör dokusunda immünohistokimyasal yöntemlerle imatinib hedef molekülleri olan PDGFR- α ve β gibi belirteçlerin pozitifliği gösterilemeyebilir. Literatürde imatinibin, hedef moleküllerinin tümör dokusunda incelenmesi yapılmadan da refrakter hastalarda tedaviye eklenildiği bildirilmiştir (17). Hastalarımızın optik gliom tanısı radyolojik olarak raporlanmıştı ve girişimsel biyopsi ile histopatolojik tanıları olmadığı için immünohistokimyasal çalışma yapılamamıştı. Sonuçlarımızda imatinibin refrakter seyreden hastalarda standart kemoterapiye eklenmesi ile olumlu yanıt alınabileceğini gördük. Az sistemik yan etki ve olumlu tedavi sonuçlarına bağlı olarak çocuk hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Özellikle tedaviye yanıtız semptomatik hastalarda radyoterapiye olan ihtiyacı azaltacaktır. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı özelliğidir. Daha geniş çaplı çalışmaların yapılarak imatinib ilişkili sonuçlarımızın desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Gelecekte uygulanacak farklı moleküler hedef ajanlar da refrakter olgularda gündemde olabilir. Özellikle çocukların hızlı büyüme ve gelişme gösterdiği ilk dekatta sık görülen optik gliomların tedavisinde sistemik yan etkileri fazla olan radyoterapi ve cerrahiden uzak durulmasını sağlayan imatinib gibi hedef moleküler ajanlar burada olduğu gibi birçok çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde umut vaat edici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Thomas RP, Gibbs IC, Xu LW, Recht L. Treatment options for optic pathway gliomas. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17: 333.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 2016;131: 803–20.
3. Binning MJ, Liu JK, Kestle JR, Brockmeyer DL, Walker ML. Optic pathway gliomas: A review. *Neurosurg Focus* 2007;23: E2.
4. Rasool N, Odel JG, Kazim M. Optic pathway glioma of childhood. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:289-95.
5. Goodden JMC. Optic pathway hypothalamic glioma. In: Winn HR (ed). *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:1660-7.
6. Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:586-96.
7. Massimi L, Tufo T, Di Rocco C. Management of optic-hypothalamic gliomas in children: Still a challenging problem. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1591-610.
8. Aihara Y, Chiba K, Eguchi S, Amano K, Kawamata T. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. *Neurol Med Chir* 2018;15:58:1-9.
9. Hummel TR, Chow LM, Fouladi M, Franz D. Pharmacotherapeutic management of pediatric gliomas: Current and upcoming strategies. *Paediatr Drugs* 2013;15:29-42.
10. Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, Hukin J, Wilson BA, Jabado N, et al. Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naive children with progressive low-grade glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol* 2016;34:3537-43.
11. Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46: 586-96.
12. Liu GT. Optic gliomas of the anterior visual pathway. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17: 427-31.
13. Tsang DS, Murphy ES, Merchant TE. Radiation therapy for optic pathway and hypothalamic low-grade gliomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:642-51.
14. Park ES, Park JB, Ra YS. Pediatric glioma at the optic pathway and thalamus. *J Korean Neurosurg Soc* 2018;61:352-62.
15. Abdalla K, Abdullah S, Almehdar A, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. Challenges in the management of childhood low-grade glioma in a developing country. *Childs Nerv Syst* 2018;34:861-70.
16. Aihara Y, Chiba K, Eguchi S, Amano K, Kawamata T. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. *Neurol Med Chir* 2018;15:58:1-9.
17. Peyrl A, Azizi A, Czech T, Gruber-Olipitz M, Jones N, Haberler C, et al. Tumor stabilization under treatment with imatinib in progressive hypothalamic-chiasmatic glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:476–480.
18. McLaughlin ME, Robson CD, Kieran MW, Jacks T, Pomeroy SL, Cameron S. Marked regression of metastatic pilocytic astrocytoma during treatment with imatinib mesylate (STI-571, Gleevec): A case report and laboratory investigation. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:644-8.
19. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645–52.
20. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908-16.

AB0 Uyumsuzluğuna Bağlı Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Fototerapi Gereksinimi Öngörülebilir mi?

Is the Phototherapy Requirement in Neonatal Hyperbilirubinemia due to AB0 Incompatibility Predictable?

Nilgün ALTUNTAŞ¹, Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ², Burcu ÖZKAN KIRGIN³, Özlem Ceylan DOĞAN⁴, Fatih Mehmet KIŞLAL³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çalışmada, AB0 uyumsuzluğuna bağlı indirekt hiperbilirubinemi (İHB) gelişen yenidoğanlarda, fototerapi gereksinimini ilk gün saptayabilecek belirteçler araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Anne-bebek arasında AB0 uyumsuzluğu olan, zamanında doğmuş, ek hastalığı olmayan sağlıklı yenidoğanlar ileriye dönük izlem amacıyla çalışmaya alındı. Olguların ilk 6. ve 24. saatlerinde hemoglobin (Hgb), bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerine bakıldı. Olguların ilk 15 gün Bhutani nomogramına uygun sıklıkta serum bilirubin düzeyleri takip edildi ve fototerapi gereksinimi Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği sınırlar kullanılarak belirlendi. Fototerapi sınırını geçerek fototerapi uygulanan bebeklerle, fototerapi sınırının altında kalanların sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: AB0 uyumsuzluğu nedeniyle çalışmaya alınan 83 bebekten 18'inde B0 (%21.7), 65'inde (%78.3) A0 uyumsuzluğu saptandı. Bebeklerin 44'ünde (%53) direkt antiglobulin testi (DAT) pozitif. DAT pozitif olan yenidoğanların 13'ü (%33.3), DAT negatif olanların ise 12'si (%27.3) izlemde İHB nedeniyle fototerapi aldı. İki grup arasında yatış sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.58$).

İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında 6. ve 24. saat Hgb ile LDH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak, fototerapi gereksinimi olan hiperbilirubinemili bebeklerde 24. saat bilirubin düzeyleri, fototerapi ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0.03$).

Sonuç: Yenidoğanlarda AB0 uyumsuzluğuna bağlı İHB nedeniyle fototerapi gereksiniminin belirlenmesinde, 24. saat Hgb, DAT ve LDH düzeylerinin prediktif değeri yoktur, ancak 24. saat bilirubin düzeyi prediktif olabilir. AB0 uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık spektrumunun geniş olması nedeniyle, AB0 uyumsuzluğu olan yenidoğanların yakın izlenmeleri gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: AB0 uyumsuzluğu, İndirekt hiperbilirubinemi, Fototerapi gereksinimi

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate whether there is any predictive marker on the first day for the prediction of infants requiring phototherapy due to AB0 incompatibility associated neonatal hyperbilirubinemia.

Material and Methods: Full term healthy newborns with AB0 incompatibility were included. Hemoglobin (Hgb), bilirubin, and lactate dehydrogenase (LDH) values were recorded at the first 6th and 24th hours of the infants. The infants were monitored according to the Bhutani nomogram during the first 15 days. The infants who were applied phototherapy due to indirect hyperbilirubinemia (IHB) were recorded. We compared the infants who received and did not receive phototherapy.

Results: Among 83 term newborns with AB0 incompatibility, there were 18 infants with B0 (21.6%) and 65 infants (78.3%) with A0 incompatibility. The direct antiglobin test (DAT) was positive in 44 (53%) infants. There were 13 DAT positive (33.3%) and 12 DAT negative (27.3%) infants treated with phototherapy due to IHB.

There was no significant difference in the incidence of hospitalization between the two groups ($p=0.58$). There was no significant difference between the first 6th and 24th hour Hgb and LDH levels between the groups ($p>0.05$). However, bilirubin levels at the 24th hour of life were found to be higher in the infants that received phototherapy ($p=0.03$).

Conclusion: It was concluded that Hgb, DAT and LDH values in the first 24 hours of life in the newborns with IHB due to ABO incompatibility were not predictive for the phototherapy requirement. However, bilirubin levels at the 24th hour of life could be valuable. We considered that close follow-up of newborns with ABO incompatibility could be appropriate due to the broad spectrum of the disease.

Key Words: ABO incompatibility, Indirect hyperbilirubinemia, Phototherapy requirement

GİRİŞ

Anne-bebek arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu tüm gebeliklerin %15-20'sinde görülmektedir ve kan grubu uyumsuzluğuna bağlı neonatal sarılıkların en sık nedenidir (1). ABO uyumsuzluğundan kaynaklanan hemolitik hastalık, Rh uyumsuzluğuna göre daha hafif seyretmektedir. Ancak, ciddi hemolitik hastalık, kernikterus ve nadiren hidrops fetalis gelişebilmektedir. Doğumdan sonra taburcu edilen yenidoğanlarda, ilk günlerde en sık hastaneye yatırılma nedeni ABO uyumsuzluğuna bağlı hiperbilirubinemidir (2,3). Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) anne kan grubu O ise kord kanında kan grubu, direkt antiglobin testi (DAT) bakılması, risk değerlendirilmesi yapılması ve bebeğin yakından izlemine önermektedir (4). Ancak, son yıllarda doğumdan sonra erken taburculuk, sosyal ve ekonomik nedenlerle giderek daha yaygın olarak uygulanmaktadır.

Fototerapi gereksinimi olan hiperbilirubinemileri öngörebilecek basit ve güvenilir bir test, ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanların erken saptanmasını sağlayabilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ABO hemolitik hastalığın öngörülmesi için kord kanında bebeğin hemoglobin (Hgb), hematokrit (hct), bilirubin, retikülosit, DAT ve immünglobin (Ig) G düzeylerinin incelenmesi, annenin anti-A ve anti-B antikor düzeylerine bakılması önerilen yöntemler olmasına karşın, bu konuda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır (5-9). Bu çalışmada, ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye bağlı fototerapi gereksiniminin, doğum sonrası ilk 24 saatte LDH, Hgb, DAT ve bilirubin düzeyleri ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak 01 Eylül 2014 – 31 Mart 2015 tarihleri arasında zamanında doğan, kord kanındaki kan grubuna göre anne-bebek arasında ABO uyumsuzluğu bulunan sağlıklı term yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Gebelikte kanama, preeklampsi veya eklampsi, koriyoamniyonit, kronik hastalık, erken membran rüptürü, diyabet veya gestasyonel diyabet, hemolitik hastalık, tiroid hastalığı, sigara veya ilaç alma (antikonvülsan, antidepresan, insülin, kemoterapi, steroid) öyküsü olan annelerin bebekleri, çoğul gebelikler, prematürelere, doğum hipoksisi olanlar çalışmaya alınmadı.

Bebeklerin kord kanından bakılan DAT ve kan grubu sonuçları, doğum salonu Apgar skorları ve klinik bulguları kayıt edildi. Doğum sonrası 6. ve 24. saatlerdeki Hgb, serum LDH ve

bilirubin düzeyleri belirlendi. İlk 15 gün boyunca Bhutani nomogramına uygun sıklıkta serum bilirubin düzeyleri takip edildi (10). Amerikan Pediatri Akademisi'nin fototerapi rehberine göre, fototerapi sınırını geçenler indirekt hiperbilirubinemi (IHB) tanısı ile yenidoğan servisine yatırılarak fototerapi uygulandı (4). İzlemede fototerapi gerektiren bebeklerle, fototerapi ihtiyacı olmayan bebeklerin 6. ve 24. saatteki Hgb, bilirubin, DAT ve LDH sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm sayısal veriler ortalama \pm standart sapma (SS) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile, gruplar arası farklılıklar Independent Samples t test kullanılarak karşılaştırıldı. Dağılımı uygun olmayan verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ABO uyumsuzluğu olan 83 yenidoğan dahil edildi. Bebeklerin demografik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan bebeklerden 18'inde B0 (%21.7), 65'inde (%78.3) A0 uyumsuzluğu vardı.

Bebeklerin 44'ünde (%53) DAT pozitifliği saptandı. DAT pozitif bebeklerden 13'üne (%33.3), DAT negatif bebeklerden 12'sine (%27.3) izlemede IHB nedeniyle yatırılarak fototerapi uygulandı. DAT pozitif ve negatif gruplar arasında, hastaneye yatırılarak fototerapi uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.54$).

İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılarak fototerapi alan ve fototerapi ihtiyacı olmayan gruplar arasında, ilk 6. ve 24. saatlerdeki Hgb ve LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İndirekt hiperbilirubinemiye bağlı fototerapi ihtiyacı olan ve olmayan bebeklerin 6. saat bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak, fototerapi alan hastalarda 24. saat bilirubin düzeyleri daha yüksek bulundu ($p=0.03$) (Tablo II).

TARTIŞMA

Hemolitik hiperbilirubinemiler yenidoğan sarılıklarının %20'sini oluşturmakta, hemolitik sarılıkların ise 2/3'ü ABO ve Rh uyumsuzluğuna bağlı olarak gelişmektedir (2,11,12). Günümüzde anti-D immünglobülin profilaksisinin yaygın

olarak uygulanması nedeniyle, izoimmün hemolitik anemilerin ve yenidoğan sarılıklarının en sık nedeni ABO uygunsuzluğu olarak bildirilmektedir (13,14). ABO uygunsuzluğunda hemoliz genellikle hafif düzeyde olup, hastalığın seyri ve klinik bulguları da nispeten daha ılımlıdır. Ancak, nadiren ABO uygunsuzluğuna bağlı ciddi hemoliz, hatta hidrops görülebilmektedir (15). ABO hemolitik hastalığa bağlı tedavi gereken hiperbilirubinemi sıklığı

%9-75 arasında oldukça değişken olarak bildirilmektedir (16-18). Sarıcı ve ark. (2) çalışmalarında ilk 5 gün içindeki ciddi hiperbilirubinemi sıklığı %21.3 tespit edilirken, başka bir çalışmada %30.4 olarak bildirilmiştir (16). Bu çalışmada, anne-bebek arasında ABO uygunsuzluğu olan 83 bebekten 25'inde (%30.1) hiperbilirubinemiye bağlı fototerapi gereksinimi olmuştur.

Bazı çalışmalarda kan grubu ile sarılığın ciddiyeti arasında ilişki bulunmazken, B0 uygunsuzluğunda A0 uygunsuzluğuna göre hemolizin daha ciddi seyrettiği bildirilen çalışmalar vardır (5,14-16,19-22). Bu çalışmada ABO uygunsuzluğu olan 83 bebeğin 65'inde (%78.3) A0 uygunsuzluğu, 18'inde (%21.6) B0 uygunsuzluğu vardı. A0 uygunsuzluğu olan bebeklerin 20'sinde (%30.8), B0 uygunsuzluğu olan bebeklerin ise 5'inde (%27.8) fototerapi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi gelişti (p=0.80).

ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda, herhangi bir tedavi gereksiniminin belirlenmesi açısından DAT'ın öngörü değerinin düşük olduğu bildirilmektedir (transfüzyon için %9, fototerapi için %23) (16,23,24). Bazı çalışmalarda ABO uygunsuzluğuna bağlı hiperbilirubinemi gelişimi açısından, DAT pozitif ve negatif bebeklerin eşit riske sahip olduğu, bu nedenle rutin olarak DAT bakılmaması ve hiperbilirubinemi için prediktif değerinin kısıtlı olduğu vurgulanmıştır (6,24-26). Ayrıca, ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolizi olan yenidoğanlarda %26 DAT pozitifliği ve yüksek oranda DAT yalancı negatifliği bildirilmektedir (2). Çalışmamızda, ABO uygunsuzluğu olan 83 bebeğin 44'ünde (%53) DAT pozitif idi. A0 uygunsuzluğu olan bebeklerde DAT pozitiflik oranı (%55.4), B0 uygunsuzluğu olan bebeklere (%44.4) göre daha yüksek olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.41). DAT pozitif 44 bebeğin 12'sinde (%27.3), DAT negatif 39 bebeğin 13'ünde (%33.3) fototerapi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi gelişti. Fototerapi uygulanması açısından DAT pozitif olan bebeklerle, DAT negatif olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.54). DAT negatif bebeklerde fototerapi gereksinimi istatistiksel olarak anlamlı

Tablo I: ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanların demografik özellikleri ve direkt anti globülin test sonuçları.

Değişken	Sonuç
Gebelik haftası*, (hafta), ± SD	38.93±1.25
Doğum ağırlığı*, (gram), ± SD	3295.90±408.65
Cinsiyet	
Kız	51 (%61.4)
Erkek	32 (%38.6)
Kan grubu uyumsuzluğu (n)	83
A0	65 (%78.3)
B0	18 (%21.6)
DAT	
Pozitif (n/total)	44/83 (%53.01)
A0	36/44 (%81.81)
B0	8/44 (%18.18)
Negatif (n/total)	39/83 (%46.98)
A0	29/39 (%74.35)
B0	10/39 (%25.64)
Fototerapi uygulananlar (n/total)	25/83 (%30.12)
A0	20/25 (%80)
DAT (+)	11/20 (55)
DAT (-)	9/20 (45)
B0	5/25 (%20)
DAT (+)	1/5 (%20)
DAT (-)	4/5 (%80)
DAT (+)	12/25 (%48)
DAT (-)	13/25 (%52)

°DAT: Direkt antiglobulin testi, *Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo II: Fototerapi alan ve almayan bebeklerin 6. ve 24. saatlerde laktat dehidrogenaz, hemoglobin, bilirubin düzeyleriyle direkt-antiglobulin test sonuçları.

	Fototerapi alan (n=25)	Fototerapi almayan (n=58)	p
LDH°, U/L*			
6. saat	744±221.2	840.2±288.3	0.19
24. saat	691±198.7	760.5±253.6	0.22
Hemoglobin, g/dL*			
6. saat	16±1.5	17.5±1.7	0.15
24. saat	15±1.4	18.6±1.8	0.29
Bilirubin, mg/dL*			
6. saat	4.2±1.8	3.5±1	0.48
24. saat	7.4±1.9	6.5±1.6	0.03
DAT⁺ pozitif, n (%)	12 (48)	32 (55.2)	0.54

*Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir, °LDH: Laktat dehidrogenaz, *DAT: Direkt antiglobulin testi.

olmasa da daha yüksekti. Çalışmamızda, ABO uygunluğuna olan yenidoğanlarda tedavi gereksinimini öngörme açısından, DAT pozitifliğinin önemli olmadığı düşünüldü.

Bazı çalışmalarda hiperbilirubinemili yenidoğanlarda kord bilirubin düzeylerinin, tedavi gereksinimini belirlemesi açısından prediktif olduğu öne sürülmüştür (8,27-29). Risemberg ve ark. (8) ABO uygunluğunda kord bilirubin düzeyi 4 mg/dL üzerinde olan yenidoğanlarda, ilk 12-24 saatlerdeki total serum bilirubin düzeyinin 16 mg/dL üzerine çıktığını göstermiştir. İpek ve ark. (29) çalışmalarında, ABO uygunluğuna olan yenidoğanlarda ortalama kord bilirubin düzeylerinin (2.1 mg/dL), ABO uygunluğuna olmayanlardan (1.6 mg/dL) yüksek olduğunu saptamışlardır. Almanya'da yapılan bir çalışmada, sağlıklı DAT negatif term ya da terme yakın 1000 bebekte, kord bilirubin düzeyinin >1.7 mg/dL olmasının, fototerapi için %90 sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (29). Çalışmamızda, ABO uygunluğuna olup fototerapi uygulanan ve uygulanmayan yenidoğanların 6. saat bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak, 24. saat bilirubin düzeyleri fototerapi alanlarda (7.4±1.9 mg/dL), almayanlarda (6.5±1.6 mg/dL) göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.03).

ABO uygunluğuna bağlı hiperbilirubinemi öngörebilecek belirteçler açısından yapılan çalışmalarda, kord kanı Hgb, Hct, eritrosit ve retikülosit sayımlarının kullanılabileceği ileri sürülmüştür (5-12,30). Ancak, bu laboratuvar testlerinin güvenilirliği konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Çünkü, neonatal hiperbilirubinemi UGT1A1 gen varyasyonları, karaciğer matüritesi, enterohepatik siklusun arttığı durumlar gibi birçok faktörle ilişkili olarak gelişebilmektedir. Çalışmamızda, ABO uygunluğuna olan yenidoğanlardan fototerapi gereken ve gerekemeyenlerin 6. ve 24. saat Hgb değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Yenidoğanlarda hemoliz bulgusunu gösterebilecek belirteçlerden bir diğeri de LDH yüksekliğidir. Bu nedenle ABO uygunluğuna olan yenidoğanlarda hemolizin değerlendirilebilmesi ve İHB öngörülebilmesi amacıyla 6. ve 24. saatlerde serum LDH düzeyleri değerlendirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla ABO uygunluğuna bağlı hemolitik hastalığı öngörmesi açısından, LDH düzeyi daha önce çalışılmamıştır. Ancak, ABO uygunluğuna olup fototerapi gereksinimi olan ve olmayan bebeklerin, 6. ve 24. saatlerdeki serum LDH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Sonuç olarak, ABO uygunluğuna olan yenidoğanlarda İHB nedeniyle fototerapi gereksinimi %30.1 oranında bulunmuştur. ABO uygunluğunda fototerapi ihtiyacı açısından DAT pozitif ve negatifliği arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DAT negatif yenidoğanlarda fototerapi gereksinimi daha yüksek bulunmuştur. ABO uygunluğunda DAT pozitifliği daha yüksek olmasına karşın, fototerapi gereksinimi açısından ABO ve B0 uygunluğuna arasında fark görülmemiştir. DAT'ın ABO uygunluğuna bağlı fototerapi gereksiniminin belirlenmesi açısından, prediktif değerinin

olmadığı ve kord kanında rutin bakılmasının sorgulanması gerektiği düşünülmüştür. ABO uygunluğuna bağlı İHB nedeniyle fototerapi uygulanan yenidoğanlarda 24. saat serum bilirubin düzeyleri, uygulanmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. ABO uygunluğuna bağlı hemolitik hastalığın spektrumunun geniş ve taburculuk sonrası yeniden yatışların en sık nedeni olması nedeniyle, bu yenidoğanların yakın izlenmeleri önerilir.

KAYNAKLAR

1. Yaseen H, Khalaf M, Rashid N, Darwich M. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs' test? J Perinatol 2005;25:590-4.
2. Sarici SU, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. Pediatrics 2002;109:e53.
3. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 2006;12:587-90.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.
5. Clifford JH, Mathews P, Reiquam CW, Palmer HD. Screening for hemolytic disease of the newborn by cord blood Coomb testing: Analysis of a five-year experience. Clin Pediatrics 1968;7:465-9.
6. Alter AA, Feldman F, Twersky J, De Vos E, Prutting DL, Miotti A, et al. Direct antiglobulin test in ABO hemolytic disease of the newborn. Obstet Gynec 1969;33:846-51.
7. Orzalesi M, Gloria F, Lucarelli P, Bottini E. ABO system incompatibility: Relationship between direct Coombs test positivity and neonatal jaundice. Pediatrics 1973;51:288-9.
8. Risemberg HM, Mazzi E, Macdonald MG, Peralta M, Heldrich F. Correlation of cord blood bilirubin levels with hyperbilirubinemia in ABO incompatibility. Arch Dis Child 1977;52:219-22.
9. Peevy KJ, Wiseman HJ. ABO hemolytic disease of the newborn: Evaluation of management and identification of racial and antigenic factors. Pediatrics 1978;61:475-8.
10. Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns. Pediatrics 1999;103:6-14.
11. Madam A, MacMonon JR, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, (eds). Avery's Diseases of the Newborn, 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005:1226-50.
12. Bhutani VK, Johnson LH. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate for a safer first week. Pediatr Clin North Am 2004;51:843-61.
13. Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. Asian J Transfus Sci 2011;5:3-7.
14. Dufour DR, Monaghan WP. ABO haemolytic disease of the newborn. A retrospective analysis of 254 cases. Am J Clin Pathol 1980;73:369-73.

15. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:83-8.
16. Bhat Y, Pavan Kumar C. Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. Paediatr Int Child Health 2012;32:93-6.
17. Osborn LM, Lenarsky C, Oakes RC, Reiff MI. Phototherapy in full-term infants with haemolytic disease secondary to ABO incompatibility. Pediatrics 1984;74:371-4.
18. Lucas GN. Neonatal jaundice due to ABO incompatibility in Sri Lanka. Indian J Pediatr 1996;63:381-4.
19. Akgül S, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakök M. Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: Does blood group matter? Turk J Pediatr 2013;55:506-9.
20. Chen SH, Lin M, Yang KL, Lin TY, Tsai HH, Yang SH, et al. ABO association of ABO incompatibility with red blood cell indices of cord blood unit. Pediatr Neonatol 2012;53:138-43.
21. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T: A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem 1981;27:493-501.
22. Stiller RJ, Herzlinger R, Siegel S, Whetham JC. Fetal ascites associated with ABO incompatibility: Case report and review of the literature. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1371-2.
23. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. Semin Perinatol 2011;35:148-54.
24. Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. J Paediatr Child Health 2005;41:504-7.
25. James RM, McGuire W, Smith DP. The investigation of infants with RhD-negative mothers: Can we safely omit the umbilical cord blood direct antiglobulin test? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F301-4.
26. Serrao PA, Modanlou HD. Significance of anti-A and anti-B isohemagglutinins in cord blood of ABO incompatible newborn infants: Correlation with hyperbilirubinemia. J Perinatol 1989;9:154-8.
27. Galkins K, Roy D, Molchan L, Bradley L, Grogan T, Elashoff D, et al. Predictive value of cord blood bilirubin for hyperbilirubinemia in neonates at risk for maternal-fetal blood group incompatibility and hemolytic disease of the newborn. J Neonatal Perinatal Med 2015;8:243-50.
28. Ipek IO, Bozaykut A, Cagril SC, Sezer RG. Does cord blood bilirubin level help the physician in the decision of early postnatal discharge? J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:1375-8.
29. Knupfer M, Pulzer F, Gebauer C, Robel-Tillig E, Vogtmann C. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia. Acta Paediatr 2005;94:581-7.
30. Procianoy RS, Giacomini CB, Farina DM, Mollin GA, Winckler MI, Silveira MB, et al. Early diagnosis of ABO haemolytic disease of the newborn. Eur J Pediatr 1987;146:390-3.

Pedriatrik Hastalarda Kolonoskopide Sedasyon

Sedation in Pediatric Patients For Colonoscopy

Cihan DÖGER¹, Nilgün ŞAHİN², Gülseren ŞAHİN³, Eyüp SARI⁴

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Pedriatrik yaş grubunda ki hastalarda uygulanan gastrointestinal (Gİ) girişimler ağrılı ve işlem süresi uzundur. Çalışmanın amacı kolonoskopi yapılan pedriatrik hastalarda sedasyon uygulamalarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: 2012-2017 yılları arasında sedasyon altında gerçekleştirilen gastrointestinal endoskopi olguları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, endoskopik girişim endikasyonları, kullanılan anestetik ajanlar, toplam işlem süresi ve görülen komplikasyonlar kaydedildi. Hastalar yaşlarına göre gruplara [grup 1: 0-2 yaş (süt çocuğu), grup 2: 2-6 yaş (oyun çocuğu), grup 3: 6-11 yaş (büyük çocuk), grup 4: 11-17 yaş (ergen)] ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 0-17 yaş arası 273 hasta dosyası dahil edildi. 122 hastaya gastroskopi + kolonoskopi, 151'ne kolonoskopi uygulandığı tespit edildi. Kolonoskopi yapılan hasta sayıları grup 1: 18 hasta, grup 2: 30, grup 3: 32, grup 4: 71'di. Endoskopik girişimlerin rektal kanama, kronik ishal, polip, ülseratif kolit, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), kron ve çölyak hastalığı nedeniyle yapıldığı tespit edildi. Ortalama kolonoskopi süresi grup 1: 40.9±16.9 dk, grup 2: 41.3±13.3 dk, grup 3: 45.6±13 dk, grup 4: 47±14.6 dk'di. Grup 1'deki hastaların %65'de propofol, %70'de midazolam ile sedasyon sağlandığı ve bu yaş grubunda herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadığı gözlemlendi. Grup 2'deki hastaların tamamında propofol, %80'de midazolam ile sedasyon uygulandığı tespit edildi. Komplikasyon olarak 1 hastada bronkospazm görüldü. Grup 3'te hastaların tamamında propofol kullanıldığı, %76'ında midazolam kullanıldığı ve bu hasta grubunda 1 hastada bronkospazm 1 hastada bradikardi gözlemlendi. Grup 4'teki hastaların tamamında propofol, %77'de midazolam kullanıldığı ve 1 hastada bradikardi, 2 hastada bronkospazm olmak üzere toplam 3 hastada komplikasyon tespit edildi.

Sonuç: Günümüzde pedriatrik hastalarda Gİ endoskopik işlemler, ağrılı ve hoş olmayan girişimler olduğundan sedasyon uygulaması rutin hale gelmekle birlikte uygulamada standartlar oluşturulamamıştır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Sedasyon, Kolonoskopi

ABSTRACT

Objective: Gastrointestinal (GI) procedures in the pediatric age group are painful and the duration of the procedure is longer. The aim of the study is to evaluate the applications of sedation in pediatric patients who underwent colonoscopy.

Material and Methods: Between 2012-2017, Gastrointestinal (GI) endoscopy cases under sedation were retrospectively screened. Patients' age, gender, indications, anesthetic drugs, procedure times and complications were recorded. Patients were divided according to age groups. (Group 1:0-2 years, Group 2:2-6 years, Group 3:6-11 years, Group 4:11-17 years)

Results: 273 patient files between 0-17 years of age were included in the study. gastroscopy + colonoscopy was performed in 122 of the patients and colonoscopy was performed in 151 patients. 18 patients in group 1, 30 patients in group 2, 32 patients in group 3, 4 patients in 71 patients underwent colonoscopy. Colonoscopy indications of patients were rectal bleeding, chronic diarrhea, polyps, ulcerative colitis, Familial Mediterranean fever (FMF) crohn's disease and Celiac sprue. The mean duration of colonoscopy in Group 1: 40.9±16.9 min. Group 2: 41.3±13.3 min, Group 3: 45.6±13 min, Group 4: 47±14.6 min. Sedation was administered with propofol in 65% and midazolam in 70% Ketamin

in %13 of patients in Group 1. There were no complications in this age group. Propofol was used in all patients in group 2 and midazolam was used in 80% of the patients. 1 patient had developed bronchospasm. Propofol was used in all patients in group 3 and midazolam was used in 76% of patients. 1 patient had bronchospasm and 1 patient had bradycardia. Propofol was used in all of the patients in group 4 and midazolam was used in 77% of the patients. Complications were seen in 3 patients, including bradycardia in 1 patient and bronchospasm in 2 patients.

Conclusion: Consequently, while the GI endoscopy procedures might cause pain and mild discomfort for most patients there are still no guidelines for standard methods for application of anesthesiology and further study is needed.

Key Words: Child, Colonoscopy, Sedation

GİRİŞ

Pediyatrik Gastrointestinal (GI) hastalıklarda tanı ve tedavi amaçlı gerçekleştirilen GI endoskopik işlemler, ağrılı ve hoş olmayan girişimler olduğundan sedasyon ve analjezinin sağlanması her zaman önemli bir bileşen olmuştur (1). Özellikle pediyatrik yaş grubu hastalar hem herhangi bir tıbbi işleminden gereğinden fazla korkmakta, hem de aşırı tepkiler verebildiği için hekimin rahat çalışmamasına neden olmaktadır. Bu nedenle GI endoskopik işlemleri sedasyon veya genel anestezi olmaksızın tolere edememektedir (2). Sedasyonun amacı endoskopik işlem sırasında analjezi ve amnezi sağlayarak işlemin başarılı bir şekilde tamamlanarak hastayı mümkün olduğunca hızlı bir şekilde girişim öncesi düzeyine döndürmektir (3). Son 40 yılda pediatrik GI sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde endoskopi rolü sürekli olarak artmış ve bununla birlikte, GI işlemler için sedasyon uygulama kriterlerini belirleme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Genel olarak, çocuklar da gastroskopi için sedasyonun güvenli, rahat ve koopere kalacak şekilde sağlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, gerek inhalasyon gerek intravenöz (İV) anestezi ajanlardan tek başına sedasyon sağlayacak ideal bir ajan bulunmamaktadır (4). İntravenöz sedasyon ve Genel Anestezi (GA) hem rahatsızlığı en aza indirmek hem de amnezi sağlamak için kullanılmıştır. Ancak GI endoskopi de her iki işlemin güvenli kabul edilmesine rağmen, komplikasyon potansiyeli vardır (5). Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi ve Sağlık Kurumları Akreditasyon Ortak Komisyonu, güvenliğini sağlamak ve pediatrik GI endoskopik işlemlerde sedasyonla ilişkili riskleri azaltmak için kılavuzlar yayınlamıştır (6).

Günümüzde pediatrik GI işlemler için sedasyon uygulaması rutin hale gelmekle birlikte uygulama standartları oluşturulamamıştır (7). Pediyatrik hastalarda gastroskopi veya kolonoskopi için sedasyon uygulamasında büyük bir varyasyon olup İV ketamin, propofol, midazolam, fentanil ve pethidin dahil olmak üzere çeşitli ilaç kombinasyonları kullanılmıştır (5,6). Çocuklarda sedasyon altında kolonoskopi uygulamalarının analiz edildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada sedasyon altında kolonoskopi (K) ve gastroskopi ve kolonoskopi (EK) uygulanan olgular da hasta profilinin belirlenmesi, tercih edilen anestezi ajanlar ve bu ajanların kombinasyonlarının ortaya konması, görülen komplikasyonların tespit edilmesini amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun 22.06.2017 tarih 6135 sayılı onayıyla yapılan bu çalışmada 2012-2017 yılları arası hastanemiz sedasyon altında K ve EK yapılan pediatrik hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. 18 yaş ve üstü hastalar ve eksik dosya kayıtları bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemizde sedasyon için rutin uygulamamız da Ramsay sedasyon skoru III-IV olacak şekilde İV midazolam (0.1 mg / kg), İV propofol (2.5 mg / kg) ve İV ketamin (1 mg / kg) uygulanmaktadır (8). Kullanılacak ajan seçimi hastanın işlem öncesi nabız, kan basıncı (KB) gibi kardiyovasküler durumu ve İV yolun açık olup olmamasına göre planlanmakta ve KB, nabız, periferik oksijen saturasyonu (SPO2) monitörize edilen hastalara nazal kanül yoluyla oksijen desteği verilmektedir. Hastalar da bilinçli sedasyonu sürdürmek için gerekirse anestezi ajanları İV bolus dozlarla verilerek idamesi sağlanmaktadır.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, ağırlığı, endoskopik girişim endikasyonları, kullanılan anestetik ajanlar, toplam işlem süresi (anestezi başlangıcı ile işlem sonrası anestezi uyanma arası süre) ve görülen komplikasyonlar kaydedildi. Her hastanın dosyası hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden incelenerek işlem sonrası komplikasyonlar (ağrı, kanama vs) ile yoğun bakıma ihtiyaç olup olmadığı, mekanik ventilatör gereksinimi kaydedildi.

İstatistik değerlendirme

Hastaların elde edilen veriler anonim olarak excel tablosuna aktarıldı. Sayısal veriler Shapiro Wilk testi ile normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Normal dağılıma uygun veriler tablolarda ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Hastalar yaş gruplarına göre (Grup 1: 0-2 yaş (süt çocuğu), grup 2: 2-6 yaş (oyun çocuğu), grup 3: 6-11 yaş (büyük çocuk), grup 4: 11-17 yaş (ergen)) ayrılarak her bir grubun verileri kendi içinde değerlendirildi. İlişkili grupların sayısal verilerinin karşılaştırılmasında t testi üçlü gruplarda ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler medyan (minimum-maksimum) olarak belirtildi. İlişkili grupların sayısal verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirilerek dört gözlü tablolar için Odds Ratio hesaplandı. Ayrıca karşılaştırma yapılamayan veriler basit istatistik yöntemler

kullanılarak tablo halinde belirtildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 0-17 yaş arası 273 hastadan 122 hastaya EK 151 ne ise sadece K uygulandığı tespit edildi. K ve EK uygulanan hastaların gruplara göre sayısı ve demografik verileri Tablo I.de verilmiştir.

Grup 1'de ortalama K süresi 40.9 ± 16.9 dk. olarak hesaplandı. Hastaların %65'inde propofol, %70'inde midazolam ile sedasyon sağlandığı ve bu yaş grubunda herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadığı tespit edildi.

Grup 2'de ortalama K süresi 41.3 ± 13.3 dk olduğu ve bu gruptaki hastalara sedasyon için tamamına propofol, %80'ne midazolam verildiği tespit edildi. Komplikasyon olarak bir hastada bronkospazm görüldü.

Grup 3'de ortalama K süresinin 45.6 ± 13.0 dk olduğu ve hastaların tamamında propofol, %76'ında midazolam kullanıldığı ve bir hastada bronkospazm bir hastada bradikardi tespit edildi.

Grup 4 ortalama K süresi 47.0 ± 14.6 dk olup hastaların tamamında propofol, %77'inde midazolam ile sedasyon sağlandığı ve 1 hastada bradikardi, iki hastada bronkospazm olmak üzere toplam 3 (%2) hastada komplikasyon görüldü.

İşlem süreleri tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama $45(10-90)$ dk olarak hesaplanmış olup EK grubunda işlem süresi $[50(10-85)dk.]$ daha uzun bulunmuştur ($p<0.05$). Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 11-17 yaş grubu hariç her iki işlem grubunun işlem sürelerinin benzer olduğu, 11-17 yaş grubunda ise EK $[50(10-85)dk.]$ yapılanlarda K $[45(10-90)dk.]$ yapılanlara göre işlem süresinin uzun olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Yaş gruplarına göre işlem süreleri Tablo II de verilmiştir.

Tablo III'de görüldüğü gibi sedasyon amacıyla hastaların tamamında propofol kullanıldığı, hiçbirinde ölümcül komplikasyon olmadığı ve rektal kanama, polip, ülseratif kolit,

Tablo I: Kolonoskopi ve Gastroskopi + Kolonoskopi uygulanan hastaların demografik verileri*

	Erkek n(%)	Kız n(%)	Toplam n	Boy cm	Ağırlık Kg
Grup 1 (0-2 yaş)				73.8 ± 10.4	8.4 ± 3.1
Kolonoskopi	9 (50.0%)	9 (50.0%)	18		
Gastroskopi+Kolonoskopi	3 (60.0%)	2 (40.0%)	5		
Grup 2 (2-6 yaş)				110.9 ± 13.6	18.4 ± 6.4
Kolonoskopi	20 (66.7%)	10(33.3%)	30		
Gastroskopi+Kolonoskopi	9 (64.3%)	5 (35.7%)	14		
Grup 3 (6-11 yaş)				129.3 ± 14.5	34.5 ± 22.5
Kolonoskopi	18 (56.3%)	14 (43.8%)	32		
Gastroskopi+Kolonoskopi	10 (45.5%)	12 (54.5%)	22		
Grup 4 (11-17 yaş)				154.3 ± 12.8	49.4 ± 13.4
Kolonoskopi	27 (38.0%)	44 (62.0%)	71		
Gastroskopi+Kolonoskopi	41 (50.6%)	40 (49.4%)	81		
Toplam				136.3 ± 27.1	30.1 ± 20.7
Kolonoskopi	74 (49.0%)	77 (51.0%)	151		
Gastroskopi+Kolonoskopi	63 (51.6%)	59 (48.4%)	122		

*Veriler Olgu sayısı (Satır Yüzdesi) n(%) veya Ortalama±Standart Sapma olarak verilmiştir. Oranlar satır yüzdesi

Tablo II: Yaş Gruplarına Göre İşlem Süreleri. *

Yaş Grubu	Kolonoskopi	Gastroskopi + Kolonoskopi	p
Grup 1 (0-2 yaş)	45 (10-90)	40 (10-60)	0.971
Grup 2 (2-6 yaş)	45 (15-60)	45 (20-60)	0.185
Grup 3 (6-11 yaş)	45 (20-80)	45 (15-70)	0.216
Grup 4 (11-17 yaş)	45 (10-80)	50 (15-85)	<0.001**
Toplam	45 (10-90)	50 (10-85)	<0.001**

Değerler ortalama (minimum -maksimum) olarak verilmiştir. Karşılaştırma için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$

Tablo III: Kolonoskopi endikasyonları anestezi ajanları ve komplikasyon oranları.*

	Endikasyon*(%)	Anestezi ajan (%)	Komplikasyon (%)	
			Bronkospazm	Bradikardi
Grup 1 n=23	Rektal kanama (%13) Polip (%8.7)	Propofol (%65) Midazolam (%70) Ketamin (%13)		
Grup 2 n=44	Rektal kanama (%27.3) Polip (%15.9) Kronik ishal (%11.4)	Propofol (%100) Midazolam (%80)	1 (%2.3)	
Grup 3 n=54	AAA (%11.1) Ülseratif kolit (%9.3) Rektal kanama (%9.3) Çölyak hastalığı (%5.6)	Propofol (%100) Midazolam (%76) Ketamin (%8)	1 (%1.9)	1 (%1.9)
Grup 4 n=151	Ülseratif kolit (%7.0) Rektal kanama (%4.4) Chron hastalığı (%2.2) AAA (%1.8)	Propofol (%100) Midazolam (%77) Ketamin (%2)	1 (%0.7)	1 (%0.7)

*Veriler Olgu sayısı(Satır Yüzdesi) n(%) olarak belirtilmiştir.*Veri setinde en sık sayıda tespit edilen kolonoskopi endikasyonları belirtilmiştir.

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), kron ve çölyak hastalığı nedeniyle Gİ endoskopik girişim yapıldığı tespit edildi.

Tüm gruplar için hastaların dosyaları incelendiğinde postoperatif dönemde işlem ile ilişkili komplikasyon (ağrı, kanama vs.) kaydına rastlanmadı. Ayrıca entübe olarak çıkarılan veya yoğun bakıma transfer edilen hasta kaydına rastlanmadı.

TARTIŞMA

Pediyatrik hastalarda kolonoskopi, işlem öncesi hazırlık ve sedasyondaki zorluklar nedeniyle yetişkinlere göre daha az sıklıkta gerçekleştirilse de ülseratif kolit, kron hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları, AAA, çölyak hastalığı ve polipozis sendromu da dahil olmak üzere Gİ hastalıklarının tanısı için kolonoskopi endikasyonları artmıştır (9,10). Pediyatrik kolonoskopinin komplikasyon oranlarına ilişkin sınırlı veriler vardır. Thakkar ve ark. (11) çok merkezli retrospektif bir çalışmada % 0.1'lik bir komplikasyon oranı bildirmişlerdir. Ayrıca, pediyatrik kolonoskopi, teknik zorluk ve işlem sırasında uyumsuzluk nedeniyle, yetişkinlerdekine kıyasla daha ciddi komplikasyon riski ile ilişkilidir. Pediyatrik kolonoskopi endikasyonları arasında kronik diyare, hematokezya, açıklanamayan anemi, polipozis sendromu ve büyüme / kilo kaybı sayılabilir (12). Lei ve ark. (13) yaptığı çalışmada yukarıdaki çalışmanın bulgularını desteklemekte olup, pediyatrik kolonoskopi için en sık

endikasyonların hematokezya, abdominal ağrı ve diyare olduğunu raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak rektal kanama, polip, kronik ishal, çölyak hastalığı, AAA, ülseratif kolit ve Chron hastalığı tanıları ile kolonoskopi yapıldığı gözlemlendi.

Gastrointestinal endoskopik işlemlerdeki rahatsızlığı en aza indirmek ve amnezi sağlamak için sedasyon özellikle çocuk yaş grubunda rutin uygulama haline gelmiştir. İyi bir sedasyon, işlemlerin başarılı bir şekilde tamamlanması ve çocuklarda gelecekteki işlemlerin uygulanmasını zorlaştırabilecek hoş olmayan deneyimlerin önlenmesi için oldukça önemlidir (14). Pediyatrik olgularda güvenli olarak kullanılacak FDA tarafından bildirilmiş anestezi ajanı bulunmamaktadır (15). Ağrılı işlemlerde sedasyon için kullanılan ilaçlar oldukça fazladır, ancak hızlı başlangıç, sedasyonun öngörülebilir doz bağımlı seviyesi, geniş terapötik aralık, işlem süresince anterograd amnezi ile anksiyolitik etki, solunum, kardiyovasküler ve diğer istenmeyen etkilerin yokluğu ve yan etki olmadan sorunsuz bir işlem sonrası iyileşme gibi ideal bir sedatifin özelliklerine hiçbiri sahip değildir (16). Birçok ajan denenmiş olmasına rağmen, hiç bir ilaç bu profile uymamaktadır(17). Bu nedenle pediyatrik sedasyon için İV ketamin, propofol, midazolam, fentanil ve pethidin dahil olmak üzere çeşitli ilaç kombinasyonları kullanılmıştır.

