



Özgün Araştırmalar / Original Articles

- **Kronik Hastalığı Olan Çocuklarda Mevsimsel İnfluenza Aşılması :Bir Üçüncü Basamak Sağlık Merkezi Deneyimi**
Seasonal Influenza Vaccination in Chronically Ill Children : The Experience of A Tertiary Healthcare Center
- **Lökosit Adezyon Defekti (Tip-I ve Tip-III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Clinical, Immunological Characteristics, Treatment and Follow-up of 14 Patients with the Diagnosis of Leukocyte Adhesion Defect (Type-I and Type-III)
- **Treatment of Childhood Functional Constipation: Comparison of Senna, Trimebutine and Lactulose**
Çocukluk Çağında Fonksiyonel Kabızlık Tedavisi: Senna, Trimebutin ve Laktülozun Karşılaştırılması
- **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Disleksi Ayrımında Temel Nöropsikolojik Testler**
Neuropsychological Tests for Differential Diagnosis of ADHD and ADHD with Dyslexia
- **Vezikoüreteral Reflü Hastalarının Cerrahi Tedavi Sonuçları**
Outcomes of Surgical Treatment of Vesicoureteral Reflux
- **Çocukluk Çağında Çarpıntı Yakınması ile Başvuran Hastalarda Ritim Holter Monitorizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the results of rhythm holter monitorization in children with palpitation in childhood
- **Clinical and Demographic Characteristics of Children with Vitiligo: Retrospective Analysis of 105 Cases**
Vitiligo Çocukların Klinik ve Demografik Özellikleri : 105 Hastanın Retrospektif Analizi
- **İntravenöz Bolus Olarak Verilen Yüksek Dozda ve Orta-Uzun Süreli Deksmetazon ve Metilprednizolon Tedavilerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksa Etkisi**
The Effect of Intravenous Bolus Administration of High Doses of Medium and Long-Term Dexamethasone and Methylprednisolone to the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis
- **Esnek İnsülin Tedavisi Alan Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanların 2 Yıllık İzlem Sonuçları ve Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi**
Evaluation of 2-Year Follow-up Results and Compliance to Treatment of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Flexible Insulin Therapy
- **Veziko-Üreteral Reflü Hastalığında Ultrasonun Rolünü Nasıl Belirleyebiliriz?**
How Can We Specify The Role of Ultrasonography in the Vesico – Ureteral Reflux Disease?
- **Üçüncü Basamak Çocuk Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Meningokok, Rotavirüs, Human Papilloma Virüs Aşılı ile İlgili Görüşleri, Aşı Reddi ile Karşılaşma Sıklığı ve Sık Karşılaştığı Aşı Reddi Nedenlerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Opinions of Pediatricists in A Tertiary Healthcare Hospital About Meningococcal, Rotavirus, Human Papilloma Virus Vaccines and Incidence of Encountering Vaccine Refusal and Reasons of Vaccine Refusal
- **Akut Bronşiolit Olgularında Ortalama Trombosit Hacmindeki Değişikliklerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Changes in Mean Platelet Volume in Acute Bronchiolitis Cases
- **Evaluation of the Relationship Between Microalbuminuria and Early Neonatal Sepsis, Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants**
Prematüre Bebeklerde Mikroalbuminüri ile Erken Neonatal Sepsis, Solunum Sıkıntısı Sendromu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
- **Paracolic Lymph Nodes: A Novel Diagnostic Sign For Pediatric Perforated Appendicitis?**
Paracolic Lenf Nodu: Pediatrik Perfore Apandisitte Yeni Bir Tanı Belirteci Olabilir mi?
- **Effects of the Initial Platelet Value on the Outcomes of Patients in the Pediatric Intensive Care Unit**
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Başvuru Trombosit Değerinin Hasta Sağkalımına Etkisi

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 14 • Sayı/Number 4 • Temmuz/July 2020

- **Kronik Hastalığı Olan Çocuklarda Mevsimsel İnfluenza Aşılması :Bir Üçüncü Basamak Sağlık Merkezi Deneyimi**
Aysun KARA UZUN
- **Lökosit Adezyon Defekti (Tip-I ve Tip-III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Zehra Şule HASKOLOĞLU, Sevgi KÖSTEL BAL, Candan İSLAMOĞLU, Avniye Kübra BASKIN, Dilara BEŞLİ, Caner AYTEKİN, Figen DOĞU, Aydan İKİNCİOĞULLARI
- **Treatment of Childhood Functional Constipation: Comparison of Senna, Trimebutine and Lactulose**
Arzu Meltem DEMİR, Zariye KULOĞLU, Aydan KANSU
- **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Disleksi Ayrımında Temel Nöropsikolojik Testler**
Fatma Özlem HÖKELEKLİ, Tuna ÇAK, Ebru ÇENGEL KÜLTÜR
- **Vezikoüreteral Reflü Hastalarının Cerrahi Tedavi Sonuçları**
Doğuş GÜNEY, Hüseyin Tuğrul TIRYAKI
- **Çocukluk Çağında Çarpıntı Yakınması ile Başvuran Hastalarda Ritim Holter Monitorizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Gamze KARAMANLI, Ayşe Esin KİBAR GÜL, Emine AZAK, Hazım Alper GÜRSU, İbrahim İlker ÇETİN
- **Clinical and Demographic Characteristics of Children with Vitiligo: Retrospective Analysis of 105 Cases**
Ayşe AKBAS, Fadime KILINC, Akın AKTAS
- **İntravenöz Bolus Olarak Verilen Yüksek Dozda ve Orta-Uzun Süreli Deksmetazon ve Metilprednizolon Tedavilerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksa Etkisi**
Doğuş VURALI, Ayfer ALIKAŞIYOĞLU



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Yayın Organı
Official Journal of Ankara City Hospital, Child Hospital



Editör/Editor	Ersoy CİVELEK		
Bölüm Editörleri Section Editors	Benan BAYRAKÇI, <i>Ankara</i> Umut Selda BAYRAKÇI, <i>Ankara</i> Bahar BİNGÖLLER PEKÇİCİ, <i>Ankara</i> Güzin CİNEL, <i>Ankara</i> Banu ÇELİKEL ACAR, <i>Ankara</i> İ.İlker ÇETİN, <i>Ankara</i> Bahar ÇUHACI ÇAKIR, <i>Ankara</i> Suna EMİR, <i>Ankara</i>	Mehmet KESKİN, <i>Gaziantep</i> Can Naci KOCABAŞ, <i>Muğla</i> Ayşe METİN, <i>Ankara</i> İlyas OKUR, <i>Ankara</i> N. Yaşar ÖZBEK, <i>Ankara</i> Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN, <i>Ankara</i> Sinan SARI, <i>Ankara</i> Emrah ŞENEL, <i>Ankara</i>	Saliha ŞENEL, <i>Ankara</i> Hasan TEZER, <i>Ankara</i> H. Tuğrul TIRYAKI, <i>Ankara</i> Sevim ÜNAL, <i>Çorum</i> Özden Şükran ÜNERİ, <i>Ankara</i> İbrahim YAKUT, <i>Ankara</i>
Danışma Kurulu Advisory Board	Latif ABBASOĞLU, <i>İstanbul</i> Devrim AKINCI, <i>Ankara</i> Murat ALPER, <i>Ankara</i> Semra ATALAY, <i>Ankara</i> Begüm ATASAY, <i>Ankara</i> Sefer AYCAN, <i>Ankara</i> M. Fatih AZİK, <i>Muğla</i> Gülsüm İclal BAYHAN, <i>Ankara</i> Ali BAYKAN, <i>Kayseri</i> Abdullah BEREKET, <i>İstanbul</i> Aysun BİDECİ, <i>Ankara</i> Ayhan BİLGİÇ, <i>Konya</i> Leyla BİLGİN, <i>İstanbul</i> İlknur BOSTANCI, <i>Ankara</i> Sinan CANAN, <i>Ankara</i> Reha CENGİZLİER, <i>İstanbul</i> Serdar CEYLANER, <i>Ankara</i> Peyami CİNAZ, <i>Ankara</i> Nilgün ÇAKAR, <i>Ankara</i> Murat ÇAKIR, <i>Trabzon</i> Ümrhan ÇALIŞKAN, <i>Konya</i> Süleyman ÇELEBİ, <i>İstanbul</i> Alpay ÇELİKER, <i>İstanbul</i> Semra ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Salih ÇETİNKURŞUN, <i>Ankara</i> Mahmut ÇOKER, <i>İzmir</i> Feyza DARENDELİLER, <i>İstanbul</i> Hacı Ahmet DEMİR, <i>Ankara</i> Suzi DEMİRBAĞ, <i>Ankara</i> Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, <i>Ankara</i> Ener Çağrı DİNLEYİCİ, <i>Ankara</i>	Figen DOĞU, <i>Ankara</i> Ömer ERDEVE, <i>Ankara</i> Pelin ERTAN, <i>Manisa</i> İlgi ERTEM, <i>Ankara</i> Mehmet ERTEM, <i>Ankara</i> Fatih Süheyl EZGÜ, <i>Ankara</i> Fulya GÜLERMAN, <i>Kırıkkale</i> Mehmet GÜNDÜZ, <i>Ankara</i> Koray HARMANCI, <i>Eskişehir</i> Ateş KARA, <i>Ankara</i> Candemir KARACAN, <i>Ankara</i> Cüneyt KARAGÖL, <i>Ankara</i> Tevfik KARAGÖZ, <i>Ankara</i> Esra KARAKUŞ, <i>Ankara</i> İbrahim KARAMAN, <i>Ankara</i> Cüneyt KARNAK, <i>Ankara</i> Murat KIZILGÜN, <i>Ankara</i> Abdullah KOCABAŞ, <i>Antalya</i> Ülker KOÇAK, <i>Ankara</i> Chester J. KOH, <i>Texas</i> M. Hakan KORKMAZ, <i>Ankara</i> Gülşen KÖSE, <i>İstanbul</i> Serdar KULA, <i>Ankara</i> Zarife KULOĞLU, <i>Ankara</i> Selim KURTOĞLU, <i>Kayseri</i> Tezer KUTLUK, <i>Ankara</i> Prasad MATHEW, <i>New Mexico</i> Engin MELEK, <i>Adana</i> Levent MİDYAT, <i>Boston</i> Nurullah OKUMUŞ, <i>Ankara</i> Haşim OLGUN, <i>Muğla</i>	Akgün ORAL, <i>İzmir</i> Fahri OVALI, <i>İstanbul</i> Gönül ÖCAL, <i>Ankara</i> Utku Arman ÖRÜN, <i>Ankara</i> Ali ÖZDEK, <i>Ankara</i> Behzat ÖZKAN, <i>İzmir</i> Elif OZMERT, <i>Ankara</i> Şinasi ÖZSOYLU, <i>Ankara</i> Nergis SALMAN, <i>Ankara</i> S.Ümit SARICI, <i>Ankara</i> Ayşe SERDAROĞLU, <i>Ankara</i> Tülin R. ŞAYLI, <i>Ankara</i> Ayşe TANA ASLAN, <i>Ankara</i> Burak TANDER, <i>Samsun</i> Can TANELİ, <i>Manisa</i> M. Aysin TAŞAR, <i>Ankara</i> Cüneyt TAYMAN, <i>Ankara</i> Ayça TÖREL ERGÜL, <i>Kırıkkale</i> Ceyda TUNA KIRSACLIOĞLU, <i>Ankara</i> Engin TUTAR, <i>İstanbul</i> Münevver TÜRKMEN, <i>Aydın</i> Canan TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Zafer TURKYILMAZ, <i>Ankara</i> Tayfun UÇAR, <i>Ankara</i> F. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA, <i>Ankara</i> Sadi VİDİNLİSAN, <i>Ankara</i> Aydın YAĞMURLU, <i>Ankara</i> Ahmet Yağmur BAŞ, <i>Ankara</i> H. Neşe YARALI, <i>Ankara</i> Gonca YILMAZ, <i>Karabük</i> Hasan YÜKSEL, <i>Manisa</i> Murat YURDAKÖK, <i>Ankara</i>
Biyoistatistik Danışmanları Consultant in Biostatistics	Ersoy CİVELEK	Yavuz SANISOĞLU	
İngilizce Danışmanı English Consultant	Zeynep GÖKER	Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	
Yayın Sekreterliği/Secretary	Emel KAYMAZ	(tchdergisi@gmail.com)	

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease



Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Adına Sahibi Ankara City Hospital Child Hospital	Emrah ŞENEL Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yazı İşleri Müdürü/Manager	M. Akif AYDIN Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yönetim Yeri/Head Office	Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye Tel: +90 (312)552 60 00 Dahili: 401506
Editör/Editor	Ersoy ÇİVELEK Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye, 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	Yaygın süreli/Common periodical Yılda altı kez yayımlanır: Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım Published four issues per year: January, March, May, July, September, November
Yayın Aralığı /Publication periodical	2 Aylık / 2 Monthly
Yayın Dili/Publication language	Türkçe /İngilizce
Dergimiz asitsiz kağıda basılmaktadır This journal printed on acid-free paper	Basım Tarihi/Printing Date: 26.06.2020
Kapak Resmi/Cover Picture	Ayşe Naz ATAMAN (10 / 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 antilardan 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 Hastalıkları Dergisi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nin açık erişimli bilimsel yayındır. Dergi bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayınlanır. Dergi iki ayda bir yayınlanmaktadır (Ocak Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım)

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nin yayın dili İngilizcedir. Ancak dergi değerlendirme için Türkçe ve İngilizce yazılar da kabul edilmektedir. Ancak Türkçe yazılmış makalelerin yazarlarının yazının kabul edilemesi durumunda yayınlanmak üzere dergiye yazının İngilizce versiyonunu yüklemeleri gerekmektedir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde orijinal makale, derleme, olgu sunumu, editöryal, çalışma yöntemi, kısa rapor, kitap incelemeleri, biyografiler ve editöre mektup yayınlanmaktadır. Ayrıca pedatrik cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, genetik, çocuk ve ergen psikiyatrisi ve hemşirelik konularında makaleler yayınlanabilir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen yazılar çift kör hakemlik sürecinden geçecektir. Her bir yazı tarafsız bir değerlendirme süreci sağlamak için alanda uzman en az iki harici, bağımsız hakem tarafından incelenecektir. Baş editör, tüm başvurular için karar alma sürecindeki nihai otoritedir.

Türkiye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases ve Türkiye Atf 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. Yayınlanan 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

Yazarlar Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne bir yazı gönderirken, yazıların telif haklarını Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne devretmiş olmayı kabul ederler. Yayınlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten yazı geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Türk Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne ait Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formları (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresinden indirilebilir). Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayınlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir.

The Turkish Journal of Pediatric Disease is an open access and a scientific publication journal that is published from the Ankara City Hospital, Children's Hospital. The journal is published in accordance with independent, unbiased, and double-blind peer review principles. The journal is published bimonthly (January, March, May, July, September, November)

The publication language of Turkish Journal of Pediatric Disease is English. However, the journal welcomes manuscripts both in Turkish and English for the evaluation. The authors of articles who had manuscript in Turkish are required to provide an English version of their accepted article before the publication.

In the Turkish Journal of Pediatric Disease original articles, reviews, case reports, editorials, short reports, book reviews, biographies and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of pediatric surgery, dentistry, public health, genetics, psychiatrics and nursery could be published.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Pediatric Disease will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in the field, in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

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.

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

When submitting a manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. The Turkish Journal of Pediatric Disease requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd>). When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nin açık erişimli bilimsel yayındır. Dergi bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayınlanır. Dergi iki ayda bir yayınlanmaktadır (Ocak Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım).

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nin yayın dili İngilizcedir. Ancak dergi değerlendirme için Türkçe ve İngilizce yazılar da kabul edilmektedir. Ancak Türkçe yazılmış makalelerin yazarlarının yazının kabul edilmesi durumunda yayınlanmak üzere dergiye yazının İngilizce versiyonunu yüklemeleri gerekmektedir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde orijinal makale, derleme, olgu sunumu, editöryal, çalışma yöntemi, kısa rapor, kitap incelemeleri, biyografiler ve editöre mektup yayınlanmaktadır. Ayrıca pedatrik cerrahi, diş hekimliği, halk sağlığı, genetik, çocuk ve ergen psikiyatrisi ve hemşirelik konularında makaleler yayınlanabilir.

Derginin yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (WAME)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (COPE)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (CSE)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (EASE) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (NISO) (NISO)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice)) uygundur.

Yazıların yayına kabulü için en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyelidir. Değerlendirme için gönderilen yazılar daha önce elektronik veya basılı bir ortamda yayınlanmamış olmalıdır. Dergi, değerlendirilmek üzere başka bir dergiye gönderilen ve reddedilen yazılar hakkında bilgilendirilmelidir. Önceki inceleme raporlarının sunulması değerlendirme sürecini hızlandıracaktır. Kongre ve toplantılarda sunulan yazılarda yazının sunulduğu toplantının kongrenin adı, tarihi ve yeri de dahil olmak üzere ayrıntılı bilgi ile birlikte sunulmalıdır.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen yazılar çift kör hakemlik sürecinden geçecektir. Her bir yazı tarafsız bir değerlendirme süreci sağlamak için alanda uzman en az iki harici, bağımsız hakem tarafından incelenecektir. Baş editör, tüm başvurular için karar alma sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlardan deneysel, klinik ve ilaç çalışmaları ve bazı vaka raporları için gerekirse, etik kurul raporları veya eşdeğer bir resmi belge istenecektir. İnsanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarla ilgili yazılar için, hasta ve gönüllülerin yazılı bilgilendirilmiş olurlarının alınabileceği prosedürlerin ayrıntılı bir açıklamasının ardından elde edildiğini gösteren bir ifade eklenmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hayvanların acı ve ıstaplarını önlemek için alınan önlemler açıkça belirtilmelidir. Hasta onamı, etik komite adı ve etik komite onay numarası hakkında bilgi de makalenin Materyal-Metod bölümünde belirtilmelidir. Hastaların anonimliklerini dikkatlice korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta veya yasal temsilcisi tarafından imzalanmış bültenler eklenmelidir.

Tüm başvurular intihal araştırılması için yazılımsal olarak (iThenticate by CrossCheck) taranır.

İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu COPE yönergelerine uygun olarak hareket eder.

Yazar olarak listelenen her bireyin Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. ICMJE yazarlığın aşağıdaki 4 kritere dayanmasını önerir:

1. Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
2. Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götüreceği şekilde katkı sağlanması

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

4. Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir.

Yazar olarak atanmanın tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmez.

Yazı gönderim aşamasında ilgili yazarların, yazarlık katkı formunun imzalı ve taranmış bir versiyonunu (<https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd> adresinden indirilebilir) Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne göndermesini gerektirir. Yayın kurulu yazarlık şartlarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir. Makalenin gönderilmesi aşamasında bir yazar makalenin gönderilmesi ve gözden geçirilmesi aşamalarında tüm sorumluluğu üstlenmeyi kabul ettiğini bildiren kısa bir açıklama göndermelidir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Yayın Kuruluna bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE yönergeleri kapsamında çözümlenecektir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itiraz durumlarını COPE kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerekliğinde, dergi içinde çözümlenemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir.

Yazarlar Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne bir yazı gönderirken, yazıların telif haklarını Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne devretmiş olmayı kabul ederler. Yayınlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten yazı geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Türk Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'ne ait Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formları (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresinden indirilebilir). Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayınlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir.

Yazıların sonuçlarının rapor edilemesi sırasında genellikle istatistiksel analizler gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Tıp dergilerine katkıda bulunanlar için istatistiksel yönergeler. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi, Materyal ve Metod bölümünde ayrı bir alt başlık ile açıklanmalı ve bu süreçte kullanılan istatistiksel yazılımlar mutlaka belirtilmelidir.

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Yazılar, Tıbbi Çalışmalarda Bilimsel Çalışmanın Yürütülmesi, Raporlanması, Düzenlenmesi ve Yayınlanması için Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)) Önerileri'ne uygun olarak hazırlanmalıdır (Aralık 2019'da güncellenmiştir - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations>). Bu liste aşağıda görülebilir.

CONSORT	Randomize kontrollü çalışma
STROBE	Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar
STARD	Tanı yöntemleri
PRISMA	Sistemik derleme ve metaanaliz
ARRIVE	Deneyel hayvan çalışmaları
TREND	Randomize olmayan tutum ve davranış çalışmaları

Yazılar yalnızca derginin çevrimiçi (online) makale gönderme ve değerlendirme sistemi aracılığıyla gönderilebilir.

www.dergipark.org.tr/en/journal/2846/submission/step/manuscript/new. Başka herhangi bir araç aracılığıyla gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Dergiye gönderilen yazılar öncelikle sekreterlik tarafından yazının derginin kurallarına uygun olarak hazırlanıp hazırlanmadığı yönünden teknik bir değerlendirme sürecinden geçecektir.

Derginin yazım kurallarına uymayan yazılar, düzeltme talepleriyle birlikte gönderen yazara iade edilecektir.

Yazarların yazıları hazırlarken ve sisteme yüklerken aşağıdaki konulara dikkat etmesi gerekmektedir:

Telif Hakkı Devri ve Yazarlık Formunun Kabulü ve ICMJE tarafından önerilen Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu ilk başvuru sırasında (katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) sisteme yüklenmelidir. Bu formları www.dergipark.org.tr/tr/pub/tchd adresinden indirebilirsiniz.