Propofolun hızlı indüksiyonu ve uyanmayla birlikte kardiyovasküler parametrelerin iyi korunması ve ajitasyon, bulantı veya kusma gibi komplikasyonların daha az görülmesi

propofolü, Gİ endoskopi uygulaması için popüler bir anestetik ajan haline getirmiştir (18). Propofol, hızlı bir başlangıç, kısa süreli etki ve hızlı iyileşme karakterize güçlü bir sedatif olduğundan, pediatrik Gİ endoskopik işlemler için sedasyonda yaygın olarak kullanılır (19). 2016 da yayınlanan klavuzda çocuklarda tanı ve tedavi için uygulanan cerrahi, oftalmolojik, ürolojik, radyolojik ve dental işlemlerde propofolün güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (6). Bununla birlikte pediatrik ve erişkin Gİ endoskopik girişimlerde sedasyon için propofolün güvenli ve etkin kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (20,21). Phillips ve ark. (17) acil serviste ağırlı işlemler için yapılan sedasyonlarda propofol ile propofol ve ketamin kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada iki grupta da hiçbir hastada solunum depresyonu gelişmediği ve tek başına propofol ile karşılaştırıldığında, propofol ve ketamin kombinasyonunun daha az hipotansiyon, daha iyi sedasyonla birlikte hasta konforu ve güvenliğinin arttığını bildirmişlerdir. Kurumumuzda gastroskopi ve kolonoskopi işlemlerinde sedasyon uygulaması için IV propofol, midazolam ve ketamin kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda yukarıdaki literatürlerle uyumlu olarak 273 hastadan sadece 3 hastada bronkospazm 2 hastada da bradikardi tespit edildi. Sistematik bir derlemede, propofol bazlı sedasyonun propofol kullanımıyla düşük majör solunum komplikasyonları oranları ile güvenli bir seçenek olduğu ve diğer sedatif rejimlerle karşılaştırıldığında advers olaylarda anlamlı bir farklılık bulamadığı sonucuna varmıştır (20). Ancak propofolün güvenli kullanımına ilişkin yukarıdaki çalışmaların aksine Narula ve ark. (22) yaptıkları metaanalizde Gİ endoskopisi geçiren pediatrik hastalarda propofolün diğer anestezi ajanlara göre kanıtı düşük daha yüksek kardiyorespiratuvar komplikasyon gözlendiğini ve sedasyon amacıyla propofolün tek başına kullanılmasının daha fazla risk olabileceğini konusunda dikkat çekmişlerdir. Bizde çalışmamızda resüsitasyon ve yoğun bakım ihtiyacı gerektirecek derecede komplikasyon olmamasını rutin uygulamamızda sedasyon amacıyla propofolü midazolam ve ketaminle birlikte uygulamamıza bağlı olduğunu düşünüyoruz. Pediatrik acil servislerde sıklıkla kullanılan ketamin, geniş güvenlik sınırına sahip dissosiyatif anestetik ve analjezik özelliklere sahiptir (23). İyi bir güvenlik profiline rağmen erişkinlerde % 28'e varan oranlarda ortaya çıkan, laringospazm ile (özellikle gastroskopi sırasında), halüsinasyonlar, kabus görme, deliryum, kusma ve hipersalivasyon gibi istenmeyen etkiler, pediatrik çalışmalarda daha az gözlenmektedir. Ayrıca ketaminin midazolam la birlikte kullanılmasının bu yan etkileri azalttığı düşünülmektedir (24,25). Ancak ketamin ve midazolam uygulanan hastalarda oksijen desatürasyonun daha sık görüldüğü ve 10 yaşından küçük hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte IV ketamin ile sedasyon sağlanan tüm hastalarda ebeveyn ve hekim memnuniyeti yüksek bulunmuştur (24). Diğer bir çalışmada Gİ endoskopide pediatrik sedasyon için ketamin ile birlikte midazolam uygulanan randomize bir çalışma midazolamın ketamine bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasını önlediğini ve hastaların sadece% 5'inde laringospazm veya hipersalivasyon, görüldüğünü, hastaların hiçbirinde resüsitasyon ya da yoğun bakım ünitesine

transfer ihtiyacının olmadığını bildirmişlerdir (26).

Sonuç olarak günümüzde pediatrik Gİ endoskopik işlemler, ağırlı ve hoş olmayan girişimler olduğundan sedasyon uygulaması rutin hale gelmekle birlikte uygulamada standartlar oluşturulamamıştır. Çocuklarda sedasyon altında kolonoskopi uygulamalarının analiz edildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Yoshioka S, Takedatsu H, Fukunaga S, Kuwaki K, Yamasaki H, Yamauchi R, et al. Study to determine guidelines for pediatric colonoscopy. *World journal of gastroenterology* 2017;23:5773-9.
2. Goulson DT, Fragneto RY. Anesthesia for gastrointestinal endoscopic procedures. *Anesthesiology clinics* 2009;27:71-85.
3. Amornyotin S, Aanpreung P, Prakarnrattana U, Chalayonnavin W, Chatchawankitkul S, Srikureja W. Experience of intravenous sedation for pediatric gastrointestinal endoscopy in a large tertiary referral center in a developing country. *Paediatric anaesthesia* 2009;19:784-91.
4. Chung HK, Lightdale JR. Sedation and Monitoring in the Pediatric Patient during Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016;26:507-25.
5. Dar AQ, Shah ZA. Anesthesia and sedation in pediatric gastrointestinal endoscopic procedures: A review. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2:257-62.
6. Cote CJ, Wilson S, American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric dentistry. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. *Pediatrics* 2016;138(1). pii: e20161212. doi: 10.1542/peds.2016-1212.
7. Lightdale JR. Sedation and analgesia in the pediatric patient. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:385-99.
8. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
9. Gilger MA, Gold BD. Pediatric endoscopy: new information from the PEDS-CORI project. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:234-9.
10. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, Asakura K, Watanabe M, Suzuki T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol* 2010;45:911-7.

11. hakkar K, El-Serag HB, Mattek N, Gilger M. Complications of pediatric colonoscopy: a five-year multicenter experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:515-20.
12. ASGE Standards of Practice Committee Lightdale JR, Acosta R, Shergill AK, Chandrasekhara V, Chathadi K, et al. Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2014;79:699-710.
13. Lei P, Gu F, Hong L, Sun Y, Li M, Wang H, et al. Pediatric colonoscopy in South China: a 12-year experience in a tertiary center. *PloS one* 2014;9:e95933.
14. Kadosaki M. Pediatric patient sedation and analgesia for diagnostic medical procedures. *Rinsho Byori* 2014;62:775-81.
15. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM533197.pdf>.
16. Tolia V, Peters JM, Gilger MA. Sedation for pediatric endoscopic procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:477-85.
17. Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, Johnson J, Halpin J. Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: clinical and bispectral index scale comparison. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010;24:349-55.
18. Levati A, Colombo N, Arosio EM, Savoia G, Tommasino C, Scialfa G, et al. Propofol anaesthesia in spontaneously breathing paediatric patients during magnetic resonance imaging. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:561-5.
19. Lightdale JR, Mahoney LB, Schwarz SM, Liacouras CA. Methods of sedation in pediatric endoscopy: a survey of NASPGHAN members. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:500-2.
20. van Beek EJ, Leroy PL. Safe and effective procedural sedation for gastrointestinal endoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:171-85.
21. Chiaretti A, Benini F, Pierri F, Vecchiato K, Ronfani L, Agosto C, et al. Safety and efficacy of propofol administered by paediatricians during procedural sedation in children. *Acta Paediatr* 2014;103:182-7.
22. Narula N, Masood S, Shojaee S, McGuinness B, Sabeti S, Buchan A. Safety of Propofol versus Nonpropofol-Based Sedation in Children Undergoing Gastrointestinal Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:6501215.
23. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med* 2011;57:449-61.
24. Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med* 2000;36:579-88.
25. Sener S, Eken C, Schultz CH, Serinken M, Ozsarac M. Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011;57:109-14.e2.
26. Breceļj J, Trop TK, Orel R. Ketamine with and without midazolam for gastrointestinal endoscopies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:748-52.

Acil Servise Solunum Sistemi Şikayetiyle Başvuran Çocuk Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Use of Complementary and Alternative Medicine in Children with Complaints of Respiratory System in the Emergency Department

•Funda KURT¹ •Hakan GÜVENİR² •Muhammet ASARKAYA³, •Hülya BUĞA³, •Halil İbrahim YAKUT¹,
•Emine DİBEK MISIRLIOĞLU¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Çocuk Acil Hemşiresi, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Solunum sistemi hastalıkları çocukluk çağında sık görülmekte ve hastane başvurularının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Ailelerin çocuklarına özellikle solunum sistemi hastalıklarında tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) uygulamaları olabilmektedir. Bu çalışma, acil servise solunum sistemi şikayeti ile başvuran çocukların ailelerinin TAT konusunda bilgi düzeyleri ve uyguladıkları TAT yöntemlerini belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz çocuk acil kliniğine Haziran 2017 ve Mart 2018 tarihleri arasında solunum sistemi şikayeti ile başvuran Pediatrik Kanada triaj ölçeğine göre triaj kategorisi 4 ve 5 olan çocukların ve çalışmaya katılmayı kabul eden aileleri dahil edildi. Ailelere standart anket formu ile sosyodemografik özellikleri, TAT konusunda bilgi düzeyleri ve uyguladıkları TAT yöntemleri sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 228 hastanın ortanca yaşı (IQR), 24.4 ay (8.3- 57.9 ay) olup, 142'si (% 62.3) erkek cinsiyeteydi. Solunum sistemi şikayetleri; en sık nefes darlığı (% 50.9), hızlı nefes alma (% 21.5) ve öksürük (% 20.6) olup, şikayet süre ortancası (IQR), 3 (2-7) gündü. Tanıları değerlendirildiğinde 150 (% 65.8) hasta bronşiolit ve 49 (% 21.5) hasta astım ataklı. Hastaların 112'sinin (% 49.1) tekrarlayan solunum şikayeti vardı. Kronik hastalığı olan 62 (% 27.2) hasta vardı, en sık kronik hastalık astımdı. Annelerin 176'sı (% 77.2) TAT uygulaması yapmakta ve en sık olarak bitkisel ürün kullanmaktaydı. Bitkisel ürün olarak; ıhlamur (% 50.9), nane-limon (% 40.8) ve keçi boynuzu (% 29.4) anne tarafından çocuklarına verilmişti. Ayrıca annelerin 121'i (% 53.1) çocuklarına bağışıklık sistemini güçlendirmek için destekleyici kullanıyordu.

Çocuğunda tekrarlayan solunum şikayeti veya kronik hastalığı olan ailelerde TAT kullanımı daha fazlaydı ($p<0.05$).

Sonuç: Çocuklarının solunum sistemi şikayetlerinde, özellikle tekrarlayan solunum şikayeti varlığında ailelerde TAT kullanımı siktir. En fazla bitkisel ürünler ve destek ürünleri kullanılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Alternatif tıp, Çocuk, Tamamlayıcı tıp, Çocuk acil, Solunum sistemi hastalıkları

ABSTRACT

Objective: Respiratory system diseases are common in childhood and constitute an important part of hospital admissions. Families may have complementary and alternative medicine (CAM) applications to their children especially in respiratory system diseases. The aim of this study was to determine the knowledge levels of families about CAM and the CAM methods applied by the families of children who presented to the emergency room with the complaint of respiratory system.

Material and Methods: The families who agree to participate of children who had triage categories 4 and 5 according to the Pediatric Canadian triage scale applied to our pediatric emergency clinic between June 2017 and March 2018 were included in the study. Sociodemographic characteristics, knowledge level of CAM and the CAM methods they applied were questioned with a standard questionnaire to families.

Results: The median age (IQR) of 228 patients included in the study was 24.4 months (8.3 - 57.9 months) and 142 (62.3%) were male. Respiratory system complaints; the most common was dyspnea (50.9%), rapid breathing (21.5%) and cough (20.6%) and the median duration of complaints was 3 days. When the diagnoses were evaluated, 150 patients (65.8%) had bronchiolitis and 49 (21.5%) patients had asthma attacks. 112 (49.1%) patients had recurrent respiratory complaints. There were 62 (27.2%) patients with chronic disease and the most common chronic disease was asthma. Of the mothers, 176 (77.2%) performed CAM and were mostly using herbal products. As a herbal product; linden (50.9%), mint-lemon (40.8%) and carob (29.4%) were given to children by mother. In addition, 121 (53.1%) of the mothers used supporters to strengthen their immune system. CAM use was higher in families, having child with recurrent respiratory complaints or chronic diseases ($p<0.05$).

Conclusion: The use of CAM is common in families having children with respiratory system complaints especially recurrent complaints. Mostly herbal products and support products were used.

Key Words: Alternative medicine, Children, Complementary medicine, Pediatric emergency, Respiratory system illness

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (WHO) geleneksel tıp; bedensel ve zihinsel hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, tedavi etmenin yanında genel iyilik halinin sağlanmasında kullanılan, çeşitli kültürlerin birikimlerine ve inançlarına dayanan bilgi, beceri ve uygulamaların tamamıdır (1).

Modern tıbbi uygulamalar ile birlikte destekleyici kullanımı bazı araştırmacılar tarafından "tamamlayıcı tıp" olarak ifade edilirken, bilimsel olarak kanıtlanmamış tüm tedaviler ise "alternatif tıp" olarak adlandırılmaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın, yayınladığı "geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği" ile hangi hastalıklarda ne tıp yöntemlerin uygulanabileceği, uygulayacak kişilerin eğitimleri ve uygulamaların yapılacağı sağlık birimlerinin özellikleri belirtilmiştir (2).

Son yıllarda TAT kullanımının tüm yaş gruplarında giderek arttığı gözlenmektedir (3, 4). Çocuklarda çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalarda TAT kullanım sıklığının % 30-50 olduğu rapor edilmiştir (5). TAT, özellikle kronik, tekrarlayan ve tedavisi olmayan durumlar başta olmak üzere konvansiyonel tedaviye alternatif bir tedavi olarak kabul edilmekte ve dünya çapında kullanımı artmaktadır (6-9). TAT'ın astım başta olmak üzere en fazla akciğer problemlerinde kullanıldığı bilinmektedir (10,11). Astım olan çocuklarda geleneksel tedavilerle birlikte % 51-89 oranında kullanım bildirilmiştir (12). Akut solunum yolu enfeksiyonlarında TAT sık kullanılmaktadır (5). Ülkemizde solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda semptomatik tedavi de bitkisel ürünler, vitamin desteği gibi yöntemler yanında geleneksel uygulamalarında kullanıldığı bilinmektedir (13).

Bu çalışma, çocukluk döneminde solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların annelerinin başvurdukları TAT uygulamalarını belirlemek amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Haziran 2017 ve Mart 2018 tarihleri arasında çocuk acil kliniğinde yapıldı. Acil servise solunum problemi ile başvurmuş hastalardan Pediatrik Kanada triaj ölçeğine (P-CTAS) (14) triaj kategorisi 4 ve 5 olan çocukların anne ve babalarına çalışma

hakkında bilgi verildi ve anket formunu doldurmayı kabul etmiş olan ebeveynlere anket formu verildi. Verilmiş olan bilgilerin yalnızca çalışma için kullanılacağı, başka kişiler ile paylaşılmayacağı sorumlu araştırmacı tarafından ailelere anlatılıp, gönüllülük esasına dayanarak, anne ve/veya baba tarafından formlar dolduruldu. Kesitsel anket çalışmasına triaj 1, triaj 2 ve triaj 3 kategorisinde olan hastalar, 18 yaş üstünde olanlar, anket formu eksik olanlar alınmadı. Anket formunu eksiksiz dolduran hastalar çalışmaya alındı.

Hazırlanan anket formu 2 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde ailenin demografik özelliklerini belirlemeye yönelik (çocuğun yaşı, cinsiyeti, anne eğitim düzeyi, aylık gelir, başvuru şikayeti, başvuru tanısı, tekrarlayan solunum şikayeti veya kronik hastalık olup olmadığı, devamlı kullanılan ilaç olup olmadığı, sigara maruziyeti olup olmadığı) sorular bulunmaktadır. İkinci bölüm, ailenin tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı ile ilgili sorular (TAT kullanımı konusundaki görüşleri, kullandıkları, TAT yöntemlerini nereden duyduklarını, hangi yöntemleri bildikleri/ hangilerini uyguladıkları, ek olarak tedavi kullanıp kullanmadıkları) içermektedir.

Türk-İş araştırmasının Mayıs 2017 sonucuna göre dört kişilik bir ailenin aylık gelirinin 1.529 TL, yoksulluk sınırının 4.979 TL olduğu bildirilmiştir, çalışmamızda aylık gelir bu sınırlara göre sorgulandı (15).

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (toplantı tarihi: 14.06.2017, karar no: 2017-081) izin alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Frekans dağılımları sayı ve yüzde, sürekli değişkenler (ölçümler) ortanca (IQR) şeklinde değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Simirnov testi yapılarak belirlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. $p<0.05$ anlamlılık sınırı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı dönemde acil servise 102.992 hastanın başvurduğu belirlendi. Çalışmaya alınan 228 hastanın 142'si

(% 62.3) erkek, 86'sı (% 37.7) kız cinsiyetteydi. Ortanca yaş (IQR), 24.4 (8.3- 57.9) ay olup, hastaların 183'ü (% 80.2) 72 aydan küçüktü. Devamlı ilaç kullanan hasta sayısı 48 (% 21.0) olup, hastaların 40'nın (% 83.3) astım ilacı kullandığı saptandı. Kronik hastalığı olan 62 (% 27.2) hasta vardı. Acil servise en sık başvuru şikayeti nefes darlığı (% 50.9)'du (Tablo I).

Hastaların 176'sının (% 77.2) TAT kullandığı belirlendi. Yaş grupları ile TAT kullanımı arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.316$) fakat 72 ayın altındaki çocuklarda TAT kullanımının daha fazla olduğu belirlendi. Cinsiyet, devamlı ilaç kullanımı ve anne eğitim düzeyi ile TAT kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ailenin gelir düzeyi ile tamamlayıcı ve

alternatif tıp kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0.05$). Daha yüksek gelir düzeyi olan ailelerde alternatif tıp kullanım oranının daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo II).

Hastaların 150'sinin başvuru tanısının bronşiolit (% 65.8), 49'u astım atak (% 21.5), 15'i (% 6.6), pnömoni, 8'i (% 3.5) larenjit, 6'sı (% 2.6) ÜSYE olduğu belirlendi. Şikayet süre ortancası (IQR), 3 gün (2-7)'di. Kronik hastalığı olan 62 (% 27.2) hasta vardı, en sık kronik hastalığın astım (% 93.5) olduğu belirlendi. Sigara maruziyeti olan hasta sayısı 91 (% 39.9) olup, 90'ı (% 98.9) pasif içiciydi.

Annelerin 118'i (% 51.8) tamamlayıcı ve alternatif tıbbın kullanılabilir olduğunu belirtti, 116'sı (% 50.9) hastanelerde

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri.

	n	%
Yaş (ay)		
Ortanca (IQR)	24.4(8.3-57.9)	
1-24 ay	112	(49.1)
25- 72 ay	71	(31.1)
73-132 ay	33	(14.5)
133 - 216 ay	12	(5.3)
Cinsiyet		
Erkek	142	(62.3)
Kız	86	(37.7)
Anne eğitimi		
Okuryazar değil	7	(3.1)
İlköğretim	133	(58.3)
Lise	73	(32.0)
Üniversite	15	(6.6)
Aylık gelir		
Çalışmıyor	35	(15.4)
<1529 TL	45	(19.7)
1529-4979TL	137	(60.1)
>4979 TL	11	(4.8)
Devamlı kullandığı ilaç var mı?		
var	48	(21.0)
yok	180	(79.0)
Tekrarlayan solunum şikayeti		
var	112	(49.1)
yok	116	(50.9)
Kronik hastalık		
var	62	(27.2)
yok	166	(72.8)
Acile başvuru şikayeti		
Nefes darlığı	116	(50.9)
Hızlı nefes alma	49	(21.5)
Öksürük	47	(20.6)
Hırıltılı solunum	15	(6.6)
Ses kısıklığı	1	(0.4)

IQR: Çeyrekler arası aralık

Tablo II: Tamamlayıcı/ Alternatif tıp kullanan ve kullananmayan hastaların özellikleri.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp kullanımı						
	n= 228	EVET n= 176 (% 77.2)		HAYIR n= 52 (% 22.8)		p
		n	%	n	%	
Yaş (ay)						
Median (IQR)	24.4 (8.3-57.9)	25.5 (8.3- 62.6)		20.5(8.4- 46.1)		0.316
1- 24 ay	112	82	73.2	30	26.8	
25 – 72 ay	71	55	77.5	16	22.5	
73- 132 ay	33	28	84.8	5	15.2	
133- 216 ay	12	11	91.7	1	8.3	
Cinsiyet						0.395
Erkek	142	107	75.4	35	24.6	
Kız	86	69	80.2	17	19.8	
Tekrarlayan solunum şikayeti olması	112	80	71.4	32	28.6	0.042
Kronik hastalık olması	62	42	67.7	20	32.3	0.030
Devamlı ilaç kullanımı	56	40	71.4	16	28.6	0.237
Ailenin gelir durumu						0.032
Çalışmıyor	35	22	62.9	13	37.1	
<1529 TL	45	31	68.9	14	31.1	
1529-4979 TL	137	114	83.2	23	16.8	
>4979 TL	11	9	81.8	2	18.2	
Anne eğitim düzeyi						0.586
Okuryazar değil	7	5	71.4	2	28.6	
İlköğretim	133	107	80.5	26	19.5	
Lise	73	53	72.6	20	27.4	
Üniversite	15	11	73.3	4	26.7	

IQR: Çeyrekler arası aralık, * Tabloda satır yüzdesi verilmiştir

Tablo III: Tamamlayıcı ve Alternatif tıp kullanımının özellikleri.

	n	%
Geleneksel /tamamlayıcı tıp hakkındaki görüşler		
Kullanılabilir	118	(51.8)
Kısmen kullanılabilir	57	(25.0)
Kullanılamaz	33	(14.5)
Kararsızım	20	(8.8)
Hastanelerde geleneksel /tamamlayıcı tıp uygulamaları başlamasıyla ilgili bilginiz var mı?		
Evet	116	(50.9)
Hayır	26	(11.4)
Bilmiyorum	86	(37.7)
Geleneksel /tamamlayıcı tıp kullanıyor musunuz?		
Evet	176	(77.2)
Hayır	52	(22.8)
Geleneksel /tamamlayıcı tıp ile ilgili bilgileri nereden öğrendiniz?		
Bilgisi olmayan	10	(4.4)
Tek kaynaktan bilgi edinenler	49	(21.5)
Aile	13	(26.5)
TV/Radyo	12	(24.5)
Sağlık çalışanı	9	(18.4)
Komşu	7	(14.3)
Sosyal medya	6	(12.2)
Aktar	2	(4.1)
Çoklu kaynaktan bilgi edinenler	169	(74.1)

Tablo IV: Annelerin bazı Tamamlayıcı/ Alternatif tıp yöntemlerini uygulama durumları.

Kullanılan Tamamlayıcı / Alternatif tıp yöntemleri	Evet n= 176	
	n	%
Ihlamur	116	50.9
Nane-limon	93	40.8
Keçi boynuzu	67	29.4
Soğan-bal	50	21.9
Zencefil	48	21.1
Bıldırcın yumurtası	47	20.6
Viks	31	13.6
Karaturp-bal	30	13.2
Sarımsak	25	11.0
Zerdeçal	18	7.9
Hatme çiçeği	16	7.0
Karabiberli çay	12	5.3
Üzerlik otu tohumu	9	3.9
Hacamat	4	1.8
Çam kozalağı	3	1.3
Selenyum	3	1.3
Akupunktur	2	0.9
Sülük	0	0.0

tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamasından haberdardı. Annelerin 176'sinin (% 77.2) tamamlayıcı ve alternatif tıp kullandığı saptandı. Annelerin 10'unun (% 4.4) TAT konusunda bir bilgisi yoktu; 49'unun (% 21.5) tek kaynaktan (aile, TV/radyo, sağlık çalışanı, komşu, sosyal medya, aktar), 169'unun (% 74.1) çoklu kaynaktan bilgi edindiği belirlendi. Çoklu kaynaktan bilgi edinenlerin % 26.2'si aile, komşu ve TV/radyo'dan bilgi edindiğini belirtti (Tablo III).

Bazı tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri hakkında annelerin bilgilerinin olup olmadığı sorgulandı. Annelerin 152'sinin (% 66.7) ihlamur, 146'sinin (% 64.0) nane-limon, 128'inin (% 56.1) keçi boynuzu, 124'ünün (% 54.4) soğan-bal, 123'ünün (% 53.9) bıldırcın yumurtası, 103'ünün (% 45.2) zencefil, 72'sinin (% 31.6) karaturp-bal, 71'inin (% 31.1) viks, 55'inin (% 24.1) sarımsak, 40'inin (% 17.5) üzerlik tohumu, 38'inin (% 16.7) karabiberli çay, 36'sinin (% 15.8) hatme çiçeği, 31'inin (% 13.6) sülük, 27'sinin (% 11.8) hacamat, 17'sinin (% 7.5) çam kozalağı, 15'inin (% 6.6) akupunktur ve 6'sinin (% 2.6) selenyum kullanımı hakkında bilgilerinin olduğu saptandı.

Annelerin en sık kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin, ihlamur (% 50.9), nane-limon (% 40.8) ve keçi boynuzu (% 29.4) olduğu belirlendi. Annelerden 4'ünün (% 1.8) hacamat, 2'sinin akupunktur (% 0.9) uyguladığı öğrenildi. Sülük uygulayan anne yoktu (Tablo IV).

Bağışıklık sistemini güçlendirmek için annelerin 37'sinin (% 16.2) Omega-3 takviyesi, 32'sinin (% 14.0) vitamin kompleksi,

27'sinin (% 11.8) çinko takviyesi, 16'sinin (% 7.0) betaglukan (İmuneks®) 11'inin (% 4.8) mürver ve ekinezya (İmmuzinc® şurup), 7'sinin (% 3.1) pelargonium sidoides (umca®), 1'inin (% 0.4) broncho-vaxom® kullandığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Kronik hastalıklar başta olmak üzere son yıllarda tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımının giderek arttığı gözlenmektedir (16). Çocuklarının solunum sistemi şikayetlerinde, özellikle tekrarlayan solunum şikayeti ve kronik hastalık varlığında ailelerde TAT kullanımının sık olduğu saptandı. Ailenin gelir düzeyi arttıkça tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanım oranının arttığı gözlemlendi. En fazla bitkisel ürünler (ihlamur, nane-limon ve keçi boynuzu) ve destek ürünlerinin kullanıldığı belirlendi.

Tüm yaş gruplarında TAT kullanımı giderek artmaktadır (5). Dhankar'ın (16) çalışmasında çocuk bölümüne akut bir hastalık ile yatırılmış, ortalama yaşları 48± 46.42 ay olan 887 çocuktan 161'inin tamamlayıcı ve/veya alternatif tıp kullandığı saptanmıştır. Bunlardan 113'ünün yatış nedeni olan hastalık için TAT kullandığı; 48'inin daha önceden TAT kullandığı belirlenmiştir. Astım, romatolojik hastalıklar ve serebral palsi gibi kronik hastalığı olan çocuklarda TAT kullanımı ile ilgili çalışmalarda, TAT kullanım yaşının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6-8). Çalışmamızda TAT kullanım yaş ortancasının median (IQR), 24.4 (8.3- 57.9) ay olduğu tespit edildi. Yaş grupları ile TAT

kullanımı arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) fakat 72 ayın altındaki çocuklarda TAT kullanımının daha fazla olduğu belirlendi. Çalışmamızda akut solunum şikayeti olan çocuklardaki TAT kullanımı değerlendirildiğinden ortanca yaş daha küçük saptanmış olabilir.

Anne ve babanın eğitim düzeyi ile TAT kullanımı arasında ilişki olup olmadığı birçok araştırmada rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda eğitim düzeyi yüksek olan anne ve babaların çocuklarına TAT kullanımının eğitim düzeyi düşük olan ailelere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (17-20). Eğitim düzeyi yüksek ailelerin daha fazla araştırma yapıp TAT yöntemlerini daha fazla denedikleri belirlenmiştir (9). Dhankar'ın (16) çalışmasında düşük sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesindeki ailelerde TAT kullanımının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise aile eğitimi ile TAT kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır (9, 21). Çalışmamızda eğitim düzeyi ile TAT kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$), üniversite mezunu olan anne sayısı az olduğu için arada ilişki saptanamamış olabilir.

Kullanılacak TAT yöntemi ekonomik ve sosyokültürel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bazı çalışmalarda gelir düzeyi yüksek olan kişilerde TAT kullanım oranının daha fazla olduğu belirlenmiştir (4, 18, 22, 23). Bu durum eğitim düzeyi yüksek olan anne-babaların TAT'a ilişkin bilgi düzeylerinin fazla olmasına, bilgi kaynaklarına ve alternatif tedaviye daha kolay ulaşabilmelerine bağlanabilir. Gelişmekte olan ülkelerde yapılmış bazı çalışmalarda düşük-orta gelir düzeyi olan ailelerde TAT kullanım oranı yüksek saptanmıştır (16, 24, 25). Malavi'de yapılmış bir çalışmada sosyoekonomik düzeyi düşük hastaların modern tıba ulaşması zor olduğu için TAT kullanımının daha fazla olduğu, ciddi hastalıklarda bile geleneksel tedaviye daha fazla güvendikleri belirtilmiştir (24). Çalışmamızda ailenin gelir düzeyi ile tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0.05$). Farklı gelir düzeyi olan ailelerde kullanılan TAT yöntemlerinin de farklı olması (geleneksel veya bağımsızlık destekleyici bitkisel tedavi) nedeniyle çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmış olabilir.

Solunum sistemi hastalıkları TAT'ın en fazla kullanıldığı yerdir (26). Simpson ve ark.'ı (27) üst solunum yolu enfeksiyonlarında TAT kullanım oranını % 50, lanski ve ark.'ı (28) % 31 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda solunum problem ile acil servise başvurmuş hastalarda TAT kullanım oranının % 77.2 olduğu belirlendi. Hastalarımızın % 27.2'sinde altta yatan bir kronik hastalık vardı (% 93.5 astım atak), bu nedenle TAT kullanım oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek saptanmış olabilir. Kronik hastalığı olan çocuklardaki TAT kullanım oranının (% 67.7) da diğer çalışmalara benzer şekilde daha yüksek olduğu belirlendi.

Aileler TAT kullanımı ile ilgili bilgiye farklı kaynaklardan ulaşabilmektedir. Araz ve ark.'ı (9), hastaların TAT kullanımı ile ilgili bilgiyi % 52.5 oranında aileden birisinden, % 20 komşulardan, %14.7 oranında arkadaşlarından öğrendiklerini bildirmişlerdir. Lanski ve ark.'ın (28) çalışmasında da ailelerin % 80'inin arkadaş ve akrabalarından bilgi aldıklarını saptamışlardır.

Çalışmamızda ailelerin çoğunun (% 74.1) birkaç farklı kaynaktan; bunlarında çoğunun % 26.2 aile, komşu ve TV/radyo'dan bilgi edindiğini; tek kaynaktan bilgi edinenlerin de çoğunun aileden bilgi edindiğini saptadık.

Akut solunum yolu enfeksiyonları ailelerin hastaneye en sık başvuru nedenidir. Lucas ve ark.'ının (5) akut solunum yolu enfeksiyonunda TAT kullanımı ile ilgili meta analizinde 22 çalışma incelenmiş; çalışmalarda en sık kullanılan TAT yöntemlerinin limon, zerdeçal, sarımsak, zencefil, ihlamur ve hardal olduğunu; bu ürünlerinde genellikle birlikte kullanıldığını saptamışlardır (29-34). Benzer şekilde biz de ihlamur, nane-limon, keçi boynuzu, soğan-bal ve zencefil kullanımının en fazla kullanılan TAT yöntemleri olduğunu saptadık.

Çocuklarının solunum sistemi şikayetlerinde ailelerde TAT kullanımı siktir. Richmond ve ark.'ı (12), kronik solunum yolu enfeksiyonu olan 197 hasta'nın 141'inin multivitamin kullandığını, 34'ünün balık yağı, 26'sının ekinezya kullandığını bildirmişlerdir. Torres-Llenza ve ark.'ı (26), 2027 astımlı çocuk hastanın 273'ünün TAT kullandığını, 46'nın vitamin desteği aldığını rapor etmişler. Sheen ve ark.'ı (35), 5435 astımlı çocuktan 1394'ünün TAT kullandığını, 386'sının vitamin desteği aldığını rapor etmişler. Çalışmamızda bağımsızlık sistemini güçlendirmek için annelerin 131'inin (% 57.5) destek ürünü kullandığını saptandı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Tek merkezli olan çalışmamızda üniversite mezunu olan anne sayısı az olduğundan anne eğitimi ile TAT kullanımı arasındaki ilişki doğru değerlendirilememiş olabilir. Ayrıca hastanemize başvuran hastaların çoğunluğu sosyoekonomik durumu düşük ailelerden oluşmaktadır. Çok merkezli ve farklı sosyoekonomik düzeye sahip hastalar ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çocuklarının solunum sistemi şikayetlerinde, özellikle tekrarlayan solunum şikayeti varlığında ailelerde TAT kullanımı siktir. En fazla bitkisel ürünler ve destek ürünleri kullanılmaktadır. TAT kullanımının tedaviyi aksatmaması veya geciktirmemesi için ailelere TAT kullanımı ile ilgili doğru bilgilerin verilmesi ayrıca ailelerin TAT yöntemlerinin etkinliği ve yan etkileri açısından bilgilendirilmeleri önemlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

- General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO Books; 2000.
- Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Resmi Gazete. 27.10.2014;29158.
- Barnes PM, Bloom B, Nahin R. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States 2007 Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2008. Available from: <http://nccam.nih.gov/news/2008/nhsr12.pdf>.
- Xue CC, Zhang AL, Lin V, Da Costa C, Story DF. Complementary and alternative medicine use in Australia: a national population-based survey. *J Altern Complement Med* 2007;13:643-50.
- Lucas S, Leach M, Kumar S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med* 2018;37:158-66.
- Shenfield G, Lim E, Allen H. Survey of the use of complementary medicines and therapies in children with asthma. *J Paediatr Child Health* 2002;38:252-7.
- Hagen LE, Schneider R, Stephens D, Modrusan D, Feldman BM. Use of complementary and alternative medicine by pediatric rheumatology patients. *Arthritis Rheum* 2003;49:3-6.
- Hurvitz EA, Leonard C, Ayyangar R, Nelson VS. Complementary and alternative medicine use in families of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:364-70.
- Araz N, Bulbul S. Use of complementary and alternative medicine in a pediatric population in southern Turkey. *Clin Invest Med* 2011;34:E21-9.
- Hocaoglu Babayigit A. High Usage of Complementary and Alternative Medicine among Turkish Asthmatic Children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015;14:410-5.
- Ramdzan SN, Pinnock H, Liew SM, Sukri N, Salim H, Hanafi NS, et al. Perceptions of complementary/alternative medicine use and influence on evidence-based asthma medicine adherence in Malaysian children. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019;29:5.
- Richmond E, Adams D, Dagenais S, Clifford T, Baydala L, King WJ, et al. Complementary and alternative medicine: A survey of its use in children with chronic respiratory illness. *Can J Respir Ther*. 2014;50:27-32.
- Aydın D, Çiftçi EK, Kahraman S, Şahin N. Solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda alternative tedavi uygulamaları. *J Pediatr Res* 2015;2:212-7.
- Canadian Association of Emergency Physicians. Canadian paediatric triage and acuity scale: implementation guidelines for emergency departments. *Can J Emerg Med* 2001;3(4 suppl).
- Türk İş Haber Bülteni. Açlık ve Yoksulluk Sınırı. 2017 [cited 10 Kasım 2017]. Available from: <http://www.turkis.org.tr/MAYIS-2017--ACLİK-ve-YOKSULLUK-SINIRI-d3506>.
- Dhankar M. Complementary and Alternative Medicine: A Cross-Sectional Observational Study in Pediatric Inpatients. *J Evid Based Integr Med* 2018;23:1-6.
- Crawford NW, Cincotta DR, Lim A, Powell CV. A cross-sectional survey of complementary and alternative medicine use by children and adolescents attending the University Hospital of Wales. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:16.
- Fox P, Coughlan B, Butler M, Kelleher C. Complementary alternative medicine (CAM) use in Ireland: a secondary analysis of SLAN data. *Complement Ther Med* 2010;18:95-103.
- Siponen SM, Ahonen RS, Kettis A, Hameen-Anttila KP. Complementary or alternative? Patterns of complementary and alternative medicine (CAM) use among Finnish children. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1639-45.
- O'Keefe M, Coat S. Increasing health-care options: the perspectives of parents who use complementary and alternative medicines. *J Paediatr Child Health* 2010;46:296-300.
- Ottolini MC, Hamburger EK, Loprieto JO, Coleman RH, Sachs HC, Madden R, et al. Complementary and alternative medicine use among children in the Washington, DC area. *Ambul Pediatr* 2001;1:122-5.
- Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data* 2004:1-19.
- Ock SM, Choi JY, Cha YS, Lee J, Chun MS, Huh CH, et al. The use of complementary and alternative medicine in a general population in South Korea: results from a national survey in 2006. *J Korean Med Sci* 2009;24:1-6.
- Chibwana AI, Mathanga DP, Chinkumba J, Campbell CH, Jr. Socio-cultural predictors of health-seeking behaviour for febrile under-five children in Mwanza-Neno district, Malawi. *Malar J* 2009;8:219.
- Taşar MA, Potur ED, Kara N, Bostancı İ, Dallar Y. Düşük gelir düzeyine sahip ailelerin çocuklarına tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları: Ankara hastanesi verileri. *Turkish J Pediatr Dis* 2011;34:21-9.
- Torres-Llenza V BS, Davis M, Ducharme F. Use of complementary and alternative medicine in children with asthma. *Can Respir J* 2010;17:183-7.
- Simpson N, Roman K. Complementary medicine use in children: extent and reasons. A population-based study. *Br J Gen Pract* 2001;51:914-6.
- Lanski SL, Greenwald M, Perkins A, Simon HK. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics* 2003;111:981-5.
- Kumar R, Lorenc A, Robinson N, Blair M. Parents' and primary healthcare practitioners' perspectives on the safety of honey and other traditional paediatric healthcare approaches. *Child Care Health Dev* 2011;37:734-43.
- Rashid SF, Hadi A, Afsana K, Begum SA. Acute respiratory infections in rural Bangladesh: cultural understandings, practices and the role of mothers and community health volunteers. *Trop Med Int Health* 2001;6:249-55.
- Rehman GN, Qazi SA, Mull DS, Khan MA. ARI concepts of mothers in Punjabi villages: a community-based study. *J Pak Med Assoc* 1994;44:185-8.
- Saini NK, Gaur DR, Saini V, Lal S. Acute respiratory infections in children: a study of knowledge and practices of mothers in rural Haryana. *J Commun Dis* 1992;24:75-7.
- Iyun BF, Tomson G. Acute respiratory infections--mothers' perceptions of etiology and treatment in south-western Nigeria. *Soc Sci Med* 1996;42:437-45.
- Oyejide CO, Oke EA. An ethnographic study of acute respiratory infections in four local government areas of Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 1995;24:85-91.
- Shen J, Oraka E. Complementary and alternative medicine (CAM) use among children with current asthma. *Prev Med* 2012;54:27-31.

Çocuklarda Nutcracker Sendromu: Doppler Ultrasonografinin Semptomatik Hastalardaki Rolü

Nutcracker Syndrome in Children: the Role of Doppler Ultrasonography in Symptomatic Patients

● Evrim KARGIN ÇAKICI¹, ● Fatma YAZILITAŞ¹, ● Hasibe Gökçe ÇINAR², ● Gökçe CAN¹,
● Eda Didem KURT ŞÜKÜR², ● Tülin GÜNGÖR¹, ● Evra ÇELİKKAYA¹, ● Deniz KARAKAYA¹,
● Mehmet BÜLBÜL¹

¹ S.B.Ü Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı, Hastalıkları SUAM, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² S.B.Ü Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı, Hastalıkları SUAM, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Nutcracker sendromu tanısı almış pediatrik hastaların klinik özelliklerini değerlendirmek ve klinik belirtilerle sol renal ven doppler ultrasonografi bulguları arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2015- Aralık 2018 tarihleri arasında, Nutcracker sendromu tanısı alan hastaların klinik verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar semptomatik (yan ağrısı, makroskopik hematüri veya her ikisi) ve semptomatik olmayan (tesadüfen saptanan mikroskopik hematüri ve proteinüri) olarak gruplandırıldı ve bu iki gruptaki doppler ultrasonografi bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Nutcracker sendromu tanısı olan 41 hasta (28 kız ve 13 erkek hasta, ortalama yaş 13.6±3.37 yıl) çalışmaya dahil edildi. 26 (%63.4) hastada asemptomatik Nutcracker sendromu bulundu ve bu hastaların %46.1'i mikroskopik hematüri ve %42.3'ü izole proteinüri değerlendirilmesi için başvurdu. En sık görülen belirtiler sol yan ağrısı (%33.3), sol yan ağrısı ile hematüri birlikteliği (%26.6)'di. Sol renal ven hiler bölüm çapının aortomezenterik bölüm çapına oranının ortalama değeri 5.07±1.02'di. Sol renal ven aorta-mezenterik/hiler bölge pik akım oranı ortalaması 7.17±1.86 saptandı. Pik akım oranları asemptomatik çocuklarda semptomatik gruba göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.041).

Sonuç: Nutcracker sendromu tanısı, proteinüri ve hematüri gibi belirtilerin varlığında düşünülmeli ve böbrek biyopsisinden önce mutlaka ekarte edilmelidir. Ek olarak çalışmamız, sol renal vende artmış kompresyonun çoğunlukla mikroskopik hematüri ve proteinüri olan hastalarda gözlemlendiğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Doppler ultrasonografi, Nutcracker sendromu, Sol renal ven

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the clinical characteristics of pediatric patients with Nutcracker syndrome and to determine whether there is a relationship between clinical signs and left renal vein doppler ultrasonography findings.

Material and Methods: Between January 2015 and December 2018, clinical data of patients diagnosed with Nutcracker syndrome were retrospectively reviewed. Patients were divided into two groups as symptomatic (loin pain, macroscopic hematuria or both) and non-symptomatic (incidentally detected microscopic hematuria and proteinuria), and the doppler ultrasonography findings in both group were evaluated.

Results: Forty-one patients (28 female and 13 male patients, mean age 13.6±3.37 years) with the diagnosis of Nutcracker syndrome were included the study. Asymptomatic Nutcracker syndrome was found in 26 (63.4%) patients; in whom 46.1% were admitted for the evaluation of proteinuria and 42.3% for isolated proteinuria. The most frequent symptoms were left flank pain (33.3%), left flank pain and hematuria together (26.6%). The mean ratio of the diameter of the hilar portion of the left renal vein to that of the aortomesenteric portion was 5.07±1.02. The mean peak velocity ratio of the left renal vein aorta-mesenteric/hilar portion was found to be 7.17±1.86. The peak velocity ratios of the LRV (p = 0.041) were significantly higher in asymptomatic children with Nutcracker syndrome than in the symptomatic group.

Conclusion: The diagnosis of Nutcracker syndrome should be considered in the presence of symptoms such as proteinuria and hematuria and should be absolutely ruled out before attempting renal biopsy. In addition, our study showed that increased compression of the left renal vein is mostly observed in proteinuria and microscopic hematuria.