Kapak Sayfasının Hazırlanması:

Kapak sayfası tüm yazılarla birlikte gönderilmeli ve bu sayfa şunları içermelidir:

Yazının kapak sayfasında yazının İngilizce başlığı bulunmalıdır. Kapak sayfası yazarların adlarını, akademik ünvanlarının, ORCID numaralarını, kurumsal/mesleki bağlantılarını, yazının kısa başlığını (en fazla 50 karakter), kısaltmalarını, finansal açıklama bildirimini ve çıkar çatışması bildirimini içermelidir. Yazı Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse yazılar için Türkçe bir başlık da gereklidir. Bir yazı birden fazla kurumdan yazar içeriyorsa, her yazarın adını, ayrı olarak listelenen kurumlarına karşılık gelen bir üst simge numarası izlemelidir. Tüm yazarlar için isim soy isim, e-posta adresi, telefon ve faks numaraları dahilli iletişim bilgileri verilmelidir. Ayrıca yazı ile ilgili olarak iletişim kurulacak sorumlu sorumlu yazarın kim olduğu belirtilmelidir.

Önemli Uyarı: Kapak sayfası ayrı bir belge olarak yüklenmelidir.

Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı e 300 kelime ile sınırlı olmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Derlemeler 8000 kelime ve 60 kaynak ile sınırlandırılmaya çalışılmalıdır.

Anahtar kelimeler:

Özetin sonunda konu indeksleme için her gönderime en az üç en fazla altı anahtar kelime eklenmelidir. Anahtar kelimeler kısaltma olmadan tam olarak listelenmelidir. Anahtar kelimeler “National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)” veritabanından seçilmelidir. Yazı Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

YAZI TÜRLERİ

Orijinal Araştırma Makalesi

Kelime sayısı: En çok 3500 kelime (Başlık, özet, anahtar kelimeler, kaynaklar, tablo ve figür yazıları hariç).

Ana metnin içereceği bölümler: Giriş, Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma

Başlık: En çok 20 kelime

Yapısal özet: En çok 250 kelime. Bölümler: Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuçlar ve Tartışma

Anahtar kelimeler: En az 3 en fazla altı kelime, alfabetik olarak sıralanmıştır.

Şekiller ve tablolar: Sayı sınırı yok ancak tam olarak gerekçelendirilmeli ve açıklayıcı olmalıdır.

Kaynaklar: En çok 40.

Orijinal makaleler; İngilizce başlık, İngilizce yapılandırılmış özet (yapılandırılmış, İngilizce anahtar kelimeler. Yazı Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe başlık, Türkçe yapılandırılmış özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuç ve Tartışma olarak yapılandırılmıştır) ve Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

Çoğu okuyucu ilk olarak başlık ve özeti okuduğu için bu bölümler kritik öneme sahiptir. Ayrıca, çeşitli elektronik veritabanları yazıların sadece özetlerini indeksledikleri için özetle önemli bulgular sunulmalıdır.

Makalenin diğer bölümleri Giriş, Gereç ve Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma, Teşekkür (gerekirse) ve Kaynaklar’dan oluşmalıdır. Makalelerin tüm bölümleri yeni bir sayfada başlamalıdır.

Derleme:

Kelime sayısı: En fazla 5000

Özet: En fazla 500 kelime

Anahtar kelimeler: En az üç en fazla altı kelime, alfabetik olarak sıralanmıştır.

Şekiller ve tablolar: Sayı sınırı yok ancak tam olarak gerekçelendirilmeli ve açıklayıcı olmalıdır.

Kaynaklar: 80’e kadar

Derleme makaleleri, tıptaki belirli konuların kapsamlı olarak gözden geçirildiği, konunun tarihsel gelişimini, mevcut bilinenleri, araştırma ihtiyacı olan alanları içeren yazılardır. Konu hakkında orijinal araştırmaları yazarlar tarafından yazılmalıdır. Tüm derleme yazıları kabulden önce diğer yazılara eşdeğer değerlendirme süreçlerine tabi tutulacaktır.

Derleme makaleleri şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Derleme Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

Olgu Sunumu:

Kelime Sayısı: En fazla 2000 kelime

Özet: En fazla 200 kelime

Anahtar Kelime: En az üç en fazla altı kelime

Tablo ve Şekil: Toplamda en fazla beş ile sınırlandırılmıştır.

Kaynaklar: En fazla 15

Dergiye sınırlı sayıda olgu sunumu kabul edilmektedir. Olgu sunumlarının tanı ve tedavide zorluk oluşturan, nadir, literatürde yer almayan yeni tedaviler sunan ilginç ve eğitici olguların seçilmesine dikkat edilmektedir. Olgu sunumu giriş, olgu sunumu ve tartışma içermelidir.

Olgu sunumları şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Türkiye’de bulunan bir merkez tarafından gönderilmişse Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler de gereklidir.

Editöre mektup:

Kelime sayısı: En fazla 1500 kelime

Şekil ve tablolar: En fazla 3

Kaynaklar: En fazla 15

Editöre mektup daha önce yayınlanmış bir makalenin önemli bölümlerini, gözden kaçan yönlerini veya eksik bölümlerini tartışır. Dergi kapsamında okurların dikkatini çekebilecek konularda, özellikle eğitici vakalarda yer alan yazılarda editöre mektup şeklinde de gönderilebilir. Okuyucular ayrıca yayınlanan yazılar hakkındaki yorumlarını editöre mektup şeklinde sunabilirler. Bir özet ve Anahtar Kelimeler dahil edilmemelidir. Tablo, şekil, görüntü içerebilir. Metin alt başlıklar içermemelidir. Yorum yapılan makaleye bu yazının içinde uygun şekilde atıfta bulunulmalıdır.

Editöre mektuplar; İngilizce başlık. Türkiye'de bulunan bir merkez tarafından gönderilmiş editör mektubu için Türkçe bir başlık da gerekmektedir.

Çalışma Metodları:

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi araştırmanın şeffaflığını artırmak ve devam etmekte olan araştırmalar hakkında ilgili kişileri bilgilendirmek için çalışma metodları yayınlamaktadır. Çalışma metodlarının yayın kararı editör tarafından verilmektedir. Pilot çalışmaların veya fizibilite çalışmalarının metodları genellikle yayınlanmamaktadır.

Çalışma metodları yazıları, çalışmanın hipotezi, gerekçesi ve metodolojisi hakkında ayrıntılı bir açıklama sunan SPIRIT yönergelerine uymalıdır. Tüm çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olmalıdır. Klinik araştırmalar için tüm protokoller, araştırma kayıt numarasını ve kayıt tarihi verilmelidir.

Tablolar

Tablolar, referans listeden sonra ana belgeye dahil edilmelidir ana metin içine yerleştirilmemelidir. Ana metinde atıfta bulundukları sırayla numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerine açıklayıcı bir başlık konulmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar ana metinde tanımlansalar bile tabloların altında dipnotlarla tanımlanmalıdır. Tablolarda sunulan veriler, ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı, ancak ana metni desteklemelidir. Kısaltmalar için aşağıdaki semboller sırayla kullanılmalıdır: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, †→, ††.

Şekiller ve şekil alt yazıları

Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, gönderim sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (TIFF veya JPEG formatında) olarak gönderilmelidir. Dosyalar bir Word belgesine veya ana metne yerleştirilmemelidir. Şekil alt birimleri olduğunda, alt birimler tek bir görüntü oluşturacak şekilde birleştirilmemelidir, her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı yüklenmelidir. Resimlerin üzerine etiketleme (örneğin a,d,c,d gibi) yapılmamalıdır. Şekil alt yazılarını desteklemek için görüntülerde kalın ve ince oklar, ok uçları, yıldızlar, yıldız işaretleri ve benzeri işaretler kullanılabilir. Görüntülerde bir bireyi veya kurumu gösterebilecek her türlü bilgi kör edilmelidir. Gönderilen her bir şeklin çözünürlüğü en az 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecinde gecikmeleri önlemek için, gönderilen tüm şekiller net ve büyük boyutlu olmalıdır (en küçük boyutlar: 100 × 100 mm). Şekil açıklamaları ana metnin sonunda metindeki sıraya göre ayrı ayrı listelenmelidir.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar ve akronimler, hem özet hem de ana metinde ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımın ardından parantez içinde verilmelidir.

Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi ve şehri ve şirketin ülkesini (ABD'de ise eyalet dahil) içeren ürün bilgileri, parantez içinde aşağıdaki biçimde sağlanmalıdır: The skin prick tests were performed using a multi-prick test device (Quantitest, Panatrex Inc, Placentia, California, USA)

Tüm referanslar, tablolar ve şekiller ana metin içinde belirtilmeli ve ana metin içinde belirttikleri sırayla numaralandırılmalıdır. Orijinal makalelerin kısıtlılıkları tartışma bölümü içinde sonuç paragrafından önce belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

Yayınlar atf yapılırken, en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yazarlar on yıldan eski referansları kullanmaktan kaçınmalıdır. Yazılarda 10 yıldan eski tarihli referans sayısının toplam referans sayısının %20'sini geçmemesine dikkat edilmelidir. Elektronik olarak yayınlanmış ancak cilt ve sayfa numarası verilmemiş yazılar atfedilirken DOI numarası verilmelidir. Yazarlar kaynakların doğruluğundan sorumludur. Referans numaraları metindeki cümlelerin sonunda metinde kullanıldıkları sıra ile numaralandırılmalıdır. Dergi adları "Index

Medicus" veya "ULAKBIM/Turkish Medical Index" de listlendiği gibi kısaltılmalıdır. Mümkün olduğunca yerel referanslar kullanılmalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklere uygun olarak yazılmalıdır.

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 bildiriler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır).Bildiri başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehir 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."

Düzeltilme istenmesi aşaması:

Bir makalenin hakemler tarafından istenen değişiklikler yapılmış kopyası gönderilirken yazar, hakemler tarafından istenen her açıklama/düzeltilmeye cevap vermekle yükümlüdür. Yazarlar hakemlerin düzeltme/açıklama isteklerini her isteğin ardından olacak şekilde madde madde açıklamalı, düzeltilmiş kopyaya yazılacak metin bu açıklamanın altına eklemelidir. Düzeltilme yapılmış kopya dergiye ayrı bir kopya olarak yüklenmelidir. Düzeltilmiş yazılar düzeltme isteğinin gönderilmesinden itibaren 30 gün içinde gönderilmelidir. Yazının düzeltilmiş kopyasistenen sürede gönderilmezse yazı sistemden otomatik olarak düşürülecektir ve tekrar başvuru yapılması gerekecektir. Eğer yazarlar ek zaman talep ediyorlarsa bu taleplerini ilk 30 günlük süre sona ermeden önce dergiye iletmelidir.

Kabul edilen yazılar dilbilgisi ve noktalama işaretleri yönünden kontrol edilir. Kabul süreci ve düzenleme işlemleri tamamlandıktan sonra yazı dergi web sayfasında cilt ve sayfa numarası verilmeden DOI verilerek yayınlanır.

Yazar Listesi/Sırası Değişimi

Yazı gönderildikten sonra yazar listesinin/sırasının değiştirilmesi (yazar adlarının silinmesi veya yeni yazar adı eklenmesi gibi) talepleri yayın kurulunun onayına tabidir. Bu talep yazar değişiklik formunun doldurulup dergiye yüklenmesi ile talep edilebilir. Bu form aşağıdakileri içerecek şekilde doldurulmalıdır: Talebin gerekçesi, yani yazar listesi, tüm yazarlar tarafından (yeni ve eski) imzalanan yeni bir telif hakkı transfer formu, yeni yazar tarafından imzalanmış çıkar çatışması formu.