Key Words: Child, Doppler ultrasonography, Nutcracker syndrome, Left renal vein

GİRİŞ

Nutcracker sendromu (NCS), tipik olarak sol renal venin aort ve superior mezenterik arter arasında sıkışması ile bu seviyede dıştan basıya bağlı sol renal vende darlık ve bu segment öncesindeki renal ven segmentinde basınç artışına bağlı dilatasyon olarak tanımlanmaktadır (1-3). Nutcracker fenomeni, literatürde genellikle NCS ile eş anlamlı gibi kullanılsa da Nutcracker fenomeni sol renal venin kompresyonuna bağlı gelişen morfolojik bulguları tanımlarken, NCS bu morfolojik bulgulara klinik belirti ve bulguların eşlik ettiği durumları içermektedir (3-5).

Nutcracker sendromunun klinik bulguları asemptomatik hematüriden ciddi pelvik konjesyon bulgularına kadar çeşitlilik gösterebilmektedir. En sık karşılaşılan belirtiler hematüri, ortostatik proteinüri, yan ağrısı, karın ağrısı, varikosel, dispareni, dismenore, yorgunluk ve ortostatik intoleransı içerir (6-8). Bazı hastalar ciddi ve inatçı belirtilere sahip olsada, çoğu hasta özellikle de çocuklar asemptomatik seyretmektedir. Tanı, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemlerinde NCS'e özgü değişikliklerin gösterilmesi ile konulmaktadır. Kullanılan görüntüleme yöntemleri; doppler ultrasonografi (DUS), bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, manyetik rezonans (MR) anjiyografi ve retrograd venografidir, ancak kesin radyolojik tanı kriterleri mevcut değildir (2,9). Çeşitli çalışmalarda renal DUS'un sensitivitesi %69-90 arasında, spesifitesi ise %89-100 arasında saptanmıştır (10-12). Nutcracker sendromu tanısı için sol renal venin aortomezenterik / hiler bölge pik akım (PA) oranının > 4.7 değerleri sınır kabul edildiğinde, Nutcracker sendromu olan çocuklarda bu oranın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %90 saptanmıştır (11,13). Klinik belirtilerin şiddeti, patolojik sürecin aşamasına bağlı olarak değişir ve birçok bulgu spesifik değildir ve diğer klinik durumlar ile çakışabilir. Tedavi bulguların şiddeti ile belirlenmekte olup konservatif ve çeşitli cerrahi yaklaşımları içermektedir (14).

Bu çalışmada amacımız, 2015-2018 yıllarını kapsayan 4 yıllık sürede NCS tanısı alan pediatrik hastaların başvuru belirti, bulgularını ve görüntüleme özelliklerini değerlendirmek ve çalışma grubunu semptomatik ve asemptomatik olarak iki gruba ayırıp bu hastaların klinik belirtileri ile DUS bulguları arasında ilişki olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Çocuk Nefroloji Bölümünde Ocak 2015 ile Aralık 2018 tarihleri arasında anterior NCS tanısı alan 41 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların klinik özellikleri, başvuru sırasındaki temel belirtiler, fizik muayene bulguları,

radyolojik bulgular (DUS, BT anjiyografi), laboratuvar tetkikleri (idrar analizi, 24 saatlik idrarda protein atılımı) ve klinik seyri ile ilgili veriler tıbbi kayıtlardan elde edildi.

Nutcracker sendromu tanısı, klinik (sol yan ağrısı, makroskopik hematüri) ve laboratuvar bulgularının (makroskopik veya mikroskopik hematüri ve proteinüri) varlığının yanı sıra sol renal DUS sonuçlarının bulgularına dayanmaktadır. Santrifüj edilmiş idrarda mm³'te 5'den fazla kırmızı hücre varlığı hematüri ve 24 saatlik idrarda 4 mg/m²/saat'in üzeri proteinüri olarak tanımlandı. Tüm hastalarda kan basıncı, idrar analizi, idrar kültürü, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, elektrolitler, kompleman seviyeleri ve üriner sistem ultrasonografi (USG) bulguları ile diğer nedenler dışlandı.

Renal DUS incelemeleri, tüm hastalar için, bir dışbükey proba (3.5 MHz frekans) bir Toshiba Aplio XG SSA-790A (Toshiba Medical Systems Corporation, Otowara, Japonya) USG cihazı kullanılarak sırtüstü pozisyonda çocuk radyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

Sol renal venin antero-posterior çapı, hiler ve aortomezenterik segmentlerdeki PA ölçüldü ve iki bölge arasındaki çap ve PA oranları hesaplandı. Nutcracker sendromu olan çocuklarda yayınlanmış çalışmalara göre sol renal venin aortomezenterik ve hiler bölgeler arasındaki PA oranı için ≥ 4.7 'lik cut-off değeri kullanıldı (11,13).

Hastaları klinik belirtilerine göre semptomatik (yan ağrısı, makroskopik hematüri veya her ikisi) ve asemptomatik (tesadüfen saptanan mikroskopik hematüri ve/veya proteinüri) olarak gruplandırıldı ve bu iki grupta sol renal ven DUS indekslerini ayrı ayrı değerlendirildi. Bu çalışma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2012-KAEK-15/1831, Tarih: 13/02/2019)

İstatistiksel çözümleme

Verilerin kaydı ve istatistiksel çözümleme için SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi yapılarak belirlendi. Normal dağılan devamlı değişkenlerin çözümlemesi için parametrik testler, anormal dağılım için ise nonparametrik testler kullanıldı. Normal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler ortalaması±standart sapma olarak verildi. Anormal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verildi. Oranların karşılaştırmaları Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Asemptomatik ve semptomatik grup arasındaki karşılaştırmalar için, normal dağılıma sahip parametreler için bağımsız örneklem t testi kullanıldı ve normal dağılıma sahip olmayan parametreler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2015 ve Aralık 2018 tarihleri arasında NCS tanısı alan 41 çocuk geriye dönük olarak araştırıldı; hastaların 28'i (%68.3) kız, 13'ü (%31.7) erkekti. Çalışma grubunun yaş ortalaması 13.6±3.37 yılı. Asemptomatik NCS 26 (%63.4) hastada saptandı ve bu hastaların %46.1'i tesadüfen saptanan mikroskobik hematüri ve %42.3'ü izole proteinüri nedeniyle başvurmuştu. 15 (%36.6) hasta semptomatik kabul edildi. En sık görülen belirtiler sol yan ağrısı (%33.3), sol yan ağrısı ve hematüri birlikteliği (%26.6)'di. İki hastada bulgulara varikosel eşlik ediyordu. Asemptomatik ve semptomatik grup arasında yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi (VKİ) açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p = 0.123, p = 0.221, p=0.205). Nutcracker sendromu şüphesi olan tüm hastalara ilk tanı testi olarak sol renal ven DUS uygulandı. 41 hastanın 35'inde sol renal ven aortomezenterik ve hiler bölümlerinden Doppler spektrumları başarıyla elde edilirken, sol renal venin aortomezenterik bölümlerini görselleştirmek için 5 hastada DUS ile birlikte tanı amaçlı BT anjiyografi kullanıldı. Yalnızca 1 hastada retrograd venografi gerekti.

Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri ile sol renal ven DUS indeksleri Tablo-I'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda, sol renal venin hiler bölüm ortalama çapı ve aortomezenterik bölümlerinin ortanca çapı sırasıyla 9.2±1.63 mm ve 1.8 mm (aralık, 1.3–3.5 mm)'di (oran: 5.07±1.02). Sol renal venin

aortomezenterik ve hiler bölümündeki ortalama PA sırasıyla 141.1±40.5 cm/s ve 19.8±3.64 cm/s'di (oran: 7.17±1.86) (Tablo I). Asemptomatik ve semptomatik hasta grupları sol renal ven DUS indekslerini açısından kıyaslandığında, her bir bölgedeki çaplar, PA'lar ve iki bölge arasındaki çapların oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo II). Pik akım oranlarındaki farklılıklar iki grup arasında asemptomatik NCS'li çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (p=0.041).

TARTIŞMA

Sol renal venin aort ve superior mezenterik arter arasında sıkışması ile oluşan NCS bazı yazarlar tarafından anterior NCS olarak adlandırılmaktadır. Sol renal vende sıkışma nadiren de sirkumaortik veya retroaortik seyirli sol renal venin aort ile vertebra korpusu arasında sıkışmasına bağlı olarak da meydana gelebilir. Bu tip ise posterior NCS olarak tanımlanmıştır (1-3). Daha nadir nedenler olarak renal pitoz, sol renal venin yüksek çıkımı ya da süperior mezenterik arterin anormal dar açılı aortik çıkımı sayılabilir. Ayrıca pankreas kitlelerini ve lenfadenomegalileri de etyolojide göz önüne almak gerekir (2). Belirtilerin değişkenliği ve kesin tanı ölçütlerinin olmaması nedeniyle NCS'nin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bununla birlikte, kadınlarda biraz daha sık görüldüğü bildirilmektedir (15). Kalıtsal bir hastalık

Tablo I: Nutcracker sendromu saptanan hastaların klinik özellikleri ve sol renal ven doppler ultrasonografi bulguları.

Değişkenler	Hasta Sayısı (%)
Yaş (yıl)	13.6±3.4
Cinsiyet	
Kız*	28 (%68.3)
Erkek*	13 (%31.7)
VKİ (kg/m²)	16.9±1.9 (13.1-21.3)
Klinik Bulgular *	
Asemptomatik*	26 (%63.4)
Mikroskobik hematüri*	12 (%46.1)
İzole proteinüri*	11 (%42.3)
Hematüri ± proteinüri*	3 (%11.5)
Semptomatik*	15 (%36.6)
Makroskobik hematüri *	3 (%20)
Yan ağrısı *	5 (%33.3)
Yan ağrısı± hematüri*	4 (%26.6)
Yan ağrısı± hematüri ± proteinüri*	3 (%20)
24 saatlik idrarda protein atılımı (mg/m²/saat)	12 (2.2-33)
Doppler USG bulguları	
Çap (mm)	
Hiler bölge	9.2±1.63
Aortomezenterik bölge	1.8 (1.3-3.5)
Hiler/Aortomezenterik oran	5.07±1.02
Pik akım (cm/s)	
Hiler bölge	19.8±3.6
Aortomezenterik bölge	141.1±40.5
Aortomezenterik /hiler oran	7.17±1.86

USG: ultrasonografi, **VKİ:** vücut kütle indeksi, *: sayı, %

Tablo II: Asemptomatik / semptomatik grupta sol renal ven doppler ultrason bulguları.

	Asemptomatik	Semptomatik	p
Çap (mm)			
Hiler bölge	9.73±1.34	8.28±1.74	0.122
Aortamezenterik bölge	1.8(1.4-2.4)	1.9 (1.3-3.5)	0.946
Hiler/Aortamezenterik oran	5.44±0.99	4.42±0.71	0.413
Pik akım (cm/s)			
Hiler bölge	19.4±2.98	20.5±4.60	0.667
Aortamezenterik bölge	162.9±31.1	103.4±23.6	0.160
Aortamezenterik/hiler oran	8.42±1.04	5.01±0.22	0.041

değildir, ancak kardeşlerde rastlantısal vakalar bildirilmiştir. NCS, çocukluktan ergenliğe, orta yaştan yedinci dekada kadar herhangi bir yaşta saptanabilir (2). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 13.6±3.37 bulunmuş olup literatür ile uyumlu olarak vakalarımızın %68.3'ünü kız hastalar oluşturmaktadır ve 2 kardeşte NCS tanımlanmıştır.

Nutcracker sendromunda en sık görülen bulgular hematüri ve sol yan ağrısı olarak bildirilmiştir. Hematüri mikroskobik veya makroskobik olarak mevcut olabilir. Hematürinin nedeni olarak artan basınç nedeniyle renal kaliksler seviyesindeki ince duvarlı venlerin duvarında yırtıklar oluşması gösterilmiştir (16). Shin ve ark. (15), izole hematüri ile başvuran pediatrik hastaların %69'unda rutin yöntemler kullanarak etiyolojik faktörleri bulamadıklarını ve bu olguların %40'ının renal DUS ile NCS tanısı aldıklarını bildirmişlerdir. Ek olarak, mikroskobik hematüri insidansı, makroskobik hematürinin 4 katından daha sık bulunmuştur. Hasta grubumuzda hematüri en sık karşılaşılan belirtiydi ve 25 (%60.9) hastada hematüri saptanırken makroskobik hematüri yalnızca 3 (%7.3) hastada saptandı. Bununla birlikte, çalışma grubumuzda non-nefrotik düzeyde proteinüri önemli bulgulardan biriydi. On bir hasta izole proteinüri (%26.8) ile başvurdu ve toplam 20 (%48.7) hastada proteinüri saptandı. Çalışmaların çoğu hematürik hastaları içermesine rağmen, son yıllarda NCS'nin, proteinüri için önemli nedenlerinden biri olabileceği iyi bilinmektedir (10,17). Nutcracker sendromu olan hastaların yarısından fazlası asemptomatikti (%63.4) ve bu hastaların neredeyse yarısı proteinüri değerlendirmesi sırasında tespit edildi. Semptomatik olan hastalarda yan ağrısı önde gelen belirtiydi.

Nutcracker sendromunun teşhis edilmesi zordur ve çoğu zaman hastanın klinik görünümü ile uyumlu olan diğer olası nedenlerin dışlanması gerekmektedir (4,18). Retrograd venografi, NCS tanısı için altın standarttır ve sadece anatomik değişimi doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda tuzak bölgesi boyunca bir basınç gradyanı da gösterir (19). Retrograd venografi, invaziv bir test olmasına rağmen en bilgilendirici yöntemdir ancak şiddetli bulguları olmayan hastalarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Doppler ultrasonografi ile sol renal ven çapının ve PA ölçümünün tanı için başarı ile kullanılabilmesi bildirilmiştir (2,3,6,10,20). Kim ve ark. (12) venografi ile doğrulanmış NCS'li erişkinlerde ilk kez DUS ile ölçülen çap ve PA oranının 5'den büyük olması durumunda %80 duyarlılığa, %94 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir. Benzer bir çalışmada, çocukluk NCS tanısında çap

oranı için 4.2, PA oranı için 4.0 değerinin sonografik kriterler olarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir (10). Bu çalışmalara dayanarak, DUS'un en kolay uygulanabilen tarama yöntemi olduğunu düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda da 41 hastanın 35'ine DUS ile tanı konulurken, 5 hastada DUS ile birlikte tanı amaçlı BT anjiyografi kullanıldı. Yalnızca 1 hastada retrograd venografi gerekti.

Nutcracker sendromu tanısı alan hastaları klinik belirtilere göre semptomatik ve semptomatik olmayan (tesadüfen saptanan mikroskobik hematüri ve proteinüri) olarak gruplandırdık. Daha sonra, bu hastalardaki klinik belirtilerle DUS bulguları arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için DUS sonuçlarını karşılaştırdık. İki grup arasında sadece Aortamezenterik/hiler PA oranı arasında istatistiksel fark saptandı. Semptomatik NCS hastalarında daha yüksek düzeyde PA oranı bekliyorduk ancak asemptomatik grupta (mikroskobik hematüri ve proteinüri) anlamlı derecede yüksek PA oranı vardı. Birçok çalışmada NCS'li vakalar ile kontrol grubu kıyaslandığında PA oranının NCS'li vakalarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (13,21,22). Sol renal venin radyolojik kompresyonunun klinik bulgularla ilişkisi halen tartışmalıdır. Çalışmamızın sonuçları daha yüksek kompresyonun mikroskobik hematüri ve proteinüri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Nutcracker sendromunun anatomik tanımı aort ve SMA arasındaki kompresyon olmasına rağmen, sol renal ven çaplarındaki ve akımlarındaki değişiklikler NCS evresine göre değişken olabilir. Ayrıca hastalarda sol renal ven basıncının yayılmasını etkileyen farklı veya karmaşık kollateral ağ gelişimi olabilir. Kollateral ağlar, renal veni etkili bir şekilde drene edip venöz basıncı azalmasını sağladığını düşünmekteyiz.

Nutcracker sendromu tedavisinde, konservatif tedaviden intravasküler girişim ve açık cerrahi girişimlere kadar değişebilen farklı tedavi yöntemleri kullanılabilir. Tedavi klinik tabloya ve sol renal ven hipertansiyonunun ciddiyetine bağlıdır. Hafif ve tolere edilebilir bulgular konservatif olarak takip edilebilir. Bununla birlikte, anemiye sebep olan tekrarlayan hematüri, şiddetli yan ağrısı, böbrek fonksiyon bozukluğu ve 24 aylık takipten sonra persistan ortostatik proteinüride konservatif tedavinin yetersiz kalması veya artış göstermesi durumunda cerrahi tedavi gerekebilir (23). Nefropeksi, intravasküler ve ekstrasvasküler stent yerleştirilmesi, sol renal ven veya süperior mezenterik arterin transpozisyonu, gonadokaval bypass, renal ototransplantasyon ve nefrektomi cerrahi tekniklerdir. Anjiyotensin inhibitörleri özellikle şiddetli ve uzun süreli

ortostatik proteinüri hastalarında etkili olabilir (9). Çocuklarda en iyi seçenek konservatif yaklaşım gibi görünmektedir, çünkü büyüme veya kilo alımı ile %75 civarında spontan remisyon bildirilmiştir (9,24). Bizim çalışmamızda 2 hasta varikozel için cerrahi girişim gerekirken, bir hastada da konservatif tedaviye rağmen proteinürinin (33 mg/m²/saat) devam etmesi üzerine sol renal ven transpozisyonu yapıldı (VKİ: 13.8, PV oranı: 4,71); kalan 38 hastada hiçbir müdahaleye ihtiyaç duyulmadı. Sol renal ven kompresyonunun radyografik verileri temel olarak cerrahi müdahaleyi belirlemek için değerlidir (25,26). Pik akım oranlarının yüksekliği mutlaka hastamızda görüldüğü gibi bulguların şiddeti ile ilişkili değildir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar vardı. Birincisi, sol renal venografinin NCS tanısı için standart yöntem olduğu ileri sürülmesine rağmen, hastalarımızın çoğunda hafif böbrek bulguları olduğu için bu tekniği hastalarımızda kullanmadık. İkinci olarak, sol renal ven'deki akış hızını ve dolayısıyla aortomesenterik kısımdaki PA ölçümlerini etkileyebilecek kollateral damarları değerlendirmedik. Üçüncüsü, 4 yıllık veriler toplanmasına rağmen çalışma grubumuz az sayıda hasta içermektedir ve istatistiksel hatalar göz ardı edilememektedir. Son olarak, DUS incelemeleri tek çocuk radyologu tarafından yapıldı; bu nedenle, gözlemciler arasında tekrarlanabilirlik gösteremedik.

Sonuç olarak çalışmamız, NCS'nin mikroskopik hematüri kadar izole proteinüri vakalarında da taranması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, sol yan ağrısı olan genç hastaların ayırıcı tanısında NCS düşünülmelidir. Renal DUS, sol renal ven kompresyonunu doğrulamak için yararlı, birinci seçenek non-invaziv bir tanı tekniği olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

- De Schepper A. "Nutcracker" phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol* 1972;55:507-11.
- Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc* 2010;85:552-9.
- Ananthan K, Onida S, Davies AH. Nutcracker Syndrome: An Update on Current Diagnostic Criteria and Management Guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:886-94.
- Venkatachalam S, Bumpus K, Kapadia SR, Gray B, Lyden S, Shishehbor MH. The nutcracker syndrome. *Ann Vasc Surg* 2011;25:1154-64.
- Shin JI, Lee JS. Nutcracker phenomenon or nutcracker syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2015.
- Takebayashi S, Ueki T, Ikeda N, Fujikawa A. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on retrograde left renal venography. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:39-43.
- Alaygut D, Bayram M, Soyulu A, Cakmakci H, Türkmen M, Kavukcu S. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology* 2013;82:686-90.
- Del Canto Peruyera P, Vaquero Lorenzo F, Vallina-Victorero Vazquez MJ, Alvarez Salgado A, Vicente Santiago M, Botas Velasco M, et al. Recurrent hematuria caused by nutcracker syndrome. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1036.e15-9.
- He Y, Wu Z, Chen S, Tian L, Li D, Li M, et al. Nutcracker syndrome-how well do we know it? *Urology* 2014;83:12-7.
- Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: Diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002;21:39-45.
- Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J Pediatr* 2007;166:399-404.
- Kim SH, Cho SW, Kim HD, Chung JW, Park JH, Han MC. Nutcracker syndrome: Diagnosis with Doppler US. *Radiology* 1996;198:93-7.
- Cheon JE, Kim WS, Kim IO, Kim SH, Yeon KM, Ha IS, et al. Nutcracker syndrome in children with gross haematuria: Doppler sonographic evaluation of the left renal vein. *Pediatr Radiol* 2006;36:682-6.
- Shin JI, Baek SY, Lee JS, Kim MJ. Follow-up and treatment of nutcracker syndrome. *Ann Vasc Surg* 2007;21:402.
- Shin JI, Lee JS, Kim MJ. The prevalence, physical characteristics and diagnosis of nutcracker syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:335-6.
- Lopatkin NA, Morozov AV, Lopatkina LN. Essential renal haemorrhages. *Eur Urol* 1978;4:115-9.
- Ekim M, Bakkaloglu SA, Tümer N, Sanlidilek U, Salihi M. Orthostatic proteinuria as a result of venous compression (nutcracker phenomenon): a hypothesis testable with modern imaging techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:826-7.
- Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014;3:277-81.
- Noorani A, Walsh SR, Cooper DG, Varty K. Entrapment syndromes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:213-20.
- Park SJ, Shin JI. Renal doppler ultrasonography in the diagnosis of nutcracker syndrome. *Eur J Pediatr* 2013;172:135-6.
- Fitöz S, Ekim M, Ozcakar ZB, Elhan AH, Yalcinkaya F. Nutcracker syndrome in children: the role of upright position examination and superior mesenteric artery angle measurement in the diagnosis. *J Ultrasound Med* 2007;26:573-80.
- Hangge PT, Gupta N, Khurana A, Quencer KB, Albadawi H, Alzubaidi SJ, et al. Degree of Left Renal Vein Compression Predicts Nutcracker Syndrome. *J Clin Med* 2018;7.
- Wang L, Yi L, Yang L, Liu Z, Rao J, Liu L, et al. Diagnosis and surgical treatment of nutcracker syndrome: a single-center experience. *Urology* 2009;73:871-6.
- Shin JI, Park JM, Lee SM, Shin YH, Kim JH, Lee JS. Factors affecting spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:609-13.
- Cuellar i Calàbria H, Quiroga Gómez S, Sebastià Cerqueda C, Boyé de la Presa R, Miranda A, Alvarez-Castells A. Nutcracker or left renal vein compression phenomenon: Multidetector computed tomography findings and clinical significance. *Eur Radiol* 2005;15:1745-51.
- Orczyk K, Wysiadeci G, Majos A, Stefańczyk L, Topol M, Polguj M. What each clinical anatomist has to know about left renal vein entrapment syndrome (Nutcracker syndrome) A review of the most important findings. *Biomed Res Int* 2017;2017:1746570

The Devastating Effect of Secondhand Smoking Exposure in Pediatric Intensive Care Admissions

Ebeveyn Sigara İçiminin Çocuk Yoğun Bakım Başvurularındaki Yıkıcı Etkisi

• Mutlu UYSAL YAZICI¹, • Selman KESİCİ², • Filiz YETİMAKMAN², • Murat TANYILDIZ², • Benan BAYRAKÇI²

¹ University of Health Sciences, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care, Ankara, Turkey

² Hacettepe University Faculty of Medicine Ihsan Dogramaci Childrens' Hospital, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: We studied the prevalence and potential effects of secondhand parental smoking on the diagnosis, severity of disease, duration of hospitalization and length of stay on mechanical ventilation. The aim of this study was to evaluate the effect of secondhand parental smoking in pediatric intensive care unit patients.

Material and Methods: This cross sectional prospective survey study was conducted as a questionnaire regarding the smoking habits of all parents of hospitalized patients in our pediatric intensive care unit between September 2014 and January 2015.

Results: A total of 125 female and 178 male were included in the study. The median age was 53 (min:1 - max: 216 months). Indications of hospitalizations were intoxication (16.5%), neurological disorders (14.9%), malignancy (12.9%), congenital heart diseases (11.2%), genetic syndromes (9.9%), trauma (9.6%), shock (%7.3), arrhythmia (6.3%), renal failure (5%), diabetes (2.6%), burns (2.6%) and metabolic diseases (%1.3). A total of 42.2% of patients were on invasive, 5.3% were on non-invasive mechanical ventilation. Mothers, fathers and guests smoking rates were 40.6%; 75.2% and 58.4% respectively. The rate of illiterate fathers and mothers were higher in secondhand parental smoking group compared with non-exposure group (6% vs 4%, p=0.004, 10.7% vs 5.7%, p=0.21, respectively). The secondhand parental smoking rate was 76.9%. The secondhand parental smoking rate of children diagnosed as malignancy was 16.4% compared with non-exposed group (1.4%) which was statistically significant (p<0.05). There was no significant difference in secondhand parental smoking rate was of children diagnosed as intoxication, trauma, burns and others. The mean length of stay in mechanical ventilator (MV) and pediatric risk of mortality score (PRISM) score were 5.8 days \pm 6.3 and 11.6 \pm 8 respectively. The PRISM score was statistically significant in secondhand parental smoking exposed children compared with non-exposed ones (12.2 \pm 7.9 vs 9.6 \pm 7.8 ; p= 0.007). The length of stay in pediatric intensive care unit (PICU) and duration of mechanical ventilation were longer in children secondhand smoking exposure (p<0.05).

Conclusion: Secondhand smoking is related with increased velocity of PICU admissions, severity of disease, increased diagnosis of malignancies, prolonged duration of mechanical ventilation and PICU stay. Besides, secondhand exposed patients are more likely to have low parental education level.

Key Words: Parents, Pediatric intensive care unit, Smoking

ÖZ

Amaç: Ebeveyn sigara içiminin prevalansı, tanı üzerine etkisi, hastalığın şiddeti, hastanede ve mekanik ventilatörde kalış süresi üzerine potansiyel etkileri araştırıldı. Bu çalışmanın amacı; ebeveyn sigara kullanımının pediatrik yoğun bakım ünitesi hastalarında etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel prospektif tanımlayıcı olan bu çalışmada Eylül 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında pediatrik yoğun bakım ünitemizde yatan hastaların ebeveynlerine sigara içme alışkanlıkları ile ilgili anket yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 125 kadın, 178 erkek dahil edildi. Ortanca yaş 53 (min: 1 - maks: 216) aydı. Hastanede yatış tanıları zehirlenme (% 16.5), nörolojik bozukluklar (% 14.9), malignite (% 12.9), doğuştan kalp hastalıkları (% 11.2), genetik sendromlar (% 9.9), travma (% 9.6), şok (% 7.3), aritmi (% 6.3), böbrek yetmezliği (% 5), diyabet (% 2.6), yanıklar (% 2.6) ve metabolik hastalıklardı (% 1.3). Hastaların% 42.2'si invaziv, % 5.3' ü non-invaziv mekanik ventilasyondaydı.

Anneler, babalar ve misafirlerin sigara içme oranları sırasıyla % 40.6; % 75.2 ve % 58.4 bulundu. Ebeveyn sigara kullananlarda okuma yazma bilmeyen kişi sayısı, sigara kullanmayan gruba kıyasla daha yüksekti (sırasıyla % 6 vs % 4 (anne), $p = 0.004$, % 10.7 vs % 5.7, (baba) $p = 0.21$). Ebeveyn sigara içme oranı % 76.9 iken, Türkiye'deki sigara içme prevalansı tüm nüfusta % 30.5 olması Çocuk Yoğun Bakım'a kabul edilen hastalarda ebeveyn sigara içim oranının artmış olduğunu göstermektedir. Ebeveyn sigara öyküsü olan çocukların %16.4'ü malignite tanısı alırken sigara içmeyen grupta bu oran %1.4'ü ($p < 0.05$). Ebeveyn sigara içen ile içmeyen grup arasında zehirlenme, travma, yanıklar ve diğer tanılar açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama Mekanik ventilatörde kalış süresi ve Pediatrik Mortalite Riski (PRISM) skoru sırasıyla 5.8 gün \pm 6.3 ve 11.6 \pm 8'di. PRISM skoru ebeveyn sigara içen çocuklarda içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (12.2 \pm 7.9 vs 9.6 \pm 7.8; $p = 0.007$). Pediatrik yoğun bakım ünitesinde kalma süresi ve mekanik ventilasyon süresi ebeveyn sigara maruziyetinde daha uzundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Ebeveyn sigara içiciliği, çocuk yoğun bakım yatış sıklığında artış, hastalığın şiddeti, artmış malignite tanısı, uzun süreli mekanik ventilasyon süresi ve çocuk yoğun bakım yatış süresi ile ilişkilidir. Ayrıca, ebeveyn sigara maruziyeti olan hastaların ebeveyn eğitimi düzeyinin düşük olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ebeveyn Çocuk yoğun bakım, Sigara

INTRODUCTION

Exposure to parental secondhand smoke (SHS) is one of the major risk factors for children's health (1). The health problems are exacerbated with increasing exposure duration to SHS (2-3). Children are more vulnerable to harmful effects of SHS compared to adults. Different factors like the length of exposure, total area of smoking place, count of respiration during exposure, might affect the degree of danger on health of children. Increased frequency of mainly respiratory tract associated acute and chronic diseases are detected in SHS exposed children compared with non-exposed counterparts (4). Prenatal SHS exposure also affects growth rates of newborn infants (5), while postnatal exposure mainly acts as a trigger factor for respiratory symptoms, impaired lung function and asthma attacks (6). Public health programs promoting strict household smoking rules should be encouraged in order to optimize the potential consequences of passive smoking on pediatric patients (7-10). In Turkey, despite enforcement of major healthcare policies and some success in decreasing the rate of smoking, one-third of the Turkish women and nearly half of the men are smokers (11).

The current study mainly aims to reveal the prevalence and potential effects of secondhand parental smoking on the diagnosis, severity of disease, duration of hospitalization and length of stay on mechanical ventilation in pediatric patients hospitalized in PICU.

MATERIAL and METHODS

This cross-sectional prospective study was conducted in Hacettepe University Faculty of Medicine, Ihsan Dogramaci Childrens Hospital, Department of Pediatric Intensive Care Unit between September 2014 – January 2015. This study was approved by the Medical Ethics Committee of the university, and informed consent was obtained from each family prior to the study.

Parents whose children were hospitalized in the our Pediatric Intensive Care Unit were asked to fill up the questionnaire. The questionnaire included: gender, age, educational status, smoking habits of parents and family history of chronic diseases. Educational status of parents were classified into: no education, elementary school, high-school and university. Admission diagnosis, presence of pneumonia or any respiratory disease, the need and duration of invasive or non invasive ventilatory support of the eligible children were recorded.

PRISM scores of children were determined using the method described by Pollack and colleagues (12).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using SPSS 18 version (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chi- 106 cago, IL). Descriptive statistics were given as mean and standard deviation (SD) for normally distributed variables or median and interquartile range (IQR) for variables that were not normally distributed. Categorical data were presented as number and/or percentage. Chi square for categorical variables and independent samples t test (for parametric continuous variables) or Mann-Whitney U test (for non- parametric continuous variables) was used for univariate analysis. All quantitative results were reported with 95 % confidence intervals. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Binary logistic regression analysis was proceeded to evaluate the second hand smoke as dependent variable and model test statistic was demonstrated as significant.

RESULTS

During the study period, 303 parents; 125 female (41.25 %) and 178 male (58.75%) were included in the study. The demographic features of parents and children were represented in (Table I). Median age was 53 (min - max: 1-216 months) months. Diagnosis of hospitalizations were intoxication (16.5%), neurological disorders (14.9%), malignancy (12.9%), congenital heart disease (11.2%), genetic syndromes (9.9%),

Table I : Demographic features of patients and parents.

	Secondhand Parental Smoking (n=233)		No Smoking Exposure (n= 70)	
Sex (%)				
Male	133	(57.1)	45	(64.3)
Female	100	(42.9)	25	(35.7)
Age (mean ± SD)	87 ± 74		64.7 ± 69	
Education status of parents (%)				
Mother				
Illiterate	25	(10.7)	4	(5.4)
Primary high school	185	(79.4)	55	(78.6)
University	23	(9.9)	11	(15.7)
Father				
Illiterate	14	(6)	3	(4.3)
Primary high school	186	(79.6)	45	(64.3)
University	33	(14.2)	22	(31.4)
Pneumonia(%)				
Yes	85	(36.5)	19	(27)
No	148	(63.5)	51	(73)
Disease of Lung(%)				
Yes	115	(49.4)	30	(42.9)
No	118	(50.6)	40	(57.1)
Ventilation(%)				
Yes	110	(47.4)	31	(44.3)
No	123	(52.6)	39	(55.7)
Diagnosis of Hospitalization (%)				
Neurological	32	(13.7)	13	(18.6)
Cardiac_Shock	69	(29.6)	29	(41.4)
Intoxication_Trauma	69	(29.6)	18	(25.7)
Genetic&Metabolic	25	(10.7)	9	(12.9)
Malignancy	38	(16.3)	1	(1.4)

Table II: Logistic regression analysis of second hand smoke with clinical parameters.

Variable	OR	95% C.I. (OR)		P
		Min	Max	
Age (month)	1.004	1.000	1.008	0.069
Length of Ventilation	0.950	0.897	1.005	0.075
PRISM score	1.06	1.013	1.107	0.011
Outcome of Patients ³	1.297	0.320	5.264	0.716
Length of stay in PICU	1.982	0.863	1.117	0.002
Mechanical Ventilation ¹	1.899	0.428	1.889	0.035
Malignancy ²	10.413	1.382	78.458	0.023
Constant	1.312			0.372

¹: Yes, ²: No, ³: Exitus, **PICU:** Pediatric intensive care unit; **PRISM:** Pediatric risk of mortality score, **OR:** Odds ratio

trauma (9.6%), shock (7.3%), arrhythmia (6.3%), renal failure (5%), diabetes (2.6%), burns (2.6%) and metabolic disease (1.3%). Total 42.2% of patients were on invasive and 5.3% were on non-invasive MV.

Mother, father and guest smoking rates were 40.6%; 75.2% and 58.4% respectively. The SHSR (secondhand smoke rate) was 76.9%. Multivariate regression analysis showed that SHSR

were significantly correlated with increased PRISM score, hospital and MV length of stay and malignancy. In patients who exposed to SHS the risk of increased PRISM score at time of PICU hospitalization was 6% increased (OR: 1.06, p=0.011). In addition to that in patients with SHS exposure compared with non-exposure patients risk of malignancy was increased by 10,4 times (OR: 10.4, 95% CI min: 1.3 - max : 78.4, p=0.023) (Table II).

There was statistically significant association with history of smoking package/year and diagnosis of malignancy ($\chi^2=4.038$; p=0.044). The package/year number of parents were summed. The median of total package/year was detected as 23 (min - max : 1-140) and the group was divided in two according to median 23 package/year. It was found that 104 patients (88.9%) in the 1-23 package/year class did not have malignancy and 25 patients (21.7%) in the 24 and above package/year class had malignancy. It was demonstrated that non-malignant patients were predominantly in the 1-23 package/year class and those with malignancy were predominantly in the package/ year class of 24 and above (Table III).

The secondhand parental smoking rate of children diagnosed as malignancy was 16.4% compared with non-exposed group (1.4%) which was statistically significant (p<0.05). No significant

Table III: Multivariate analysis of clinical parameters according to the package/year smoking history of parents.

Variable	Smoking package/year		Statistical Analysis* Probability
	1-23 package/year	>23 package/year	
Length of stay in PICU (day)	3.0 [1.0-26.0]	4.0 [1.0-34.0]	Z=-0.146 p=0.884
Mechanical Ventilation			
No	60 (%51.3)	60 (%54.1)	$\chi^2=0.176$ p=0.675
Yes	57 (%48.7)	51 (%45.9)	
Length of Ventilation	0.0 [0.0-21.0]	0.0 [0.0-27.0]	Z=-0.117 p=0.907
PRISM score	11.0 [0.0-33.0]	11.0 [0.0-33.0]	Z=-0.105 p=0.916
Malignancy			
No	104 (%88.9)	90 (%78.3)	$\chi^2=4.038$ p=0.044
Yes	13 (%11.1)	25 (%21.7)	

PICU: Pediatric intensive care unit; **PRISM:** Pediatric risk of mortality score

difference was detected in SHSR of children diagnosed as intoxication, trauma, burns and others. Mean \pm SD length of stay in MV and PRISM score were 5.8 ± 6.3 days and 11.6 ± 8 respectively. The PRISM scores were significantly higher in SHS exposed children compared with non-exposed ones (score were 5.8 ± 6.3 and 11.6 ± 8 respectively, $p=0.007$). Length of stay in PICU and on mechanical ventilation was significantly longer in SHS exposed compared to non-exposed children ($p<0.05$).

DISCUSSION

The aim of the present study was to investigate the various potential effects of SHS on children hospitalized in the pediatric intensive care unit. The current study revealed that the children exposed to SHS had higher Pediatric Risk of Mortality scores and needed long duration of MV than those who did not get exposed to SHS. To our knowledge, this was the first study from Turkey to investigate the impact of SHS exposure on hospitalization and MV need in pediatric intensive care unit. Before Hawamdeh et al. (6) reported the evidence for a relationship between passive smoking and the hazards of disorders such as respiratory illness, coronary heart disease and sudden infant death syndrome in children.

The home is the main source of exposure to SHS particularly for young children whose parents face increased restrictions for smoking outside the home. Lack of education can limit awareness of the hazards of SHS and can account for the higher prevalence of smoking among less educated people Vitoria et al. (9) found that parental smoking in Portugal significantly affect SHS at home. The smoking prevalence in Turkey was determined to be 30.5% for the whole population, 46.1% for males and 15.7% for females (11). In our study, we found that 76.9% of children hospitalized in our PICU were exposed

to SHS reflecting an increased velocity of SHS exposure for pediatric intensive care unit (PICU) admissions. The smoking rates were 75.2%, 58.4% and 40.6% for father, guest and mother respectively. We also found that 9.6% of mothers and 5.6% of fathers were illiterate and not educated enough to recognize the hazards of SHS on their children. In consistent with our findings, Zhang et al. (13) reported that education was one of the main influencing factors for individual smoking.

Many studies in this field showed that SHS has been associated with respiratory symptoms, impaired lung functions and asthma, cardiovascular diseases, developmental disorders and increased the risk of young adolescents tobacco use (5,6,11,14). In a study evaluating the effect of SHS exposure on length of stay and other exacerbation severity indicators in children hospitalized for asthma; length of stay was significantly higher in exposed patients compared to non-exposed patients (15, 16). In addition to that intravenous steroid use, which was one of the severity indicator of asthma attack was significantly higher in exposed patients compared with non-exposed ones (15). In the present study SHS was significantly associated with high PRISM scores reflecting severity of disease. In SHS group 34.3% of the hospitalized patients had pneumonia, 47.9% had respiratory symptoms and 63% had underlying pulmonary diseases. Consequently, SHS patients had longer duration of hospital stay and longer time of respiratory support and mechanical ventilation.

The current study was conducted in a single tertiary institution, it would be better to conduct the same study in different parts of country as multicenter study. This was one of the limitations of the study.

In conclusion, SHS is related with increased rate of PICU admissions, severity of disease, increased diagnosis of malignancies, prolonged duration of mechanical ventilation and PICU stay. Besides, secondhand exposed patients are more likely to have low parental education level. Further studies in this

field are warranted to study the impact of SHS and its potential side effects on pediatric patients. Global and national policies against smoking are important not only for the individuals who smoke but also their children to be protected from the severity of diseases and to stay away from the PICUs.

Compliance with Ethical Standards:

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377:139-46.
- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoldi L, et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health* 2007;6:7.
- Lee W, Lee S, Kim J, Kim J, Kim YK, Kim K, et al. Relationship Between Exposure to Second-Hand Smoke in the Workplace and Occupational Injury in the Republic of Korea. *Ann Work Expo Health* 2017;62:41-52.
- González Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Parental smoking and lung function in healthy children and adolescents. *Arch Bronconeumol* 2007;43:81-5.
- Soesanti F, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Hendarto A, Dalmeijer GW, Idris NS. Antenatal exposure to second hand smoke of non-smoking mothers and growth rate of their infants. *PLoS One* 2019;14:e0218577.
- Hawamdeh A, Kasasbeh FA, Ahmad MA. Effects of passive smoking on children's health: a review. *East Mediterr Health J* 2003;9:441-7.
- Shiue I. Correlations of indoor second-hand smoking, household smoking rules, regional deprivation and children mental health: Scottish Health Survey, 2013. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:9858-63.
- Northrup TF, Green C, Evans PW, Stotts AL. Characteristics associated with intervention and follow-up attendance in a secondhand smoke exposure study for families of NICU infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1208-13.
- Vitória PD, Machado JC, Araújo AC, Ravara SB, Samorinha C, Antunes H, et al. Children's exposure to second hand smoke at home: a cross-sectional study in Portugal. *Rev Port Pneumol* 2015;21:178-84.
- Renwick C, Wu Q, Breton MO, Thorley R, Britton J, Lewis S, et al. Cost-effectiveness of a complex intervention to reduce children's exposure to second-hand smoke in the home. *BMC Public Health* 2018;18:1252.
- Ozer N, Kilickap M, Tokgozoglu L, Goksuluk H, Karaaslan D, Kayikcioglu M, et al. Data on smoking in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018; 46: 602-12.
- Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. Prism III: an updated Pediatric Risk of Mortality Score. *Crit Care Med* 1996; 24:743-52.
- Zhang R, Cao Q, Lu Y. The analysis of cigarette smoking behaviors and its influencing factors among chinese urban and rural residents. *Acta Univ Med Nanjing (Nat Sci)* 2014;34:84-9.
- Xi B, Liang Y, Liu Y, Yan Y, Zhao M, Ma C, et al. Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12-15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health* 2016;4:e795-e805.
- Andrews AL, Shirley N, Ojukwu E, Robinson M, Torok M, Wilson KM. Is secondhand smoke exposure associated with increased exacerbation severity among children hospitalized for asthma? *Hosp Pediatr* 2015; 5: 249-55.
- Smair S, Colin Y, Thomas S. Impact of environmental tobacco smoke on children admitted with status asthmaticus in the pediatric intensive care unit. *Pediatric Pulmonol* 2011; 46:224-9.

Evaluation of Clinical Characteristics of Girls with Central Precocious Puberty at Diagnosis and During Treatment

Santral Puberte Prekokslu Kızların Tanı Anında ve Tedavi Süresince Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Özlem KARA

Bursa Yüksek İhtisas Education and Research Hospital, Department of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey



ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the anthropometric and clinical characteristics of girls with idiopathic central precocious puberty (CPP) at diagnosis, during and at the end of treatment.

Material and Methods: Sixty-one girls who were diagnosed with CPP and treated between January 2015 and December 2018 were included in the study. The anthropometric, clinical characteristics and laboratory test results at diagnosis, during and at the end of treatment were evaluated retrospectively.

Results: Mean age of the patients at diagnosis was 8.7 ± 0.6 years, bone age was 9.4 ± 1.2 years, target height was 158.5 ± 5.2 cm and predicted height was 159.1 ± 6.9 cm. While 18 (30%) patients presented with isolated thelarche, 11 (18%) patients presented with menarche. At diagnosis, 28% of the patients were obese and 25% were overweight. The average treatment period was 2 years. The body mass index (BMI) increased during treatment ($p < 0.001$), which was significant especially in the first two years of treatment ($p < 0.001$). In the first year of treatment, the ratio of the obese patients had increased to 36%. During treatment, height growth rates were decreased ($p = 0.02$). However, the predicted height at the end of the study was 160.1 ± 6.2 cm and there was no difference when compared to the height at diagnosis ($p > 0.05$).

Conclusion: Obese and overweight girls should be followed up for pubertal development. Awareness level of primary care physicians and pediatricians should be increased in order to identify the early puberty findings and provide appropriate guidance.

Key Words: Awareness, Idiopathic, Menarche, Obesity, Precocious puberty

ÖZ

Amaç: İdyopatik santral puberte prekoks (SPP) kız olgularının tanı anındaki, tedavi süresince ve tedavi bitimindeki antropometrik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2018 yılları arasında SPP tanısı alan ve tedavisi tamamlanan 61 kız hasta çalışmaya alındı. Hastaların tanı anında, tedavi süresince ve bitiminde antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük incelendi.

Bulgular: Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 8.7 ± 0.6 yıl, kemik yaşı 9.4 ± 1.2 yıl, hedef boy 158.5 ± 5.2 cm ve öngörülen boy 159.1 ± 6.9 cm'di. Hastaların 18'i (%30) izole telarş ile başvururken 11'i (%18) menarş ile başvurduğu görüldü. Tanı anında hastaların %28'i obez ve %25'i fazla kilolu idi. Hastaların tedavi süresi ortalama 2 yıldır. Tedavi süresince hastaların vücut kitle indeksinde (VKİ) artış saptandı ($p < 0.001$). Bu artış özellikle tedavinin ilk iki yılında belirgindi ($p < 0.001$). Tedavinin 1. yılında obez hasta oranı %36'ya çıkmıştı. Tedavi süresince uzama hızlarında azalma saptandı ($p = 0.02$). Ancak hastaların tedavi bitiminde öngörülen boyları 160.1 ± 6.2 cm'di ve tanı anına göre farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç: Obez ve fazla kilolu kız çocukları pubertal gelişim açısından yakın takip edilmelidir. Özellikle erken puberte bulgularının tanınması ve uygun yönlendirme yapılması için bu konuda birinci basamak hekimlerinin ve pediatristlerin farkındalık düzeyinin artırılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Farkındalık, İdyopatik, Menarş, Obezite, Puberte prekoks

INTRODUCTION

Central precocious puberty (CPP) is the development of secondary sex characteristics before the age of 8 in girls and 9 in boys due to early activation of hypothalamus-pituitary-gonad axis (1). Although the incidence of CPP varies in different populations, its incidence is less than 2/10000 in females and 5/10000 in males (2). Nowadays, long-acting gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogues are preferred in treatment of CPP due to their safe, effective applications and good patient compliance. GnRH analogues are in use since 1981 (3). The aim of this treatment is to delay epiphyseal closure by slowing bone maturation and to slow down / stop the progression of secondary sex characteristics by suppressing the pituitary-gonad axis (4). Although not frequent, systemic complaints such as headache, hot flashes, emotional and behavioral problems, seborrhea and acne can be seen. Approximately 10 to 15% of the patients have reported local side effects such as pain at injection site, rashes, sterile abscesses (5). Long-term side effects on reproductive system, bone health and body fat mass have been evaluated (6-8). There are many studies investigating the BMI in particular. It is not clear which mechanisms cause predisposition to overweight or obesity. Yet, there are studies showing that CPP treatment has different effects on BMI (9-12).

The aim of this study was to evaluate the anthropometric, clinical and laboratory findings of the girls diagnosed with CPP at the time of diagnosis, during and after treatment.

PATIENTS and METHODS

A total of 61 female patients who were diagnosed with idiopathic CPP and treated in department of pediatric endocrinology in Bursa Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital between January 2015 and December 2018 were included in this sectional study. The Local Ethics Committee of the hospital approved the study protocol (nr: 2011-KAEK-25 2019/02-03) and the study was performed in accordance with Declaration of Helsinki. Patients who presented to the hospital with any signs of puberty were evaluated for CPP. The patient was diagnosed with CPP if; a) onset of breast development was before the age of 8, b) the growth rate was increased and the bone age was at least 1 year ahead of the calendar age, c) basal luteinizing hormone (LH) level was 0.3 μ U/ml and/or LH level after luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) stimulation was \geq 5 μ U/ml (13, 14). Cranial magnetic resonance imaging (MRI) was performed in all patients to exclude cranial organic pathologies. Patients with brain tumor, history of cranial radiotherapy, congenital adrenal hyperplasia and hypothyroidism were excluded from the study.

Height, body weight (BW), BMI and standard deviation (SD) scores were calculated before treatment. Tanner staging was used to determine the puberty stage of the patients (15).

Bone age was evaluated. The genetic height was calculated according to mother and father height. According to their presentations, patients were divided into groups as: breast development (thelarche), pubic and /or axillary hair (pubarche) and menstrual bleeding (menarche).

All patients were started with GnRH analogues [(Lucrin depot 3.75 mg® (leuprolide acetate) Decapeptyl depot 3.75 mg® (triptorelin acetate)]. The treatment was administered intramuscularly/subcutaneous every 28 days. The patients were evaluated every 3 months. Puberty findings, height, BW, BMI, growth rates were recorded. GnRH analogue test was performed to evaluate the pituitary-gonad axis suppression in patients with rapid clinical progression under treatment. Peak LH level $<$ 5 μ U/ml showed suppression (16). Bone age was evaluated annually. The treatment was discontinued when the calendar age of the patients was 11 and/or bone age was 12 (17-19). Height, BW, BMI, puberty stage and bone age of the patients were recorded at the end of treatment. Duration of the treatment was calculated.

Height measurement was recorded in cm by using Harpenden Stadiometer. Body weight was measured on an empty stomach without top clothing and recorded in kg. Body mass index was calculated by weight (kg)/height (m)² formula. Height, BW, BMI scores and standard deviation were calculated. Patients with a body mass index of 85th-95th percentile were calculated as overweight and those with \geq 95p were obese.

Target height (TH) was calculated by using the (mother height + father height)-13/2 formula (20). Bone age was evaluated by using the Greulich and Pyle atlas (21). The predicted height (PH) was calculated according to Bayleu and Pinneau method (22).

SPSS-21 software package (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, USA) was used for statistical analyses. Data was mean \pm SD. Minimum and maximum values were given between parantheses. In the analysis of the data, the variance analysis of repeated measures and Friedman test were used. In case of significance, Wilcoxon signed rank test and paired t-test were used. $p<$ 0.05 was accepted for statistical significance.

RESULTS

A total of 61 females with idiopathic CPP were included in the study. The mean presentation age of the patients was 8.7 \pm 0.6 years. Twenty-nine (47%) patients presented with telarche and pubarche, 18 (30%) with thelarche, 11 (18%) with menarche and 3 (5%) with pubarche clinics (Figure 1). According to puberty staging, 46% of the patients were Tanner stage 3, 28% were stage 2 and 26% were stage 4. The pretreatment average BW of the patients was 31.2 \pm 5.6 kg, average height 131.9 \pm 4.0 cm, mean BMI 17.8 \pm 2.5 kg/m². At diagnosis, 28% of the patients were obese and 25% were overweight. The pretreatment mean bone age was 9.4 \pm 1.2 years, target height

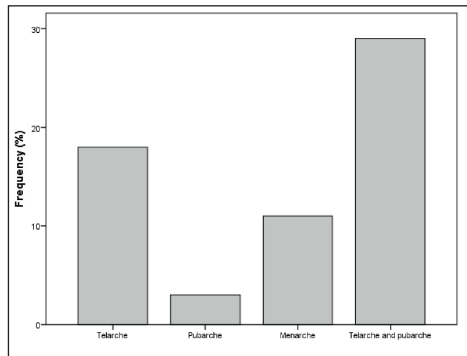


Figure 1: Presentation of Patients.

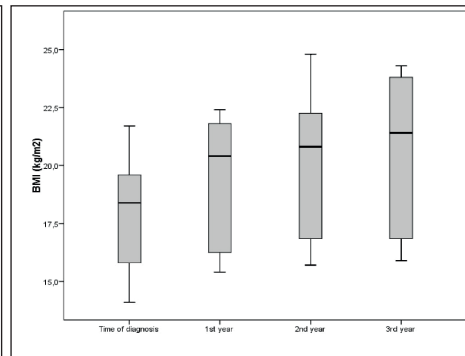


Figure 2: The changes in BMI levels according to treatment duration.

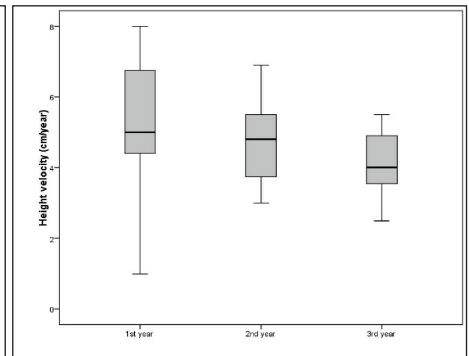


Figure 3: Height velocity of patients during treatment.

was 158.5 ± 5.2 cm, PH was 159.1 ± 6.9 cm. The pretreatment mean follicle stimulating hormone (FSH) levels were 4.9 ± 2.1 μ U/ml, LH 1.9 ± 1.8 μ U/ml and estradiol (E_2) 40.0 ± 17.7 pg/ml. Average duration of treatment was 2 years. The clinical and laboratory findings of the patients before treatment are given in Table I. BMI was found to be increased during treatment ($p < 0.001$). The rate of the obese patients had increased to 36% at the end of the first year of treatment. The changes in BMI levels according to treatment duration are shown in Figure 2. There was a significant increase in BMI levels during treatment when compared to the pretreatment term ($p < 0.001$). BMI continued to increase during the 1st and 2nd years of treatment ($p = 0.01$). Even though the increase continued in the 3rd year of treatment, it was not statistically significant ($p > 0.05$).

During treatment, the growth rates were 5.3 ± 1.8 , 4.8 ± 1.2 and 4.0 ± 0.9 cm for the 1st, 2nd and 3rd years of treatment, respectively. The growth rate decreased during treatment ($p = 0.02$) (Figure 3).

The bone age of the patients was 10.2 ± 0.9 , 10.9 ± 0.9 and 11.5 ± 0.8 years for the 1st, 2nd and 3rd years of treatment, respectively. The predicted height was 159.2 ± 6.2 , 160.8 ± 5.5 and 160.1 ± 6.2 cm for the 1st, 2nd and 3rd years of treatment, respectively. There was no significant difference between the bone age and the predicted height during treatment ($p > 0.05$). The clinical characteristics of the patients during treatment are given in Table II.

DISCUSSION

The onset of puberty in girls is clinically often thelarche. However, pubic hair may grow rarely before or together with thelarche (23). In the study, 47% of the patients presented with both thelarche and pubarche findings. In addition, 18% of the patients presented with menarche. The pubertal status was 46% Tanner stage 3, 28% stage 2 and 26% stage 4, respectively. This situation may be explained by the low level of awareness of the families about pubertal status. Most of the patients present to the hospital after the onset of menarche, which shows the seriousness of the condition. Early menarche

Table I: Clinical and Laboratory Characteristics of Patients.

Number of patients *	61 (100)
Presentation of patients *	
Telarche	19 (30)
Pubarche	3 (5)
Telarche and pubarche	29 (47)
Menarche	11 (18)
Age at diagnosis (mean year \pmsd)	
	8.7 ± 0.6
Bone age (mean year \pmsd)	
	9.4 ± 1.2
Target height (cm)	
	158.5 ± 5.2
Predicted height (cm)	
	159.1 ± 6.9
Body weight (kg)	
	31.2 ± 5.6
Body weight sd	
	0.8 ± 1.0
Height (cm)	
	131.9 ± 4.0
Height sd	
	0.6 ± 0.7
BMI (kg/m²)	
	17.8 ± 2.5
BMI sd	
	0.8 ± 1.0
FSH (mIU/ml)	
	4.9 ± 2.1
LH (mIU/ml)	
	1.9 ± 1.9
E2 (pg/ml)	
	40.0 ± 17.7
Duration of the treatment *	
1 year	14 (23)
2 years	38 (62)
3 years	9 (15)

Sd: Standard deviation, BMI: Body mass index, FSH: Follicle stimulating hormone, LH: Luteinizing hormone, E₂: Estradiol, *: n(%)

has been associated with obesity, hypertension, type 2 diabetes, ischemic heart disease, stroke, estrogen-dependent cancer, and cardiovascular mortality (24,25). Biological, psychosocial and long-term health effects play a role in timing of puberty. In studies conducted in 1960s, the age range of onset of normal puberty has been determined as 8-13 years in girls (23). However, cross-sectional studies performed in the last 20 years show that onset of puberty is shifting to earlier ages. This situation can be explained by better health, nutrition and hygiene of people (26). The age of presentation of our patients was 8.7 ± 0.6 years (7.5-9.8 years) and those presented with menarche in particular were in the older age group ($p < 0.001$).

Table II: Clinical characteristics of patients during treatment.

	Time of diagnosis	1 st year	2 nd year	3 rd year	p
Bone age (mean year ±sd)	9.4±1.2	10.2±0.9	10.9±0.9	11.5±0.8	<0.001 ^{a,b,c}
Predicted height (cm)	159.1±6.9	159.3±6.2	160.8±5.3	160.1±6.2	>0.05 ^{a,b,c}
Body weight (kg)	31.2±5.6	36.5±6.6	41.3±8.5	44.3±9.6	<0.001 ^{a,b,c}
Body weight sd	0.7±1.0	0.8±1.11	0.9±1.13	0.7±1.1	>0.05 ^{a,b,c}
Height (cm)	131.9±4.0	137.7±4.3	142.6±5.2	145.8±5.1	<0.001 ^{a,b,c}
Height sd	0.6±0.7	0.7±0.7	0.4±0.8	0.1±0.7	>0.05 ^{a,b,c}
Body mass index (kg/m²)	17.8±2.5	19.16±2.8	20.1±3.1	20.6±3.3	<0.001 ^{a,b} >0.05 ^c
Body mass index sd	0.8±1.1	1.1±0.9	1.0±0.8	0.7±1.0	>0.05 ^{a,b,c}
Height velocity (cm/year)		5.3±1.8	4.8±1.2	4.1±0.9	<0.05 ^{a,b,c}

^a: Comparison between 1st and 2nd years, ^b: Comparison between 1st and 3rd years, ^c: Comparison between 2nd and 3rd years standard deviation, **sd**: Standard deviation, parameters are shown as mean ± sd

Before treatment, 28% of the patients were obese and 25% were overweight. Although it has been reported that the increase in body fat percentage in childhood is associated with early puberty, some studies have suggested that GnRH analogue therapy causes obesity.

BMI of the patients showed that 36% of the patients were obese and 23% were overweight in the 1st year of treatment. There is a significant increase in rate of obesity after treatment. In a study by Cruz et al. which have included 121 girls with CPP, the rate of the obese or overweight patients has been reported as 50.4% and at the end of the 1st year, they have found that this rate has increased to 70% (8). In another study including 176 girls with CPP, an increase in BMI has been detected after treatment, especially in patients who had a normal weight before treatment (27). In a study that has evaluated the body composition, it has been reported that body fat percentage has increased and lean body mass percentage has decreased during treatment (28). A similar study has shown that GnRH has caused significant increase in total fat mass without changing BMI (9). In contrast with these studies, there are many studies showing that GnRH treatment does not change BMI and BMI can be decreased with treatment (10, 12, 29).

Although a decrease in growth rates of patients was detected, there was no change in predicted heights. In a study that included 47 girls with CPP who were treated with GnRH and whose adult heights were evaluated, it has been shown that the adult height of the patients is taller than the predicted height (29). In a similar study that evaluated the adult height of 87 girls, it has been shown that adult height increase is significant in children younger than 5-6 years (10). In this study, the predicted and adult heights of the patients were not evaluated.

To conclude, obese and overweight girls should be monitored carefully for pubertal development. In order to identify the early puberty findings and provide appropriate guidance, awareness level of primary care physicians and pediatricians should be increased. Patients treated for CPP should be followed up for the increase in BMI.

REFERENCES

- Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012;77:137-4
- Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005;116:1323-8.
- Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:370-2.
- Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 2011;159:982-7.
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in the children. *Pediatrics* 2009;123:e752-62.
- Cassio A1, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006;149:532-6.
- Assa A, Weiss M, Aharoni D, Mor A, Rachmiel M, Bistrizter T. Evaluation of bone density in girls with precocious and early puberty during treatment with GnRH agonist. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:505-10.
- Zurita Cruz JN, Díaz Rodríguez I, Nishimura Meguro E, Villasis Keever MÁ, De Jesús Rivera Hernández A, Garrido Magaña E. Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. *Arch Argent Pediatr* 2016;114:143-5.
- Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, Bertelloni S. Body Mass Index and Body Composition in Adolescents Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Triptorelin Depot for Central Precocious Puberty: Data at Near Final Height. *Neuroendocrinology* 2009;89:441-7.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-Term Observation of 87 Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs: Impact on Adult Height, Body Mass Index, Bone

- Mineral Content, and Reproductive Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:190–5.
11. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is Obesity an Outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration? Analysis of Growth and Body Composition in 110 Patients with Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4480–8.
 12. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150:533–7.
 13. Neely EK, Eilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995;127:47–52.
 14. Kandemir N, Demirbilek H, Ozon A, Gonc N, Alikasifoglu A. GnRH stimulation test in precocious puberty; single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *Horm Res* 2009;72:336.
 15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arc Dis Child* 1969;44:291–303.
 16. Nelly EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127:40–6.
 17. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. When stop GnRH analog therapy: The experience of the Italian Study Group for physiopathology of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:759–64.
 18. Partsch C-J, Sippell WG, and German Decapeptyl Study Group. Treatment of central precocious puberty :Lessons from a 15 years prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:747–58.
 19. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, et al. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: The data of the Italian Study Group for physiopathology of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:773–80.
 20. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2–9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970;45:755–62.
 21. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press; 1959
 22. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423–41.
 23. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24: 668–93.
 24. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Fraser GE. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4953–60.
 25. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1036–43.
 26. Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:352–63.
 27. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, Cruz T, Adan L. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1327–34.
 28. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:370–3.
 29. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecological Endocrinology* 2011;27: 524–8.

Çocuklarda Akciğer Görüntülemesine Yeni Bir Yaklaşım: Manyetik Rezonans Görüntüleme

A Novel Approach to Lung Imaging in Children: Magnetic Resonance Imaging

Adalet Elçin YILDIZ, Altan GÜNEŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Son yıllarda akciğer parankiminin manyetik rezonans görüntülemesine (MRG) ilgi artmıştır. Çalışmada akciğer MRG görüntülemesi yapılmış hasta bulgularının literatür verileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya hastanemizde Nisan 2017 – Ocak 2018 tarihleri arasında akciğer MRG tetkiki yapılmış 15 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, klinik ön tanıları ve görüntüleme bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların aksiyel ve koronal T2 ağırlıklı (T2A), aksiyel yağ baskılı T2A görüntüleri elde olunmuştur.

Bulgular: Hastaların (7 kız, 8 erkek) yaş ortalaması 7.8 (5 ay-18 yaş) yaştı. Akciğer MRG, hematolojik-onkolojik hastalıkları nedeniyle tedavileri sırasında gelişen nötropeni ilişkili akciğer enfeksiyonunun tanısında ve takibinde (6 hasta), akciğer kist hidatiğinin tanısı ve komplikasyonlarının takibinde (2 hasta), metastaz taramasında (2 hasta), ampiyem tanısında ve/veya tedavisi sonrası takibinde (4 hasta), akciğer kitlesi-enfeksiyon ayrımında (1 hasta) kullanılmıştır. Hastaların 12'si MRG öncesi bilgisayarlı tomografi ile de tetkik edilmiştir. Nötropenisi ve akciğer enfeksiyonu olan hastaların üçünde nodüllerin ve/veya konsolide alanların kaybolduğu ve küçüldüğü, bir hastada nodüllerin sayısının arttığı, bir hastada da nodüllerin sayısının değişmediği ve bir kısmının kaviteleştiği izlenmiştir. Fankoni aplastik anemisi olan hastada MRG'de ters hedef işaretinin gösterilmesi ile fungal enfeksiyon tanısı konmuştur. Akciğer kist hidatiği ve tüberkülozu olan hastalarda kitle-enfeksiyon ayrımı kolaylıkla yapılabilmektedir. Nekrotizan pnömoni ve ampiyemi olan üç hastanın kontrolünde ampiyem/parankimal enfeksiyon bulgularının gerilediği gösterilirken bir hastanın parankimal konsolidasyonuna eşlik eden ampiyem tanısı MRG ile konmuştur.

Sonuç: MRG'nin akciğerin parankimal hastalıklarının görüntülemesinde ümit verici sonuçları vardır. MRG'nin radyasyon içermemesi en önemli avantajıdır. Başta immünkompromize ve radyasyon duyarlılığı olan hastalar olmak üzere çocuklarda akciğer enfeksiyonunun ve komplikasyonlarının tanısında ve takibinde MRG faydalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, Çocuk, Enfeksiyon, İmmünkompromize, MRG

ABSTRACT

Objective: There has been increased interest in magnetic resonance imaging (MRI) of the lung parenchyma in recent years. We aimed to evaluate the pulmonary MRI findings of patients in the light of literature data in this study.

Material and Methods: Fifteen patients who underwent pulmonary MR imaging between April 2017 and January 2018 were included in our study. Demographic information, clinical preliminary diagnosis and imaging findings of the patients were retrospectively evaluated. Axial and coronal T2-weighted (T2W) and axial fat-saturated T2W images were obtained from all patients.

Results: The mean age of the patients (7 girls, 8 boys) was 7.8 years (5 months -18 years). Lung MRI was used for the diagnosis of neutropenia-related infection during follow-up for hematologic-oncological diseases (n=6), lung hydatid cyst and follow-up of complications (n=2), metastasis scan (n=2), empyema diagnosis and/or follow-up of treatment (n=4), and lung mass-infection distinction (n=1). Twelve of the children were also imaged with computed tomography before lung MRI. In the follow-up MR imaging of patients with neutropenia and lung infection; the nodules and consolidated areas disappeared and became smaller in three patients, the number of nodules increased in one patient, and the number of nodules remained stable but became cavitated in one patient. In the patient with Fanconi aplastic anemia, a diagnosis of fungal infection was made by showing the reverse target sign on MRI. Patients with lung hydatid cyst and tuberculosis were differentiated from a lung mass easily. In the follow-up of three patients with necrotizing pneumonia

and empyema, the empyema/parenchymal infection findings were shown to be improved and one patient's empyema associated with parenchymal consolidation was diagnosed with MRI.

Conclusion: MRI has promising results in imaging parenchymal diseases of the lung. The most important advantage of MRI is the lack of radiation. MRI is useful in the diagnosis and follow-up of lung infections and complications in children, especially those who are immunocompromised or sensitive to radiation.

Key Words: Lung, Child, Infection, Immunocompromised, MRI

GİRİŞ

Son on yıl içerisinde akciğer parankiminin manyetik rezonans görüntülemesine (MRG) ilgi artmıştır. İmmünkompromize hastalarda pnömoni ve mantar enfeksiyonlarının, metastatik lezyonların, akciğer nodüllerinin, diffüz akciğer hastalıklarının MRG ile değerlendirildiği çalışmalar söz konusudur (1-9). Özellikle çocuk hastalarda tekrarlayan akciğer görüntülemesi gereken hastalıkların tanısında bilgisayarlı tomografi (BT) ile maruz kalınan iyonizan radyasyon önemli bir sorun oluşturmaktadır (10). Her ne kadar MRG ile normal akciğer dokusundan elde edilen sinyalin düşük olması majör bir dezavantaj olsa da T2 ağırlıklı turbo spin-eko sekanslar ile görüntü kalitesinin ve lezyon saptama yeteneğinin önemli ölçüde arttığı görülmektedir (2, 3). Bu çalışmada akciğerin parankim hastalıklarının tanısı için MRG ile tetkik edilen hastaların görüntüleme bulguları literatür verileri ile birlikte değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya hastanemizde Nisan 2017 – Ocak 2018 tarihleri arasında akciğer MRG tetkiki yapılmış 15 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, klinik ön tanıları ve görüntüleme bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Tüm MRG tetkiklerinde aksiyel ve koronal T2A, aksiyel yağ baskılı T2A görüntüleri elde olunmuştur. Görüntüleme sırasında solunum tetikleme ve paralel görüntüleme teknikleri kullanılarak görüntü rezolüsyonunda artış sağlanmıştır. Sekansların toplam süresi ortalama 11 dakikadır. MR görüntüleri pediatrik radyologlar tarafından değerlendirilmiştir. MRG incelemeleri Optima MR450w marka 1.5 Tesla GE MR cihazında (Milwaukee, Wisconsin, USA) gerçekleştirilmiştir. Altı çocuğun sedasyonu için kloral hidrat (30-50 mg/kg, maksimum 1 gr) kullanılmıştır. Diğer çocukların çekimleri sırasında sedasyona ihtiyaç duyulmamıştır.

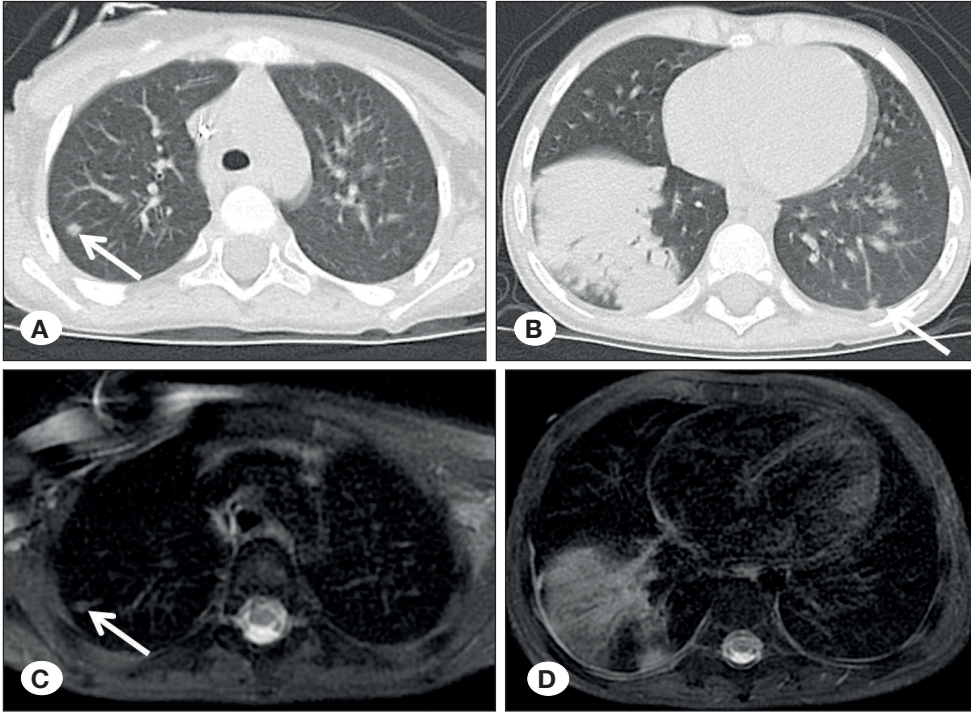
BULGULAR

Hastaların (7 kız, 8 erkek) yaş ortalaması 7.8 (5 ay-18 yaş) yaştı. Akciğer MRG tetkiki 6 hastada hematolojik-onkolojik hastalıkları nedeniyle tedavileri sırasında gelişen nötropeni ilişkili akciğer enfeksiyonlarının tanısı-takibinde, 2 hastada akciğer kist hidatiğinin tanısı ve komplikasyonlarının takibinde, tiroid papiller karsinom ve hepatoblastom tanılı 2 hastada metastaz taramasında, 4 hastada ampiyemin tanısı ve/veya tedavisi

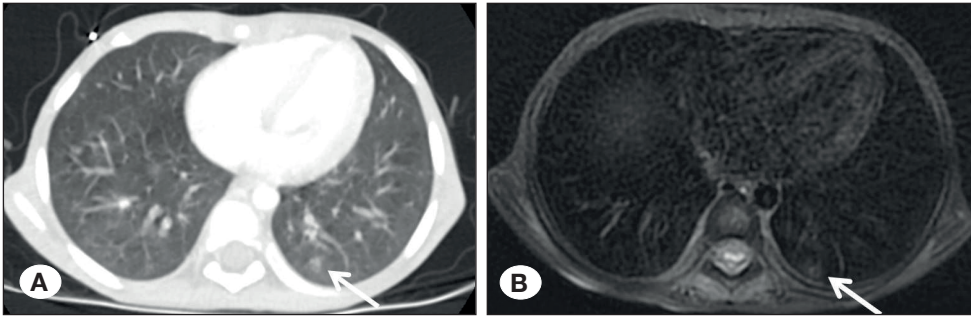
sonrası takibinde, 1 hastada akciğer kitlesi-enfeksiyon ayırımında kullanılmıştır. Hastaların 12'si akciğer MRG incelemesinden önce BT ile de tetkik edilmişti. Mevcut akciğer patolojisi için hastaların çekilen BT sayıları ortalama 1.4 (1-4)'dü. Akciğer MRG ile BT tetkikleri arasındaki süre 1-100 gün arasında değişmekteydi. Daha önce çekilen BT tetkikleri ile akciğerde fungal enfeksiyonu saptanan 6 hastanın tedavi etkinliğinin takibinde MRG yapılmıştır. Bu hastalardan üçünde nodül/konsolidasyonların kaybolduğu ve küçüldüğü gösterilmiştir (Şekil 1A-D). Bir hastada nodüllerin sayısının arttığı, bir hastada da nodüllerin sayısının değişmediği ve bir kısmının kaviteleştiği izlenmiştir (Şekil 2A, B). Fankoni aplastik anemisi nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılan ve nötropenik ateşi olan bir hastada BT incelemesi yapılmadan elde olunan MRG'de akciğerde ters hedef işareti gösteren santrali nekroze konsolidasyon, nodüller saptanmış ve fungal enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir (Şekil 3). Akciğer kist hidatiği olan bir hastada lezyonun BT ile kitleden kesin ayırımı yapılamamış ve ayrılmış membran yapısı MRG ile daha net olarak gösterilmiştir (Şekil 4A, B). Enfeksiyon ile komplike olmuş ve opere edilmiş kist hidatik lezyonları olan hastanın apse ve ampiyem bulgularının, antibiyoterapiye yanıtının değerlendirilmesi için MRG elde olunmuştur. Metastaz taraması yapılan iki olguda akciğerde nodül izlenmemiştir. Nekrotizan pnömoni ve ampiyemi olan ve daha önce BT ile tetkik edilmiş olan üç hastada, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde MRG kullanılmış ve ampiyem bulgularının gerilediği gösterilmiştir (Şekil 5A-D). Ampiyemi olan bir hastada BT çekilmeden MRG'de ampiyem, plevral kalınlaşma ve parankimal konsolidasyon net olarak gösterilmiştir. BT ile kitleden ayırımı net olarak yapılamayan akciğer tüberkülozu olan bir olguda parankimal konsolidasyon ve nekrotik lenfadenopati net olarak gösterilebilmiştir (Şekil 6A-C). Hastaların demografik özellikleri, klinik tanısı ve görüntüleme bulguları, hastalığın tanısı için elde olunmuş BT sayısı Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

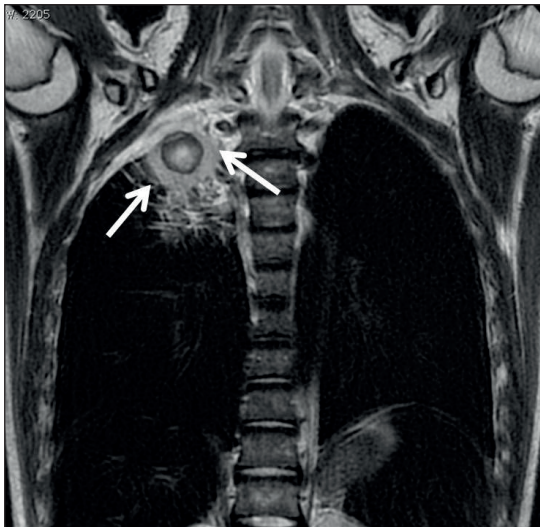
Akciğerin parankimal hastalıklarının görüntülemesinde başlangıç görüntüleme yöntemi genellikle akciğer grafileri olmakla birlikte yetersiz kaldığı durumlarda çoğunlukla toraks BT'ye başvurulmaktadır. Her ne kadar BT teknolojisinin ilerlemesiyle hızlı ve düşük doz teknikleri geliştirilse de maruz kalınan radyasyon dozu önemli bir problemdir. Bu nedenle son yıllarda radyasyon içermemesi nedeniyle akciğer MRG'ye ilgi artmış ve BT ile MRG'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ümit verici sonuçlar elde



Şekil 1: Akut lenfoblastik lösemi nedeniyle kemoterapi alan ve nötropenik ateş nedeniyle araştırılan 4 yaş erkek hastaya ait aksiyel BT (A, B) görüntülerinde sağ akciğer üst lobda ve sol akciğer alt lobda nodüller (oklar) ile sağ bazalde parankimal konsolidasyon izlenmiştir. Takibinde 33 gün sonra elde olunan aksiyel yağ baskılı T2A görüntülerde (C, D) nodüllerin küçüldüğü (ok) ve kaybolduğu, konsolidasyonun küçüldüğü görülmektedir.



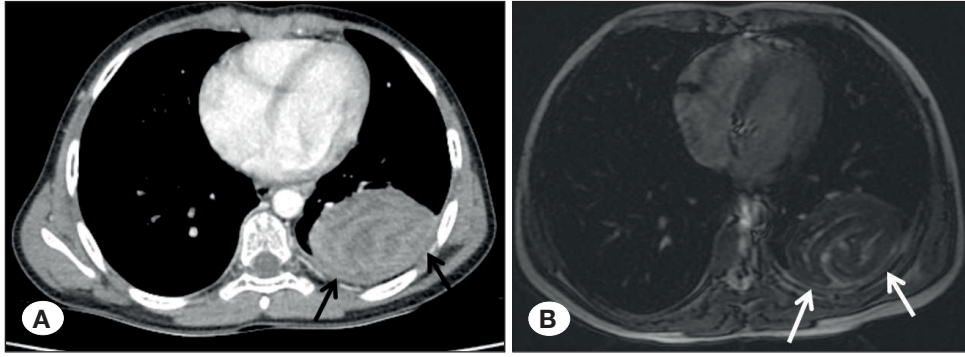
Şekil 2: Akut myeloblastik lösemi nedeniyle kemoterapi alan ve nötropenik ateş nedeniyle araştırılan 3 yaş kız hastaya ait aksiyel BT (A) görüntüsünde sol akciğer alt lob posterobazal segmentte çevresi buzlu cam opasitesinde nodül (ok) saptanmış olup 11 gün sonra çekilen aksiyel yağ baskılı T2A görüntüde (B) çevresel buzlu cam intensitesi gösteren nodülün santralinin kaviteleştiği (ok) görülmüştür.



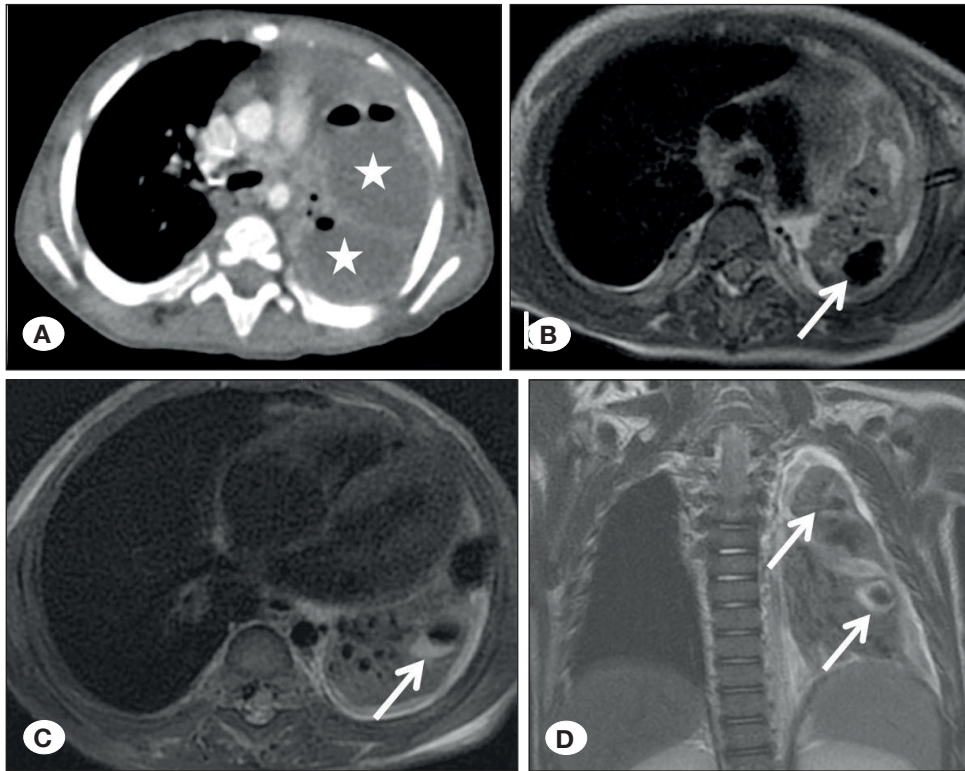
Şekil 3: Fankoni aplastik anemi tedavisi için kemik iliği transplantasyonu yapılan 11 yaş erkek hastada nötropenik ateş etiyojisine yönelik elde olunan koronal T2A görüntüde sağ akciğer apekte santrali nekrozla uyumlu hiperintens izlenen, hipointens rimi bulunan apse alanı ve çevresel parankimal konsolidasyon (ters hedef işareti) ile karakterize nekrotizan pnömoni (oklar) görülmektedir.

edilmiştir (1-9). Çocuk hastaların radyasyonun zararlı etkilerine daha duyarlı olmaları, beklenen yaşam sürelerinin erişkinlerden daha uzun olması ve kümülatif doz ile vücut yüzey alanlarına düşen dozun erişkinlerden daha yüksek olması ile ilişkilidir. Özellikle DNA tamir mekanizmasının bozulduğu genetik hastalıklarda (ataksi telenjektazi, Bloom sendromu, Fankoni aplastik anemisi) radyasyonun yan etkilerine karşı yüksek risk sözkonusudur (10,11).

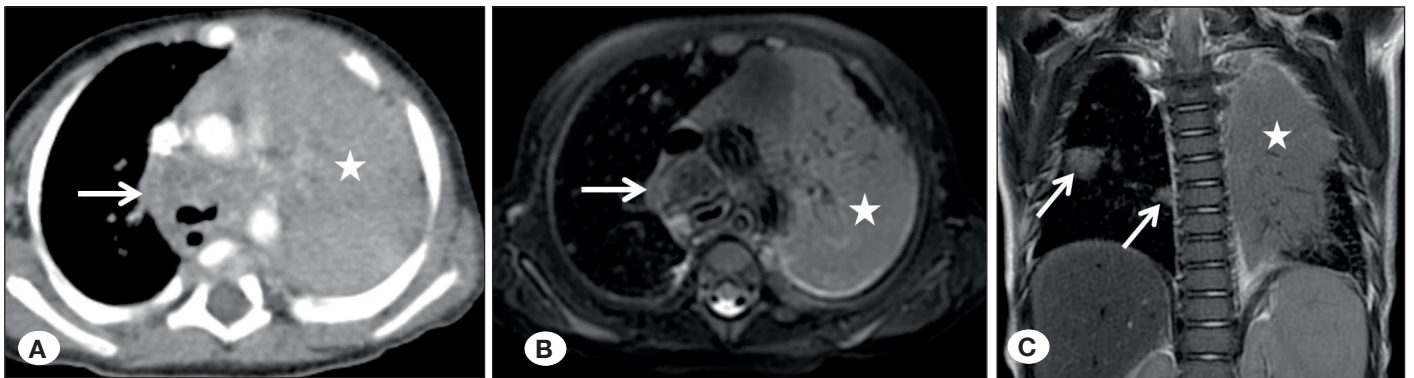
Akciğer parankiminin düşük proton içeriği ve duyarlılık artefaktlarına yatkın olması, akciğerin MRG ile tetkik edilememesinin nedenlerindedir. Ancak son yıllarda gelişen MR teknolojisinin sağladığı yüksek gradientli cihazlar, ultra hızlı çekim teknikleri, paralel ve 3 boyutlu görüntüleme yöntemleri akciğer dokusunun görüntülenmesini kolaylaştırmıştır (8). Hızlı görüntüleme sekanslarının kullanıldığı akciğer MRG'nin çocuklarda pnömoni ile ilişkili olarak görülen parankimal konsolidasyon, bronşiektazi, nekroz/apse ve pleval effüzyonu saptamada, direkt grafiler ve BT ile karşılaştırılabilir sonuçları olduğu gösterilmiştir (12,13). Akciğerdeki 5 mm'den büyük nodüllerin saptanmasında T2 ağırlıklı sekansların BT'ye yakın duyarlılıkta olduğu gösterilmiştir (2,3,6-



Şekil 4: Öksürük etiyolojisi araştırılan 9 yaşındaki erkek çocuğa ait kontrastlı aksiyel BT görüntüsünde (A) hiperhipodens halkasal iç yapı gösteren (oklar) lezyon izlenmektedir. Hiperdens bileşenin kontrastlanan solid bileşenden ayrımı için elde olunan aksiyel T2A (B) MR görüntüsünde sıvı içeriği belirgin azalmış ve sarmal şekilli ayrılmış hipointens membran yapısı (oklar) daha net olarak görülen kist hidatik lezyonuna ait olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 5: Nekrotizan pnömonisi olan 17 aylık erkek hastada aksiyel BT görüntüsünde (A) sol akciğerde hava-sıvı seviyelenmesi gösteren parankimal nekroz-apse alanları (yıldızlar) izlenmiştir. 13 gün sonra elde olunan aksiyel T2A (B, C) ve koronal T2A (D) görüntülerde akciğer apselerinin belirgin küçüldüğü ancak halen parankimal konsolidasyon-havalanma kaybının sebat ettiği, küçülen apse-nekroz alanları (oklar) ve effüzyon olduğu görülmektedir.



Şekil 6: Akciğer tüberkülozu olan 5 aylık erkek hastaya ait aksiyel BT görüntüsünde (A) sol akciğer üst lobda içerisinde havayolu-vasküler işaretlerin seçilemediği hiperdens yumuşak doku (yıldız) ve sağ paratrakeal lenfadenopati (ok) olduğu izlenmiştir. Lezyonun kitleden ayrımı için 9 gün sonra elde olunan aksiyel yağ baskılı T2A (B) ve koronal T2A (C) görüntülerde içerisinde havayolu-vasküler işaretlerin izlendiği konsolidasyon alanı (yıldız) ve sağ paratrakeal nekrotik lenfadenopati, plevral effüzyon daha net olarak gösterilebilmiştir. Koronal T2A (C) görüntüde sağ akciğerdeki yamasal konsolidasyon alanlarına (oklar) dikkat ediniz.

Yan ve ark.nın (1) 34 immünkompromize hasta ile yaptığı çalışmada farklı MRG sekansları karşılaştırılmış ve akciğerlerdeki lezyonların %90.5'lere varan oranda gösterilebildiği bildirilmiştir. Özcan ve ark.nın (2) yaşları 2-18 arasında değişen 17 nötropenik

hasta ile yaptığı çalışmada ise akciğer lezyonlarının saptanma oranı %81 olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmada da 5 mm'den küçük nodüllerin saptanma oranları BT'ye göre düşüktür (sırasıyla %38.5 ve %69). Ancak 5 mm'den büyük nodüllerin ve

Tablo I: Hastaların demografik bilgileri, klinik tanısı, BT ve MRG bulguları.