Yazının Geri Çekilmesi Talebi

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi yüksek kaliteli yazılar yayınlamayı ve yayın etiğini korumayı taahhüt etmektedir. Yazarlardan, yayın etiğinde ve yazıların kalitesinde tavsiye edilen kurallara uymaları beklenmektedir.

Yazının geri çekilme talebi olağanüstü durumlarda talep edilmelidir. Bir yazının geri çekilmesi için yazarların dergiye geri çekme nedenlerini belirten ve tüm yazarlar tarafından imzalanan bir "Makale geri çekme Formu" yüklemeleri gerekmektedir. Bu form derginin web sayfasından indirilebilir. Yazarlar dergiden bu konuda olumlu bir cevap alana kadar makalelerinin geri çekilme işleminin tamamlanmadığını bilmelidir.

Bir makalenin inceleme süreci altı aydan uzun bir zaman almış ve yazarlara karar bildirilmemişse yazının geri çekilme talebi olumlu karşılanır.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The Turkish Journal of Pediatric Disease is an open access and a scientific publication journal that is published from the Ankara City Hospital, Children's Hospital. The journal is published in accordance with independent, unbiased, and double-blind peer review principles. The journal is published bimonthly (January, March, May, July, September, November)

The publication language of Turkish Journal of Pediatric Disease is English. However, the journal welcomes manuscripts both in Turkish and English for the evaluation. The authors of articles who had manuscript in Turkish are required to provide an English version of their accepted article before the publication.

In the Turkish Journal of Pediatric Disease original articles, reviews, case reports, editorials, short reports, book reviews, biographies and letters to the editor are also published in the journal. Besides if related with pediatrics, articles on aspects of pediatric surgery, dentistry, public health, genetics, psychiatrics and nursery could be published.

The editorial and the publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (WAME), the Committee on Publication Ethics (COPE), the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the Council of Science Editors (CSE), the European Association of Science Editors (EASE) and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The originality, high scientific quality, and the citation potential are the most important criterias for a manuscript to be accepted for the publication. Manuscripts submitted for the evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed if manuscript have been submitted to another journal for the evaluation and have been rejected for the publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with a detailed information of the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Pediatric Disease will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in the field, in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor

in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of the research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for the experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts that are concerning experimental researchs on humans, a statement should be informed included that shows a written informed consent of the patients and the volunteers who were given a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information of the patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity carefully. For the photographs that may reveal the identities of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with the COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship should be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable of all aspects of the work in

ensuring that questions related to the accuracy or the integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all of the four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all of the four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

The Turkish Journal of Pediatric Disease requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without a further review. As a part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all of the responsibility for the authorship during the submission and review stages of the manuscript.

The Turkish Journal of Pediatric Disease requires and encourages the authors and the individuals who involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all of the appeals and complaints.

When submitting a manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Journal of Pediatric Disease. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. The Turkish Journal of Pediatric Disease requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/tchd>). When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statistical analysis to support the conclusions are usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with the international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information about the statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified certainly.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the Turkish Journal of Pediatric Disease reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with the ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication

of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations>).

CONSORT	Randomised controlled trials
STROBE	Observational epidemiological research
STARD	Diagnostic accuracy
PRISMA	Systematic reviews and meta-analysis
ARRIVE	Experimental animal studies
TREND	Non-randomized public behavior

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at www.dergipark.org.tr/en/journal/2846/submission/step/manuscript/new. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will go firstly through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions not conforming to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with the technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

Copyright Transfer and Acknowledgement of Authorship Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all of the contributing authors) during the initial submission. These forms are available for downloading at www.dergipark.org.tr/en/pub/tchd

Preparation of the Manuscript Title page:

Title page should be submitted for all of the submissions and this page should include:

Title page of the manuscript should include the English title of the article. The title page should include the authors' names, degrees, ORCID number and the institutional/professional affiliations, a short title (max 50 character), abbreviations, financial disclosure statement, and the conflict of interest statement. For manuscripts sent by the authors in Turkey, a title in Turkish is also required. If a manuscript includes authors from more than one institution, each author's name should be followed by a superscript number that corresponds to this/her institution, which is listed separately. Please provide a contact information for the corresponding author, including name, e-mail address, and telephone and fax numbers.

Important Notice: The title page should be submitted separately.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). For manuscripts sent by the authors in Turkey, key words in Turkish are also required.

MANUSCRIPT TYPES

Original Articles:

Word count: up to 3,500 (Introduction, Methods, Results, Discussion)

Title: maximum of 20 words

Structured abstract: up to 250 (Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion)

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: are not limited, but must be justified thoroughly

References: up to 40

Original articles should include; English title, English structured abstract (structured as, English key words. For manuscripts sent by the authors in Turkey, a Turkish title, Turkish structured abstract (structured as Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion) and

Turkish key words are also required.

For most readers, reading the abstract first, is critically important. Moreover, various electronic databases integrate only abstracts into their index, so important findings should be presented in the abstract.

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.

Review Articles:

Word count: up to 5000

Abstract: up to 500 (Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion)

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: are not limited, but must be justified thoroughly

References: up to 80

Review articles are comprehensive analyses of the specific topics in medicine, which are written upon the invitation due to extensive experience and publications of authors on the review subjects. All invited review articles will also undergo peer review prior to the acceptance.

Review articles should include; English title, English abstract and English key words. For manuscripts sent by authors in Turkey, a Turkish title, Turkish structured and Turkish key words also required.

Case Reports:

Word count: up to 2000

Abstract: up to 200

Keywords: 3-6 word, listed in alphabetical order.

Figures and tables: total 5

References: up to 15

There is a limited space for the case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in the diagnosis and the treatment, those offering new therapies or revealing knowledge that are not included in the literature, and interesting and educative case reports are being/ will be accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation and Discussion.

Case reports should include; English title, English abstract and English key words. For manuscripts sent by authors in Turkey, a Turkish title, Turkish abstract and Turkish key words also required.

Letters to the Editor:

Word count: up to 1500

Figures and tables: total 3

References: up to 15

This type of manuscript discusses about the important parts, overlooked aspects, or lacking parts of the previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a Letter to the Editor. Readers can also present their comments on published manuscripts in the form of a Letter to the Editor. An abstract and Keywords should not be included. Tables, Figures, Images, and other media can be included. The text should not include subheadings. The manuscript that is being commented on, must be properly cited in this manuscript.

Letters to the Editor should include; English title. For the letter to the editor sent by authors in Turkey, a Turkish title also required.

Study Protocols:

The Turkish Journal of Pediatric Disease welcomes study protocols to improve the transparency of research and inform the scholarly

community about the trials that are being underway. Publication decision of study protocols will be by editorial decision. Study protocols for the pilot or feasibility studies are not generally taken into consideration.

Study protocol articles should follow the SPIRIT guidelines that provides a detailed account of the hypothesis, rationale, and methodology of the study. All study protocols must provide an Ethics Committee Approval. All protocols for the clinical trials require a trial registration number and the date of registration.

Tables

Tables should be included in the main document, presenting after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred in the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by the footnotes (even if they were defined within the main text). Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text. The following symbols should be used for abbreviations in sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or in the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures should also be blind. Any information within the images that may indicate an individual or an institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses as in the following format: The skin prick tests were performed using a multi-prick test device (Quantitest, Panatrex Inc, Placentia, California, USA).

All references, tables, and figures should be referred in the main text, and they should be numbered consecutively in the order that they are referred in the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

REFERENCES

While citing publications, the preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors should avoid using references that are older than ten years. The limit for the old reference usage is 20% in the journal. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of the 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 that 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.

REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue were raised by the reviewers, and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be cancelled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for the grammar, the punctuation, and the format. Once the publication process of a manuscript is completed, it will be published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before being included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript will be sent to the corresponding author and their publication approval will be requested within 2 days of their receipt of the proof.

CHANGE OF AUTHORSHIP AND WITHDRAWAL REQUEST**Change of Authorship**

Any request to change the author list after submission, such as a change in the order of the authors or the deletion or the addition of author names, is subject to the Editorial Board's approval. To obtain this approval, please find and complete the change of authorship form on the Journal's website and send it to the Journal's office. This form should include the following information: The reason for the change of authorship signatures of all authors (including the new and/or removed author)

Please note, if you are adding or removing author/authors, a new copyright transfer form signed by all authors should also be sent to the editorial office after the Editorial Board approves the change of the authorship.

Withdrawal Policy

Turkish Journal of Pediatric Disease is committed to provide high quality articles and uphold the publication ethics to advance the intellectual agenda of science. We expect our authors to comply mostly with the practice in publication ethics as well as in the quality of their articles.

Withdrawal of a manuscript will be permitted only for the most compelling and unavoidable reasons. For the withdrawal of a manuscript, authors need to submit an "Article withdrawal Form", signed by all of the authors mentioning the reason for withdrawing to the Editorial Office. The form is available at the web page of the journal. Authors must not assume that their manuscript has been withdrawn until they have received appropriate notification to this effect from the editorial office.

In a case where a manuscript has taken more than six months' time for the review process, that this allows the author for withdrawing the manuscript.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- 280 **Kronik Hastalığı Olan Çocuklarda Mevsimsel İnfluenza Aşılması :Bir Üçüncü Basamak Sağlık Merkezi Deneyimi**
Seasonal Influenza Vaccination in Chronically Ill Children : The Experience of A Tertiary Healthcare Center
Aysun KARA UZUN
- 286 **Challenges Parents Face While Trying to Coping with Food Allergic Children Who Had Experienced Anaphylaxis**
Evaluation of Clinical, Immunological Characteristics, Treatment and Follow-up of 14 Patients with the Diagnosis of Leukocyte Adhesion Defect (Type-I and Type-III)
Zehra Şule HASKOLOĞLU, Sevgi KÖSTEL BAL, Candan İSLAMOĞLU, Avniye Kübra BASKIN, Dilara BEŞLİ, Caner AYTEKİN, Figen DOĞU, Aydan İKİNCİOĞULLARI
- 295 **Treatment of Childhood Functional Constipation: Comparison of Senna, Trimebutine and Lactulose**
Çocukluk Çağında Fonksiyonel Kabızlık Tedavisi: Senna, Trimebutin ve Laktülozun Karşılaştırılması
Arzu Meltem DEMİR, Zarife KULOĞLU, Aydan KANSU
- 302 **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Disleksi Ayırımında Temel Nöropsikolojik Testler**
Neuropsychological Tests for Differential Diagnosis of ADHD and ADHD with Dyslexia
Fatma Özlem HÖKELEKLİ, Tuna ÇAK, Ebru ÇENGEL KÜLTÜR
- 310 **Veziköüreteral Reflü Hastalarının Cerrahi Tedavi Sonuçları**
Outcomes of Surgical Treatment of Vesicoureteral Reflux
Doğuş GÜNEY, Hüseyin Tuğrul TIRYAKI
- 318 **Çocukluk Çağında Çarpıntı Yakınması ile Başvuran Hastalarda Ritim Holter Monitorizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the results of rhythm holter monitorization in children with palpitation in childhood
Gamze KARAMANLI, Ayşe Esin KİBAR GÜL, Emine AZAK, Hazım Alper GÜRSU, İbrahim İker ÇETİN
- 325 **Clinical and Demographic Characteristics of Children with Vitiligo: Retrospective Analysis of 105 Cases**
Vitiligolu Çocukların Klinik ve Demografik Özellikleri : 105 Hastanın Retrospektif Analizi
Ayse AKBAS, Fadime KILINC, Akın AKTAS