Yaş (yıl, ay)	Cinsiyet	Primer Hastalık	BT bulgusu	MRG bulgusu	BT-MRG aralığı (gün)	BT [#] sayısı	Akciğer hastalığı
18	E	ALL, nötropenik ateş	Nodül	N	35	1	Fungal enfeksiyon
4	E	ALL, nötropenik ateş	Kaviter nodüller, konsolidasyon	Nodüller ve konsolidasyonda küçülme	33	4	Fungal enfeksiyon
5	K	ALL, nötropenik ateş	Nodül	Nodül sayısında artış, yeni gelişimli konsolidasyon	6	1	Mikst tipte enfeksiyon
3	K	AML, nötropenik ateş	Nodül	Nodüllerde kavite gelişimi	11	1	Fungal enfeksiyon
10	K	ALL, nötropenik ateş	Fokal parankimal konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri	Konsolidasyon boyutlarında küçülme	30	1	Fungal Enfeksiyon
11	E	Fankoni Aplastik Anemisi, KİT* sonrası nötropenik ateş	yok	Çevresel konsolidasyon gösteren apse ve nodüller	yok	0	Fungal enfeksiyon
13	K	Kist hidatik	Enfekte kist hidatiklere eşlik eden konsolidasyon, ampiyem	Konsolidasyon boyutlarında ve ampiyemde gerileme	72	3	Komplike kist hidatik
10	E	Kist hidatik	İyi sınırlı hiperdens kitlesel lezyon	Ayrılmış membranı lümenini dolduran sıvı oranı azalmış kist hidatik	1	1	Tip IV kist hidatik
16	E	Tiroid papiller karsinomu	yok	N	yok	0	N
6	K	Hepatoblastom	N	yok	100	1	N
17 ay	E	Pnömoni, ampiyem	Nekrotizan parankimal konsolidasyon, ampiyem	Konsolidasyonda küçülme ve ampiyemde gerileme	13	1	Nekrotizan pnömoni, ampiyem
4	E	Pnömoni, ampiyem	Nekrotizan parankimal konsolidasyon, ampiyem	Konsolidasyonda küçülme ve ampiyemde gerileme	12 ve 34	1	Nekrotizan pnömoni, ampiyem
17	K	Pnömoni, ampiyem	Ampiyem, plevral kalınlaşma, nekrotik hiler lenfadenopati	Ampiyemde gerileme	19	1	Pnömoni, ampiyem
5	K	Pnömoni, ampiyem	yok	Ampiyem, plevral kalınlaşma	yok	0	Pnömoni, ampiyem
5 ay	E	Tüberküloz enfeksiyonu	Mediastinal lenfadenopatiler, sol akciğerde konsolidasyon-kitle ayrımı yapılamayan yumuşak doku	Sol akciğerde konsolidasyon, nekrotik lenfadenopatiler, plevral effüzyon	9	1	Tüberküloz enfeksiyonu

*Kemik iliği transplantasyonu, #Mevcut hastalığının tanısı için çekilen BT sayısı.

konsolidasyonun saptanmasında BT ile MRG'nin iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. İkinci ve ark.nın (3) 40 immünkompromize hasta ile yaptıkları çalışmada, pnömonisi olan hastaların BT ile MRG bulguları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da önceki çalışmalarda olduğu gibi konsolidasyon, artmış yamasal dansite, plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon, ters hedef işareti, > 10 mm nodüllerin saptanmasında BT ile MRG'nin iyi korelasyon ($P < 0.001$) gösterdiği görülmüştür. Ancak tomurcuklanmış ağaç görünümüne neden olan nodüllerin, sentrilobüler nodüllerin ve halo işaretinin saptanmasında BT'nin MRG'ye üstün olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hematolojik malignite tedavisi sırasında gelişen nötropeni ve ateş nedeniyle tetkik edilen 5 hastamız ilk olarak BT ile görüntülenmiş, takip incelemeleri MRG ile yapılmıştır. BT'de akciğerlerde saptanan nodül ve konsolidasyon alanlarının takip MRG incelemelerinde de saptandığı, bir kısmının küçüldüğü, bir kısmında kavite geliştiği, bir kısmının da sayıca arttığı görülmüştür.

Leutner ve ark.nın (4) 16 immünkompromize hasta ile yaptıkları çalışmada, nekrotizan pnömoni ilişkili parankimal lezyonlar (konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri) hem BT hem de MRG ile tüm hastalarda gösterilebilmiştir. Ancak 4 hastada erken dönemde saptanan santral nekrozla ilişkili ters hedef işareti yalnızca MRG ile gösterilebilmiştir. Ters hedef işareti nekrotizan pnömoni için karakteristik bir bulgudur. Bizim çalışmamızdaki hastalardan Fankoni aplastik anemisi nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılan, takibinde nötropenisi ve ateşi olan hastada BT çekilmeden MRG elde olunmuştur. Bu olguda T2 hipointens halosu bulunan santral nekroz-apse alanı ve çevresel parankimal konsolidasyon (ters hedef işareti) ile parankimal nodüller izlenmiş, fungal enfeksiyon ile ilişkili nekrotizan pnömoni olarak yorumlanmıştır.

İmmünkompromize olmayan ancak ampiyem ve/veya akciğer apsesi ile komplike pnömonisi olan çocuklarda cerrahi veya diğer girişimsel tedavilere ihtiyacın belirlenmesinde kesitsel görüntülemeler ile inceleme gerekebilir. Peltola ve ark.nın (5) komplike pnömonisi olan 24 çocuk hastayı değerlendirdikleri çalışmada, direkt grafiler ile kontrastlı elde olunan MRG karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, enfeksiyon ile ilişkili bulgular; alveolar veya interstisyel parankimal değişiklikler, plevral kalınlaşma ve sıvı, lenf nodlarında boyut artışı olarak bildirilmiştir. Ampiyem ve akciğer apsesinin saptanmasında MRG'nin faydalı olduğu, plevral sıvı lokülasyonunun kolaylıkla saptanabildiği görülmüştür. Ancak kronik akciğer hastalığı olan olgulardaki bulguların ümit verici ancak daha sınırlı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da komplike pnömonisi olan 4 çocuk hastanın ve enfeksiyon ile komplike akciğer kist hidatiği olan bir hastanın BT ile tanı konulduktan sonra takip görüntülemeleri MRG ile yapılmış ve anormal bulguların gerilediği başarıyla gösterilmiştir. Bir hastamız direkt grafi ve ultrasonografi ile değerlendirildikten sonra MRG ile görüntülenmiş ve ampiyem

ile uyumlu yoğun içerikli effüzyonu, plevral kalınlaşması ve parankimal konsolidasyonu başarıyla gösterilmiştir.

Bruegel ve ark. (6) 28 hastada toplam 225 akciğer metastazını hem BT hem de MRG ile değerlendirmiş, farklı özelliklerdeki MRG sekanslarını nodülleri saptama yeterliliğine göre karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, en iyi sonuçlar pulsasyon ve solunum tetiklemeli STIR sekansı ile elde edilmiş, 1-5 mm, 6-10 mm ve ≥ 11 mm çaplı nodüllerin saptanma oranları sırasıyla % 43.2, % 94.2, ve % 97.7 olarak bildirilmiştir. Vogt ve ark.nın (7) 32 hasta ile yaptıkları çalışmada 5-10 mm arasındaki nodüllerin saptanmasında EKG tetiklemeli siyah-kan HASTE sekansının duyarlılığı % 94.9 olarak bildirilmiştir. Bu iki çalışmada elde edilen veriler, > 5 mm çaplı nodüllerin saptanmasında solunum ve pulsasyon kaynaklı görüntü artefaktları elimine edildiğinde ve ince kesitler kullanıldığında MRG'nin faydalı olacağı yönündedir. Ancak halen 5 mm'den küçük nodüller için BT gerekliliği devam etmektedir.

Çocuklarda primer akciğer tüberkülozu en sıklıkla mediastinal veya hiler lenfadenopati, parankimal konsolidasyon, ateletazi, ve yaygın nodüller şeklinde görülür. Tüberküloz lenfadenitinde, santral kazeifikasyon nekrozuna bağlı olarak lenfadenopati santrali BT'de düşük dansiteli olarak izlenebilir. Akciğer parankiminde bulgular orta ve alt loblarda, sıklıkla anterior segmentte izlenir. Tüberküloz bazen kitlelere benzer radyolojik bulgular gösterebilir (14). Akciğer kist hidatikleri, ayrılmış membran yapısı kaviteyi doldurduğunda ve sıvı içerikleri azaldığında BT ile solid kitlelerden ayıramaz. MRG yüksek yumuşak doku kontrastına sahip bir görüntüleme olduğundan enfeksiyon-kitle ayrımında BT'ye üstündür (8). Çalışmamızda akciğer tüberkülozu tanısı alan ve tip IV kist hidatiği olan hastalarımızda lezyonlar BT ile kitleden ayıramadığı için MRG ile de tetkik edilmiştir. MRG'de tüberküloz enfeksiyonu olan hastada sağ paratrakeal lenfadenopatideki santral nekroz ile parankimal konsolidasyon içerisindeki vasküler işaretler ve kist hidatik lezyonunun ayrılmış membran yapısı daha net olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları da vardır. Çalışma retrospektif olarak planlandığı için BT ile MRG tetkikleri aynı zamanda elde olunamamış ve lezyonları saptama yeteneği açısından bu iki görüntüleme yöntemi karşılaştırılamamıştır. Hasta sayımız azdır. Bu nedenle BT ve MRG bulgularının karşılaştırılabileceği daha fazla sayıda hasta ile yapılacak prospektif randomize çalışmalar gelecekte faydalı olabilir.

Sonuç olarak, MRG'nin akciğerin parankimal hastalıklarının görüntülenmesinde ümit verici sonuçları vardır. MRG'nin radyasyon içermemesi en önemli avantajıdır. Başta immünkompromize ve radyasyon duyarlılığı olan hastalar olmak üzere çocuklarda akciğer enfeksiyonunun ve komplikasyonlarının tanısında ve takibinde MRG faydalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yan C, Tan X, Wei Q, Feng R, Li C, Wu Y, et al. Lung MRI of invasive fungal infection at 3 Tesla: Evaluation of five different pulse sequences and comparison with multidetector computed tomography (MDCT). *Eur Radiol* 2015;25:550-7.
2. Ozcan HN, Gormez A, Ozsurekci Y, Karakaya J, Oguz B, Unal S, et al. Magnetic resonance imaging of pulmonary infection in immunocompromised children: Comparison with multidetector computed tomography. *Pediatr Radiol* 2017;47:146-53.
3. Ekinci A, Yücel Uçarkuş T, Okur A, Öztürk M, Doğan S. MRI of pneumonia in immunocompromised patients: comparison with CT. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:22-8.
4. Leutner CC, Gieseke J, Lutterbey G, Kuhl CK, Glasmacher A, Wardelmann E, et al. MR imaging of pneumonia in immunocompromised patients: Comparison with helical CT. *Am J Roentgenol* 2000;175:391-7.
5. Peltola V, Ruuskanen O, Svedström E. Magnetic resonance imaging of lung infections in children. *Pediatr Radiol* 2008;38:1225-31.
6. Bruegel M, Gaa J, Woertler K, Ganter C, Waldt S, Hillerer C, et al. MRI of the lung: Value of different turbo spin-echo, single-shot turbo spin-echo, and 3D gradient-echo pulse sequences for the detection of pulmonary metastases. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:73-81.
7. Vogt FM, Herborn CU, Hunold P, Lauenstein TC, Schröder T, Debatin JF, et al. HASTE MRI versus chest radiography in the detection of pulmonary nodules: Comparison with MDCT. *Am J Roentgenol* 2004;183:71-8.
8. Sodhi KS, Khandelwal N, Saxena AK, Bhatia A, Bansal D, Trehan A, et al. Rapid lung MRI paradigm shift in evaluation of febrile neutropenia in children with leukemia: A pilot study. *Leuk Lymphoma* 2016; 57:70-5.
9. Sodhi KS, Bhatia A, Khandelwal N. Rapid lung magnetic resonance imaging in children with pulmonary infection. *Pediatr Radiol* 2017; 47:764-5.
10. Brody AS, Frush DP, Huda W, Brent RL; American Academy of Pediatrics Section on Radiology. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics* 2007;120:677-82.
11. Sieren JC, Ohno Y, Koyama H, Sugimura K, McLennan G. Recent technological and application developments in computed tomography and magnetic resonance imaging for improved pulmonary nodule detection and lung cancer staging. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:1353-69.
12. Rupprecht T, Bowing B, Kuth R, Deimling M, Rascher W, Wagner M. Steady-state free precession projection MRI as a potential alternative to the conventional chest X-ray in pediatric patients with suspected pneumonia. *Eur Radiol* 2002;12:2752-6.
13. Yikilmaz A, Koc A, Coskun A, Ozturk MK, Mulkern RV, Lee EY. Evaluation of pneumonia in children: Comparison of MRI with fast imaging sequences at 1.5T with chest radiographs. *Acta Radiol* 2011;52:914-9.
14. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: Evaluation with CT. *Am J Roentgenol* 1997;168:1005-9.

Major Depresif Bozukluk Tanılı 350 Ergen Olgunun Klinik Özellikleri, Hastalık Şiddeti ve Tedavi Seçeneklerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma

Evaluation of Clinical Characteristics, Severity of Disease and Treatment Options in 350 Adolescent Patients with Major Depressive Disorder: A Retrospective Cross-sectional Study

Özlem HEKİM¹, Seyhan TEMTEK GÜNER², Zeynep GÖKER³, Ebru SEKMEN⁴,
Özden Şükran ÜNERİ⁵

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Adıyaman, Türkiye

⁵ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Major Depresif Bozukluk (MDB) ergenlik döneminde sık görülen önemli bir ruh sağlığı sorunudur. Çalışmamızda MDB tanısı ile takip ve tedaviye alınan ergenlerde depresyon şiddetinin, kullanılan tedavi yöntemlerinin ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak-31 Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine ayaktan başvuran ve DSM 5'e göre unipolar MDB tanısı konan 12-18 yaş aralığındaki 350 ergen hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiş ve bu ergenlerin sosyodemografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 17.0 kullanılmıştır.

Bulgular: Bir yıllık zaman diliminde polikliniğe başvuran 4.646 ergenin 350'sine (%7.5) MDB tanısı konmuştur. Kız ergenler örneklemin %75.4'ünü oluşturmaktaydı. Ergenler depresyon şiddeti açısından sınıflandırıldığında, tüm örneklemin %45.7'sinin hafif, %44.3'ünün orta ve %10'unun ağır şiddetli depresyon grubunda yer aldığı ve tüm bu gruplarda kız ergenlerin daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Örneklem tedaviler açısından değerlendirildiğinde %81.7'sine farmakoterapi, %15.1'ine çeşitli psikoterapiler, %3.1'ine ise farmakoterapi ve psikoterapi kombinasyonu uygulanmıştır. Ergenlerin %87.4'ünde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) tek başına tercih edilmiştir. Somatiform bozukluk (disosiyatif ve konversif bozukluk) ve yas reaksiyonu varlığında hekimlerin farmakoterapi ve psikoterapi kombinasyonunu daha sık tercih ettiği saptanmıştır. Farmakoterapi alan ergenlerin %8.6'sında en az bir yan etki varlığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız daha önceki bulgularla uyumlu olarak MDB tanısının kız ergenlerde daha sık olduğunu ve sıklığın hastalığın şiddetinden etkilenmediğini göstermiştir. Ayrıca ülkemizde de bu yaş grubunda MDB için SSGİ monoterapisinin çoğu kez ilk seçenek olarak kullanıldığı belirlenmiştir. Çalışmamız ülkemizde MDB tanılı ergenlerde yapılmış geniş örneklemli, tedavi ve şiddet değerlendirmesini içeren nadir çalışmalardan biridir ve bu açıdan alan yazına katkı sağlayacağı düşünülmüştür fakat bu verilerin kesitsel, geriye dönük ve durum saptaması niteliğinde olması nedenleriyle genellenmesi uygun olmayabilir ve uzunlamasına yapılan çalışmalara olan ihtiyaç devam etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ergen, Klinik özellikler, Major depresif bozukluk

ABSTRACT

Objective: Major Depressive Disorder (MDD) is an important mental health disorder that is common in adolescence. In our study, it was aimed to evaluate depression severity, treatment methods and clinical features of adolescents who were followed up and treated with MDD diagnosis.

Material and Methods: Between January and December 2015, 350 adolescent patients between 12-18 years of age who consulted with child and adolescent psychiatry clinic and diagnosed by unipolar MDD according to DSM-5

was reviewed. The sociodemographic and clinical features of these cases were evaluated. SPSS 17.0 was used for statistical evaluation.

Results: MDD was diagnosed in 350 (7.5%) of 4.646 adolescents who applied to the outpatient clinic during the 1-year period. Girls were 75.4% of the sample. When the cases were classified in terms of severity of depression, it was found that 45.7% of the whole sample was mild, 44.3% was middle and 10% was severe MDD and the girls were higher in all groups. Pharmacotherapy was applied in 81.7% of the sample, 15.1% of psychotherapies, 3.1% of the combination of pharmacotherapy and psychotherapy. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) alone were preferred in 87.4% of the cases. Somatoform disorder (dissociative and conversion disorder) and bereavement reaction were significant for the combined use of pharmacotherapy and psychotherapy. At least one adverse event was detected in 8.8% of the cases.

Conclusion: Compatibly the literature, in adolescence MDD diagnosis was significantly more common in females in all severity groups. SSRIs monotherapy is mostly used as the first option in treatment. Our study will contribute to the related literature in terms of involving wide sampling, treatment and severity evaluation in adolescents with MDD; but generalization may not be appropriate because of the the study's cross-sectional and situation determination nature.

Key Words: Adolescent, Clinical features, Major depressive disorder

GİRİŞ

Major Depresif Bozukluk (MDB) ergenlik döneminde sık görülen, intihar davranışı için yüksek risk oluşturan ve işlevsellikte bozulmaya yol açan önemli bir ruh sağlığı bozukluğudur. DSM-5'e göre MDB tanısı için iki hafta boyunca süren en az beş belirti gerekmektedir. Bu belirtilerden biri ya depresif veya irritabl duygudurum ya da ilgi kaybı ve zevk alamama şeklinde olmalıdır. Diğer belirtiler ise iştah ve/veya uyku değişiklikleri, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması, enerji kaybı, değersizlik-suçluluk duyguları, konsantrasyon kaybı, ölüm düşünceleri ya da planlarını kapsamaktadır. Bu belirtiler mutlaka akademik ve/veya sosyal işlevsellikte bozulmaya neden olmalı, bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan etkilerine bağlı olmamalıdır (1). MDB'nin yaygınlığı ile ilgili yapılan birçok çalışmada MDB'nin çocukluk döneminde %1-2, ergenlik döneminde ise %5 oranında olduğu belirtilmektedir (2). Thapar ve ark. (3) alanda yaptıkları sistematik bir derleme çalışmasında depresyonun kümülatif sıklığı, erken ergenlik döneminde yaklaşık %5 iken ergenliğin sonuna doğru bu oranın %20'ye yükseldiği bildirilmiştir. MDB'nin etiolojisinde genetik, biyokimyasal, psikodinamik ve sosyokültürel etkenlerin rolü olduğuna dair fikir birliği vardır (4). Ebeveyn ölümü veya ayrılığı, aile üyelerinde psikiyatrik bir rahatsızlığın olması, istismar ve ihmale maruz kalma, ebeveyn desteğine daha fazla gereksinim duyma ve okul başarısızlığının ergenlerde depresyon görülme durumu ile yakın ilişkili etkenler olduğu bildirilmektedir (5-8). MDB ergenlik öncesi kız ve erkek cinsiyette benzer oranlarda görülürken, ergenlikten sonra kızlarda görülme olasılığı erkeklere göre daha yüksektir (9). Ergenlik dönemindeki kızlarda depresyonun görülme sıklığının artışı hormonal ve çevresel etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (10). Ancak bu etkenlerin daha iyi anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Ergenlik döneminde MDB klinik özellikleri erişkin döneme benzerlikler gösterse de sigara/alkol/madde kullanımı, okuldan ve evden kaçma, akademik başarıda düşme, öfke nöbetleri gibi riskli davranışlar ergenlik dönemi MDB'de daha sık görülmektedir. MDB'nin seyri değişkendir. Çocuk ve ergenlerde klinik ve toplum örnekleminde major depresif dönem ortancaları sırası ile 8 ay ve 1-2 ay olarak bildirilmiştir (11). Çalışmalar çocuk ve

ergenlerin çoğunun ilk MDB dönemi sonrası iyileştiğini ancak yineleme oranlarının yüksek olduğu ve ergenlerin bir kısmında kronikleşme olabileceğini düşündürmektedir. Yineleme oranları düzelmeye sonrası ilk 2 yıl için %20-60, 5 yıl içerisinde ise %70 olarak bildirilmiştir (3,12,13).

İlgili yazın incelendiğinde çocuk ve ergen yaş grubunda MDB şiddetinin değerlendirildiği az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Ergen yaş grubunda Dünya Sağlık Örgütü'nün DSM IV'e göre Kompozit Uluslararası Teşhis Görüşmesi-Sürüm 3.0 (World Health Organization Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI)) uygulanarak yapılmış bir çalışmada, rahatsızlık ve bozulma kriterleri CIDI' nin her bir tanı bölümüne dahil edilmiştir. Buna göre MDB dahil olmak üzere tüm DSM-IV tanıları, var olan rahatsızlığın düzeyine göre "orta", "ağır", "çok ağır" veya var olan bozukluğun derecesine göre "biraz" "çok", "aşırı" olarak sınıflandırılmıştır (14).

Ergenlerde MDB'ye eşlik eden ruhsal bozukluklar açısından alan yazın değerlendirildiğinde MDB tanısı alan ergenlerin %40-90'nına en az bir ruhsal bozukluğun, yaklaşık %50'sine ise iki veya daha fazla ruhsal bozukluğun eşlik ettiği saptanmıştır. Çalışmalarda MDB ile birlikte en sık görülen bozukluklar, kaygı bozuklukları (çocuklarda ayrılık kaygısı bozukluğu, ergenlerde sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu öncelikli olmak üzere), distimik bozukluk, DEHB, karşıt olma- karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, alkol ve madde kötüye kullanımı olarak bildirilmiştir (15-16). MDB tanılı ergenlerin %35-50 sinin en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve ilgili çalışmalarda intihar girişimi veya gerçekleşmiş intihar olasılığının yaşla birlikte arttığı belirtilmiştir (17,18).

MDB tedavisinde etkinliği kontrollü araştırmalarla gösterilmiş çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Psikososyal terapiler ve farmakoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. Tedavide seçilecek yöntem hastanın yaşı, bilişsel gelişimi, belirtilerin şiddeti, eş tanıların varlığı, eşlik eden diğer tıbbi durumlar, aile öyküsü, sosyal çevre gibi çok sayıda değişken göz önünde bulundurularak seçilmelidir. MDB tanısı alan tüm ergenlerde, psikoeğitim tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Diğer destekleyici psikoterapiler arasında kişiler arası terapi (KAP), bilişsel davranışçı terapi (BDT) ve ailenin tedaviye katılımı

olarak özetlenebilir. Genel olarak hafif şiddette MDB'si olan ergenlerde psikososyal çevre düzenlemeleri ve destekleyici psikoterapi yeterli olabilmektedir (19). Önemli derecede işlevsellik kaybı, aktif intihar düşüncesi ve davranışları olan ya da psikotik belirtileri olan, orta ağır şiddette depresyon ya da tekrarlayıcı MDB atakları olan ergenlerde en uygun tedavi BDT ve farmakoterapinin birlikte uygulanmasıdır (20).

Günümüzde MDB, çocuk ve ergenlerde giderek artan oranlarda gözlenen önemli bir ruh sağlığı problemidir. Gelişim basamaklarını henüz tamamlamamış olan çocuk ve ergenler için, MDB tedavi edilmediği takdirde bireyin bilişsel, sosyal ve psikolojik gelişimini olumsuz etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü, MDB tanılı bireylerde ortaya çıkan yeti kaybının diğer kronik hastalığı olan bireylerde gözlenen yeti kaybından daha yüksek oranlarda olduğunu bildirmiştir (21). Bu açıdan bakıldığında MDB'nin tanınması ve tedavi edilmesi son derece önemlidir. Ülkemizde ergenlik çağıında MDB ile ilgili yapılan çalışmaların nitelik ve nicelik açısından sınırlı sayıda oldukları gözlenmektedir. Çalışmamızda çocuk psikiyatrisi kliniğine başvuran ve MDB tanısı ile takip ve tedaviye alınan ergenlerin sosyodemografik ve klinik özellikleri ile uygulanan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesinden etik kurul onayı alınmıştır. Ocak-Aralık 2015 tarihleri arasında çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine ayaktan başvuran ergen (12-18 yaş) hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. DSM 4 TR tanı kriterlerine göre MDB tanısı alan ergenlerin dosyaları seçilerek sosyodemografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, depresyon şiddeti, IACAPAP (The International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions)'ın önerisi ile klinik bulgu sayısına göre belirlenmiş olup belirtilerden en az biri çekirdek belirti olmak üzere beş depresif belirti ve işlevsellikte hafif bozulma 'hafif düzey MDB', altı veya yedi depresif belirti ve okul, iş hayatında anlamlı zorluklar yaşama 'orta düzey MDB', yediden fazla depresif belirti, psikotik belirti veya intihar riski varlığı ve işlevsellikte anlamlı bozulma olma durumu ise 'ağır düzey MDB' olarak sınıflandırılmıştır (2). Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine göre ise hastalar 3 gruba ayrılmıştır: 1. psikoterapötik girişimler (kısa psikososyal yaklaşım, bilişsel yapılandırılmaya yönelik motivasyonel görüşmeler, destekleyici görüşmeler, psikoeğitim, aile eğitimi), 2. farmakoterapi ve 3. BDT-farmakoterapi kombinasyonu

İstatistiksel Analiz: Normal dağılıma uygunluk analizi için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare ve Fisher's exact testi, sürekli değişkenlerin analizi için ise ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak, sürekli değişkenler aritmetik ortalama

ve standart sapma değerleri şeklinde ifade edilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 17.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Bir yıllık zaman diliminde, 12-18 yaş aralığında, çocuk psikiyatrisi polikliniğimize başvuran ergen sayısı 4.646'dır. Örneklemimizi oluşturan MDB tanılı ergen sayısı 350 (%7.5), yaş ortalaması 15.9 (± 1.5) yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan ergenlerin %76'sına (n=266) bir yıllık kesitte ilk kez MDB tanısı konulmuştur. Kız ergenler örneklemin %75.4'ünü (n=264) oluşturmuştur.

Örneklem depresyon şiddeti açısından gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde tüm örneklemin %45.7'sinin (n=160) hafif şiddetli depresyon, %44.3'ünün (n=155) orta şiddetli depresyon ve %10'unun (n= 35) ağır şiddetli depresyon grubunda yer aldığı bulunmuştur. Depresyon şiddetine göre belirlenen gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (F=0.181, p=0.835). Tüm gruplarda kız ergenlerin sayıca anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu görülmüştür ($\chi^2(2) = 13.431$, p = 0.001). Depresyon şiddeti açısından ilk defa tanı alan ergenler ile takipte olan ergenlerin dağılım oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (Pearson $\chi^2(2) = 3.621$, p=0.164).

Örnekleimde toplam 230 ergenin ailede kaçınıcı çocuk olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Buna göre 137 ergenin ailede ilk ve 55 ergenin ailede ikinci çocuk olduğu görülmüştür (%39.1 (n=137) birinci çocuk, %15.7 (n=55) ikinci çocuk). Gruplar arasında depresyon şiddeti ile ailede kaçınıcı çocuk olduğu değişkeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Pearson $\chi^2(8) = 6.119$, p = 0.624).

Örnekleimde toplam 319 ergenin yapısal aile özelliklerine (çekirdek aile, geniş aile) ulaşılmıştır. Buna göre örneklemin %73.4'ünün (n=234) çekirdek ailede yaşadığı görülmüş ve gruplar arasında depresyon şiddeti ile aile yapısı açısından istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (Pearson $\chi^2(8) = 5.363$, p=0.672, Fisher's exact test).

Toplam 348 ergenin okula devamlılık durumuna ait bilgilere ulaşılmış olup bunların %94.5'inin (n=329) örgün eğitime, %1.4'ünün (n=5) açık eğitime devam ettiği, yalnızca %4'ünün (n=14) herhangi bir eğitime devam etmediği öğrenilmiştir. Depresyon şiddeti ile ergenlerin okula devamlılığı arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır ($\chi^2(4) = 6.724$, p=0.106, Fisher's exact test).

Örnekleimde toplam 287 ergenin aile öyküsüne ulaşılmış ve birinci derece yakınlarında bir psikiyatrik bozukluk tanısı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Buna göre ergenlerin %33.8'inin (n=97) birinci derece yakınında en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı varlığı bulunmuştur. Aile öyküsünde psikiyatrik bozukluk tanısı varlığı ile MDB tanısı alan ergenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Non-parametrik-tek grup-

Tablo I: Depresyon şiddetine göre demografik ve klinik özelliklerin analizi

	Toplam	Hafif	Orta	Ağır	İstatistik	
	n=350	n=160	n=155	n=35	F yada χ^2	p
Yaş (yıl)^a	15.9 (1.5)	15.9 (1.6)	15.8 (1.5)	15.9 (1.6)	0.181	0.835
Cinsiyet[†]						
Kız	264 (75.4)	108 (67.5)	123 (79.4)	33 (94.3)	13.431	0.001
Erkek	86 (26.6)	52 (32.5)	32 (20.6)	2 (5.7)		
İlk tanı[†]						
Evet	266 (76.0)	119 (74.4)	124 (80.0)	23 (65.7)	3.621	0.164
Hayır	84 (24.0)	41 (25.6)	31 (20.0)	12 (34.3)		
Toplam	350 (100)	160 (100)	155 (100)	35 (100.0)		
Kaçıncı çocuk						
Birinci	137 (59.6)	75 (65.2)	52 (54.2)	10 (52.6)	6.119	0.624*
İkinci	55 (23.9)	22 (19.1)	26 (27.1)	7 (36.8)		
Üçüncü	26 (11.3)	13 (11.3)	11 (11.5)	2 (10.5)		
Dördüncü	10 (4.3)	4 (3.5)	6 (6.3)	0 (0.0)		
Beşinci	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)		
Toplam	230 (100)	115 (100)	96 (100)	19 (100.0)		
Aile yapısı[†]						
Çekirdek aile	234 (73.4)	110 (74.8)	101 (70.6)	23 (79.3)	5.363	0.672*
Tek ebeveyn	61 (19.1)	29 (19.7)	28 (19.6)	4 (13.8)		
Akraba yanında	10 (3.1)	3 (2.0)	7 (4.9)	0 (0.0)		
Kurumda kalan	9 (2.8)	4 (2.7)	4 (2.8)	1 (3.4)		
Geniş aile	5 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (3.4)		
Toplam	319 (100)	147 (100)	143 (100)	29 (100.0)		
Okul[†]						
Açıktan eğitim	5 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (5.7)	6.724	0.106*
Örgün eğitim	329 (94.5)	153 (96.2)	144 (93.5)	32 (91.4)		
Okula gitmiyor	14 (4.0)	6 (3.8)	7 (4.5)	1 (2.9)		
Toplam	348 (100)	159 (100)	154 (100)	35 (100.0)		
Aile psikiyatrik bozukluk öyküsü						
Pozitif	97 (33.8)	39 (26.7)	47 (40.5)	11 (44.0)	30.136	0.000 [†]
Negatif	190 (66.2)	107 (73.3)	69 (59.5)	14 (56.0)		
Toplam	287 (100)	146 (100)	116 (100)	25 (100.0)		
Özkayım girişimi						
Yok	315 (90.0)	160 (100)	155 (100)	0	350.000	0.000
Var	35 (10.0)	0	0	35 (100.0)		
Toplam	350 (100)	160 (100)	155 (100)	35 (100.0)		
Eş-tanı varlığı						
Yok	161 (46.0)	64 (40.0)	77 (49.7)	20 (57.1)	2.240	0.134 [†]
Var	189 (54.0)	96 (6.0)	78 (50.3)	15 (42.9)		
Toplam	350 (100)	160 (100)	155 (100)	35 (100.0)		
Eş tanı dağılımı						
Anksiyete boz.	70 (20.0)	37 (23.1)	29 (18.7)	4 (11.4)	2.745	0.253
KOKGB+DB	42 (12.0)	14 (8.8)	23 (14.8)	5 (14.3)	2.956	0.228
DEHB	25 (7.1)	15 (9.4)	8 (5.2)	2 (5.7)	2.227	0.328
Mental retarde	20 (5.7)	12 (7.5)	7 (4.5)	1 (2.9)	1.890	0.389
Madde kullanım	11 (3.1)	5 (3.1)	5 (3.2)	1 (2.9)	0.154	1.000*
Yas reaksiyonu	11 (3.1)	8 (5.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	2.769	0.232*
ÖÖG	9 (2.6)	7 (4.4)	1 (0.6)	1 (2.9)	4.580	0.098*
Obsesif kompulsif	8 (2.3)	3 (1.9)	4 (2.6)	1 (2.9)	0.614	0.773*
Somatoform boz	7 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.9)	2 (5.7)	2.896	0.247*
Tik bozukluğu	3 (0.9)	2 (1.3)	0	1 (2.9)	3.578	0.149*
Psikoz	3 (0.9)	2 (1.3)	0	1 (2.9)	3.578	0.149*
Yeme bozukluğu	2 (0.6)	2 (1.3)	0	0	1.987	0.594*
Kekemelik	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0	1.859	0.543*

^a: Ortalama (Standart sapma), ^{*}: Fisher's exact test, [†]: Non-parametrik tek grup ki-kare testi, **KOKGB**: Karşı olma karşı gelme bozukluğu, **DB**: Davranım bozukluğu, **DEHB**: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, **ÖÖG**: Özgül öğrenme güçlüğü, ^{*}:n(%).

Tablo II: Uygulanan tedavi protokollerinin depresyon şiddetine göre dağılımları.

	Toplam	Hafif	Orta	Ağır	İstatistik	
	n=350	n=160	n=155	n=35	χ^2	p değeri
Tedavi†						
İlaç tedavisi	286 (81.7)	119 (74.4)	135 (87.1)	32 (91.4)	27.936	0.000
Psikoterapi	53 (15.1)	40 (25.0)	12 (7.7)	1 (2.9)		
İlaç + BDT	11 (3.1)	1 (0.6)	8 (5.2)	2 (5.7)		
Toplam	350 (100.0)	160 (100.0)	155 (100.0)	35 (100.0)		
İlaçlar†					33.746	0.000*
Yok	10 (2.9)	3 (1.9)	7 (4.5)	0		
SSGI	306 (87.4)	142 (88.8)	139 (89.7)	25 (71.4)		
SNGI	2 (0.6)	0	2 (1.3)	0		
NEGI	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0		
Atipik Antipsikotik	5 (1.4)	3 (1.9)	2 (1.3)	0		
SSGI+AA	21 (6.0)	8 (5.0)	3 (1.9)	10 (28.6)		
SSGI+NaSSA	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0		
SNGI+AA	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0		

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi, **SSRI:** Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (fluoksetin, sertralin, essitalopram, sitalopram), **SNGI:** Serotonin-Norepinefrin Gerilim İnhibitörü (venlafaksin, duloksetin), **NEGI:** Norepinefrin Gerilim İnhibitörü (atomoksetin), **AA:** AtipikAntipsikotikler (risperidon, aripiprazol, ketiapin), **NaSSA:** Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresan (mirtazapin), †:n(%)

ki-kare testi: $\chi^2(1) = 30.136$, $p < 0.001$, Tablo I). Yine depresyon şiddetine göre ayrılmış gruplar ile aile öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olduğu (ağır şiddetli MDB grubunda ailede psikiyatrik bozukluk %44, Pearson $\chi^2(2) = 6.780$, $p = 0.034$) bulunmuştur (tabloda gösterilmedi).

Örneklem özkıym girişimi açısından değerlendirildiğinde tamamlanmamış özkıym girişimi varlığı tüm ergenlerin %10'unda ($n=35$) saptanmış olup tümünün (%100) ağır depresif grupta yer aldığı ($n=35$) gözlenmiştir (Pearson $\chi^2(2) = 350.000$, $p < 0.001$).

MDB'ye eşlik eden psikiyatrik eş tanıları açısından örneklem değerlendirildiğinde ergenlerin %54'ünde ($n=189$) en az bir psikiyatrik eş tanı varlığı saptanmış olup bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Non-parametrik-tek grup-ki-kare testi: $\chi^2(1) = 2.240$, $p=0.134$, Tablo I). Depresyon şiddetine göre ayrılmış gruplar ile eş tanı varlığı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Pearson $\chi^2(2) = 4.912$, $p = 0.086$, tabloda gösterilmedi).

Tablo III: İlaç yan etkileri.

	n	%
Yok	320	91.4
En az bir yan etki varlığı	30	8.6
Mide bulantısı	6	1.7
Uykululuk	6	1.7
Kilo artışı	5	1.4
Uykusuzluk	3	0.9
Ellerde titreme	2	0.6
Unutkanlık	1	0.3
İştahsızlık	1	0.3

Örneklemde saptanan en sık eş tanının anksiyete bozuklukları olduğu (%20, $n=70$), bunu karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu (DB) birlikteliğinin (%12, $n=42$) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'nin (%7.1, $n=25$) takip ettiği görülmüştür. Bu durum eş tanılarının varlığının depresyonun şiddetinden bağımsız olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Tüm veriler Tablo I'de gösterilmiştir.

Uygulanan tedavi seçenekleri açısından örneklem incelendiğinde örneklem %81.7'sinin ($n=286$) farmakolojik tedavi aldığı ve bu durumun anlamlı olduğu ($\chi^2(4) = 27.936$, $p < 0.001$), %15.1'inin ($n=53$) yalnızca psikoterapi desteği aldığı %3.1'inin ise ($n=11$) farmakoterapi ve BDT kombinasyonu aldığı saptanmıştır (Tablo II).

Farmakoterapi seçeneklerine bakıldığında tüm ergenlerin %87.4'ünde ($n=306$) seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin (SSGI) tek başına ve en sık olarak tercih edilmiş olduğu (Pearson $\chi^2(16) = 33.746$, $p < 0.001$), etken madde dağılımlarına göre bakıldığında en sık sertralin (%56.3, $n=197$) ve fluoksetin (%14.3, $n=50$) kullanıldığı saptanmıştır. Ergenlerin %6'sında ise ($n=21$) bir SSGI ile bir atipik antipsikotik ilacın birlikte kullanıldığı görülmüştür (Tablo II).

Farmakoterapi uygulanan ergenler ilaç yan etkisi açısından incelendiğinde, %91.4'ünde ($n=320$) bildirilen herhangi bir yan etki saptanmazken %8.6'sında ($n=30$) en az bir yan etki varlığı saptanmıştır (Tablo III).

Tedavi seçeneklerine göre yapılan analizlere bakıldığında, tamamlanmamış özkıym girişimi ile tedavi için seçilen yöntem arasında (Pearson $\chi^2(2) = 5.144$, $p=0.076$) ve eş tanı varlığı ile uygulanan tedavi arasında ($\chi^2(2) = 2.211$, $p=0.331$) anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte yas reaksiyonu varlığında farmakoterapi ve BDT kombinasyonu tercihinin anlamlı olduğu (Pearson $\chi^2(2) = 17.922$, $p=0.001$), benzer durumun somatiform bozukluk (disosiyatif ve konversif bozukluk) varlığında da geçerli

Tablo IV: Tedavi seçeneklerine göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırması.

	Toplam	İlaç	Terapi	İlaç+BDT	İstatistik	
	n=350	n=286	n=53	n=11	χ^2	p
Değişken*						
Özkiyim girişimi	35 (10.0)	32 (11.2)	1 (1.9)	2 (18.2)	5.144	0.076
Eş-tanı varlığı	189 (54.0)	158 (55.2)	24 (45.3)	7 (63.6)	2.211	0.331
Anksiyete boz.	70 (20.0)	61 (21.3)	7 (13.2)	2 (18.2)	1.867	0.393
KOKGB+DB	42 (12.0)	36 (12.6)	5 (9.4)	1 (9.1)	0.512	0.774
DEHB	25 (7.1)	22 (7.7)	2 (3.8)	1 (9.1)	1.100	0.442*
Mental retarde	20 (5.7)	19 (6.6)	1 (1.9)	0	2.566	0.416*
Madde kullanım	11 (3.1)	8 (2.8)	3 (5.7)	0	1.573	0.456*
Yas reaksiyonu	11 (3.1)	4 (1.4)	5 (9.4)	2 (18.2)	17.922	0.001*
ÖÖG	9 (2.6)	9 (3.1)	0	0	2.067	0.525
Obsesif kompulsif	8 (2.3)	8 (2.8)	0	0	1.832	0.703*
Somatoform boz.	7 (2.0)	4 (1.4)	1 (1.9)	2 (18.2)	15.227	0.012*
Tik bozukluğu	3 (0.9)	3 (1.3)	0	0	0.677	1.000*
Psikotik bozukluk	3 (0.9)	3 (1.3)	0	0	0.677	1.000*
Yeme bozukluğu	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	0.450	1.000*
Kekemelik	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0.224	1.000*
İlaçlar †						
Sertralin	197 (56.3)	189 (66.1)	NA	8 (72.7)	80.610	0.000
Fluoksetin	50 (14.3)	47 (16.4)	NA	3 (27.3)	11.426	0.003
Essitalopram	21 (6.0)	21 (7.3)	NA	0	4.999	0.092
Sitalopram	18 (5.1)	18 (6.3)	NA	0	3.672	0.158
Risperidon	18 (5.1)	17 (5.9)	NA	1 (9.1)	3.601	0.094
Aripipirazol	7 (2.0)	7 (2.4)	NA	0	1.598	0.682
Venlafaksin	3 (0.9)	3 (1.0)	NA	0	0.677	1.000*
Atomoksetin	2 (0.6)	2 (0.7)	NA	0	0.450	1.000*
Mirtazapin	2 (0.6)	2 (0.7)	NA	0	0.450	1.000*
Ketiapin	1 (0.3)	1 (0.3)	NA	0	0.224	1.000*
Duloksetin	1 (0.3)	1 (0.3)	NA	0	0.224	1.000*

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi, **KOKGB:** Karşı olma karşı gelme bozukluğu, **DB:** Davranım Bozukluğu, **DEHB:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, **ÖÖG:** Özgül öğrenme güçlüğü, **NA:** Not-applicable, **†:**n(%)

Tablo V: Cinsiyete göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırması.

	Toplam	Kız	Erkek	İstatistik	
	n=350	n=264	n=86	t ya da χ^2	p
Yaş (yıl)^a	15.9 (1.5)	15.8 (1.5)	16.1 (1.6)	1.606	0.109
Özkiyim girişimi*	35 (10.0)	33 (12.5)	2 (2.3)	7.461	0.006
Eş-tanı varlığı*	189 (54.0)	133 (50.4)	56 (65.1)	5.672	0.017

a: Ortalama (Standart sapma), *****: n(%)

olduğu (Pearson $\chi^2(2) = 15.227$, $p=0.012$) saptanmıştır. Diğer komorbid durumlarda ise tedavi seçeneklerinin benzer oranlarda uygulandığı gözlenmiştir (Tablo IV).

Cinsiyet değişkenine göre analiz yapıldığında, yaş değişkeni açısından kız ve erkek ergenlerin birbirine benzer oranlarda olduğu saptanmıştır ($t(348)=1.606$, $p=0.109$). Özkiyim girişiminin kız ergenlerde (Pearson $\chi^2(1) = 7.461$, $p=0.006$), eş tanı varlığının erkek ergenlerde (Pearson $\chi^2(1) = 5.672$, $p=0.017$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo V). Diğer tüm değişkenlerin (okula devam, birinci derece yakında depresyon, tedavi seçenekleri, ilaç yan etki dağılımı vb) birbirine benzer oldukları saptanmıştır (tümü için $p>0.05$, tabloda gösterilmedi).

TARTIŞMA

MDB ataklarla giden veya kronik seyir gösterebilen bir psikiyatrik bozukluktur. MDB tanılı bireylerde işlevsellik alanlarında bozulma belirgindir (2). Klinik görünüm yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve kültürel özelliklere göre değişebilir. Çoğu erişkin MDB olgusunda hastalık öyküsü ergenlik dönemine kadar uzanmaktadır. Bu nedenle ergenlik döneminde MDB özelliklerini anlamak, tanı koymak ve tedavi etmek önemlidir.

Alan yazında çocuk ve ergen yaş grubunda MDB şiddetinin değerlendirildiği çalışmalar son derece sınırlıdır. ABD’de MDB tanılı ergenler arasında yapılan bir çalışmada ergenlerin %25

inden fazlasının şiddetli MDB ölçütlerini (yüksek düzeylerde sıkıntı ve bozulma ile karakterize) karşıladığı bildirilmiştir (14).

Ülkemizde ilkököl öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada %30 oranında orta, %6 oranında ağır depresif belirti saptanmıştır (22). Erişkin kadın örnekleme Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, olguların %25'inin hafif, %20.4'ünün orta, %22.7'sinin ağır düzeyde depresyonu olduğu bulunmuştur (23). Çalışmamızda ise örneklemin %10'unun (n= 35) ağır şiddetli depresyon grubunda yer aldığı bulunmuştur. Major depresyonu olan ergenlerde, üzerinde önemle durulması gereken bir komplikasyon intihar girişimleridir. Çünkü ergenlerde erişkinlere göre hem ölümle sonuçlanan olgu sayısı daha fazladır hem de MDB'de görülen artışla ilişkili olarak, intihar oranları da giderek artmaktadır. Çalışmamızda tamamlanmamış özkıym girişimi öyküsü varlığı örneklemin %10'unda (n=35) saptanmış olup tümü (%100) ağır depresif grupta yer almaktadır.