- 333** **Intravenöz Bolus Olarak Verilen Yüksek Dozda ve Orta-Uzun Süreli Dekametazon ve Metilprednizolon Tedavilerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksa Etkisi**
The Effect of Intravenous Bolus Administration of High Doses of Medium and Long-Term Dexamethasone and Methylprednisolone to the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis
Doğuş VURALLI, Ayfer ALİKAŞIYOĞLU
- 339** **Esnek İnsülin Tedavisi Alan Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanların 2 Yıllık İzlem Sonuçları ve Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi**
Evaluation of 2-Year Follow-up Results and Compliance to Treatment of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Flexible Insulin Therapy
Pelin ÇELİK, Zeynep ŞIKLAR, Merih BERBEROĞLU
- 348** **Veziko-Üreteral Reflü Hastalığında Ultrasonun Rolünü Nasıl Belirleyebiliriz?**
How Can We Specify The Role of Ultrasonography in the Vesico – Ureteral Reflux Disease?
Gulsah BAYRAM ILIKAN
- 352** **Akut Bronşiolit Olgularında Ortalama Trombosit Hacmindeki Değişikliklerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Changes in Mean Platelet Volume in Acute Bronchiolitis Cases
Funda KURT, Özlem MUSTAFAOĞLU, Emine Sena ALABOYUN, Cüneyt GÜRSOY, Halil İbrahim YAKUT, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU
- 359** **Evaluation of the Relationship Between Microalbuminuria and Early Neonatal Sepsis, Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants**
Prematüre Bebeklerde Mikroalbüminüri ile Erken Neonatal Sepsis, Solunum Sıkıntısı Sendromu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Beril ÖZDEMİR, Deniz ANUK İNCE, Ayşe ECEVİT, M. Agah TEKİNDAL, Özden TURAN, Nazmi Mutlu KARAKAŞ, AylinTARCAN
- 366** **Paracolic Lymph Nodes: A Novel Diagnostic Sign For Pediatric Perforated Appendicitis?**
Parakolik Lenf Nodu: Pediatrik Perfore Apendisitte Yeni Bir Tanı Belirteci Olabilir mi?
Cigdem UNER, İbrahim KARAMAN
- 371** **Effects of the Initial Platelet Value on the Outcomes of Patients in the Pediatric Intensive Care Unit**
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Başvuru Trombosit Değerinin Hasta Sağkalımına Etkisi
Fatih AYGUN, Dogakan YIGIT

Kronik Hastalığı Olan Çocuklarda Mevsimsel İnfluenza Aşılması :Bir Üçüncü Basamak Sağlık Merkezi Deneyimi

Seasonal Influenza Vaccination in Chronically Ill Children : The Experience of A Tertiary Healthcare Center

Aysun KARA UZUN

Department of Social Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Seasonal influenza vaccination is place an important role in the prevention of children with chronic disease. However, the vaccination rate in this group is sub-optimal and far from the public health goal. The aim of this study is to contribute to research addressing the need for a higher rate of seasonal influenza vaccination of chronically ill children at our center.

Material and Methods: This study was conducted in Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital and is a single-center retrospective study. The study covers 3 consecutive flu seasons between October 2015 and May 2018.

Results: Seasonal influenza vaccine was administered to 315 chronically ill children in 3 consecutive flu seasons. During three seasons between October 1, 2015 and May 31, 2018, 12,690 chronically ill children were admitted to our center in the same diagnoses as children who were vaccinated. Of these 315 children, 87.0% had asthma, 4.4% had selective deficiency of immunoglobulin A, 2.2% had nephrotic syndrome, 1.6% had diabetes mellitus, 1.3% had cystic fibrosis, 1.3% were hematopoietic stem cell transplantation patients, 0.96% had cerebral palsy, 0.64% had Duchenne muscular dystrophy, and 0.6% had acute lymphoblastic leukemia.

Conclusion: In this study, seasonal influenza vaccination rates of chronically ill children increased gradually in these 3 influenza seasons. However, the number is still low. It is clear that we need a plan to increase the vaccination rates of this patient group at our center.

Key Words: Child, Chronic illness, Influenza, Vaccination

ÖZ

Amaç: Kronik hastalığı olan çocukların korunmasında mevsimsel influenza aşılması önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bu grupta aşılanma oranı olmasının gerekenin altındadır ve halk sağlığı hedefinden uzaktır. Bu çalışmanın amacı; kronik hastalığı olan çocukların mevsimsel influenza aşılması ihtiyaçlarının merkezimizde daha yüksek oranda karşılanabilmesine yönelik çalışmalara katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır ve tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Çalışma Ekim 2015 ile Mayıs 2018 tarihleri arasındaki ardışık 3 influenza sezonunu kapsamaktadır.

Bulgular: Ardışık 3 influenza sezonunda 315 kronik hastalığı olan çocuğa mevsimsel influenza aşısı uygulandı. Hastanemize 1 Ekim 2015 ve 31 Mayıs 2018 tarihleri arasındaki üç sezonda, aşı uygulanan çocuklarla aynı tanılardaki 12.690 kronik hasta çocuk kabul edilmiştir. Bu 315 çocuğun %87'si Astım, %4.4'ü Selektif IgA eksikliği, %2.2'si Nefrotik Sendrom, %1.6'sı Diyabetes Mellitus, %1.3'ü Kistik Fibrozis, %1.3'ü Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılan hasta, %0.96'sı Serebral Palsi hastası, %0.64'ü Duchenne Müsküler Distrofi hastası ve %0.6'sı Akut Lenfoblastik Lösemi hastasıdır.



KARAR UZUN A : 0000-0002-1028-5949

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Ethical approval was obtained for this study numbered 2018-155 from the University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: KARA UZUN A: Araştırma ve makalenin fikrini oluşturan.

How to cite / Atıf yazım şekli : Kara Uzun A. Seasonal Influenza Vaccination in Chronically Ill Children : The Experience of A Tertiary Healthcare Center. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:280-285.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Aysun KARA UZUN

Department of Social Pediatrics, University of Health Sciences,
Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology
Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
E-posta: aysunkarauzun@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 21.04.2020

Accepted / Kabul tarihi : 15.05.2020

Online published : 16.06.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.724362

Sonuç: Bu çalışmada; kronik hastalıklı çocukların mevsimsel influenza aşılama oranları bu 3 influenza sezonunda giderek artmıştır. Ancak sayı halen düşüktür. Merkezimizde bu hasta grubunun aşılama oranlarını artıracak planlar yapmamız gerektiği açıktır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Kronik hastalık, Influenza, Aşılama

INTRODUCTION

Influenza is an acute respiratory illness caused by influenza A or B viruses, which occurs in outbreaks worldwide every year, mainly during the winter seasons (in temperate climates). Among healthy children, influenza generally is a self-limited and uncomplicated disease. However, it can be associated with severe morbidity and mortality in healthy children and certain groups of children and adults who are at increased risk of severe or complicated illness from influenza (1). Immunization is the most effective means of preventing influenza infection. Children are important vectors for the spread of disease. Increasing the numbers of immunized individuals also may reduce influenza among unimmunized contacts within the household and community. This may be particularly helpful in preventing influenza infection among infants younger than six months and high-risk individuals who did not receive the vaccine (2). In a previous study in Japan covering elementary schoolchildren aged 7-12 years, during the 2014-2015 influenza season, high vaccine coverage was significantly and negatively correlated with low-level influenza epidemic among elementary school. However, no protective effects of non-pharmaceutical interventions, such as mask wearing, hand washing, and water gargling, were detected (3). In the United States, the Center for Disease Control and Prevention's and the American Academy of Pediatrics recommend universal annual influenza vaccination for persons ≥ 6 months (4). However, recommendations for influenza vaccine vary from country to country. The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) has identified some of chronic medical conditions (asthma, chronic pulmonary disease, cardiac disease, immunosuppression, chronic renal dysfunction, metabolic and endocrine conditions etc.) for which annual influenza vaccination is recommended (5).

Vaccine uptake in chronically ill children are sub-optimal and far from the public health goal (6). The aim of this study is to find out the need for a higher rate of seasonal influenza vaccination of chronically ill children at our center. And also we reviewed literature regarding with this topic. In Turkey there is very little data on seasonal influenza vaccination of these groups of at-risk children. With our study results, we aim to increase the seasonal influenza vaccination rates of these children in our country.

MATERIAL and METHODS

We conducted a monocentric retrospective investigation in Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital. In our hospital there are approximately 500.000 out-patient admissions and 16.000

patient hospitalizations annually. The study covers 3 consecutive flu seasons between October 2015 and May 2018. In Turkey, every year the vaccination campaign begins in October and ends in May.

In this study, we used variables from the Well Child Clinic's Vaccine Unit and statistical data from the hospital. The ICD-10 version was used for the diagnosis of chronic diseases (7). Seasonal influenza vaccine was administered to children in our unit with chronic illness on the list designated by ACIP (5). Since our hospital is a large center for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), HSCT patients were vaccinated in addition to those on the above list (8,9). Healthy children without chronic illnesses were excluded from the study.

Turkey's influenza vaccination programme covers persons with clinical risk factors, pregnant women, those aged 65 years and older. The Turkish National Advisory Committee on Immunization recommends influenza immunization for people at high risk of serious infection as well as for their contacts (10). Social Security Institution in Turkey, if the disease is documented by a health report, it meets 1 dose of influenzae vaccine per year in all risk groups (11).

The influenza vaccine which has been registered by the Ministry of Health of Turkey have been used in this 3 consecutive flu seasons. For the pediatric population, the vaccination strategy depends on the age. Between six to 35-month-old children: 2 half dose (0.25 ml) of vaccine are given for primary immunization and only 1 half dose for booster. Between three to eight-year-old children: 2 doses (0.5 ml) within a month are administered for primary immunization and 1 dose for booster. Above 9-year-old children only one dose is given. Each dose was given by intramuscular injection.

Ethical approval was obtained for this study numbered 2018-155 from the University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital.

Statistical analyses:

Analyzes were performed SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, NY) and e-picos program. Categorical data were given as frequency and percentage. Chi-square test was used for categorical data. Differences were considered statistically significant with P values of < 0.05 .

RESULT

Of the 315 chronically ill children receiving seasonal influenza vaccine, 33.7% were female (106/315) and 66.3% were male (209/315). The mean age of the patients was 87.2 ± 43.9 months

Table I: Distribution of seasonal influenza vaccine administered to chronically ill children according to disease in 3 consecutive flu seasons, the number of chronically ill children admitted to the hospital having the same diagnoses in these 3 consecutive flu seasons in our hospital.

	Seasonal influenza vaccine administered to chronically ill children according to disease in 3 consecutive flu seasons. The number of chronically ill children admitted to the hospital having the same diagnoses in these 3 consecutive flu seasons						Total†	Disturbation of vaccination rates according to the flu seasons and chronic diseases		
	01.10.2015 - 31.05.2016 flu seasons Total	01.10.2015 - 31.05.2016 flu seasons vaccinated	01.10.2016-31.05.2017 flu seasons Total	01.10.2016-31.05.2017 flu seasons vaccinated	01.10.2017 - 31.05.2018 flu seasons Total	01.10.2017-31.05.2018 flu seasons vaccinated		01.10.2015-31.05.2016 flu seasons	01.10.2016-31.05.2017 flu seasons	01.10.2017-31.05.2018 flu seasons
Acute lymphoblastic leukemia	106	0	69	0	118	2	295	0.00	0.00	1.69
Selective deficiency of immunoglobulin A	57	7	59	5	85	5	218	12.28	8.47	5.88
Diyabetes mellitus	61	0	138	1	81	4	285	0.00	0.72	4.94
Cystic fibrosis with pulmonary manifestations	4	0	1	0	14	4	23	0.00	0.00	28.57
Asthma	2457	22	2524	148	3456	143	8750	0.90	5.86	4.14
Nephrotic syndrome	69	0	62	5	56	6	198	0.00	8.06	10.71
HSCT patient	41	1	49	1	102	2	196	2.44	2.04	1.96
Serebral palsy	1294	0	710	0	517	3	2524	0.00	0.00	0.58
Duchenne muscular dystrophy	94	2	60	0	45	0	201	2.13	0.00	0.00
TOTAL	4183*	32	3672*	160	4474*	169	12690	0.77	4.36	3.78

*Total number of chronically ill children vaccinated and unvaccinated in each flu seasons. †Total number of children with and without vaccination in each chronic disease during 3 flu seasons.

Table II: Distribution of seasonal influenza vaccines administered to chronically ill children in different flu seasons.

Flu seasons	Number of children vaccinated	
	n	%
2015-2016 season	20	6.3
2016-2017 season	120	38.1
2017-2018 season	132	41.9
2015-2016 and 2016-2017 seasons	6	1.9
2015-2016 and 2017-2018 seasons	3	1.0
2016-2017 and 2017-2018 seasons	31	9.8
Number of children vaccinated in 3 seasons	3	1.0
Total	315	100

(10 months-18 years). 0.6% (2/315) of the patients were 10-12 months of age, 34.6% (109/315) were 1-5 years of age, 64.8% (204/315) were over 5 years of age. Table I provides some information on seasonal influenza vaccine administration.

Table II shows the distribution of seasonal influenza vaccines administered to 315 chronically ill children in different flu seasons.

The number of vaccines administered to these children in our hospital during 2016-2017 and 2017-2018 flu seasons increased compared to 2015-2016 flu seasons ($p < 0.001$). However, the increase in the number of vaccinations in 2017-2018 flu season is not statistically significant compared to 2016-2017 flu season ($p = 0.186$).

DISCUSSION

Influenza immunization of chronically ill children is important because they are particularly predisposed to more severe disease and complications. Chronic medical conditions are in fact associated with a higher rate of influenza-related complications, as measured by hospitalization, outpatient visits, and antibiotic prescriptions. However, vaccine uptake in this group is sub-optimal and far from the public health goal (6,12). In a multicenter study of children aged 6 months to 18 years, 143 patients were hospitalized during a pandemic in 55 of these patients, comorbid conditions were present and most patients with neurological or pulmonary comorbidities required hospitalization (13). In a study conducted in Madrid, Spain during the 2009 influenza season, influenza vaccine coverage was found to be 27.1% in children with chronic illness between 6 months and 14 years of age; it was particularly high among diabetics (41.1%) and particularly low in children with other pulmonary conditions (15.2%). The researchers indicated that these rates were lower than desired (14).

There are very few studies in Turkey which have examined seasonal influenza vaccine coverage rates and factors affecting immunization of chronically ill children. Studies are mostly related to seasonal influenza vaccination in the adult risk group. In Turkey, in a study involving 366 children with chronic neurological disease, 86.6% of children and 92.6% of household contacts had not received seasonal influenza vaccine previously (15). Also in another study, which was conducted in 566 adults with chronic illness in Turkey, 21.7% of the participants had been vaccinated that year, 57.8% did not want to have the vaccine. Vaccination rates were significantly higher among participants ≥ 65 years of age (56.4%), and those who were vaccinated regularly every year (22.2%). Half of the participants did not know that the vaccine was reimbursed for people at risk. The most common reason for refusing the influenza vaccine was not getting the flu frequently (51.2%). Fear of side effects, concerns about the vaccine's effectiveness, and a belief that vaccine causes the flu were other common reasons for not being vaccinated. Of the participants, 77% believed that getting official information or a recommendation from a physician would influence their decision about seasonal influenza vaccination (16). In a study in Turkey, adult patients with asthma also were found that their knowledge of influenza infections and seasonal influenza vaccine was insufficient (17).

Many studies have been conducted to examine possible ways of increasing influenza vaccination uptake and the reasons for decline in vaccination rates. The decision of whether to undergo influenza vaccination is complex, and the reasons underlying the decision may vary over time. Studies have indicated that missed immunization opportunities in vaccine-eligible individuals during the routine health care follow-up, contribute significantly to low influenza immunization rates among children

with chronic medical conditions (18). A study of 926 chronically ill children, which were between 6-72 months of age in the 2002-2003 influenza season was conducted in the US. Of these patients, 89% had asthma and 11% had other chronic conditions. Missed opportunities for vaccination, occurred at 78% of children with asthma and 74% in other high-risk conditions. Parents of unimmunized children reported lack of a physician recommendation and low perceived susceptibility to influenza as the primary reasons for not immunizing their child (6). Another reason for failure to immunize chronically ill children is inadequate policies and inconsistent enforcement of policies. There has also been wide variability in immunization policies for chronically ill children (19, 20).

Our study has found that the vaccination rates of asthmatic patients, as in the case of patients with other chronic diseases, are low at our hospital. In another study, a school-based health center program was implemented. As a result of this program, the rate of vaccinated asthma students increased from 11% to 47% (21). In a study in Israel in 2012, the study group included 186 children with a median age of 7.6 years and their parents, who attended the cardiology institute of a tertiary pediatric medical center. Thirty-six percent had been vaccinated in the previous influenza season. Vaccination was unrelated to the child's age or sex or the parents' education. Factors significantly affecting the decision of the parents to have their child vaccinated were their knowledge, beliefs and conceptions about the vaccine and their receipt of a recommendation to do so from the pediatrician or cardiologist (22). In our study, 66.3% of the patients receiving seasonal influenza vaccine were male and approximately 65% were over 5 years of age. This can be explained by the fact that the majority of the children with chronic diseases who were admitted to the hospital in 3 consecutive flu seasons were over 5 years of age and the number of boys was higher.

In our study, as shown in Tables II, in the 2015-2016 flu season, a total of 32 children with chronic illness were vaccinated with seasonal influenza vaccine; this number reached 160 patients (a 5-fold increase) with the addition of 151 new patients in the 2016-2017 flu season. In the subsequent flu season, 132 new patients were added and reached a similar number of patients in the 2016-2017 flu season (n=169). Although it is well below our target of meeting the vaccination requirements of our patients in chronically ill children at our hospital, this increase is promising. Influenza vaccination rates in these children are increasing all over the world. Life expectancy in chronic diseases is gradually increasing. Therefore, efforts to improve the quality of life of these patients are increasing. We think that the increase in the knowledge, experience and awareness of vaccination of healthcare providers in departments dealing with chronic diseases is effective in increasing the influenza vaccination rates at our hospital. Also, providing to increase the knowledge and awareness of the families of these patients is

effective in increasing the influenza vaccination rates. In addition, we think that the more active study of the vaccination unit and the higher inclusion of this issue in the education curriculum of the healthcare providers are effective in increasing the influenza vaccination rates at our hospital. Also, concerning this increase, we think that the priority given to this issue in the institutions and organizations that make health-related decisions in our country has also played a key role (10,11, 21-25).

Many studies have been conducted to increase seasonal influenza vaccination in children with chronic disease and the importance of physicians' recommendations to increase seasonal influenza vaccination uptake among chronically ill children. Health professionals and general practitioners, working in departments following patients with chronic diseases must be aware of influenza vaccination and should make every effort to better inform their patients and parents of the risks of flu illness and the benefits and safety of the vaccination (26). Physicians should recommend the vaccine to risk groups and have legal responsibilities. Because chronically ill children regularly visit outpatient clinics, offering seasonal influenza immunization in these settings is an effective approach to reduce missed opportunities. Promotional and informational material on that topic should be available in outpatient clinics, reaching most parents of chronically ill children. Delivering immunization in clinical settings and reducing administrative barriers to obtaining immunization services within clinics are strategies enhancing access to immunization services. In a study, education and interventions such as the use of mobile carts that facilitate access to immunization increased immunization rates. When combined with strategies to promote immunization, these strategies are effective to improve coverage (27-29). In Turkey, a study was also conducted, in which 273 medical oncologists participated. Only 23.4% of the physicians thought that their recommendation for vaccination was efficient and adequate. Lack of time and lack of knowledge or experience about vaccination were the most common limitations. Experience with autologous or allogeneic bone marrow transplant patients was related with more tendency to evaluate patients for vaccination (23).

The retrospective nature of our study may have biased the findings. Therefore the results of our study cannot be generalized for Turkey.

In conclusion, it is clear that we must increase the vaccination rates of this patient group at our center. Therefore, as a vaccination unit, we plan to increase our communication with clinics that follow chronically ill children, conduct periodic trainings and prepare written documents to raise the awareness of healthcare providers working in these clinics. Since allocating an adequate amount of time to patients, and acquiring knowledge and experience are important, the employment of a healthcare provider, whose job description is only to follow the immunization of these patients, will also contribute to increasing

vaccination rates. We also plan periodic trainings to inform healthcare providers working in outpatient clinics that are likely to encounter these patients and to prepare written documents to inform these staff members and the families of patients. During the flu season, calling patients and sending letters to inform patients could increase vaccination rates. We intend to conduct a study of these children's families to understand their knowledge and attitudes about influenza-related infections and seasonal influenza vaccine. Finally, it should be mentioned that the financial support offered by the 'Ministry of Health' in Turkey, is an important facilitator for the implementation of seasonal influenza immunization. Future studies should be conducted to determine the effectiveness and cost-effectiveness of the influenza vaccine in preventing hospitalizations and serious complications in these children.