Klinik ve toplum bazlı çalışmalarda MDB tanılı çocuk ve ergenlerde %40-70 oranlarında bir ya da daha fazla eş tanı görülebilmektedir (24). Eş tanı, özellikle şiddetli depresyonu olan ergenlerde artmaktadır ve ciddi bozulma, kötü prognoz ve tedaviye direnci öngörmektedir (3). Tedaviye direnç ise, belirtilerde kötüleşme ve intihar riskinde artışı öngörmektedir. Alan yazında yapılmış bir çalışmada MDB tanısı alan çocuk ve ergenlerin %89.6 sında en az bir eş tanı, %63.8'inde iki veya daha fazla eş tanı saptanmıştır (25) Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada MDB tanılı çocuk ve ergenlerde %64.6 oranında eş tanı varlığı bildirilmiştir (26). Çalışmamızda MDB'ye eşlik eden psikiyatrik eş-tanılar açısından örneklem değerlendirildiğinde ergenlerin %54'ünde (n=189) en az bir psikiyatrik eş tanı varlığı saptanmıştır. Depresyon şiddetine göre ayrılmış gruplar ile eş tanı varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Her ne kadar geriye dönük bir çalışma ile neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün olmasa da bu durum var olan eş tanıların depresyon etiolojisinden başka nedenlerle ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle depresyonla çok sık görülen anksiyete belirtilerinin depresyon şiddeti ile ilişkili çıkmaması psikoterapi yöntemi ve ilaç tedavisi seçimi açısından klinisyenler için akılda tutulması gereken bir sonuç gibi görünmektedir.

Ergenlerde MDB'ye eşlik eden eş tanılar arasında en sık anksiyete bozuklukları, davranım bozuklukları, DEHB, obsesif kompulsif bozukluk ve öğrenme bozuklukları olarak belirlenmiştir. (27). Epidemiyolojik bir çalışmada MDB tanısı alan çocuk ve ergenlerin tanıyı takip eden 3 aylık sürede, %28'inin anksiyete bozukluğu, %7'sinin DEHB, %3'ünün karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), %3'ünün davranım bozukluğu (DB), %1'inin ise madde kullanım bozukluğu eş tanılarını aldığı gösterilmiştir (28). Çalışmamızda MDB'ye en sık eşlik eden tanının anksiyete bozuklukları olduğu (n=70, %20), bunu KOKGB ve DB ile DEHB'nin takip ettiği görülmüştür. Ergenlik döneminde MDB'de eş tanının sık görülmesinin hem ortak risk faktörleri ile ilişkili olabileceği hem de bu eş tanılara sahip ergenlerin çevreden aldığı eleştirel geri bildirimler, akademik ve sosyal işlevsellikte

bozulmanın getirdiği özgüven eksikliği ve yalnızlığın depresyon gelişimine katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmüştür. Daha önceki çalışmalar eş tanıların depresyonun yineleme riskini, depresif nöbetin süresini, intihar girişimi veya intihara yönelik davranışlarda bulunmayı, işlevsel durumu, tedaviye yanıtı ve psikiyatri servislerinin kullanımını olumsuz etkilediğini de ortaya koymaktadır (19, 29). Bu veriler ışığında eş tanıların depresyon şiddetini etkilemese de hastalık seyri kötü yönde etkilediği ve tedaviye tam yanıtı azalttığı söylenebilir

Çalışmamızın sonuçlarını cinsiyet açısından ele alacak olursak, bir yıllık süre içerisinde kliniğimize başvuran MDB tanılı ergenlerden oluşan örnekleme, kız ergenlerde erkeklere göre 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Özyurt ve Baykara (27) gözden geçirme yazılarında MDB'nin ergenlik öncesi dönemde kız ve erkek cinsiyette eşit oranda görülürken ergenliğin başından itibaren kızlarda erkeklerden daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışma verilerimizle de desteklenen bu farklılığa, ergenlik döneminde cinsiyete özgü gelişen farklı nörobiyolojik değişiklikler yol açıyor olabilir. Cinsiyet farklılığını açıklamak için nörohormonal farklılıklar, genetik etkenler, cinsiyete bağlı sosyalizasyon farklılıkları gibi çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır (30). Pubertal durumun (hangi puberte evresinde olduğu), pubertal zamanlamanın (hangi yaşta pubertal değişimlerin başladığı), yaş ve hormonlardaki değişimlerin kız ergenleri olumsuz yaşam olayları ile baş edebilme konusunda duyarlı hale getirdiği ileri sürülmektedir (23). Cyranowski ve ark.(31) ise bu prevelans farklılığının sebebinin sadece pubertal hormonal değişimlere bağlı olmayıp bunun yanı sıra ebeveynlerle, akranlarla, romantik/cinsel ilişkilerdeki majör değişiklikleri içeren sosyal rollerdeki farklılıklarında rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir .

MDB etiolojisi multifaktöriyeldir ve ergenlerde depresyon etiolojisinde ailesel ve genetik risk, biyolojik incinebilirlik, psikososyal risk faktörleri ve gen-çevre etkileşimi önemli rol oynamaktadır (3). Ebeveyn depresyonu; çalışmalarda en fazla işaret edilen etiolojik etkindir (27). Çalışmamızda da depresyon tanılı ergenlerin birinci derece yakınlarında en az bir psikiyatrik bozukluk varlığı tek başına anlamlı bulunmuştur. Ayrıca ailesel risk arttıkça depresyon şiddetinin de arttığı gözlenmiştir. Bu durum önceki çalışmalarla uyumludur. Özer ve ark. (18) ise depresyonu olan erişkinler, onların çocukları ve depresyonu olan ergenlerle çalışmış ve MDB çocuk ve ergenlerde aile ilişkilerinin normal kontrollere göre daha çatışmalı ve reddedici olduğu, iletişim problemlerinin daha fazla yaşandığı, duygunun daha az ifade edildiği ve destekleyici tutumların daha az olduğu gösterilmiştir (18). İlgili alanda yapılan bir gözden geçirme çalışmasında MDB öyküsü olan bir anne-babaya sahip olmanın çocuk ve ergen depresyonu için en güçlü tetikleyicilerden biri olduğu bildirilmiştir (29).

MDB'nin şiddetine göre tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Hafif olgularda öncelikle psikoeğitim ve destekleyici tedavi uygulanırken orta ve ağır şiddetli MDB olgularında farmakoterapi, BDT, KAT gibi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (32). Çalışmamızda örneklemin tamamına

destekleyici tedavi ve psikoeğitim verilmiş ve büyük çoğunluğuna farmakolojik tedavi eklenmiştir. Çocuk ve ergenlerde MDB'nin farmakolojik tedavisinde SSGİ kullanımı ilk seçenektir (32). Çocuk ve ergen MDB tanılı hastaların kısa süreli tedavisinde SSGİ'lerin etkinliği ve güvenilirliği, plasebo kontrollü fluoksetin, sertralin ve sitalopram çalışmalarında gösterilmiştir (33-36). MDB tanılı ergenlerde yapılmış bir tedavi çalışmasında ise (Treatment of Adolescent with Depression-TADS çalışması) fluoksetin, hem monoterapi olarak hem de BDT ile kombine olarak plasebodan üstün bulunmuştur (37). Çalışmamızda tüm olguların %87.4'ünde SSGİ tek başına tercih edilmiş ve en sık sertalin kullanıldığı saptanmıştır. Fluoksetin ve sertralin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Yetişkinlerin aksine, trisiklik antidepresanlar (TCA) MDB tanılı ergenlerde etkin seçenek değildir (3). MDB'nin etiolojisinde tanımlanmış olan serotonin hipotezine göre MDB'ye artmış yatkınlığın, serotonin salınımında ya da reseptörlerinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmüş, depresyondaki hastaların bozulmuş beyin serotonin işlevlerinin farmakolojik olarak düzeltilmesinin depresyonun düzeltilmesinde yeterli olacağı belirtilmiştir (38). SSGİ'lerin depresyon tedavisinde etkin bir biçimde kullanılıyor olması serotoninin MDB'deki rolünü destekler niteliktedir. Sertralinin, sinaptik aralıkta dopamin taşıyıcı proteinini (DAT) inhibe ederek 'atipik depresyonu' olan bazı hastalardaki aşırı uyuma, düşük enerji ve tepkisellik belirtilerini düzelteren ılımlı ve istenen canlandırıcı etkileri gözlemlenmiştir (39). Kliniğimizde, ergen yaş grubunda atipik depresyon belirtilerinin daha sıklıkla görülmesi nedeni ile sertralin öncelikle tercih edilmiştir. SSGİ'ler günümüzde tolerabiliteleri ve emniyetleri açısından her yaş grubunda ve genel tıbbi bir hastalığı olan bireylerde MDB tedavisi için tercih edilebilmektedir. SSGİ'lerin yan etkilerinin sıklığı, çeşitliliği ve ciddiyeti diğer antidepresan gruplarına göre daha azdır. Yan etkiler çoğunlukla tedavinin başında ortaya çıkmakta zamanla azalmaktadır (32). En yaygın görülen yan etkiler gastrointestinal semptomlar, uyku değişiklikleri (uykusuzluk veya uyuklama, canlı düşler, kabuslar), huzursuzluk, terleme, baş ağrısı, akatizi, iştah değişiklikleri (artış veya azalma) ve cinsel işlev bozukluğudur (17). Gençlerin, özellikle de çocukların yaklaşık %3-8'inde dürtüsellik, ajitasyon, sinirlilik, sersemlik ve davranışsal aktivasyon artışı da görülebildiği bildirilmektedir (17). Çalışma verilerimiz ergen yaş grubunda antidepresan tedavi için yan etki olasılığının düşük olduğunu göstermiş olup olguların yalnızca %8.6'sında en az bir yan etki varlığı saptanmıştır.

Bulgularımız değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak MDB'nin tüm şiddet gruplarında kızlarda daha fazla olduğu, sıklıkla tedaviye farmakoterapinin eklendiği ve SSGİ grubu ilaçların ilk ve en sık tercih edilen ilaç grubu olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda MDB tanılı ergenlerde yüksek oranlarda eş tanı varlığı saptanmıştır. Eş tanı varlığı tedaviyi ve tedaviye uyumu güçleştirmesi, hastanın prognozunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi açısından göz önünde tutulması gereken oldukça önemli bir konudur. Bu alanda çalışan klinisyenlerin tanı koyma ve tedavi sürecinde bu duruma dikkat etmesi doğru ve etkili bir tedavi uygulanması açısından yararlı olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızın MDB tanısı konan ergenlerde yapılmış geniş örneklemlili, şiddet ve tedavi değerlendirmesini içeren bir çalışma olması açısından alan yazına katkı sağlayacağı düşünülmüştür;

Her ne kadar bu veriler kesitsel, geriye dönük ve durum saptaması niteliğinde olup genellenebilir olmasa da özellikle kız ergenlerin hastalık açısından ciddi risk altında olduğu, komorbiditelerin depresyon şiddeti ile ilişkisi, klinik pratikte göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatry Association (APA), Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Publication, 2013.
2. Rey JM, Bella-Awusah TT, Liu J. Chapter E. Depression in children and adolescents. In IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health. 2015.
3. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. The Lancet 2012; 379:1056-67.
4. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current Diagnosis & Treatment Psychiatry. Candansayar S (Çeviri Ed.), 1. Baskı: 2003.
5. Hauenstein EJ. Depression in adolescence. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2003; 32: 239-48.
6. Meadows SO, Brown JS, Elder GHJ. Depressive symptoms, stress, and support: gendered trajectories from adolescence to young adulthood. Journal of Youth and Adolescence 2006;35:89-99.
7. Burns JJ, Cottrell L, Perkins K, Pack R, Stanton B, Hobbs G, et al. Depressive symptoms and health risk among rural adolescents. Pediatrics 2004;113:1313-20.
8. Eskin M, Ertekin K, Harlak H, Dereboy Ç. Lise öğrencisi ergenlerde depresyonun Yaygınlığı ve İlişkili Olduğu Etmenler. Türk Psikiyatri Dergisi 2008;19:382-9.
9. Sims BE, Nottelmann E, Koretz D, Pearson J. Prevention of depression in children and adolescents. Am J Prev Med 2007; 32:451-5.
10. Coghil D, Usala T. Mood disorders in children and adolescents. Psychiatry 2006; 5:123-7.
11. Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice Parameter for the assessment and Treatment of Children and Adolescents With Depressive Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:1503-26.
12. Ağaoğlu B. Major Depresif Bozukluk Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Aysev A, Taner Y. Asimetrik Paralel Yayınevi. İstanbul 2007.
13. Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2002;11:619-37.
14. Avenevoli S, Swendsen J, He J-P, Burslein M, Merikangas KR. Major depression in the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement: prevalence, correlates, and treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54:37-44.
15. Birmaher B, Brent DA, Benson RS. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:1234-8.

16. Graham J, Emslie, Taryn L, Mayes. Depression in Children and Adolescents Guide to Diagnosis and Treatment CNS Drugs 1999;11:181-9.
17. Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46:1503-26.
18. Özer D, Kocabıyık A, Girgin V, Demiraslan P. Ergenlerde Depresyon: Epidemiyoloji, Klinik Görünüm, Komorbidite, Seyir, Komplikasyonlar. Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2002;15:90-6.
19. Tamar M, Özbaran B. Çocuk ve ergenlerde depresyon. Klinik Psikiyatri 2004;2:84-92.
20. Maughan B, Collishaw S, Stringaris A. Depression in childhood and adolescence. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;22:35-40.
21. Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 7:4-9.
22. Öy B. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği. Geçerlilik Güvenilirlik Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1991;2:132-6.
23. Akdeniz F, Gönül AS. Kadınlarda üreme olayları ile depresyon ilişkisi. Klinik Psikiyatri 2004;2:70-4.
24. Essau CA. Comorbidity of depressive disorders among adolescents in community and clinical settings. Psychiatry Res 2008;158:35-42.
25. Fu-i L, Wang YP. Comparison of demographic and clinical characteristics between children and adolescents with major depressive disorder Braz J Psychiatry 2008; 30:124-31.
26. Yıldırım V, Toros F, Sungur MA, Yılmaz MF. Majör Depresif Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerin Sosyodemografik Değişkenleri ve Risk Etmenleri. Literatür Sempozyum 2015;1:8-16.
27. Özyurt G, Baykara B. Ergenlerde Depresyon Tanısı, Ayırıcı Tanısı, Kliniği. Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics 2016; 2:50-4.
28. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:837-44.
29. Bodur Ş, Üneri Ö. Çocuk ve ergenlerde majör depresif bozukluk: Bir gözden geçirme. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2008; 9:105-10
30. Kessler RC, Avenevoli S, Merikangas KR. Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. Biol Psychiatry 2001;49:1002-14.
31. Cyranowski JM, Frank E, Young E. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. Arc of Gen Psychiatry 2000;57:21-7.
32. Koç EB, Karaçetin G. Çocuk ve Ergenlerde Depresif Bozukluk Farmakolojik Tedavisi. Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi Özel Dergisi 2016; 2:55-61.
33. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 1997;54: 1031-7.
34. Emslie GJ, Hellenstein JH, Wagner KD, Hoog SI, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1205-15.
35. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. JAMA 2003; 290:1033-41.
36. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. Am J Psychiatry 2004;161:1079-83.
37. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 807-20.
38. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. Int Clin Psychopharmacol 1995;9:41-6.
39. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. First ed ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi 2015;296-300.

Çocuklarda Pitriyazis Rosea

Pityriasis Rosea in Children

Fadime KILINÇ, Ayşe AKBAŞ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Pitriyazis rosea (PR) sıklıkla gövde ve ekstremiteleri tutan, kendini sınırlayıcı, yaygın görülen akut, papüloskuamöz bir hastalıktır. Tipik olarak çocuk ve genç erişkinleri etkiler. On yaş altında nadirdir. Çocuklarda görülen PR ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle PR'nin çocuklardaki klinik seyri ve özelliklerini belirlemek için bu araştırmayı yapmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik ve/veya histopatolojik olarak PR tanısı alan 0-16 yaş arası 67 çocuk hastanın dosyası yaş, cins, lezyonların yerleşim yeri, madalyon plak varlığı, kaşıntı, yakınma süresi, öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu ya da prodromal semptom varlığı, aile öyküsü, atopi öyküsü ve ilaç öyküsü açısından incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 67 çocuk hastanın yaşları 6 ay-16 yaş arasında olup, yaş ortalaması 9.22, pik yaşı 11 (%17.9) olarak bulundu. Yirmi dokuz erkek (%43.3), 38 (%56.7) kız hasta mevcuttu. On yaş ve altında 36 (%53.7), 4 yaş ve altında 10 hasta (%14.9) vardı. Dört hastada (%6) atopi öyküsü saptandı, hastalık süresi 3 gün ile 4 ay arasında (ortalama 17 gün) değişmekteydi. Öncü lezyon ile ikincil lezyonlar arasındaki süre 3 gün- 1 ay (ortalama 9 gün) arasındaydı. Lezyonlar en sık gövdede izlendi.

Lezyon öncesi üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü 4 hastada (%6) vardı. En sık görüldüğü mevsim sonbahardır (24 hasta, %35.8). Madalyon plak % 97 oranında gözlemlendi ve en sık gövdede lokalizeydi. Atipik PR'li hasta sayısı 13 (%19.4)'dü (5 lokalize, bir papüloveziküler, bir çift madalyonlu, 6 persistan).

Sonuç: PR, erişkin ve çocukta klinik olarak birbirinden büyük ölçüde farklı değildir.

Anahtar Sözcükler: Atipik, Çocuk, Pitriyazis Rosea

ABSTRACT

Objective: Pityriasis rosea (PR) is a self-limited, common, acute papulosquamous disease that frequently affects the trunk and extremities. It typically affects children and young adults. It is rare under ten years of age. There are few studies on PR seen in children. We therefore aimed to investigate the clinical course and characteristics of PR in children.

Material and Methods: This is a retrospective study of 67 children aged 6 months to 16 years who presented to the dermatology outpatient clinic and were diagnosed as PR with the clinical and/or histopathologic findings.

The patients were examined in terms of age, gender, location of lesions, plaque presence, itching, duration of complaints, presence of upper respiratory tract infection or prodromal symptoms, family history, atopy history, and drug history.

Results: The age of the 67 children included in the study ranged from 6 months to 16 years, with an average age of 9.22 and a peak age of 11 (17.9%). There were 29 male (43.3%) and 38 (56.7%) female patients. There were 36 (53.7%) patients under 10 years of age and 10 patients (14.9%) under 4 years of age. Four patients (6%) had atopy, and the duration of disease ranged from 3 days to 4 months (mean 17 days). The interval between the leading lesion and the secondary lesion ranged from 3 days to 1 month (mean 9 days). The lesions were most frequently seen in the trunk.

There were 4 cases (6%) of upper respiratory tract infection prior to the disease. The most common season for the occurrence of the disease was autumn (24 patients, 35.8%). A medallion plaque was observed in 97% of the cases and was localized most frequently on the body. The number of patients with atypical PR was 13 (19.4%) (5 localized, one papulovesicular, one with dual medallions, 6 persistent).

Conclusion: Adult and child PR is not very different clinically.

Key Words: Atypical, Child, Pityriasis Rosea

GİRİŞ

Pitriyazis rosea (PR); sıklıkla gövde ve ekstremiteleri tutan, kendini sınırlayıcı, yaygın görülen akut, papüloskuamöz bir hastalıktır. Genellikle gövdede, kepekli, oval, tek bir plakla (madalyon; öncü plak) başlar, birkaç gün ya da hafta sonra benzer görünümde çok sayıda daha küçük lezyonlar ortaya çıkar. Son zamanlarda etiyojisinde daha çok Human Herpes virus (HHV) 6 ve 7 suçlanmaktadır (1,2). Lemster ve ark. (2) bildirdiği bir çiftte aynı zamanda ortaya çıkan PR lezyonları da bu enfeksiyöz etiyojii desteklemektedir. Bununla ilgili çelişkili çalışmalar da mevcuttur (3,4). Otoimmünite, ilaçlar ve Cytomegalovirus, Ebstein Barr Virus gibi virüsler de suçlanan diğer etiyojik faktörler arasındadır (5-7).

Tipik olarak çocuk ve genç erişkinleri etkiler (8). On ve 35 yaşları arası siktir (1). Genellikle 20-29 yaş arası pik yaptığı gözlenmiştir (8-10). On yaş altında nadir, 4 yaş altında daha da nadirdir (11).

Çocuklarda PR ile ilgili az sayıda çalışma vardır (12). Bu nedenle PR'nin çocuklardaki klinik seyri ve özelliklerini belirlemek amacıyla bu araştırmayı yapmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2011 ve Eylül 2017 arasında polikliniğimizde klinik ve/veya histopatolojik olarak PR tanısı almış ve kayıtlarına ulaşılabilen 0-16 yaş arası 67 çocuk hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışma için lokal etik kurultan izin alındı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cins, lezyonların yerleşim yeri, madalyon plak varlığı, kaşıntı, yakınma süresi, öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu ya da prodromal semptom varlığı, ilaç öyküsü gibi veriler kaydedildi. Verilerin özetlenmesinde yüzdelik oranlar kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 67 çocuk hastanın yaşları 6 ay- 16 yaş arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 9.22, pik yaşı 11 (12 hasta, %17.9) olarak bulundu. Yirmi dokuz erkek (%43.3), 38 (%56.7) kız hasta mevcuttu. On yaş ve altında 36 (% 53.7), 4 yaş ve altında 10 hasta (%14.9) vardı. Yaş ve cinse göre dağılım Tablo I'de gösterilmiştir.

Dört hastada (%6) atopi öyküsü vardı, hastaların hiçbirinde aile öyküsü izlenmedi. Sadece bir hastadan tanı için biyopsi yapılmıştı. Hastalık süresi 3 gün ile 4 ay (ortalama 17 gün) arasında değişmekteydi. Lezyon öncesi üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü 4 hastada (%6) vardı. En sık görüldüğü mevsim sonbahar (24 hasta, % 35.8), ay ise Haziran'dı (12 hasta, %17.9). Sadece 2 hastada madalyon plak izlenmedi. Madalyon plak bulunma oranı %97'di ve en sık gövdede lokalizeydi (%85). Bir hastada (%1.5) çift madalyon izlendi. Öncü lezyon ile ikincil lezyonlar arasındaki süre 3 gün-1 ay (ortalama 9 gün) arasındaydı. Altı hastada lezyonlar 12 hafta üzerinde iyileşti.

Beş hastada (%7.5) lokalize PR lezyonları izlendi. Bir hastada (%1.5) atipik yerleşimli papüloveziküler lezyonlar vardı. Lezyonlar hastaların 66'sında (%98.5) klasik papuloskuamöz karakterdeydi. En sık yerleşim yeri gövde olarak izlendi (Sadece gövde tutulumu %65.7, total gövde tutulumu %88, Tablo II).

Hastaların 28'inde (%41.7) kaşıntı öyküsü mevcuttu. Atipik olgularda kaşıntı yoktu. Hastaların hiçbirinde oral lezyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

PR insidansının %0.5-2 arasında olduğu tahmin edilmektedir (13). Akbaş ve ark. (14) çocuk dermatolojik hastalıkları arasında prevalansını %1.9 olarak bildirmişlerdir. PR'li hastaların %75'i 10-35yaş arasında, %8-12'si 10 yaş altında, %4'ü 4 yaş altındadır. Koyu tenli çocuklarda 10 yaş altı oran %26'lara çıkmaktadır ve bunlarda saçlı deri, yüz tutulumu daha sık gözlenir, lezyonların karakteri de daha çok papülerdir ve rezidüel pigmentasyon bırakır . On yaş altındakilerin çoğunluğu 3-9 yaş arası ve genellikle klasik erüpsiyondur (1,15). Gündüz ve ark. (16) olguların yarısının 6-11 yaş arası çocuklar (%49) olduğunu rapor etmişlerdir. Hastalarımızın 36 (%53.7)'sı 10 yaş altında, 10'u (%14.9) 4 yaş altındaydı. Bizim hastalarımızın lezyonları biri dışında papuloskuamöz özellikteydi (%98.5), bu hasta 4 yaşında kızdı, yüz, kollar ve bacaklarda grup halinde yerleşmiş

Tablo I: Yaş ve cinsiyete göre dağılım.

Yaş	Erkek	Kız	Toplam
0-4	2 (%3)	8 (%11.9)	10 (%14.9)
5-10	11 (%16.4)	15 (%22.4)	26 (%38.8)
11-16	16 (%23.8)	15 (%22.4)	31 (%46.2)

Tablo II: Lezyonların yerleşim yeri.

Yerleşim yeri	Hasta sayısı
Gövde	44 (%65.7)
Gövde, kollar, bacaklar	5 (%7.5)
Gövde, yüz	1 (%1.5)
Gövde, uyluk	5 (%7.5)
Dizler	1 (%1.5)
Eller	1 (%1.5)
Yüz, kollar, bacaklar	2 (%3)
Boyun, sırt, uyluk	1 (%1.5)
Gluteal bölge	1 (%1.5)
Gövde, inguinal	1 (%1.5)
Gövde, kollar, bacaklar, yüz	1 (%1.5)
Gövde, kollar, genital bölge	1 (%1.5)
Kol ve aksilla	1 (%1.5)
Boyun, gövde	1 (%1.5)
Boyun	1 (%1.5)

ekskoriye papüloveziküler lezyonlar vardı. Atopik dermatiti de olan hastanın tanısı koldaki madalyon plak varlığı ile kolayca kondu. Drago ve ark. (1) çalışmasında da 3-9 yaş arası 31 hastanın tümünde klasik erüpsiyona rastlanmıştır. Şimdiye kadar bildirilen en küçük yaş 3 ay iken bizim en küçük hastamız 6 aylık bir infanttı. Yaş ortalamamız da Adhiciari ve ark.nın (11) çalışmalarını ile benzer bulundu.

Araştırmamızda Çölgeçen ve ark. (17) ve Drago ve ark. (1) nın araştırmalarında olduğu gibi kız çocuk hakimiyeti mevcuttu.

Atipik formlar %20 oranında gözlenir, ancak çocuklarda daha nadir olduğu bildirilmiştir. Genelde literatürde tek tek olgu bildirimleri şeklinde karşımıza çıkar (18-20). Bizim 5 (%7.5) hastamızda lokalize lezyonlar, bir hastamızda atipik yerleşimli papüloveziküler lezyonlar, bir hastada çift madalyon izlendi. Lezyonlar genellikle 6-8 haftada iyileşir (21). Altı hastamızda lezyonlar 12 haftadan uzun sürmüştü (persistan form). Persistan formu da dahil edecek olursak atipik lezyonlu hasta sayımız 13 (%19.4)'tür. Bu da erişkin ve çocuk hastalardaki atipi oranlarının benzer olduğunu göstermektedir.

Genelde kış aylarında daha sık gözleendiği bildirilmesine rağmen biz Adhiciari ve ark. (11) gibi sonbaharda daha fazla hasta gözlemedik (16,17,22). Ciccarese ve ark. (21) ise tüm yıl boyunca görülme oranının eşit olduğunu, mevsimsel farkın olmadığını belirtmişlerdir. Mevsimsel faktörlerle ilişkisinin olmadığını gösteren başka çalışmalar da vardır (9).

Pitriyazis rosea öncesi üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü %12-33 arasında bildirilmiştir (11,16,17) Bizim sadece 4 (%6) hastamızda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Primer ve sekonder lezyonlar arası sürenin, erişkindekine göre daha kısa, çocuklarda yaklaşık 4 gün, erişkinde 2 hafta kadar olduğu belirtilmektedir (1,21). Bizim bulduğumuz süre ortalama 9 gündü, Drago ve ark. (12) göre daha uzun bir süreydi, ancak erişkinlere göre yine de kısaydı. Madalyon plak varlığı %12-94 olarak saptanabilir ve tanıyı kolaylaştırıcıdır. Biz bu oranı epey yüksek, %97 olarak bulduk. Yerleşim yeri literatürle uyumlu olarak en sık gövdeydi (11,12, 22).

Drago ve ark. çocuklarda %35 oral mukoza lezyonları saptamışlar ve bu bulgunun erişkinlere göre daha fazla görüldüğünü ifade etmişlerdir (1). Biz hiçbir hastamızda oral lezyon saptamadık. Ekzantemin süresinin de erişkinlere göre daha kısa olduğu belirtilmiştir (1). Bizde bu süre genelde 2 -3 hafta olmakla birlikte 6 olguda 12 hafta üzerindeydi.

Çalışmalarda %69-75 arasında pruri saptanmış olup, çocuklarda daha sık olduğu kaydedilmiştir. Biz hastalarımızda daha düşük oranda (%41.7) kaşıntı saptadık.

Sonuç olarak çalışma bulgularımıza göre erişkin ve çocuk PR sinin birbirinden çok da farklı olmadığını, sadece primer ve sekonder lezyon arası sürenin çocuklarda daha kısa olabildiğini söyleyebiliriz. İleride çocuk ve erişkin hasta içeren çok sayıda hasta ile yapılacak olan karşılaştırmalı çalışmalar bu konuda yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Drago F, Ciccarese G, Broccolo F, Cozzani E, Parodi A. Pityriasis rosea in children: Clinical features and laboratory investigations. *Dermatology* 2015;231:9-14.
2. Lemster N, Neumark M, Ingber A. Pityriasis rosea in a woman and her husband – case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol* 2010;2:135-9.
3. Kempf W, Adams V, Kleinhans M, Burg G, Panizzon RG, Campadelli-Fiume G, et al. Pityriasis rosea is not associated with human herpesvirus 7. *Arch Dermatol* 1999;135:1070-2.
4. Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, et al. Epidemiological study of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2000;143:795-8.
5. Chuh A, Zavar V, Law M, Sciallis G. Gianotti-Crosti syndrome, pityriasis rosea, asymmetrical periferflexural exanthem, unilateral mediathoracic exanthem, eruptive pseudoangiomatosis, and papular-purpuric gloves and socks syndrome: A brief review and arguments for diagnostic criteria. *Infectious Disease Reports* 2012; 4:e12.
6. Kilinc F, Akbas A, Sener S, Aktas A. Atypical pityriasis rosea: Clinical evaluation of 27 patients. *Cutan Ocul Toxicol* 2017;36:157-62.
7. Balci DD, Hakverdi S. Vesicular pityriasis rosea: An atypical presentation. *Dermatol Online J* 2008;14:6.
8. Stulberg DL, Wolfrey J. Pityriasis rosea. *Am Fam Physician* 2004;69:87-94.
9. Başkan EB, Turan H, Ercan İ, Yazıcı S, Özkaya G, Sarcaoğlu H. Pitriyazis rozea olgularında demografik özellikler ve iklimsel faktörlerin incelenmesi. *Turkderm* 2011;45:97-9.
10. Harman M, Aytekin S, Akdeniz S, Inalöz HS. An epidemiological study of pityriasis rosea in the Eastern Anatolia. *Eur J Epidemiol* 1998;14:495-7.
11. Adhiciari P, Das S. A hospital-based clinical study of pityriasis rosea in children. *J Evid Based Med Healthc* 2017;4:365-7.
12. Drago F, Broccolo F, Rebora A. Pityriasis rosea: An update with a critical appraisal of its possible herpesviral etiology. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:303-18.
13. Mahajan K, Relhan V, Relhan AK, Garg VK. Pityriasis rosea: An update on etiopathogenesis and management of difficult aspects. *Indian J Dermatol* 2016;61:375-84.
14. Akbaş A, Kılınç F, Yakut Hİ, Metin A. Çocuklarda dermatolojik hastalıklar: 4025 hastanın prospektif analizi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2015;1:6-11.
15. Urbina F, Das A, Sudy E. Clinical variants of pityriasis rosea. *World J Clin Cases* 2017; 5: 203-11.
16. Gündüz O, Ersoy-Evans S, Karaduman A. Childhood pityriasis rosea. *Pediatr Dermatol* 2009;26:750-1.
17. Çölgeçen E, Kader Ç, Ulaş Y, Öztürk P, Küçük Ö, Balci M. Pityriasis rosea: A natural history of pediatric cases in the Central Anatolia Region of Turkey. *Turk J Med Sci* 2016;46:1740-2.
18. Oğrum A. Unilateral pityriasis rosea in a child: A rare clinical presentation. *Turk J Pediatr* 2017;59: 214-6.
19. Ermertcan AT, Özgüven A, Ertan P, Bılaç C, Temiz P. Childhood Pityriasis rosea inversa without herald patch mimicking cutaneous mastocytosis. *Iran J Pediatr* 2010;20: 237-41.
20. Balci DD, Doğramacı ÇA, Çelik E, Yıldız M, Akansu B. Invers pitriyazis rozea: Nadir bir varyant. *Dirim Tıp Gazetesi* 2009;84:133-7.
21. Ciccarese G, Parodi A, Drago F. Pediatric pityriasis rosea. *Turk J Med Sci* 2017;47:1302-5.
22. Karasatı S, Toğral AK, Akoğuz ÖÖ, Ekşioğlu M. Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda 1 yıl içinde pitriyazis rozea tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri. *Turk J Dermatol* 2015;1: 8-11.

Assessment of Spot Urine Sodium to Potassium Ratio in Obese Hypertensive Children

Hipertansif Obez Çocuklarda Spot İdrarda Sodyum/Potasyum Oranının Değerlendirilmesi

Emel İSİYEL¹, Ayşegül TAŞ², Kezban ÖZTÜRK³, Elif ÇOMAK⁴

¹Health Sciences University, Child Health and Diseases Hematology and Oncology Hospital, Pediatric Nephrology Clinic, Ankara, Turkey

²Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of Physiology, Kocaeli, Turkey

³Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of Child Health and Diseases, Kocaeli, Turkey

⁴Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Kocaeli, Turkey



ABSTRACT

Objective: To investigate the interaction between the roles of dietary excess sodium and low potassium intake in the pathogenesis of hypertension.

Material and Methods: The study consisted of 56 obese normotensive, 41 obese hypertensive and 29 healthy children as a control group, aged between 6 and 18 years. The ratio of urinary sodium to potassium (U Na/K) was evaluated in the afternoon urine samples in obese children. Also, the total body fat percentages were noted by using Tanita bioimpedance segmental body composition analyzer.

Results: Of the 41 obese hypertensive patients, 10 of them were ≤ 10 years old, and 31 of them were older than ten years. Insulin levels and HOMA-IR index in the obese normotensive and hypertensive groups were 16.7 ± 8.3 and 15.9 ± 7.9 U/ml, 4.4 ± 3.4 and 5.3 ± 3.4 respectively; these differences were not significant ($P > 0.05$). The association of Na/K with blood pressure was not found statistically significant. However, it was found higher in OHT than ONT and control group.

Conclusion: Increased consumption of salty fat foods, high protein diets, and sedentary lifestyles predispose to obesity and related diseases.

Key Words: Hypertension, Obesity, Urinary Na/K, Urinary microalbumin/creatinine

ÖZ

Amaç: Hipertansiyon patogenezinde diyetle aşırı sodyum ve düşük potasyum alımının ilişkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 6-18 yaş arasında 56 obez normotansif, 41 obez hipertansif hasta ve kontrol grubu olarak 29 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Öğleden sonraki idrar örneklerinde sodyum/potasyum oranı ve Tanita-biyoempedans yöntemi ile ayrıca total vücut yağ oranları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hipertansif 41 obez hastanın 10'u ≤ 10 yaş iken 31'i > 10 yaş olarak bulundu.

İnsülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksleri, obez normotansif ve hipertansif gruplarda sırasıyla 16.7 ± 8.3 ve 15.9 ± 7.9 U/ml, 4.4 ± 3.4 ve 5.3 ± 3.4 olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İdrar Na, K, Na/K ve mikroalbumin/kreatinin oranlarında da kontrol, OHT ve ONT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Artmış tuzlu ve yağlı yiyecek tüketimi, sedanter yaşam, hipertansiyon ve ilişkili hastalıklar açısından neden olabilecek faktörlerdendir.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, Obezite, İdrar Na/K, Mikroalbumin/kreatinin

INTRODUCTION

Childhood obesity is a prominent metabolic disorder which extends into adulthood as a significant public health problem worldwide. Overweight and obesity in childhood lead to many

disorders, one of which is hypertension (1). The International Study of Salt and Blood Pressure (INTERSALT Study) enunciated a considerable relationship between Na intake and blood pressure (2). Conforming to that, an increased intake in

Correspondence Address:

Emel İSİYEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Turkey
E-mail: eisiyel@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 25.03.2018

Accepted / Kabul tarihi : 30.05.2018

Online published : 12.07.2018

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tjpd.2018.370

dietary Na is associated with increased thirst and ingestion of water and/or sweetened, carbonated soft drinks that may be linked to the increased prevalence of overweight and obesity (3). Different studies and observational data suggest that there is an interaction between the roles of dietary excess sodium and low potassium intake in the pathogenesis of hypertension, such that the combined defect of diets high in Na and low in K on blood pressure seems greater than either alone (4).

The ratio of urinary Na to K (U Na/K) in the afternoon urine sample in obese children were evaluated and additionally, the total body fat percentages were noted by using Tanita bio-impedance segmental body composition analyzer. The purpose of this study was to investigate the association between urinary Na/K ratio, body fat composition, hypertension, and obesity.

MATERIAL and METHODS

Ninety-seven patients (38 girls and 59 boys), aged between 6 and 18 years were added to the study, and 29 healthy children were added as a control group (CG) (18 girls and 11 boys). There were no acute or chronic kidney, cardiac or neurological disorder in either the patients nor in the control group. This study was approved by the Kocaeli University of Medical Sciences ethical committee, and oral informed consents were taken from all of the participants and their parents.

Height and weight samples were measured while patients were wearing light clothes and no shoes. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m²). Obesity (>95th percentile) and normal (between >5th and <85th percentile) weight definitions that were stated according to the BMI percentiles of the Turkish population based on gender and age, were used (5). Waist circumference (WC) was measured around the smallest area of the waist, approximately one inch (2.54 cm) above the umbilicus. Hip circumference (HC) measurement was taken around the largest area of the buttocks. An elastic measuring tape was used to measure WC and HC (6).

The Tanita (model MC-780MA; Tanita, Tokyo, Japan) bio-impedance segmental body composition analyzer was used to assess body composition in all subjects. This device calculates total body weight, body fat percentage (%), total body fat mass (FM) and total body water, truncal (core) FM on the basis of the data using bioelectrical impedance analysis (BIA) through the use of 8 electrodes (8-contacts; two on each hand and foot). The measurement procedures described in the pertinent studies were applied (7-9).

Insulin resistance (IR) was analyzed using the homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR). HOMA-IR was calculated by the following formula: [fasting glucose (mg/dL) x fasting insulin (U/L)]/405 (10).

Spot urine samples were collected (12: 00-17: 00) and urinary Na, K, creatinine (Cre), microalbumin were measured.

Fasting blood samples were taken on the day of examination and blood glucose, lipids, routine laboratory parameters were recorded as well.

All patients and children in the control group were evaluated for hypertension status. Office BP measurements were performed using an aneroid sphygmomanometer with the appropriately sized cuff on the child's upper arm. Measurements were performed while the children were sitting after a rest of at least 5 minutes. Systolic blood pressure (SBP) was defined by the first Korotkoff sound and diastolic blood pressure (DBP) was identified by the disappearance of sounds. The mean of three readings was recorded as the Office BP. SBP and DBP percentiles were calculated according to the nomograms recommended by the National High Blood Pressure in Children and Adolescents Institute (11). Ambulatory blood pressure measurements (ABPM) were obtained by using a Spacelabs monitor. Cuff size was determined by measuring the circumference of the mid-arm. The patient or their parents were asked to keep a diary to record events on a 24-h basis, including the awake and asleep times; so, daytime and nighttime periods were determined according to these times recorded in their diaries. According to these records, ABPM data were registered. Hypertension was defined as BP values equal to or exceeding the 95th percentile for sex, age, and height or the 24-h SBP or DBP load at least 25% (12). According to these classifications, the obese patients were divided into two groups as obese hypertensive and normotensive. Obese hypertensive patients were evaluated for secondary hypertension reasons. Patients detected with secondary hypertension disease were excluded from the study.

Statistical Analyses

Data were edited and analyzed by using the Statistical Program for the Social Science. Continuous clinical and biochemical variables are presented as mean (SD) or median values and quartiles as appropriate. Categorical variables are presented as frequencies and percentages. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of continuous variables. To examine differences between two/more than two independent groups Student's t-test/analysis of variance (for normally distributed variables) or the Mann-Whitney/Kruskal-Wallis test (for non-normally distributed variables) was used. The post-hoc test was used to compare the differences between three groups. The chi-square analysis was used to compare the differences in nominal variables between the three groups. All statistical analyses were two-sided, and a $P < 0.05$ value was considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 126 children were recruited to the study. Demographic characteristics of the study were given in Table I. Mean age at presentation was respectively 11.6±3.0 (ONT), 11.4±2.9 (OHT),

Table I: Demographic characteristics of the patients and control group.

Demographic variables	ONT (n=56)	OHT (n=41)	Control (n=29)	p
Males	33 (47.1%)	26 (37.1%)	11 (15.7%)	0.085
Females	23 (41.0%)	15 (26.7%)	18 (32.1%)	
Age				0.01
6-10 yrs	27 (50%)	10 (18.2%)	17 (31.2%)	
11-18 yrs	29 (40.2%)	31 (43.0%)	12 (16.6%)	
Weight (kg)	61.7±22.7	66.2±19.0	41.2±14.1	<0.001 ^a
Height (cm)	149.4±16.9	152.6±13.0	144.5±17.6	0.181
BMI (kg/m²)	26.6±4.9	27.7±4.7	19±2.5	<0.001 ^a
BMI z-score	2.6±1.4	2.8±1.2	-0.4±1.2	<0.001 ^a
Percentage of body fat (%)	32.3±6.05	32.9±5.4	23.5±3.4	<0.001 ^a
WC (cm)	86.8±12.2	87.8±10.8	71.2±10.3	<0.001 ^a
HC (cm)	95.7±15.2	101.2±11.4	82.5±10.7	<0.001 ^a
Waist/hip ratio	0.89±0.06	0.91±0.05	0.84±0.06	<0.001 ^a
Waist/height ratio	0.54±0.05	0.58±0.04	0.48±0.05	<0.001 ^a
Total body fat ratio	32.3±6.0	32.9±5.3	23.5±3.3	<0.001 ^a
Central fat ratio	25.6±5.7	26.6±5.2	19.1±2.9	<0.001 ^a
SBP (mmHg)	102.5±8.5	130.9±8.4	97.6±8.3	<0.001 ^a
DBP (mmHg)	60.3±9.0	78.9±7.4	59.7±7.1	<0.001 ^a

^ap<0.05 for controls vs. OHT and ONT groups combined.

12.1±1.2 (CG). A statistically significant relationship was found between age and hypertension. Of the 41 obese hypertensive patients, 10 of them were 10 years old or younger than that and 31 of them were older than 11 years.

Insulin levels and HOMA-IR index in the ONT and OHT groups were 16.7±8.3 and 15.9±7.9 U/ml, 4.4±3.4 and 5.3±3.4 respectively; these differences were not significant (P>0.05). The OHT and ONT groups had significantly higher insulin, HOMA-IR, uric acid, LDL-C, VLDL-C, total cholesterol, triglyceride than the control group. Urinary Na, K, Na/K and microalbumin/creatinine were not found significantly different between the control, OHT and ONT groups. The results of laboratory findings were given in Table II.

BMI values, BMI z-scores, WC, HC, waist/hip ratio, waist/height ratio, uric acid, VLDL-C, and triglyceride values indicated a positive correlation with office SBP and DBP values and all ABPM parameters (p<0.05). A negative correlation was observed between ABPM values and HDL-C values (p<0.05). ABPM results are summarized in Table III.

Hypertension was detected with ambulatory blood pressure measurements performed after office blood measurements in 41 patients. Losartan potassium was started once daily. Echocardiography evaluation revealed left ventricular hypertrophy in 4 patients. All obese patients were recommended slimming diet and exercise by a nutritionist. Also, a no salt diet was recommended for hypertensive patients.