REFERENCES

1. Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza. Technology Appraisal No. 67. National Institute for Clinical Excellence London; 2003. Available from: URL: www.nice.org.uk. Accessed 17 February 2020.
2. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, et al. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006; 24:1047-62.
3. Uchida M, Kaneko M, Hidaka Y, Yamamoto H, Honda T, Takeuchi T, et al. High vaccination coverage is associated with low epidemic level of seasonal influenza in elementary schools: an observational study in Matsumoto City, Japan. *BMC Infect Dis* 2018;18:128.
4. Committee on Infectious diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017 - 2018. *Pediatrics* 2017;140:pil: e20173535.
5. Centers for Disease Control and Prevention. People at high risk of developing flu-related complications. Available from: URL:www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.html. Accessed 17 February 2020.
6. Daley MF, Beaty BL, Barrow J, Pearson K, Crane LA, Berman S, et al. Missed opportunities for influenza vaccination in children with chronic medical conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:986-91.
7. World Health Organization (WHO). Accessed 2 March 2020. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>.
8. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S (eds). *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. Accessed 10 September 2019.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Accessed 4 February 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/aciprecs/generalrecs/immunocompetence.html>.
10. Available from: www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/3_UlusalAsiCalistayiRaporu. Accessed 8 January 2020.
11. Resmi Gazete. Accessed 16 September 2019. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/11/20161126-13.html>.

12. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585-93.
13. Launes C, García-García JJ, Martínez-Planas A, et al. CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group. Clinical features of influenza disease in admitted children during the first postpandemic season and risk factors for hospitalization: a multicentre Spanish experience. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:157-62.
14. Rodríguez-Rieiro C, Domínguez-Berjón MF, Esteban-Vasallo MD, Sánchez-Perruca L, Astray-Mochales J, Fornies DI, et al. Vaccination coverage against 2009 seasonal influenza in chronically ill children and adults: analysis of population registries in primary care in Madrid (Spain). *Vaccine* 2010;28:6203-9.
15. Dinleyici M, Carman KB, Kilic O, Laciner Gurlevik S, Yazar C, Dinleyici EC. The immunization status of children with chronic neurological disease and serological assessment of vaccine-preventable diseases. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1970-6.
16. Adadan Güvenç I, Parlidar H, Şahin MK, Erbek SS. Better knowledge and regular vaccination practices correlate well with higher seasonal influenza vaccine uptake in people at risk: Promising survey results from a university outpatient clinic. *J Infect Control* 2017;45:740-5.
17. Çelebi Sözen Z, Mısırlıgil M, Çerçi P, Aydın Ö, Kendirlihan R, Sin B ve ark. Attitudes of adult asthma patients towards influenzavaccination. *Tüberküloz ve Toraks* 2016;64:269-74.
18. Van Essen GA, Kuyvenhoven MN, de Melker RA. Compliance with influenza vaccination: its relation with epidemiologic and sociopsychological factors. *Arch Fam Med* 1997;6:157-62.
19. Christian MA. Influenza and hepatitis B vaccine acceptance: a survey of health care workers. *Am J Infect Control* 1991;19:177-84.
20. Steingart KR, Thomas AR, Dykewicz CA, Redd SC. Transmission of measles virus in healthcare settings during a communitywide outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:115-9.
21. Tielsch GA, Borkowski V, Konesky A, Bennhoff A. Taking Action on Asthma: Increasing Influenza Vaccination Rates in Pediatric Asthma Through Quality Improvement. *J Pediatr Health Care* 2019;33:653-62.
22. Livni G, Wainstein A, Birk E, Chodick G, Levy I. Influenza Vaccination Rate and Reasons for Nonvaccination in Children With Cardiac Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:268-71.
23. Alkan A, Karcı E, Yaşar A, Tuncay G, Köksoy EB, Ürün M, et al. Vaccination in oncology practice and predictors. *Support Care Cancer* 2017;25:2677-82.
24. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-48.
25. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, Bianchini E, Pecorini S, Bacca V, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* 2017;187:44-52.
26. Pandolfi E, Marino MG, Carloni E, Romano M, Gesualdo F, Borgia P, et al. The effect of physician's recommendation on seasonal influenza immunization in children with chronic diseases. *BMC Public Health* 2012;12:984.
27. Briss PA, Rodewald LE, Hinman AR, Shefer AM, Strikas RA, Bernier RR, et al. Reviews of evidence regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. *Am J Prev Med* 2000;18:97-140.
28. Bhat-Schelbert K, Lin CJ, Matambanadzo A, Hannibal K, Nowalk MP, Zimmerman RK. Barriers to and facilitators of child influenza vaccine - Perspectives from parents, teens, marketing and healthcare professionals. *Vaccine* 2012; 30:2448-52.
29. Lane NE, Paul RI, Bratcher DF, Stover BH. A survey of policies at children's hospitals regarding immunity of healthcare workers: are physicians protected? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:400-4.

Lökosit Adezyon Defekti (Tip-I ve Tip-III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünolojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Immunological Characteristics, Treatment and Follow-up of 14 Patients with the Diagnosis of Leukocyte Adhesion Defect (Type-I and Type-III)

Zehra Şule HASKOLOĞLU¹, Sevgi KÖSTEL BAL¹, Candan İSLAMOĞLU¹, Avniye Kübra BASKIN¹, Dilara BEŞLİ², Caner AYTEKİN³, Figen DOĞU¹, Aydan İKİNCİOĞULLARI¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

³SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk İmmünoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Lökosit Adezyon Defekti (LAD), lökositlerin adezyon, migrasyon, kemotaksis ve ekstrasvazyonunda rol alan moleküllerin eksikliklerine bağlı gelişen, nadir görülen, otozomal resesif kalıtmı, üç ayrı tipi olan (LAD-I, LAD-II ve LAD-III) bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Tekrarlayan bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve lökositoz ile karakterizedir. Bu çalışmada, LAD-I ve LAD-III tanısı konulan hastaların klinik, immünolojik özelliklerinin, tedavi ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya, Mart 2008 ile Haziran 2018 tarihleri arasında bölümümüzde LAD tanısı konulan, takip ve tedavileri yapılan 14 hasta dâhil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, genetik mutasyonları, izlemleri ve HKHN sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 12'si LAD-I (%86), 2'si LAD-III (%14)'tü. Tüm hastalarda (9 kız/5 erkek) akraba evliliği, 3 hastada benzer şikâyetlerle kaybedilen kardeş öyküsü vardı. Göbek bağının düşmesinde gecikme 13/14 (%93), omfalit 12/14 (%86), nekrotizan cilt yaraları 9/14 (%64), pnömoni 5/14 (%36), gingivitis 4/14 (%29) ve moniliazis 4/14 (%29) en sık rastlanan klinik bulguları. Tüm hastalarda lökositoz ve nötrofil mevcuttu. On hasta ağır, iki hasta hafif-orta ağırlıkta LAD-I olarak tanımlandı. Sekiz hastada mutasyonlar genetik analiz ile gösterildi. Ayrıca, kardeş olan 3 hastada ITGB2 geninde yeni bir mutasyon tanımlandı. Özellikle nakil yapılmayan hastalar, cilt ve solunum enfeksiyonları nedeniyle çok kez ayaktan veya hastanede yatarak tedavi aldı. En sık rastlanan enfeksiyon ajanları *S.aureus* ve *E.faecium* oldu. Altı hastaya tam uyumlu aile içi ve 1 hastaya tam uyumlu akraba dışı donörden HKHN yapıldı. Tüm hastalarda engraftman sağlandı ve ciddi bir komplikasyon izlenmedi. LAD-III tanılı bir olgu nakil yapılamadan kanama nedeniyle kaybedildi. Tüm hastalarda hayatta kalma oranı %93 iken HKHN yapılanlarda %100 oldu.

Sonuç: Göbek bağının düşmesinde gecikme, tekrarlayan cilt ve mukoza enfeksiyonları ve lökositozu olan olgularda LAD sendromları akla gelmelidir. HKHN bu hastalar için küratif tedavi yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Hematopoietik kök hücre nakli, İzlem, Klinik, Lökosit adezyon defekti

HASKOLOĞLU ZŞ
KÖSTEL BAL S
İSLAMOĞLU C
BASKIN A
BEŞLİ D
AYTEKİN C
DOĞU F
İKİNCİOĞULLARI A

: 0000-0002-2668-0441
: 0000-0002-3718-5323
: 0000-0002-8177-9348
: 0000-0002-4294-7492
: 0000-0003-4810-7395
: 0000-0002-2921-5270
: 0000-0002-7869-4941
: 0000-0003-1145-0843

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul'undan onay alındı (Karar no: 12-123-20). Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve/veya ailelerinden onam formu alındı.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **HASKOLOĞLU ZŞ:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, **KÖSTEL BAL S:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **İSLAMOĞLU C:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **BASKIN AK:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **DOĞU F:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **BEŞLİ D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **AYTEKİN C:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **İKİNCİOĞULLARI A:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, Biyolojik örneklerin ve çalışmaya dahil edilen hastaların sorumluluğunu almak

Atf yazım şekli / How to cite : Haskoğlu ZŞ, Köstel Bal S, İslamoğlu C, Baskın A, Beşli D, Aytekin C, ve ark. Lökosit Adezyon Defekti (Tip-I ve Tip-III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünolojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:286-294.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Zehra Şule HASKOLOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: zsiireci@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 06.02.2020
Kabul tarihi / Accepted : 04.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 16.06.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.685332

ABSTRACT

Objective: Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD) is a rare autosomal recessive primary immunodeficiency that is due to deficiencies of molecules involved in adhesion, migration, chemotaxis and extravasation of leukocytes with three different types (LAD-I, LAD-II, LAD-III). It is characterised by recurrent bacterial, fungal infections and leucocytosis. In this study, it is aimed to evaluate clinical, immunological features, treatment and follow-up of patients diagnosed with LAD-I and III.

Material and Methods: In this study there were 14 LAD patients who were diagnosed, treated and followed up in our department between March 2008- June 2018. The demographic, clinical, laboratory features, genetic mutations, follow-up and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results of patients were evaluated retrospectively.

Results: There were 12 (86%) patients with LAD-I, and 2 (14%) with LAD-III. All patients (9 female/5 male) had consanguinity, 3 patients had history of sibling death with similar complaints. The most common clinical findings were 13 (93%) delayed umbilical cord separation, 12 (86%) omphalitis, 9 (64%) necrotizing skin wounds, 5 (36%) pneumonia, 4 (29%) gingivitis and 4 (29%) moniliasis. All patients had neutrophilia and leucocytosis. Ten patients were defined as severe, whereas 2 patients have mild to moderate LAD-I. Mutations were demonstrated in 8 patients by genetic analysis. A novel mutation in the ITGB2 gene was detected in 3 siblings. Patients who were not transplanted received multiple outpatient/inpatient treatments due to skin and respiratory infections. *S.aureus* and *E.faecium* were the most common infectious agents. HSCT was performed in 6 patients from full matched related donors and in 1 patient from full matched unrelated donor. Engraftment was achieved in all patients without serious complications. One patient with LAD-III died due to bleeding before transplantation. While the survival rate was 93% in all, it was 100% in patients who were treated by HSCT.