DISCUSSION

Obesity has been proven to be one of the causes of hypertension in adults and children. It is estimated that at least 75% of cases of hypertension are directly related to obesity (13). Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and carotid atherosclerosis have been significant in the relationship between sodium intake and blood pressure (14, 15). An increased intake of dietary Na is associated with increased thirst and ingestion of water and/or sweetened, carbonated soft drinks that may be linked to the increased prevalence of overweight and obesity (3). Obesity results in renal sodium reabsorption by several mechanisms (16,17). As one of these, insulin has a direct effect on the kidneys, leading to increased sodium retention. Insulin also plays a role in the pathogenesis of hypertension by causing sympathetic activation in obese patients (18). We have clear findings revealing that children with obesity had significantly higher HOMA-IR compared with control group, however, there was no significant difference between obese hypertensive and normotensive groups. Uric acid, VLDL-C, and triglyceride values demonstrated a positive correlation with office SBP and DBP values and all ABPM parameters (p<0.05). A negative interdependence was observed between ABPM values and HDL-C values (p<0.05).

Salt-induced thirst and increased intake of sugar-sweetened soft-drinks or salt-promoted overeating induce high salt intake and obesity (3). A notable relationship between increased salt intake and hypertension has been proven by many studies

(14,15). The exact intake of sodium cannot be measured but can be estimated from 24-h urinary sodium excretion. However, 24-h urine collection has also some limitations because it is somehow inconvenient for children and parents. Recently, some studies have stated that spot urine Na/ K was closely correlated to 24-h urine sample Na/K. Lower potassium and higher sodium

levels showed a positive correlation with BP in some adult studies (19). Although urinary Na, K, Na/K and microalbumin/creatinine were not found significantly different between the control, OHT and ONT groups, they were found higher in OHT group than ONT and control group. Buendia et al.(20) reported that the increasing ratio of potassium and sodium intake induce

Table II: Laboratory findings of the study population and control group.

Demographic variables	ONT	OHT	Control	p
Fasting glucose (mg/dL)	86.0(80-98)	88(83-93)	84(81-99)	0.041
Insulin (U/mL)	16.7±8.3	15.9±7.9	3.8±1.9	<0.001 ^a
HOMA index	4.4±3.4	5.3±3.4	1.7±0.5	<0.001 ^a
Uricacid (mg/dL)	5.5±1.3	5.6±1.2	4.4±1.5	0.005 ^a
HDL-C (mg/dL)	30.0 (36.0-46.0)	44.0 (39.0-48.0)	50.0(42.0-57.0)	0.006 ^a
LDL-C (mg/dL)	86.3(81.0-101.0)	92.5 (36.0-137.0)	87.2(70-93.0)	0.005 ^a
VLDL-C (mg/dL)	20.0 (16.0-26.0)	24.6 (20.0-37.0)	16.0 (12.5-19.4)	<0.001 ^a
Total cholesterol (mg/dL)	156.4±25.8	173.2±23.2	149.6±34.2	0.001 ^a
Triglyceride (mg/dL)	110.0(80-142.0)	126.0(94.0-174.0)	82.0(62.5-96.0)	0.001 ^a
Urinary Na (mg/dL)	136±51.4	152±69.2	132±53.3	0.37
Urinary K (mg/dL)	90.0±48.5	72.6±30.4	90.3±42.3	0.179
Urinary Na/K	1.87±1.1	2.39±1.3	1.83±0.98	0.171
Urinary Na/Cre	1.18±0.68	1.48±0.75	1.2±0.72	0.174
Urinary microalb/Cre (mg/dL)	0.012±0.02	0.013±0.06	0.008±0.02	0.26

^a $p < 0.05$ for controls vs. OHT and ONT groups combined.

Table III: ABPM values of the three groups.

Variables	ONT	OHT	Control	p
Mean 24-h ABPM				
SBP(mmHg)	114.5±4.8	129.4±15.1	96.2±7.3	<0.001 ^a
DBP(mmHg)	62.4±5.2	76.2±5.2	65.2±6.1	<0.001 ^a
Mean daytime ABPM				
SBP(mmHg)	116.2±7.2	133.2±11.2	110.3±7.4	<0.001 ^a
DBP(mmHg)	68.4±6.1	76.4±9.2	67.2±5.1	<0.001 ^a
Mean nighttime ABPM				
SBP(mmHg)	111.2±5.2	119.3±9.6	97.6±6.1	<0.001 ^a
DBP(mmHg)	58.8±7.2	65.2±11.3	55.8±5.1	<0.001 ^a
SBP load (%)				
Daytime	13.5±5.1	48.2±19.1	5.4±3.1	<0.001 ^a
Nighttime	14.3±3.1	38.1±13.1	2.8±3.1	<0.001 ^a
DBP load (%)				
Daytime	8.9±5.6	34.3±18.1	4.8±3.6	<0.001 ^a
Nighttime	6.8±6.2	29.2±17.1	3.5±2.1	<0.001 ^a
Nocturnal BP				
Dipping (%)	35.6	21.8	17.2	<0.001 ^a
Non-dipping (%)	64.4	78.2	82.8	<0.001 ^a

Data were presented as the mean±SD

^a $p < 0.05$ for OHT vs. control and ONT group.

a statistically significant decrease in SBP in adolescent girls. In another study, Geleijnse et al.(4) showed that systolic blood pressure increased as the urine Na/K ratio raised. In these two studies, the patients were hypertensive, but not all of them were obese. The relationship between the urine Na/K ratio, hypertension and obesity may be demonstrated in the larger groups. This was one of the limitations of our study. Another limitation of this study was the lack of direct measurements of sodium or potassium via 24-hour urine collections.

WHR was founded significantly higher in OHT patients than the ONT and control groups in our study. Janghorbani et al.(21) also found a positive correlation between WHR and waist/height ratio and HT. WC and WHR measurements define central obesity and it is significantly related to hypertension and cardiovascular diseases; therefore, both of these measurements should be considered in evaluations of obesity.

Within our obese hypertensive patients, the age was ≤ 10 years in 10 and ≥ 11 years in 31 and this was found to be statistically significant. Between these two groups, there was no significant difference related to WC; HC; WHC, HOMA-IR.

In conclusion, the association of Na/K with blood pressure was not found to be statistically significant. However, it was found higher in OHT than ONT and the control group in our study. The importance of diet in obese hypertensive children may be demonstrated in further studies within larger groups by measuring the urine Na to K ratio.

REFERENCES

- Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010;23:1170-8.
- Lee S-G, Lee W, Kwon OH, Kim JH. Association of urinary sodium/creatinine ratio and urinary sodium/specific gravity unit ratio with blood pressure and hypertension: KHANES 2009-2010. *Clinica Chimica Acta* 2013;424:168-73.
- Thuesen B, Toft U, Buhelt L, Linneber A, Friedrich N, Nauck M, et al. Estimated daily salt intake in relation to blood pressure and blood lipids: the role of obesity. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015;22:1567-74.
- Geleijnse JM, Grobbee DE, Hofman A. Sodium and potassium intake and blood pressure change in childhood. *BMJ* 1990;300:899-902.
- Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95:194-8.
- Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49:883-8.
- Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics* 2004; 114:1569-73.
- Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004;89:419-22.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Ped Endo* 2010;2:100-6.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
- Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008;52:433-51.
- Strojny W, Drozd D, Fijorek K, Korostynski M, Piechota M, Balwierz W, et al. Looking for new diagnostic tools and biomarkers of hypertension in obese pediatric patients. *Blood Press Monit* 2017;22:122-30.
- Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996;312:1249-53.
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319-28.
- Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45:356-62.
- Bogaert YE, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5:101-11.
- DeFronzo RA. Insulin and renal sodium handling: clinical implications. *Int J Obes* 1981;5 (Suppl 1): 93-104.
- Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007;356:1966-78.
- Buendia JR, Bradlee ML, Daniels SR, Singer MR, Moore LL. Longitudinal effects of dietary sodium and potassium on blood pressure in adolescent girls. *JAMA Pediatr* 2015;169:560-8.
- Janghorbani M, Aminorroaya A, Amini M. Comparison of different obesity indices for predicting incident hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:157-66.

Fankoni Aplastik Anemili Çocuklarda Genitoüriner Sistem Anomalileri

Analysis of Genitourinary Anomalies in Patients with Fanconi Aplastic Anemia

Bahriye ATMIŞ¹, Damla ALTINTAŞ², Aysun KARABAY BAYAZIT¹, Göksel LEBLEBİSATAN³,
Hatice İlgen ŞAŞMAZ³, Engin MELEK¹, Yurdanur KILINÇ³, Ali ANARAT¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

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

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye



ÖZ

Amaç: Fankoni Aplastik Anemisi (FAA) kemik iliği yetmezliğine yol açan nadir görülen bir genetik hastalıktır. Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları arasında en sık görülendir. FAA'li hastaların yaklaşık üçte birinde genitoüriner sistem anomalileri görülmektedir. Bu anomaliler bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisi olan kronik böbrek hastalığına neden olabileceğinden dolayı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Gereç ve Yöntemler: FAA'li hastalarda genitoüriner malformasyonları değerlendirmek amacıyla Çukurova Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümünde takip edilen, kemik iliği aspirasyonu ve mutasyon analizi ile tanı konmuş ve eşlik eden genitoüriner sistem anomalisi saptanan 11 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalarda genitoüriner sistem anomalileri varlığı renal ultrasonografi, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ve voiding sistouretrogram ile tespit edildi.

Bulgular: Genitoüriner sistem anomalisi olan FAA tanılı 11 hastanın 5'i (%45.5) kız, 6'sı (%54.5) erkekti. Yedisinde (%63.6) iki taraflı vezikoureteral reflü (VUR), birinde (%9) tek taraflı VUR, dördünde (%36.4) tek taraflı renal agenezi, ikisinde (%18.2) ektopik böbrek, tespit edildi. Üç hastada (%27.2) temiz aralıklı kateterizasyon gerektiren nörojenik mesane saptandı. Bir hastada ise penil deformite ve üretral darlık vardı. Hastaların altısında (%54.5) tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)<90ml/dk/1.73m²'di. Bir hastaya ise son dönem kronik böbrek hastalığı nedeniyle periton diyalizi yapılmaktaydı.

Sonuç: Fankoni aplastik anemisi yapısal bir aplastik anemi olup sıklıkla yaşamın ilk on yılında görülür. FAA ile ilgili doğumsal defektler arasında genitoüriner malformasyonlar oldukça sık görülür. Bizim çalışmamızda 11 Fankoni aplastik anemili hastada en sık rastlanan genitoüriner anomalisi %72.7 oranında vezikoureteral reflü olarak belirlendi. Hastalarda renal anormallik bulunması FAA tedavisi için kemik iliği transplantasyonu yapılması durumunda gelişebilecek akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı için risk faktörüdür ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Fankoni aplastik anemi, Genitoüriner sistem anomalileri

ABSTRACT

Objective: Fanconi aplastic anemia (FAA) is a rare genetic disease that causes bone marrow failure. It is the most common bone marrow failure syndrome among the hereditary bone marrow failure syndromes. Genitourinary system anomalies occur in about one third of patients with FAA. Renal malformations that can lead to end stage chronic kidney disease can be one of the major causes of morbidity and mortality in these patients and requires detailed review.

Material and Methods: In order to evaluate genitourinary system malformations in FAA patients, eleven FAA patients who were diagnosed with bone marrow aspiration and mutation analysis, accompanied by genitourinary system anomalies, and followed at Cukurova University Department of Pediatric Hematology were retrospectively analyzed. The presence of genitourinary system anomalies were detected by renal ultrasonography, dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy and voiding cystourethrogram.

Results: Five of the eleven patients with FAA were girls (45.5%) and six of them were boys (54.5%). Seven patients (63.6%) had bilateral vesicoureteral reflux (VUR) and one patient (9%) had unilateral VUR. Four patients (36.4%) had unilateral renal agenesis and two patients (18.2%) had an ectopic kidney. Three patients (27.2%) had neurogenic bladder requiring clean intermittent catheterization. One of the patients had a penile deformity and urethral stricture.

Six of the patients had an estimated glomerular filtration rate lower than 90 ml/min/1.73 m². One of them had end stage chronic kidney disease and was receiving chronic peritoneal dialysis treatment.

Conclusion: FAA is a constitutional aplastic anemia and is often seen in the first decade of life. Among the congenital defects associated with FAA, genitourinary malformations are quite common. In our study, the most common genitourinary anomaly was vesicoureteral reflux and found in 72.7% of the 11 FAA patients. The presence of a renal abnormality in these patients is also a risk factor after bone marrow transplantation and may lead to acute kidney injury and chronic kidney disease. These patients should therefore be carefully assessed.

Key Words: Childhood, Fanconi aplastic anemia, Genitourinary anomalies

GİRİŞ

Fankoni Aplastik Anemisi (FAA) fiziksel anomaliler, ilerleyici kemik iliği yetmezliği ve artmış malignensi riski ile karakterize olan ve nadir görülen genetik bir hastalıktır (1). Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları arasında en sık görülenidir. Yapısal anomaliler etkilenmiş bireylerin %75'inde gözlenir. Bunlar arasında kısa boy, anormal cilt pigmentasyonu, üst ve alt ekstremitelerde iskelet bozuklukları, mikrosefali, oftalmik bozukluklar, renal, genital ve santral sinir sistemi anomalileri sayılabilir (1).

Fankoni aplastik anemisi tanısı için periferik lenfosit kültüründe diepoksibütan (DEB) veya mitomisin-C gibi mitojenlerle kromozom kırıklarındaki artışın gösterilmesi gereklidir (2). Tanı genetik olarak doğrulanır. Primer olarak otozomal resesif kalıtlı (%98) ancak hastaların %2'sinde X'e bağlı resesif kalıtım bildirilmiştir (2). Kemik iliği yetmezliği tedavisinde eritrosit ve trombosit transfüzyonları, oral androjenler, granülosit koloni-stimüle edici faktörler (GCSF) kullanılmaktadır. Ancak hastalığın tam kürü hematopoetik kök hücre nakli ile sağlanır (2).

Fankoni aplastik anemili hastalarda atnalı, ektopik, displastik veya soliter böbrek, hidronefroz ve hidroüreteronefrozu içeren renal anomali sıklığı %20-30 arasında bildirilmiştir (3). Son dönem böbrek hastalığına yol açabilen renal malformasyonlar bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin ana sebeplerinden biri olduğundan ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji tarafından takip edilen ve genitoüriner sistem anomalisi saptanan 11 çocuk hastanın incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bölümü tarafından 2002-2017 yılları arasında takip edilen kemik iliği aspirasyonu ve mutasyon analizi ile tanı konulmuş, Fanconi aplastik anemili (FAA) 30 çocuk hasta geriye dönük olarak incelendi. FAA'lı hastalar eşlik edebilecek genitoüriner malformasyonlar açısından fizik muayene dışında renal ultrasonografi, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ve voiding sistoüretrogram ile değerlendirildiler ve genitoüriner anomali saptanan 11 hasta çalışmaya dahil edildi. Lokal etik kuruldan onay alındı.

BULGULAR

Fankoni aplastik anemisi tanısıyla izlenen 30 çocuk hastanın 11'inde (%36.6) genitoüriner sistem anomalisi saptandı. FAA tanılı ve genitoüriner sistem anomalisi saptanan 11 hastanın 5'i kız (%45.5), 6'sı erkekti (%54.5). Ortalama yaş 7 yıl (4-12 yıl)'di. Onbir hastaya yapılan renal ultrasonografi, DMSA ve VCUG sonuçları değerlendirildiğinde, yedi hastada (%63.6) iki taraflı vezikoüreteral reflü (VUR), bir hastada (%9) tek taraflı VUR, dört hastada (%36.4) tek taraflı renal agenezi, iki hastada (%18.2) ektopik böbrek saptandı. Üç hastada (%27.2) ise temiz aralıklı kateterizasyon gerektiren nörojenik mesane saptandı. Tüm hastaların genital muayeneleri yapıldı ve sadece dört yaşındaki erkek hastada penil deformasyon tespit edildi. Aynı hastanın yapılan ek tetkiklerinde üretral darlık saptandı. Diğer hastaların dış genital muayeneleri normaldi. Onbir hastanın altısında (%54.5) Schwartz formülü ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <90ml/dk/1.73m²'di (4). Üç hastada (%27.2) eGFR: 30-60 ml/dk/1.73m² (evre 3 kronik böbrek hastalığı) iken iki hastada (%18.2) ise eGFR: 60-90 ml/dk/1.73m² (evre 2 kronik böbrek hastalığı) bulundu. Bir hastada ise son dönem böbrek yetmezliği mevcuttu ve kronik periton diyalizi yapılmaktaydı.

Genitoüriner sistem anomalisi olan 11 hastanın 6'sının (%54.5) anne ve babası arasında akrabalık mevcuttu. Dört hastanın (%36.4) ise ailesinde FAA tanısı olan başka bir hasta vardı. Fankoni aplastik anemili hastaların cinsiyetleri ve eşlik eden genitoüriner sistem anomalileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Fankoni aplastik anemisi yapısal bir aplastik anemi olup sıklıkla yaşamın ilk on yılında görülür (1). Sıklığı yaklaşık 1/300000 canlı doğum olarak belirtilmektedir. FAA bireyler herhangi bir doğumsal anomali saptanmayıp normal görünümde olabilirler ve 5-10 yaşlarında kemik iliği yetmezliği, pansitopeni gelişene kadar tanı alamayabilirler. Dismorfik bulguların olmaması tanıyı dışlamamaktadır. Doğumsal malformasyon oranları değerlendirilen 955 FAA olgularının %28'inde fiziksel anomali saptanmamıştır (2). FAA ile ilgili doğumsal defektler arasında genitoüriner malformasyonlar oldukça sık görülür (%20-30). Bunlar arasında en sık görülen renal anomalilerdir. Toplayıcı sistem anomalileri daha az sıklıkta görülmekle birlikte en sık çift

Tablo I: Genitoüriner anomali saptanan Fankoni aplastik anemili hastalar.

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Genitoüriner anomali	eGFR* (ml/dk/1.73m ²)
1	K	6	İki taraflı evre II-III VUR†, Sol renal agenezi	<15
2	E	7	Sağ ektopik böbrek, İki taraflı evre II VUR	88
3	K	4	Nörojenik mesane	>90
4	E	12	Sağ evre II VUR, sol evre V VUR, Sol ektopik böbrek	38
5	K	5	Sol renal agenezi, İki taraflı evre I-II VUR	55
6	E	10	Sağ evre V VUR, sol evre IV VUR, Nörojenik mesane	85
7	K	9	Sağ renal agenezi, Sol evre II VUR	48
8	E	4	Penil deformasyon, Üretral darlık	>90
9	K	4	Sağ renal agenezi	>90
10	E	7	Sağ evre II VUR, Sol evre I VUR	>90
11	E	9	Nörojenik mesane, İki taraflı evre I-II VUR	>90

*eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, †VUR: Vezikoüreteral reflü.

toplayıcı sistem ve vezikoüreteral reflü görülür (3). Görülebilen diğer üriner sistem anomalileri ektopik böbrek, tek taraflı renal agenezi, renal displazi/kistik böbrek hipoplazi, atnalı böbrek ve üretral darlıktır (5). Genital anomalilerden ise hipospadias, inmemiş testis, penil deformasyon ve infertilite görülebilir (5).

Birçok sistemik doğumsal anomalinin eşlik ettiği FAA'sinde genitoüriner sistem anomalileri morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Bu sebeple erken dönemde genitoüriner malformasyonların tanı alması ilerleyen süreçte kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesini önlemek için önemlidir. FAA tedavisinde tam kür hematopoetik kök hücre nakli ile sağlanır (2). Hematopoetik kök hücre nakli için uygulanan tedavi rejimlerinde nefrotoksik ilaçların yoğun bir şekilde kullanılması nedeniyle FAA'li çocuklar böbrek yetmezliği için risk altındadır.

Balaban ve ark. Fanconi aplastik anemisi tanılı 21 çocuğun alındığı çalışmalarında 9 (%42) çocukta üriner sistem anomalisi bildirmişlerdir (6). Bu çalışmada üriner sistem patolojileri içinde en sık VUR saptanmış (%33), dört olguda (%19) ektopik böbrek, üç olguda (%14.2) hidronefroz, bir olguda (%4.7) atnalı böbrek, bir olguda (%4.7) böbrekte malrotasyon, bir olguda da (%4.7) tek taraflı renal agenezi bildirilmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise FAA tanılı çocuk hastalarda genitoüriner sistem anomalisi oranı %36.6'dı. Genitoüriner anomalisi olan 11 Fankoni aplastik anemili hastada en sık rastlanan anomali %72.7 oranında VUR olarak belirlendi. İki taraflı VUR olan hastalarımızın ikisinde aynı zamanda ektopik böbrek mevcuttu. Altay ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise FAA olgularında genitoüriner sistem anomalileri arasında en sık ektopik/pelvik böbrek, daha nadir olarak vezikoüreteral reflü, atnalı böbrek, renal agenezi ve hipoplastik böbrek bildirilmiştir (7). FAA tanılı 33 çocuk hastanın alındığı başka bir çalışmada ise renal anomaliler %36.3 sıklıkta bulunmuş ancak renal anomalilerin ayrıntıları belirtilmemiştir (8).

Fankoni aplastik anemili olguların %10-20'sinin anne ve baba arasında akrabalık olduğu, ailelerin %30'unda da aynı ailede iki FAA tanılı çocuğun bulunduğu bildirilmiştir (9). Ülkemizden

bildirilen 52 FAA tanılı çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada akraba evliliği oranının %78 olduğu ve üç ailenin 2 çocuğunda birden FAA olduğu bildirilmiştir (7). Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle bizim çalışmamızda da akraba evliliği oranı ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde yüksek (%54.5) bulundu.

Fankoni aplastik anemisi olan hastalarda değişen oranlarda doğumsal anomaliler bulunduğu için klinik özelliklere göre tanı konulması zordur. Hastalarda büyüme gelişme geriliği oranı %55-77 arasında bildirilmiştir (2). Balaban ve ark.(6) yaptığı çalışmada boy kısalığı %52, kilo azlığı ise %33 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genitoüriner sistem anomalisi olan hastaların 9'unda (%81.8) büyüme gelişme geriliği saptandı. Bu oran literatürde FAA tanılı çocukların alındığı çalışmalara göre yüksek bulundu, bunun nedenini bizim çalışma grubumuzda sadece genitoüriner sistem anomalisi olan FAA tanılı çocukların alınması ile açıklayabiliriz.

VACTERL sendromu; ana bulgular olan vertebral anomali, anal atrezi, kardiyovasküler malformasyonlar, trakeaözefagial fistül, renal ve ekstremiteler anomalilerinin en az üçünün bulunması ile karakterizedir (10). Bu anomaliler FAA olan hastalarda da görülebilir. FAA hastaların %5'inde VACTERL sendromu saptanırken %7'sinde VACTERL ve hidroşefali birlikteliği bulunmuştur (11). Bu birliktelik nedeniyle VACTERL sendromu tanısı alan hastaların FAA açısından da dikkatlice değerlendirilmesi ve kromozom kırılma testi yapılması önerilmektedir (12). Bizim hastalarımızın hiçbirinde FAA ve VACTERL sendromu birlikteliği saptanmadı.

Çalışmamızda onbir hastamızın üçünde evre 3 KBH, ikisinde evre 2 KBH ve bir hastamızda ise evre 5 KBH olması; FAA'lı hastalarda renal anomali varlığının kronik böbrek hasarı gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Ancak başka bir çalışmada bizim çalışmamızın aksine, FAA tanılı 21 çocuk hastanın hiç birinde böbrek yetmezliği bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir (6).

Fankoni aplastik anemisi hastalarında, kemik iliği yetmezliği ve son dönem kronik böbrek hastalığı birlikteliği nadir olmakla birlikte, hematopoetik kök hücre nakli sonrasında nefrotoksik ilaç kullanımı, sepsis, graft versus host hastalığı gibi nedenlerle akut böbrek hasarı sıklıkla görülmektedir. Literatürde FAA tanılı, hem kemik iliği yetmezliği hem de böbrek yetmezliği olan olgulara ardışık böbrek ve kök hücre naklinin başarı ile yapıldığı olgular bildirilmiştir (13,14). Bu çalışmaya alınan hastalar arasında hematopoetik kök hücre nakli veya böbrek nakli yapılan hasta yoktu. Hastalarda renal anormallik bulunması hematopoetik kök hücre nakli yapılması durumunda tedavi rejiminin gelişebilecek akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığının en aza indirilmesi amacı ile hastaların bu açıdan dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve tedavi protokollerinin uygun şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak Fankoni aplastik anemisi hastalarında genitoüriner anomaliler kronik böbrek hastalığına yol açabileceğinden, FAA tanılı çocuk hastaların bu açıdan ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. FAA tanılı hastalar hematoloji, kardiyojloji, nefroloji, endokrin, genetik- prenatal tanı, ortopedi ve plastik cerrahi bilim dalları tarafından multidisipliner yaklaşım ile dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington,Seattle 1993-2018. 2002 Feb 14 [updated 2017 Feb 23].
2. Alter BP, Young NS, Nathan DG, Oski FA. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1993: 216-316.
3. Kerviler ED, Guermazi A, Zagdanski AM, Glucjman E, Frija J. The clinical and radiological features of Fanconi's anemia. Clin Radiology 2000;55:340-5.
4. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20:629-37.
5. Limwongse C. Developmental Syndromes and Malformations of the Urinary Tract. In: Avner ED, Harmon VE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, (eds). 7th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2016:135-78.
6. Balaban İ, Yeralın N, Özkasap S, Kara A, Tunç B. Fankoni aplastik anemisi: 21 olgunun değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17:15-21.
7. Altay Ç, Alikasıfoğlu M, Kara A, Tunçbilek E, Özbek N, Schroeder-Kurth TM. Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and nonFanconi anemia): Hacettepe experience. Clin Genet 1997;5:296-302.
8. Yalman N, Anak S, Biner B, Göksan B, Bilgen H, Can E ve ark. Fankoni aplastik anemisi olgularında takip ve tedavide karşılaşılan sorunlar. Türk Pediatri Arşivi 2002;37:144-9.
9. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:84-9.
10. Alter BP, Rosenberg PS. VACTERL H Association and Fanconi Anemia. Mol Syndromol 2013;4:87-93.
11. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. Blood 2000;96:4064-70.
12. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C, et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? Am J Med Genet A 2005;137:55-8.
13. Vincent CL, Primack WA, Hipps J, Kasow KA. Sequential renal and bone marrow transplants in a child with Fanconi anemia. Pediatr Transplant 2016;20:146-50.
14. Miano M, Ginevri F, Nocera A, Dallorso S, Fontana I, Perfumo F, et al. Successful double bone marrow and renal transplantation in a patient with Fanconi anemia. Blood 2002;99:3482-3.

Nadir Görülen Bronş Basısı Nedeni: Hafif Pulmoner Hipertansiyon

A Rare Cause of Bronchial Compression: Mild Pulmonary Hypertension

Şahin SİNCAR¹, Emine AKKUZU¹, Gökhan KALKAN¹, Semiha TERLEMEZ TOKGÖZ²,
Fatma HAYVACI CANBEYLİ²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara



ÖZ

Atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen konjenital kalp anomalileridir. Bu olgu sunumunda ASD ve VSD'ye ikincil gelişen hafif pulmoner arteriyel hipertansiyonla (PAH) birlikte seyreden, solunum ve böbrek yetmezliği nedeniyle entübe edilmiş olan altı aylık kız hasta takdim edilmiştir. Ekstübasyon başarısızlığına neden olan sol total atelektazinin sık tekrar etmesi nedeniyle hasta bronş basısı açısından incelendiğinde sağ pulmoner arterin (PA) sol ana bronşa kompresyonu tespit edilmiştir. Aynı seansta ASD ve VSD'nin de kapatıldığı operasyonda sağ PA çıkan aort önüne askıya alınarak bası giderilmiştir. Ameliyat sonrası başarılı bir şekilde ekstübe edilen hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Özellikle konjenital kalp hastalığı olan ve aynı lokalizasyonda ortaya çıkan, tekrar eden pulmoner atelektazi olgularında bronş basısı öncelikle düşünülmesi gereken etiyolojilerden birisidir.

Anahtar Sözcükler: Atelektazi, Bronş, Bası, Pulmoner hipertansiyon

ABSTRACT

Atrial septal defect (ASD) and ventricular septal defect (VSD) are the most common congenital heart anomalies. In this case report, a six-month-old girl with mild pulmonary arterial hypertension (PAH) secondary to ASD and VSD was presented. The patient was admitted due to respiratory failure and renal insufficiency. Evaluation for recurrent extubation failures secondary to left total atelectasis yielded right pulmonary arterial (PA) compression to the left main bronchus. Compression was relieved with right pulmonary arterioplexy with ASD and VSD closure in the same session. The patient was extubated successfully in the immediate postoperative period and eventually discharged home. Bronchial compression should be considered especially in patients with congenital heart disease and recurrent cases of atelectasis in the same location.

Key Words: Atelektasis, Bronchial, Compression, Pulmonary hypertension

GİRİŞ

Atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen konjenital kalp anomalileridir (1). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) yaygın olarak ASD, VSD, patent duktus arteriosus gibi konjenital kalp hastalıkları ile ilişkilidir. VSD, ASD erken yaşta kapatılmadığı takdirde soldan sağa şanta bağlı artmış kan akımı ilişkili PAH'a neden olur (2). Normal şartlarda hafif ve orta derecedeki PAH'da çevre anatomik yapılara bir

bası söz konusu değilken, anatomik varyasyon varlığında hafif derecedeki PAH dahi çevre dokulara bası yapabilir. Bronşlar anatomik olarak PA yakın ilişki içindedir. Dolayısıyla bu gibi durumlarda bronş basısına bağlı hayatı tehdit edici bulgular ortaya çıkabilir. Pulmoner arterlerin bronşlara bası yapması akciğerlerin tamamen veya kısmi olarak kapanmasına neden olur. Burada tekrarlayan entübasyon nedeni olarak PA'nın bronşa basısı ve bunun neden olduğu sol akciğer total atelektazisi ile tanı koyulan 6 aylık kız hasta sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Şahin SİNCAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: sahinincar@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 03.10.2018

Kabul tarihi / Accepted : 14.12.2018

Elektronik yayın tarihi : 10.05.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.562719

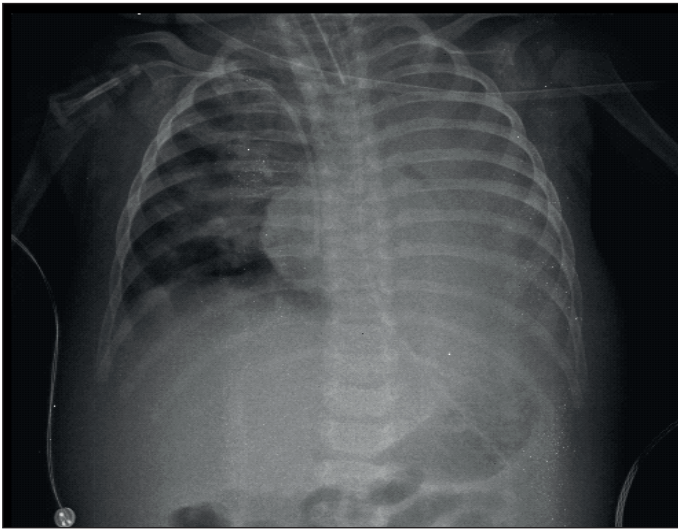
OLGU

Altı aylık ASD ve VSD ile takipli ve daha öncesinde solunum sistemi ile ilgili bir sıkıntısı olmadığı belirtilen kız hasta 1 ay önce, yaklaşık 1 haftadır, günde 3-4 kez olan kusma şikayetiyle mahallinde devlet hastanesine başvurmuş. Dehidrate görünen hastanın kandan bakılan tetkiklerinde üre:155 (mg/dL), kreatinin: 3.7 (mg/dL), gelmesi üzerine akut böbrek yetmezliği tanısıyla Ankara'da bir eğitim ve araştırma hastanesine sevk edilmiş. Dış merkez yatışında idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla seftriakson tedavisi başlanan, ödem nedeniyle diüretik tedavisi verilen hastanın yatışının 3.gününde solunum yetmezliği tanısıyla çocuk yoğun bakıma alınmış ve entübe edilerek konvansiyonel mekanik ventilatörde izlenmiş. Bir aylık yoğun bakım yatışı sırasında 4 kez ekstübasyon denenmiş ve ekstübasyondan 8-10 saat sonra solunum yetmezliği tablosunda tekrar entübe edilmiş. Ekstübasyonu tolere edemeyen hasta 112 aracılığıyla çocuk yoğun bakım ünitemize devralındı.

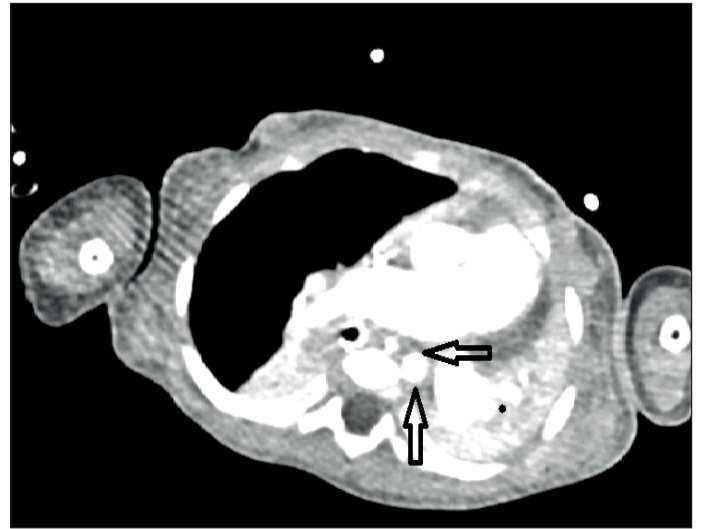
Entübe ve mekanik ventilatörde kabul edilen hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta-kötüydü, tüm vücudunda yaygın ödem mevcuttu, sol akciğerinde solunum sesi yoktu, apekte 4/6 sistolik üfürüm mevcuttu ve karaciğer kot altı midklaviküler hatta 3 cm ele geliyordu. Posteroanterior akciğer grafisinde (PAAG) pulmoner konus belirgin, sol akciğerin tamamen kollabe olduğu görüldü (Şekil 1). Ekokardiyografisinde EKO'da sekundum ASD, subaortik outlet VSD, ana PA ve sağ dalda belirgin olmak üzere PA dallarında genişleme olduğu görüldü. Hastaya akut böbrek yetmezliği ve buna ikincil gelişen sıvı yüküne yönelik yüksek dozlarda furosemid infüzyonu verildi. Günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi yapılarak ödemi kademeli olarak azaltıldı. Bize başvurusunda kreatinin değeri 1.5 gr/dl civarı iken zamanla düşerek yaşına göre bazal değerlere indi. Uzun süreli entübasyon öyküsü, ateşi ve akut faz reaktanlarında yükseklik

olması nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verildi. Ödemi ve PAAG'sinde atelektazisi belirgin gerileyen, bazal ventilatör ayarlarıyla solutulan hastaya gelişinin 24. Saatinde ekstübasyon denendi. Ekstübasyonun ilk saatlerinde atelektazi gelişmeyen hastada 8-10 saat sonra sol total atelektaziye bağlı solunum yetmezliği gelişti. Bunun üzerine hasta tekrar entübe edildi. Entübasyonla atelektazinin gerilediği görüldü. Hastaya atelektazisine neden olabilecek mukus tıkaçı açısından etkin göğüs fizyoterapisi verildi. Bu şekilde tekrar ekstübasyon denemelerinde de aynı sol total atelektazi gelişmesi nedeniyle hastaya muhtemel bronş basısına yönelik kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve BT anjiyografi çekildi. BT'de sol ana bronşun 2 cm'lik segmentine karına sonrası sağ PA basısı mevcuttu ve sol ana bronş bifürkasyon düzeyinden itibaren inen aorta anterior komşuluğuna kadar (basiya ikincil) izlenemedi, buna bağlı olarak sol akciğerin total olarak atelektatik olduğu, havalanmadığı görüldü (Şekil 2). Yapılan ölçümde ana PA çapı:20 mm (z skoru: 5), sağ PA çapı:17 mm (z skoru: 4.7), sol PA çapı 15.5 mm (z skoru: 4.1) olarak saptandı. Hastaya bronkoskopi planlanmıştı ancak BT sonucunda etioloji aydınlatılınca buna gerek duyulmadı. Kardiyak kateterizasyon ile soldan sağa şant olduğu görüldü, PA basıncı 42 (65/17) mmHg olarak ölçüldü, ostium sekundum tipi ASD, subaortik outlet VSD ve PA'de dilatasyon gösterildi. Hasta çocuk kardiyoloji, çocuk göğüs hastalıkları, çocuk yoğun bakım ve kalp damar cerrahisinin katılımıyla konseyde tartışıldı ve hastanın yaşı itibarıyla hem ASD, VSD için primer onarım hem de sağ PA basısının sol ana bronş üzerinden kaldırılmasına yönelik cerrahi yapılmasına karar verildi.

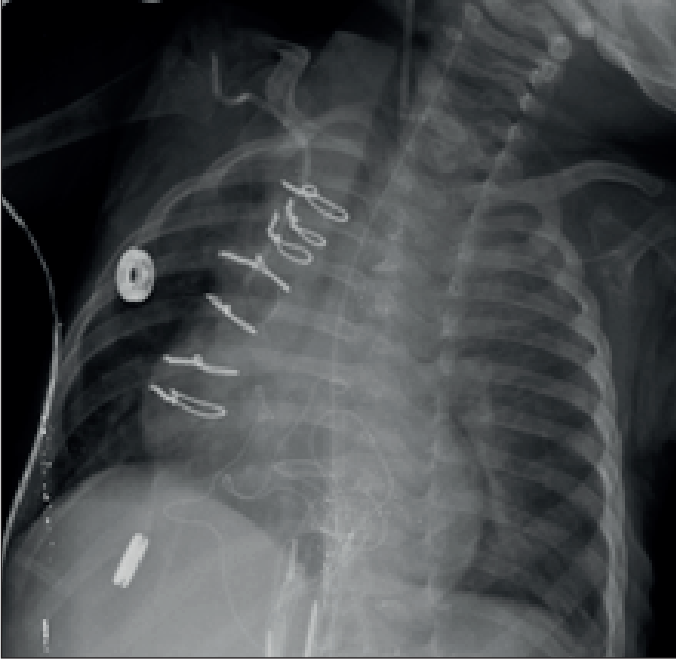
Hasta kabulünün 14. gününde operasyona alındı. Operasyonda ASD ve VSD kapatıldı, sağ PA aortanın ön tarafına alınarak ana PA'e anastomoz edildi. Postoperatif yoğun bakıma alınan hasta konvansiyonel mekanik ventilatörde entübe takip edildi. Ameliyat



Şekil 1: PAAG; Sol akciğer total atelektazik (ilk geliş 1.saatte çekilen).



Şekil 2: Toraks BT: Sağ pulmoner arterin sol ana bronşa basısı ve total kollabe olmuş sol akciğer (Yatay ok sol ana bronşu, dikey ok sağ pulmoner arteri göstermektedir).



Şekil 3: Ameliyat sonrası akciğer grafisi

sonrası PAAG'de sol akciğerin tamamen açıldığı görüldü (Şekil 3). Hastanın bakılan ekokardiyografisinde ortalama PA basıncı 20 mmHg saptandı, ASD ve VSD'ye ait rezidü saptanmadı. Ameliyat sonrası 3.günde hastada akut hipoksi ve eş zamanlı hemoglobin düşüklüğü gelişmesi sonrası kalp damar cerrahisinin önerisiyle de kanama açısından çekilen kontrastlı toraks BT anjiyografisinde sol ana bronşta eski incelemede izlenen PA bronş basısı bu incelemede izlenmedi (Şekil 4). Ayrıca hipoksi ve hemoglobin düşüklüğünü açıklayacak bir patoloji saptanmadı. Hastanın kliniği ek müdahale gerektirmeden kendiliğinden toparladı. Hastada iki defa kontrastlı BT çekilmesi nedeniyle böbrek koruyucu n-asetil sistein protokolü verildi. İzleminde mekanik ventilatör ayarları kademeli olarak azaltılan hasta ameliyat sonrası 7. günde ekstübe edildi. Klinik izleminde vital bulguları stabil seyreden hasta 9.günde servise devredildi.

TARTIŞMA

Çocuklarda atelettazi başlıca obstrüktif, resorbtif, relaksasyon ve kompresif atelettazisi olmak üzere başlıca dört tiptir ve en sık görülen tipi obstrüktif atelettazidir (1,2). Obstrüktif tip tam veya kısmi hava yolu tıkanıklığına bağlı olarak oluşur. Obstrüktif atelettazi anatomik lokalizasyonuna göre intraluminal ve ektramural olarak ayrıca sınıflandırılabilir. Atelettazinin intraluminal nedenlerinin örnekleri arasında hava yolunda yabancı cisim, kan pıhtısı, mukus tıkaçı ve tümör sayılabilir. Ektramural bronş basısı atelettaziye neden olabilir. Basıya birçok anatomik yapı yol açsa da (kitle, apse, hematoma vs.) pediatrik yaş grubunda vasküler anomaliler önemli yer tutar



Şekil 4: Ameliyattan sonraki toraks BT görüntüsü; sol ana bronş basısının gerilediği ve aortun önündeki sağ pulmoner arter görülmektedir (Ok, solda basıdan kurtulmuş ana bronşu göstermektedir).

(3-5). Olgumuzda da bronş basısına ASD ile VSD'ye sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon ve PA dilatasyonu neden olmuştur.

Konjenital kalp hastalıklarının bir kısmında klinik olarak anlamlı PAH gelişebilmektedir. Tanım olarak PAH; büyüklüğü ve konumu nedeniyle, pulmoner dolaşımın sistemik düzeydeki arteriyel basınca maruz kaldığı durumda ortaya çıkar. Büyük VSD'ler bunun en yaygın örneğidir. Bunların zamanında onarılması bu açıdan büyük önem taşımaktadır. ASD'ler düşük basınçlı şant ile ilişkili olup çocukluk çağında çok seyrek olarak PAH'a yol açarlar; PAH geliştiği zaman, genellikle yaşamın ilk yirmi yılından sonra ortaya çıkar (6).

Pulmoner Arterlerin hava yoluna basısı, siyanotik veya asiyanotik konjenital kalp hastalıklarıyla beraber görülebilir. Sık solunum yolu enfeksiyonu, wheezing, pnömoni, atelettazi ve havalanma artışı ile klinik bulgu verebilir. Normal şartlarda hafif ve orta derecedeki PAH'da çevre anatomik yapılara bir bası söz konusu değilken, anatomik varyasyon varlığında hafif derecedeki PAH dahi çevre dokulara bası yapabilir. Bronşlar anatomik olarak PA'le yakın ilişki içindedir. Dolayısıyla, bu gibi durumlarda bronş basısına bağlı hayatı tehdit edici bulgular ortaya çıkabilir. PA'lerin bronşa yakın olması nedeniyle, pulmoner hipertansiyonun bronş basısına neden olması durumunda PA'de dilatasyon da beklenen bir bulgudur. PA'de dilatasyon çeşitli yerlerde hava yolu basısına neden olabilir; en yaygın olanı sol ana bronşun üst yönüdür; diğer bölgeler genellikle sağ PA'in sağ orta lob bronşu ile birleşim yeridir (7-9). Trakeobronşial bası ilişkili kardiyak defektlerde ekokardiyografi, toraks BT ve bronkoskopi ile kesin anatomik tanımlama ve cerrahi planlama yapılması tanı ve tedavi

sürecinde önemli rol oynar (8). Hastamıza da bronkoskopi planlanmıştı ancak BT sonucunda sol ana bronşa PA basısı saptanması üzerine buna gerek duyulmadı. Pulmoner anjiyografi önceleri tanıda altın standart olarak kabul edilmiş olsada, günümüzde non-invazif üç boyutlu görüntüleme yöntemleri de, anatomi hakkında yeterli bilgi vermektedir. Bu vakada olduğu gibi kardiyak defektle birlikte olan bası patolojilerinde ameliyatın amacı, kalp defektini, PA'lerin neden olduğu, hava yollarının dekompresyonuyla birlikte onarılmasıdır. Bu olgularda, sağ PA'in mevcut lokalizasyonundan ön tarafa asılması veya intrakardiyak tamir ile birlikte trakeoplasti ile hava yolu rahatlaması hava yolu kompresyonunu hafifletmekte başarılı olmuştur (2,10,11).

Sonuç olarak özellikle konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda ekstremitelerden edilemeyen nedeni olarak lokalize tekrarlayan atelektazi vakalarında bronş basısı ilk hatırlanması gereken etiyolojik faktörlerden birisidir. Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda bronş basısı tespit edildiği takdirde vasküler anomaliler açısından ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır.

Çelişkili Çıkarların Beyanı: Yazar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve yayına ilişkin herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman: Yazarlar bu makalenin araştırılması, yazarlığı veya yayımı için mali destek almadı.

KAYNAKLAR:

- Wallis C, McLaren CA. Tracheobronchial stenting for airway malacia. *Paediatr Respir Rev* 2018;27:48-59.
- Talwar S, Sharma P, Choudhary SK, Kothari SS, Gulati GS, Airan B. Le-Compte's maneuver for relief of bronchial compression in atrial septal defect. *J Card Surg* 2011;26:111-3.
- Eugene Blackstone, Frank Hanley, James Kirklin, Nicholas Kouchoukos. Atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous connection. *Kirklin Barratt Boyes Cardiac Surgery*. Elsevier Saunders; 4nd ed. Philadelphia 2013:1156.
- Kussman BD, Geva T, McGowan FX Jr. Cardiovascular causes of airway compression. *Pediatr Anesth* 2004;14: 60-74.
- Eyüboğlu TŞ, Aslan AT, Öztunalı Ç, Tunaoglu S, Oğuz AD, Kula S, et. al Unknown vascular compression of the airway in patients with congenital heart disease and persistent lower respiratory symptoms, *Turk J Med Sci* 2017;13:1384-92
- Berlinger NT, Long C, Foker J, Lucas RV Jr. Tracheobronchial compression in acyanotic congenital heart disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:387-90.
- Stanger P, Lucas RV Jr, Edwards JE. Anatomic factors causing respiratory distress in acyanotic congenital cardiac disease. Special reference to bronchial obstruction. *Pediatrics* 1969;43:760-9.
- Kulik TJ .Department of Cardiology, Division of Cardiac Critical Care, and the Pulmonary Hypertension Program, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts, USA. *Pulm Circ* 2012;2:327.
- Hraska V, Photiadis J, Schindler E, Sinzobahamvya N, Fink C, Haun C, et al. A novel approach to the repair of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve and the reduction of airway compression by the pulmonary artery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009;12:59-62.
- Nomura N, Asano M, Mizuno A, Mishima A. Translocation of dilated pulmonary artery for relief of bronchial compression associated with ventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:937-9.
- Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, Ohye RG, Green GE. Bioresorbable Airway Splint Created with a Three-Dimensional Printer. *N Engl J Med* 2013;21:2043-5.

Örümcek Isırığı İle Gelişen Şiddetli Sistemik Toksikite ve Dermonekroz

Severe Systemic Toxicity and Dermonecrosis Caused By a Spider Bite

Can CELİLOĞLU, Orkun TOLUNAY, Ulaş ÖZDEMİR, Asena SUCU, Ümit ÇELİK

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yüreğir/ADANA



ÖZ

Loxosceles cinsi örümcekler, insanoğlunun yerleşim yerlerinde yaşayabilen, insanoğluna zarar verebilme potansiyeline sahip bir türdür. Literatürde örümcek ısırıklarına dair yapılan yayınlarda sistemik belirti ve bulgular nadiren bildirilmiştir. Sunacağımız olgu daha öncesinde sağlıklı olan dört aylık kız çocuğu olup huzursuzluk, boyunda şişlik, böcek ısırması şüphesi nedenleri ile başvurdu. Boyunda ve skalpte ödemi belirginleşen, solunum sıkıntısı olan ve şuuru bozulan olgu çocuk yoğun bakıma yatırıldı. Entübe edilen olguda koagülopati, dolaşım bozukluğu, CRP yüksekliği nedenleri ampirik antibiyoterapi başlandı. Çadırda yaşadığı bildirilen olguya ampirik olarak akrep serumu ve takibinde yılan serumu verildi. Olgunun ailesi yaşadıkları çadırda sonraki günlerde buldukları örümceği yoğun bakım ekibimize bildirdi ve ısırık bölgesine uyan bölgede dermonekroz gelişmiş olan olgunun tanısı aydınlatıldı. Dermonekroz debride edildi ve takibe alındı. Olgu bir aylık yatışı sonrasında dermonekroz haricinde belirgin sekel oluşmaksızın taburcu edildi. Literatürde nadiren bildirilmiş olan örümcek sokmasına bağlı şiddetli sistemik bulgular ve dermonekroz varlığı nedenleri ile vakamızı sunulmaya değer bulduk.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Dermonekroz, Damar içi pıhtılaşma, Örümcek ısırığı

ABSTRACT

Loxosceles spiders can live in the household and have the potential to cause harm to human beings. Systemic signs and symptoms have rarely been reported on spider bites in the literature. We present a formerly healthy four-month-old girl applied to the hospital with complaints of irritability, swelling of the neck and suspected insect bite. The patient was admitted to the pediatric intensive care unit because of edema in the neck and scalp, with respiratory distress and impaired consciousness. Case was intubated, and empirical antibiotherapy started due to the coagulopathy, circulatory failure, CRP positivity. Empirical scorpion serum and snake serum was applied to the patient living in rural areas. Several days after the admittance, the family reported that they found a spider in the tent so the diagnosis of the case which developed a dermonecrosis around the bite zone was clarified. Dermonecrosis was debrided and followed-up. The patient was discharged without any apparent sequelae except for dermonecrosis after one month of hospitalization. We found it worthwhile to submit our case due to severe systemic findings and dermonecrosis due to spider stings which are rarely reported in the literature.

Key Words: Child, Dermonecrosis, Disseminated Intravascular Coagulation, Spider bite

GİRİŞ

Örümceklerin günümüzde 50.000'den fazla türü olduğu bilinmektedir (1). Yaşam alanlarımızda bulunabilen örümceklerin çoğu insanlar için zehirli değildir (2,3). Yaklaşık 200 örümcek türünün insanoğluna zararlı olduğu düşünülmektedir (4). Kahverengi örümcek olarak da bilinen Loxosceles cinsi (genus), insanoğlunun yerleşim yerlerinde yaşayabilen, ısırığıyla insanoğluna zarar verebilme potansiyeline sahip bir türdür (5).

Ülkemizde, yaşam alanında örümcek olduğu bilinen bir vakada göz etrafında gelişmiş olan akut dermonekroz vakasında ELISA yöntemi ile Loxosceles zehri saptandığı bildirilmiştir (6). Ülkemizde örümcek ısırıklarına dair 82 vakalık bir seri bildirilmiştir (1). Bu bildirimde dokuz vakada hipertansiyon, hipotansiyon, hipertermi, somnolans gibi sistemik belirti ve bulgular bildirilmiştir ancak vakamız gibi solunum sıkıntısı yaratan şiddetli ödem, koagülopati, lökopeni bildirilmemiştir. Ülkemizdeki Loxosceles cinsi örümcek ısırıklarına bağlı olarak literatüre geçmiş vaka

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Can CELİLOĞLU

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yüreğir/Adana, Türkiye
E-posta: cancellioglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 14.09.2018

Kabul tarihi / Accepted : 28.12.2018

Elektronik yayın tarihi : 09.05.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.562470

sunumlarında; lokal doku şişliği, dermonekroz, yüzeysel cilt nekrozu, göz etrafında hiperpigmentasyon ve skarlaşma bildirilmiştir (5-12).

Vakamız; solunum sıkıntısı, lökopeni ve koagülopati ile komplike bir tablonun gelişmesi, tabloyu aydınlatacak örümceğin çadırda bulunup fotoğraflanması, gelişmiş olan dermonekrozun görsellerinin çarpıcı olması, cilt lezyonları hariç nörolojik vb. sekel olmaksızın iyileşmesi nedenleri ile sunulmaya değer bulduk.

OLGU SUNUMU

Miadında normal yolla 3000 gram doğmuş olan öncesinde tamamen sağlıklı dört aylık kız bebek başvurusundan üç gün önce ateşlenmiş. Vaka Adana'nın Sarıçam ilçesinden başvuruyordu. Başvurulan hekimin verdiği antipiretik ilaç tedavisi ile ateşi geçmiş. İki gün sonrasında boyun şişliği fark edilen ve ateşi tekrarlayan vakaya başvurdukları hekim böcek ısırđı olabileceğini ifade edip ayaktan izlem önermiş. Aynı gün içerisinde bebeğin göz etrafında ve yüzünde şişliğin belirginleşmesi sonrası hasta tarafımıza yönlendirilmiş. Başvurusu anında vücut ısısı doğal sınırlarda, oda havası solurken cilt oksijen saturasyonu % 85-88, nabızı: 148/dk, solunum sayısı: 52/dk, arteryel kan basıncı:70/45 mmHg'di. Boyunda ve kafa derisinin tümünde solunum yollarını tehdit edebilecek belirgin ödem ve ensede bir adet bir cm çapında, çeperi kabuklu, merkezi ekimotik olan, etraf dokularda ödem, endürasyon ve dalgalı ekimoz/dolaşım bozukluğu alanları mevcut olan şüpheli ısırık izi kaydedildi (Resim 1).



Resim 1: Sađlı deride belirgin ödem.

Vakaya maske oksijen desteği ve İV (intravenöz) hidrasyon uygulandı, tansiyon değerleri düşük seyreden ve takipnesi devam eden, şuurunu letarjik olan, Glasgow koma skoru 9 kaydedilen, vaka çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Tetkiklerinde tam kan sayımında beyaz küre değeri: $1.65 \times 10^3/\mu\text{l}$, Hb: 10 gr/dl, Trombosit: $475 \times 10^3/\mu\text{l}$, Protrombin zamanı: 31 saniye (INR: 3), parsiyel tromboplastin zamanı: 45.9 saniyeydi. CRP: 14.3 mg/dl (0-0.5 mg/dl) saptanan vakada serum biyokimyasında Alb: 2.6 gr/dl (3.8-5.4 gr/dl), Na: 128 mmol/L (135-145 mmol/L) mevcuttu. Kabulünde transaminaz değerleri doğal sınırlarda olan vakanın 24 saat sonra alınan serum kreatin kinaz: 3014 U/L (0-170 U/L) olarak saptandı.

Yatışının yaklaşık sekizinci saatinde kafa derisindeki ve boyundaki ödemi artan, solunumu zorlaşan ve şuurunu uykuya meyilli hale gelen hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı (Resim 2). Ateş, beyaz küre düşüklüğü, takipne ve CRP pozitifliği mevcut olan ve sepsis ekarte edilemeyen vakaya kan ve idrar kültürleri alınarak ampirik İV vankomisin (40 mg/kg/gün) ve meropenem (60 mg/kg/gün) başlandı. Yatışın üçüncü günü lökopenide düzelme görüldü (Beyaz küre: $10.3 \times 10^3/\mu\text{l}$). Vakaya koagülopati mevcudiyeti nedeni ile 2 mg İV K vitamini ve 2x15 cc/kg/doz İV taze donmuş plazma desteği başlandı. Yaşa göre arteryel tansiyon değerleri alt sınırdaki olan (arteryel tansiyon 70/40 mmHg) septik tablosu olan vakaya takibinin sekizinci saatinde dolaşımı desteklemek maksadıyla dopamin (10 mcg/kg/dk) ve dobutamin (10 mcg/kg/dk) İV infüzyonları başlandı. Yatışın ikinci günü hipotansiyon sebat edince (arteryel tansiyon 65/35 mmHg) İV 0.1 mcg/kg/dakika dozunda adrenalin ve 0.1 mcg/kg/dakika dozunda noradrenalin infüzyonları tedaviye eklendi.



Resim 2: Kafa derisi ve boyundaki ödemi artan, solunumu zorlaşan vakanın görünümü.

Hiponatremi ve hipoalbuminemiye yönelik İV sodyum klorür ve iv albumin replasmanı başlandı. Ani kötüleşme, koagülopati mevcudiyeti ile olası intrakranial kanama vb. açılarından çekilen beyin tomografisinde; beyin parankiminde kanama veya ek patolojiye rastlanmadı, solda temporoparietooksipital, sağda temporoparietal bölgede galeal ödem/hemoraji? izlendiği rapor edildi. Kafa ve boyun yüzeyel ultrasonografide; boyun cilt altında diffüz ödem izlendiği, bilateral karotid arterlerde akımların doğal olduğu bildirildi. Takibinde genel durum bozukluğu ve skalp ödemi sebat eden ve etiyojisi aydınlatılmayan vakanın Suriye’den gelen göçmenlerin barındırıldığı çadırlardan birinde yaşaması ve başvurdukları yaz döneminde Adana kırsalında akrep ve yılan sokması sık görülebilmesi dolayısı ile, akrep serumu ve takiben yılan serumu ampirik olarak verildi. Ödemleri mevcut vakaya 4x1 mg/kg/doz İV feniramin ve 4x0.2 mg/kg/doz deksametazon iv tedavi başlandı.

Skalpteki ve boyun bölgesindeki geniş çaplı ödem ve endürasyon yatışın üçüncü günü sebat eden vakaya aralıklı İV furosemid verildi ancak takibinde bu tedaviden fayda görmemesi üzerine tedavi kesildi. Hastanın koagülasyon parametreleri takip edildi ve kademeli olarak taze donmuş plazma infüzyonları azaltılarak kesildi. Takibinin dördüncü günü olguya nazogastrik yoldan yaşa uygun formula mama ile beslenme başlandı ve kademeli olarak artırıldı. Takibinde tansiyon ölçümleri normal seyreden vakanın vazoaaktif ilaç infüzyon tedavileri kademeli olarak kesildi. Vaka, yatışının yedinci günü spontan solunumunun yeterli olması üzerine ekstübe edildi.

Bebeğin boyun cildinin posterior kesimindeki yarası etrafında doku kaybı/dermonekroz ile iyileşme görüldü (Resim 3).



Resim 3: Örümcek ısırığı etrafında doku kaybı/dermonekroz

Plastik ve rekonstrüktif cerrahi ekibi ile konsülte edilen vakaya rifampisin, bacitracin ve neomisin sülfat içeren lokal antiseptik/pansuman başlandı, takibinde debride edildi. Aile, yatışın ilk haftası içerisinde çadırlarında buldukları Loxosceles cinsi örümceği kliniğimize getirdi ve klinik tablonun bu örümcek ısırığına bağlı gelişen Loxoscelism tablosu ile uyumlu olduğu görüldü. Takibinde antibiyoterapisi kesilen ve ağızdan yaşına uygun diyetle beslenen vaka dermonekroz açısından plastik ve rekonstrüktif cerrahi kliniği takibine alınarak önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Örümcek, ısırıldığı esnada görülemezse veya yaşam alanında ısırıktan sorumlu tutulan örümcek tecrübeli biyolog/araknolog tarafından tanımlanamazsa, bir lezyonun örümcek ısırığına bağlı geliştiğini teşhis etmek zor olacaktır (13). Olgumuzda çadırdaki bulunan örümceğin ve lezyonun görselleri, örümcekler ve ısırıkları hususunda tecrübeli bir bilim insanının görüşlerine sunulmuştur, tipik bir Loxosceles örümceğine benzediği tarafımıza iletilmiştir.

Loxosceles cinsi örümcek sokması ile oluşan klinik tablo literatürde “loxoscelism” olarak adlandırılmaktadır. Ülkemiz coğrafyasında loxoscelism’e neden olan tek türün “Akdeniz kahverengi örümceği” olarak da ifade edilen Loxosceles rufescens olduğu kabul görmektedir (5). Bu türün İstanbul, Mardin, Kahramanmaraş, Hatay, Antalya, Muğla, Aydın illerinde saptandığı bildirilmiştir (7).

Çocuklarda loxoscelism’e bağlı morbidite hakkında yeterli bilgi literatürde henüz mevcut değildir. Erişkinleri de içine alan, Amerika Birleşik Devletleri menşeli 10 yıllık bir retrospektif çalışmada ısırıkların tümünün evde olduğu ve çoğunlukla kırsal kesimde gerçekleştiği bildirilmiştir (14). Vakamız da benzer şekilde kırsalda ev olarak kullandıkları çadırdaki ısırığa maruz kalmıştı.

“Loxoscelism” kliniğinde; artralji, soğuk terleme, ateş, lökositoz, döküntü, hemolitik anemi, yaygın damar içi pıhtılaşma, hemoglobinuri, miyoglobinuri, akut böbrek yetmezliği hatta ölüm bildirilmiştir (14,15). Loxosceles türü örümcek ısırığı sonrası çocuklarda %1.1 oranında yoğun bakım ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir (16). Hastamızın ilk yatış döneminde belirgin lökopeni mevcudiyeti literatür bilgilerinden farklılık arz etmektedir (14). Hastanın alınan kan kültüründe üreme saptanmaması, lökopeniye sebep olabilecek ısırığa bağlı gelişen bakteriyel invazyon olasılığını dışlar niteliktedir.

Loxoscelism tedavisinde temel basamak elevasyon, etkilenen uzun immobilizasyonu, buz uygulanması, yara bakımı ve tetanoz profilaksisidir (17). Hiperbarik oksijen tedavisi, dapson, antihistaminikler (ör. siproheptadin), antibiyotikler, dekstran, steroidler, vazodilatörler, heparin, nitrogliserin, elektrik şoku, cerrahi eksizyon ve anti-venom gibi tedavilerin uygulandığı literatürde mevcuttu ancak etkin bir tedavi seçeneği üzerinde bir görüş birliği yoktur (17).

Sunduğumuz vaka daha öncesinde sağlıklı olan dört aylık kız çocuğu olup böcek ısırması, akrep sokması, yılan sokması, ısırığa bağlı septik şok ön tanıları ile takip edilmekte iken, vakanın ailesi yaşadıkları çadırda sonraki günlerde buldukları örümceği yoğun bakım ekibimize göstermiş ve tanı aydınlatılabildiği. Ülkemizde dermonekroz ile seyreden vakalarda örümcek sokması ihtimalinin akılda tutulmasında fayda görmekteyiz. Örümcek sokması düşünülen olguların bir kısmında bir-iki haftalık süre içerisinde dermonekroz gelişebileceğinden klinik takiplerin bu ihtimali kapsayacak şekilde planlanmasının önem arz edeceğini düşünüyoruz.

Teşekkür

Lezyonun ve ailenin getirdiği örümceğin fotoğraflarını danıştığımız Prof. Dr. Abdullah BAYRAM'a değerli katkıları dolayısıyla teşekkür ederiz.

Çelişkili Çıkarların Beyanı: Yazar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve yayına ilişkin herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman: Yazarlar bu makalenin araştırılması, yazarlığı veya yayımı için mali destek almamışlardır.

KAYNAKLAR

1. Cesaretli Y, Özkan O. A clinical and epidemiological study on spider bites in Turkey. *Asian Pac J Trop Med* 2011;4:159-62.
2. Dyachenko P, Ziv M, Rozenman D. Epidemiological and clinical manifestations of patients hospitalized with brown recluse spider bite. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1121-5.
3. Isbister GK, Gray MR. A prospective study of 750 definite spider bites, with expert spider identification. *Q J Med* 2002;95:723-31.
4. Diaz HJ. The global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of spider bites. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:239-50.
5. Güllalp B, Kayıpmaz AE, Altınörs MN, Sancak Z, Yiğit N. Loxosceles: A Case Healed Completely Without Any Necrotic Tissue by Emergency Department and Review of the Literature. *JAEM* 2013;12:101-4.
6. Akdeniz S, Green JA, Stoecker WV, Gomez HF, Keklikçi SU. Diagnosis of loxoscelism in two Turkish patients confirmed with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and non-invasive tissue sampling. *Dermatol Online J* 2007;13:11.
7. Yiğit N, Bayram A, Ulaşoğlu D, Danışman T, Ocal IC, Sancak Z. Loxosceles Spider Bite in Turkey (Loxosceles rufescens, SICARIIIDAE, ARANEAE). *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis* 2008;14:178-87.
8. Dişel NR, Şahan Ö, Açıkalin A. Necrotizing arachnidism: Diagnosing with inspection in insect bites. *Gaziantep Med J* 2014;20:338-41.
9. Ergin Ş, Aktan Ş, Erdoğan BŞ, Kara İG, Evliyaoğlu D. Bir Nekrotizan Araknidizm Olgusu. *Turkderm* 2006;40:17-9.
10. Köse A, Çete Y, Eken C, Köse B. Loxosceles Isırığına Bağlı Gelişen Nekrotizan Araknidizm: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2006;6:181-5.
11. Taşkesen M, Akdeniz S, Taş T, Keklikçi U, Taş MA. A rare cause of severe periorbital edema and dermonecrotic ulcer of the eyelid in a child: brown recluse spider bite. *Türk J Pediatr* 2011;53:87-90.
12. Keklikçi U, Akdeniz S, Sakalar YB, Çakmak SS, Ünlü K. Loxosceles reclusa bite to the eyelid. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:633-5.
13. Vetter RS, Bush SP. Additional considerations in presumptive brown recluse spider bites and dapsone therapy. *Am J Emerg Med* 2004;22:494-5.
14. Hubbard JJ, James LP. Complications and outcomes of brown recluse spider bites in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:252-8.
15. Vorse H, Seccareccio P, Woodruff K, Humphrey GB. Disseminated intravascular coagulopathy following fatal brown spider bite (necrotic arachnidism). *J Pediatr* 1972;80:1035-7.
16. Elbahlawan LM, Stidham GL, Bugnitz MC, Storgion SA, Quasney MW. Severe systemic reaction to Loxosceles reclusa spider bites in a pediatric population. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:177-80.
17. Swanson DL, Vetter RS. Bites of Brown Recluse Spiders and Suspected Necrotic Arachnidism. *N Engl J Med* 2005;352:700-7.

Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Toksikite

Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy and Radiotherapy

• İbrahim İlker ÇETİN, • Hazım Alper GÜRSU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ-kalım sonrası kardiyovasküler hastalık riski kontrol gruplarına göre 8-10 kat daha fazla bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin tedavi tamamlandıktan 5-10 yıl sonra belirgin arttığını, tanı üzerinden 30 yıldan uzun süre geçen hastalarda kardiyak toksisiteye bağlı hastalıkların en önemli mortalite nedeni olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tedavi sırasında ve sonrasında hastaların düzenli takibi gerekmektedir. Örneğin, antrasiklin tedavisi verilen ve tedavi üzerinden 10 yıldan uzun süre geçen hastaların yaklaşık yarısında, hiçbir semptom bulunmasa bile subklinik kardiyak hastalık bulunmaktadır. Sağ-kalım sonrası tüm hastalar dikkate alındığında bu rakam %25'in üzerindedir. Bu sonuçlar subklinik bulguların yıllar içerisinde kötüleşeceğini göstermektedir. Çocuklarda kemoterapiye bağlı toksisiteyi ve uzun dönemde toksisitenin nasıl sonuçlanacağını tahmin etmek her zaman mümkün değildir. Direkt miyokard hasarı yanında miyokardiyal fonksiyon kaybı yada vasküler hemodinaminin bozulması gibi kemoterapiye bağlı değişiklikler kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Kardiyovasküler sistem ayrıca radyasyon hasarına da açıktır. Temel mekanizma interstisyel fibrozis gelişmesidir. Tedavisi devam eden hastalarda kardiyovasküler sistem ile ilgili bazal değerlerin elde edilmesi ve erken bulguların saptanabilmesi amacıyla düzenli aralarla tanıl değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedavisi tamamlanan hastalarda ise genel kabul görmüş yaklaşım asemptomatik hastalarda bu değerlendirmenin 5 yılda bir yapılması, semptomatik hastalarda ise semptomlar başladığında yapılarak bulgulara göre sıklığının belirlenmesi gerektiği şeklindedir. Ayrıca en düşük etkili dozun belirlenmesi, alternatif doz ve uygulama metodlarının geliştirilmesi, protokollere kardiyak koruyucu ajanların eklenmesi, radyoterapi kullanımı ve dozunun azaltılması ile kardiyak toksisiteye bağlı hastalık insidansının azaltılması üzerine yeni tedavi protokolleri geliştirilmelidir. Sağ-kalım sonrası obezitenin önlenmesi, metabolik sendrom ve hipertansiyon ile mücadele, hiperlipideminin önlenmesi, erken ateroskleroz gelişiminin takibi, aritmi açısından dikkatli olunması, sigara, alkol kullanımı ve madde alışkanlığı ile mücadele de önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk Çağı, Kanser, Kemoterapi, Radyoterapi, Toksikite

ABSTRACT

The risk of cardiovascular disease in childhood cancers after survival was found to be 8-10 times higher than the control groups. Studies have shown that the risk of death from cardiovascular diseases increases significantly after 5-10 years following the completion of treatment, and it is the most important cause of mortality in patients given the diagnosis for more than 30 years. Therefore, regular follow-up of patients is required during and after treatment. For example, approximately half of patients who have been treated with anthracycline and whose treatment have been completed for more than 10 years ago have subclinical cardiac disease, even if no symptoms are present. Considering all patients after survival, this is over 25%. These results indicate that subclinical findings will worsen over the years. It is not always possible to predict the chemotherapy associated toxicity in children and how long-term toxicity will result. Chemotherapy-induced changes, such as loss of myocardial function, or loss of vascular hemodynamics, as well as direct myocardial damage, may affect the cardiovascular system. The cardiovascular system is also susceptible to radiation damage. The main mechanism is the development of interstitial fibrosis. In patients undergoing treatment, diagnostic evaluation should be performed at regular intervals in order to obtain basal values related to the cardiovascular system and to detect early findings. In patients whose treatment have been completed, the generally accepted approach is to perform this evaluation every 5 years in asymptomatic patients and to determine the frequency according to symptoms and findings in symptomatic patients. In addition, new treatment protocols should be

developed on the basis of determination of lowest effective dose, development of alternative dosage and application methods, addition of cardiac protective agents to protocols, reduction of the use and dose of radiotherapy to reduce disease incidence due to cardiac toxicity. Prevention of obesity, metabolic syndrome, hypertension and hyperlipidemia, follow-up of early atherosclerosis, caution in terms of arrhythmia, prevention of smoking, alcohol use and substance abuse are also important after survival.

Key Words: Cancer, Chemotherapy, Childhood, Radiotherapy, Toxicity

GİRİŞ

Tüm çocukluk çağı kanserleri için 5 yıllık sağ-kalım 1970'li yılların sonunda %60'ın altında iken, bu rakam 2000'li yılların başında %80'in üzerine çıkmıştır. Tanı üzerinden 30 yıldan uzun süre geçen hasta oranı %25 civarındadır. Aynı dönemde ALL, AML, non-Hodgkin lenfoma, nöroblastoma, yumuşak doku ve "germ" hücreli tümörler gibi pek çok çocukluk çağı kanser insidansında artış olmuştur (1-3).

Sağ-kalım oranının artıyor olması, erken ve geç dönemde ortaya çıkabilecek, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek ve hatta erken mortaliteden sorumlu olabilecek kemoterapi ve radyoterapi ilişkili toksisiteyi gündeme getirmiştir. Hastalar değerlendirilirken genel sağlık durumu, ruh sağlığı, fonksiyonel durum, aktivite kısıtlılığı, kanser ilişkili ağrı ve kanser ilişkili endişe başlıkları altında 6 farklı durum sorgulanmalıdır. 1980'li yılların sonunda hastaların %40'ı civarında bu bahsedilen sağlık durumlarından en az biri mevcut iken, günümüzde kanser tanısı üzerinden 30 yıldan fazla zaman geçmiş olan hastalarda bu rakam %70'in üzerindedir. Öyleki, kanser tanısı üzerinden 30 yıldan fazla zaman geçmiş olan hastalarda kemoterapi ilişkili ikincil tümörlere yada toksisite ilişkili kardiyak ve pulmoner hastalıklara bağlı mortalite, ilk kanserin rekürrensi yada progresyonuna bağlı mortaliteden daha yüksek hale gelmiştir. Bu hastalarda kardiyak toksisiteye bağlı hastalıklar en önemli mortalite nedenidir. Bu nedenle tedavi sırasında ve sonrasında hastaların düzenli takibi gerekmektedir. Ayrıca, yeni tedavi protokolleri yarar-zarar dengesini sağlamak amacıyla en düşük etkili dozun belirlenmesi, alternatif doz ve uygulama metodlarının geliştirilmesi, protokollere kardiyak koruyucu ajanların eklenmesi, hematolojik ve düşük evreli "solid" doku tümörlerinde radyoterapi kullanımı ve dozunun azaltılması ile kardiyak toksisiteye bağlı hastalık insidansının azaltılması üzerine yoğunlaşmıştır. Kanser tedavisi klinik, biyolojik ve genetik faktörler ışığında risk analizi yaklaşımı ile her hasta için "özel" olmalıdır (1-3).

PATOFİZYOLOJİ

Kemoterapiye bağlı toksisite doza bağımlı olabileceği gibi ilk dozda da ortaya çıkabilir. Tedavi protokolü içerisinde yer alan diğer ajanlar ve birlikte radyoterapi uygulanması toksisiteyi artırabilir. Çocuklarda kemoterapiye bağlı toksisiteyi ve kalp gibi rejenerasyon kapasitesi düşük olan organlarda uzun dönemde toksisitenin nasıl sonuçlanacağını tahmin etmek her zaman mümkün olamamaktadır. Direkt miyokard hasarı yanında miyokardiyal fonksiyon kaybı yada vasküler hemodinaminin

bozulması gibi kemoterapiye bağlı değişiklikler kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Kardiyak ritmin bozulması, miyokard iskemisi, hipertansiyon, ventriküler disfonksiyon gibi pek çok değişiklik çok farklı mekanizmalar ile oluşabilmektedir (1,2,4).

Kemoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Değişiklikler

Ritim Değişiklikleri

Hastalarda direkt Purkinje sistemi etkilenecek (paklitaksel), santral sedatif etki yada vazovagal aktivite yoluyla (talidomid) bradikardi gelişebilir. Hücre içerisine potasyum girişinin yavaşlaması nedeniyle QT intervalinde uzama (amsacrin, arsenik trioksit, tirozin kinaz inhibitörleri, antrasiklinler, 5-FU) meydana gelebilir. Bu durum uzamış repolarizasyon nedeniyle VT yada VF için zemin hazırlar. Ventriküler ekstra atımlar, sinüs nod disfonksiyonu ve azalmış QRS voltajı (antrasiklinler) ile karşılaşılabılır. Miyokardite ikincil (mitoksantron), iskemiye ikincil (trastuzumab, 5-FU), ileti gecikmesi (trastuzumab) yoluyla aritmi gelişebilir (1,2,4).

Miyokardiyal İskemi

Antimetabolitler (5-FU, kapesitabin), mikrotübül hedefleyici ajanlar (paklitaksel, doketaksi), monoklonal antikor bazlı tirozin kinaz inhibitörleri (bevasizumab), küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, erlotinib) miyokardiyal iskemiye neden olurlar. Endotelial NO sentaz aktivitesinin inhibisyonu nedeniyle oluşan koroner arter spazmı, direkt miyosit hasarı ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu muhtemel faktörlerdir(1,2,4).

Hipertansiyon

Antrasiklinler, ifosfamid, metotreksat, sisplatin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) reseptörleri üzerinden NO sentez inhibisyonu yapan tirozin kinaz inhibitörleri (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) endotel hasarı ve periferel vasküler dirençte artışa neden olarak vazokonstriksiyon yoluyla hipertansiyon gelişimine neden olabirler(1,2,4).

Ventrikül Disfonksiyonu

Antrasiklinler (doksorubisin), tirozin kinaz inhibitörleri (imatini, dasatinib, nilotinib, sunitinib, sorafenib), monoklonal antikorlar (trastuzumab, lapatinib), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, mitomisin) direkt miyosit hasarı, reaktif oksijen radikalleri, vasküler endotel hasarı, miyokardiyal inflamasyon gibi mekanizmalarla ventrikül disfonksiyonuna neden olabirler. Örneğin antrasiklinler demir iyonları ile kompleks oluşturarak reaktif oksijen radikallerinin (hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri) oluşmasına, hücre içi enerji metabolizmasının bozulmasına, ciddi oksidatif stres oluşturarak hücre hasara neden olmaktadır (1,2,4).

Radyoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Değişiklikler

Radyoterapi Hodgkin lenfoma, beyin tümörleri, Wilms tümörü ve sarkomalarda halen tedavinin kritik bir parçasıdır. Perikard, miyokard, kalp kapakları, ileti sistemi ve koroner arterler farklı düzeylerde radyasyon hasarına açıktır. Temel mekanizma interstisyel fibrozis gelişmesidir. Kalp kapaklarında yetmezlik veya darlık oluşması, erken ateroskleroz gelişmesi, restriktif ventrikül disfonksiyonu, restriktif perikardit gibi bulgular doza ve tedavi sonrası geçen süreye bağlı olarak gelişebilmektedir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ-kalım sonrası üçüncü en sık ölüm nedeni ilk kanserin tekrarlamasından ve ikincil kanser gelişiminden sonra gelen kardiyovasküler sistem ile ilgili hastalıklardır. Aynı yaşa sahip kontrol gruplarına göre bu risk 8-10 kat daha fazla bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunun kesitsel olmasına rağmen, uzun süreli izleme dayalı daha az sayıda çalışmada göstermiştir ki, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski tedavi tamamlandıktan 5-10 yıl sonra belirgin artmakta, 30 yıldan sonra bile plato yapmamakta ve 30 yıldan sonra ölüm nedeni olarak ilk sıraya yerleşmektedir (2,4).

Antrasiklinlerin çocukluk çağı kanserlerinde kullanımı günümüzde %60 civarındadır. Radyoterapinin doz ve uygulama alanı ise giderek azalmıştır. Antrasiklin tedavisi verilen ve tedavi üzerinden 10 yıldan uzun süre geçen hastaların yaklaşık yarısında, hiçbir semptom bulunmasa bile subklinik kardiyak hastalık bulunmaktadır. Sağ-kalım sonrası tüm hastalar dikkate alındığında bu rakam %25'in üzerindedir. Bu sonuçlar subklinik bulguların yıllar içerisinde kötüleşeceğini göstermektedir. Subklinik kardiyak hastalık tanımı olarak kılma fraksiyonunun %30'un altında olmasıdır. Subklinik bulguların erken saptanarak tedaviye erken başlanması kötüleşmeyi geciktirebilir ve hatta önleyebilir düşüncesi günümüzdeki pek çok çalışmanın çıkış noktası olmaktadır. Kümülatif doz, tanı anında hasta yaşı (<5 yaş) ve tanıdan sonra geçen süre (>5 yıl) kardiyak hastalık gelişimini belirleyen faktörlerdir. Ayrıca birlikte verilen radyoterapinin ve kız cinsiyetin riski artırdığı belirlenmiştir. C282Y mutasyonu gibi (Herediter Hemokromatozis ile ilişkili) genetik faktörlerin de kardiyak toksisite riskini artırdığı bilinmektedir (2-4).

Antrasiklin kullanımı sonrası perikardiyal, vasküler yada kalp kapak hastalıkları ventrikül disfonksiyonuna göre daha nadir görülmektedir ve bu nedenle daha az çalışılmışlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar diyastolik ventrikül disfonksiyonunun, sistolik ventrikül disfonksiyonundan daha erken başladığını göstermiştir. Ayrıca, bu çalışmalara göre ventrikül disfonksiyonu için güvenli bir doz yoktur. Örneğin 30 yılın sonunda kümülatif doz <250 mg/m² olan hastalara göre >250 mg/m² olan hastalarda doksorubisin ilişkili kardiyak hastalık riski 2 kat fazla bulunmuştur. Benzer durum mediastinel radyoterapi uygulanan hastalar için de geçerlidir. Radyasyon dozu <20 Gy olan

hastalara göre >20 Gy olan hastalarda koroner arter hastalığı riski 6 kat fazla saptanmıştır (2-5).

Antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisite akut, erken başlangıçlı kronik progresif ve geç başlangıçlı kronik progresif olmak üzere 3 ayrı şekilde ortaya çıkabilir. Akut form tedavi sırasında görülen, erken başlangıçlı kronik form tedavi tamamlandıktan sonraki 1 yıl içerisinde görülen, geç başlangıçlı kronik form ise 1 yıldan sonra görülen toksisite şeklidir. Akut toksisite hafif olabildiği gibi ağır kalp yetmezliği ve hatta fatal aritmiler görülebilir. Kronik toksisite ise hafif başlar ve her iki formu da progresif seyredir. Diğer kemoterapi ajanları antrasiklinler kadar çalışılmamış olsa da, örneğin siklofosfamide bağlı kardiyak toksisitenin yüksek doz, erken yaş ve diğer ajanlar ile (sisplatin yada antrasiklinler) kombinasyon uygulandığında arttığı saptanmıştır (1,2,4).

KARDİOVASKÜLER TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu amaçla elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi, kardiyak MR, endomiokardiyal biyopsi, koroner BT anjiyografi ve nükleer kardiyak görüntüleme metodları kullanılabilir. Ekokardiyografi ile hasta takibi halen temel yaklaşımdır. Yaygın olması, taşınabilir olması, çoğu zaman sedasyon ihtiyacı olmaması ve gerçek zamanlı sonuç alınması nedeniyle tercih edilmektedir. Son yıllarda konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha sensitif sonuçlar veren doku Doppler ve "speckle tracking" ekokardiyografi metodları geliştirilmiştir. Ekokardiyografi teknik olarak yapılamıyor ise radyonüklid anjiyografi yapılabilir, ancak hem iyonize radyasyon kullanılması ve hem de diyastolik ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi vermemesi dezavantajlardır. Kardiyak MR ise hem yaygın değildir, zaman alır, pahalıdır ve hem de sedasyon gerektirebilir. Diğer metodlar ise özel durumlarda tercih edilebilecek tetkiklerdir ve kullanımları uzmanlaşmış merkezlerde mümkün olabilmektedir (2,5,6).

Tedavi Sırasında Monitörizasyon

Kardiyovasküler sistem ile ilgili bazal değerlerin elde edilmesi ve erken bulguların saptanabilmesi amacıyla düzenli aralarla ekokardiyografi yapılmalıdır. Bazal bulgulara göre ejeksiyon fraksiyonunda yada kılma fraksiyonunda %10'dan fazla azalma (semptom varlığında %5), ejeksiyon fraksiyonunun %55, kılma fraksiyonunun %30'un altına düşmesi kötüleşme (ventrikül disfonksiyonu) olarak değerlendirilir. Bu durum aynı anda en az iki ayrı test ile (ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi yada kardiyak MR) gösterildiğinde antrasiklin tedavisi sonlandırılmalıdır. EKG bulguları (QT intervalinde uzama, voltaj supresyonu), kardiyak biyobelirteç (Troponin) ve BNP düzeyleri de kardiyak toksisite açısından uyarıcı olmaktadır (2,7).

Tedavi Sonrasında Monitörizasyon

Asemptomatik hastalarda subklinik kardiyak hastalığın gösterilmiş olmasının klinik pratikte ne anlama geldiği halen

tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu nedenle henüz standart bir hasta izlem önerisi yoktur. Genel kabul görmüş yaklaşım asemptomatik hastalarda 5 yılda bir yapılması, semptomatik hastalarda ise semptomlar başladığında yapılarak bulgulara göre sıklığının belirlenmesi gerektiği şeklindedir. Ancak kan basıncı, EKG bulguları, lipid profili, glukoz düzeyi ve komorbid risk faktörleri yılda bir yada iki yılda bir yapılan her kontrolde değerlendirilebilir. Sigara ve alkol kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı ve madde alışkanlığı her kontrolde sorgulanmalıdır. Kümülatif antrasiklin dozu 100 mg/m² üzerine çıktığında hipertansiyon riskinin 1.5 kat arttığı gösterilmiştir. Hastalarda ayrıca radyoterapi ilişkili yada ifosfamid, metotreksat ve sisplatin ilişkili hipertansiyon gelişebilmektedir. Örneğin, nakil öncesi tüm vücut radyasyonu uygulanan hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda 30 yıllık izlem sonunda hipertansiyon insidansı %35 civarında olmaktadır (2).

KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTENİN ÖNLENMESİ

Bu amaçla antrasiklin kümülatif dozu azaltılabilir, ancak tedavi etkinliğinin azalmaması gerekmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar antrasiklinler için emniyetli bir doz bulunmadığını göstermiştir. Antrasiklin preparatlarının lipozom içeresine enkapsülasyonu ile oluşturulan lipozomal antrasiklinler (Doxil) hedef organda toplanmakta, böylelikle plazma antrasiklin düzeyi yükselmekte ve toksisitesi oldukça düşük olmaktadır. Bir doksorubisin epimeri olan epirubisin gibi antrasiklin analogları ile de toksisitenin azaltılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca idarubisinin de yapısal analogu olduğu daunorubisinden daha düşük toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Antrasiklinin devamlı infüzyonu ile serum konsantrasyonu düşük tutularak toksisitesi azaltılabilir. Bir demir şelatörü olan deksrazoksan kullanılarak antrasiklin ile demir iyonları arasında kompleks oluşumu önlenmiş ve ayrıca yapılan çalışmalarla antrasiklin etkinliğinin azalmadığı gösterilmiştir. Nötral pH'lı normal dokuda hidroksil radikallerinin oluşumunu azaltan, tümör dokusunda ise asidik pH nedeniyle aktif metabolitine dönüşemeyen amifostin de toksisiteyi azaltabilmektedir. A, C ve E vitamini, selenyum ve koenzim-Q10 gibi antioksidanlar tedaviye eklenebilir. Ancak bahsedilen bu yaklaşımlara rağmen toksisite konusunda uzun dönem sonuçlar halen tartışmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) veya β-bloker ajanlar tedaviye eklendiğinde kılma fraksiyonunda ve sol ventrikül boyutlarında düzelme olmakta, ancak uzun dönemde etkileri sınırlı kalmaktadır. Radyoterapinin toksik etkisi ise "3-boyutlu", "intensity modulated", "stereotactic" ve "proton terapisi" gibi yeni geliştirilen teknikler sayesinde hem verilen doz ayarlanarak hem de uygulanan alan sınırları net olarak belirlenerek azaltılabilmektedir (2,5,8-11).

KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTENİN İZLEMİ ve TEDAVİSİ

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan, kardiyak bulguları normal olan hastalarda temel yaklaşım sigara ve alkol

kullanımını engellemek, sağlıklı beslenme ve hareketli yaşam tarzının kazandırılması, metabolik sendrom ve hipertansiyon ile mücadeledir. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan, ancak ventriküler disfonksiyon bulguları olan (subklinik kalp hastalığı) hastalarda ACE inhibitörü (enalapril), ARB (valsartan, telmisartan) veya β-bloker (metoprolol, karvedilol, nebivolol) tedavisi ile süreç yavaşlatılabilir. Kalp yetmezliği semptom veya bulguları ile birlikte ventriküler disfonksiyon bulguları olan hastalarda antikonjestif ajanlarla kalp yetmezliği tedavisi verilmelidir. Tedaviye dirençli kalp yetmezliği olan hastalarda ise ECMO, ventrikül destek cihazları, yapay kalp uygulamaları ile destek sağlanmalıdır. Bu aşamada kalp nakli diğer tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak kalp nakli sonrası uygulanan immunsupresyonun ilk kanserin rekürens riskini yada ikincil kanser gelişmesi riskini artırdığı bilinmelidir (1-5,12-16).

Ayrıca sağ-kalım sonrası obezitenin önlenmesi, metabolik sendrom ve hipertansiyon ile mücadele, hiperlipideminin önlenmesi, erken ateroskleroz gelişiminin takibi, aritmi açısından dikkatli olunması, sigara, alkol kullanımı ve madde alışkanlığı ile mücadele de önemlidir (2).

KAYNAKLAR

1. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiorrini S, Pierantoni C, Onofri A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 75-86.
2. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention and research directions. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 1927-95.
3. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, Baassiri M, Ehrhardt MJ, Srivastava DK, et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity among pediatric, adolescent and young adult Hodgkin Lymphoma survivors: An analysis from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1325-34.
4. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2231-47.
5. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Detection, prevention and management. *Can J Cardiol* 2014; 30: 869-78.
6. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: Strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009; 10: 391-9.
7. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-54.
8. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145-53.

9. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474-81.
10. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 950-961.
11. Tacyildiz N, Ozyoruk D, Ozelci Kavas G, Yavuz G, Unal E, Dincaslan H, et al. Selenium in the prevention of anthracycline-induced cardiac toxicity in children with cancer. *J Oncol* 2012; DOI: 10.1155/2012/651630.
12. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan on acute cardiotoxic changes after standart chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Cancer* 2005; 104: 2492-8.
13. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258-62.
14. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessi M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and early ventricular impairment. *Am Heart J* 2010; 160: 487 (e1-7).
15. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85: 894-6.
16. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2306-10.