Conclusion: LAD syndromes diagnosis must be considered in patients with delayed umbilical cord separation, recurrent skin and mucosal infections and leucocytosis. HSCT is a curative treatment for these patients.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Follow-up, Clinic, Leukocyte adhesion defect

GİRİŞ

Lökosit Adezyon Defekti (LAD-I, II, III) sendromları, nötrofillerin migrasyon ve adezyon aşamalarındaki eksikliklere bağlı gelişen primer immün yetmezlik (PİY) hastalıklarıdır (1, 3, 7). Nötrofiller, enflamasyon sırasında; patojenlerin eliminasyonu ve hasarlı dokunun ortadan kaldırılmasını sağlayarak doku homeostazisinin sürdürülmesini sağlarlar (1-3). Nötrofillerin, enfeksiyon veya enflamasyon bölgesine, endotel hücreleri arasından ve subepitelyal matriksi geçerek ekstrasvazyonları çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. İlk basamakta nötrofiller kemotaksinlerin aracılığı ile damar endoteline yaklaşırlar (marjinasyon), ikinci aşamada aktifleşen endotelde gösterimi artan P, E ve L-selektinler nötrofillerin üzerinde gösterilen karbonhidrat yapısındaki Sialil-Lewis X(CD15a) ligandına bağlanarak, nötrofillerin endotele tutunmalarına ve yuvarlanmalarına aracılık ederler (3,4). Nötrofillerin yuvarlanması sırasında, β 2 integrini (CD18) aktive olur (5). β 2 integrinler lökositler üzerinde ekspresyon alan ve 4 farklı heterodimer oluşturabilen (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18, CD11d/CD18) tip I transmembran proteinleridir. CD18 bu heterodimerlerin ekspresyonları için gerekli olan ortak β 2 molekülüdür. Nötrofillerin adezyon ve takip eden migrasyonu, lökositler üzerindeki integrinler ile endotel üzerinde yer alan ligandlarının sıkı şekilde bağlanmasına bağlıdır. Bu aşamalardan herhangi birinde özellikle de migrasyon ve adezyon aşamalarındaki bir genetik eksiklik nötrofillerin fonksiyonlarının bozulduğu Lökosit Adezyon Defekti (LAD-I, II, III) sendromlarına neden olur (1, 3, 6,7).

LAD (LAD-I, II, III) sendromları, 100.000'de bir sıklıkta görülen, otozomal resesif olarak kalıtılan PİY hastalıklarıdır. Klinik, laboratuvar özellikleri ve genetik nedenleri her üç alt tipinde farklı olmasına rağmen, tekrarlayan enfeksiyonlar, pü gelişmemesi,

yara iyileşmesinde gecikme, nekrotik yara, doku kaybı ile iyileşme ve nötrofili ortak bulgulardır (1,2). Bugüne kadar dünya literatüründe 323 LAD-I, az sayıda da LAD-II ve LAD-III olgusu tanımlanmıştır (8).

LAD-I, kromozom 21q22.3'de lokalize olan ITGB2 genindeki mutasyon sonucu β 2 integrin/CD18 subünit kompleksinin eksikliği veya fonksiyon kaybına bağlı gelişmektedir. (1). İlk olarak 1979 yılında göbek kordonunun geç düşmesi (doğumdan >3 hafta sonra), tekrarlayan enfeksiyonlar ve nötrofil hareket bozukluğuna neden olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (9). Göbek bağının geç düşmesi ve omfalit sıklıkla ilk bulgudur. En özgün bulguları; cilt ve mukozal alanlarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (ör: şiddetli gingivitis ve periodontitis), hayatı tehdit eden gram (+) (özellikle *S.aureus*) ve gram (-) enterik basillerin neden olduğu sepsisler, fungal enfeksiyonlar, pü oluşturmayan nekrotik ülserler, yara iyileşmesinin geç olması ve lökositozdur (normalin 5-20 katı düzeyinde) (5). CD18 ekspresyonu, %2'den az olan olgular ağır LAD-I, %2-30 arasında olanlar ise hafif-orta ağırlıkta LAD-I olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir. Nadir görülen üçüncü bir grupta ise; şiddetli semptomlarla birlikte normal düzeyde ancak fonksiyon görmeyen CD18 ekspresyonu mevcuttur (1).

Hafif formlar antibiyotik profilaksisi ve enfeksiyonların etkin tedavisi ile erişkin yaşa kadar yaşayabilmektedirler (1,3,8). Ağır LAD-I olgularına tanı konulamaz ve HKHN yapılmazlarsa genellikle ilk 1 yaş içinde kaybedilmektedirler (10-17). HKHN'de başarı oranı %75-100 arasında bildirilmiştir (18-20). Antibiyotiklerle enfeksiyon kontrolü sağlanamayan hastalarda granülosit transfüzyonu kısa süreli kurtarıcı bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (21).

LAD-II tanıli hastamız olmadığı için burada bahsedilmemiştir.

LAD-III, LAD-I'e benzer klinik bulguların yanında trombositlerin

integrine bağlı adezyon ve agregasyonundaki defekt nedeniyle Glanzmann trombastenisine benzer kanama bozukluğu ile karakterizedir. Tüm β integrinlerin majör sitoplazmik düzenleyicisi olan Kindlin-3'ü kodlayan FERMT3 (*fermitin family homolog 3*) genindeki mutasyona bağlı gelişmektedir (22). Kindlin3'ün yokluğunda; CD11/CD18 protein ekspresyonu normal olmasına karşın nötrofiller aktive olamamakta, kemotaksis, migrasyon ve agregasyon fonksiyonlarında yetersizlik görölmekte ve trombositlerin adezyonu da bozulmaktadır. LAD-I benzeri klinik bulgular yanında kanama bozukluğu olan hastalarda LAD-III düşünölmelidir. Tanı konulmayan hastalar yenidoğan döneminde ciddi kanama bozuklukları ve sepsis ile kaybedilebilmektedir. Bazı hastalarda osteopetrozis benzeri kemik patolojileri bildirilmiştir. Tek tedavi seçeneği HKHN'dir (23).

Biz burada merkezimizde, LAD-I ve LAD-III eksikliği tanısı konularak izlenen 14 olgunun klinik, laboratuvar özellikleri, izlem, tedavi ve HKHN sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakötesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümünde Mart 2008 ile Haziran 2018 tarihleri arasında LAD tanısı konan tüm hastalar dâhil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak ve hasta yakınlarından yazılı onam alınarak yapıldı. Demografik, klinik (başvuru semptomları, muayene bulguları, enfeksiyon tipleri), laboratuvar özellikleri, genetik analiz sonuçları ve tedavi protokolleri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda tanı, periferik kan örneklerinden akım sitometri ile nötrofil yüzeyinde CD18, CD11a, CD11b, CD11c ekspresyonları ölçölerek konuldu. CD18 ve CD11a için PE, C11b için PC5 ve CD11c için PC7 ile boyanan monoklonal antikörler kullanıldı (Şekil 1). HKHN yapılan hastalarda engrafman, periferik kandan akım sitometrisi ile CD18 ekspresyonu ölçölerek değerlendirildi. Sekiz hastada yeni nesil dizileme tekniği (Illumina-Miseq- San Diego USA) kullanılarak

ITGB2 ve FERMT3 genlerinde mutasyonlarına bakıldı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakötesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul'ndan onay alındı (Karar no: İ2-123-20). Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve/veya ailelerinden onam formu alındı.

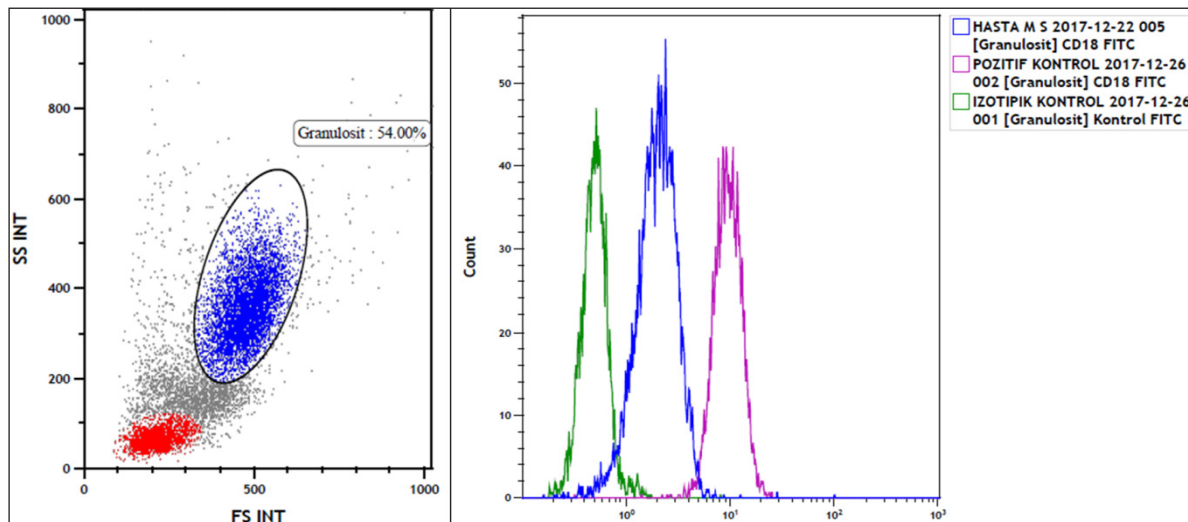
İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler nicel değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklere ilişkin hesaplamalar Statistical Package for Social Sciences (SPSS Versiyon 15.0, Chicago, IL) ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların özellikleri

On dört hastanın (9/K, 5/E), 12'sinde LAD-I (%86) ve 2'sinde LAD-III (%14) eksikliği mevcuttu. Hastaların klinik, laboratuvar özellikleri, mutasyon sonuçları ve izlemleri Tablo I'de verilmiştir. Tüm hastaların ebeveynleri arasında akraba evliliği ve farklı ailelerden 3 hastada (H2, H10, H14) benzer klinik bulgular ile tanı almadan kaybedilen kardeş öyküsü vardı. Hastaların 11'i Türk; 2'si Suriyeli ve 1'i de Iraklı göçmendi. Medyan semptom yaşı 3 hafta (1 hafta-1yaş), medyan tanı yaşı 1,5ay (1hafta-8yaş) ve son kontrollerinde güncel yaşları medyan 6yaş (1.5-15yaş)'dı. Göbek bağının düşmesinde gecikme [13/14 (%93)], omfalit [12/14 (%86)], nekrotizan cilt yaraları [9/14 (%64)] tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları [8/14 (%57)], pnömoni [5/14 (%36)], tekrarlayan otitis media [5/14 (%36)], gingivitis [4/14 (%29)] ve moniliazis [4/14 (%29)] en sık rastlanan bulgulardı (Resim 1 ve 2). Büyüme geriliği 4/14 (%29) hastada izlendi. *S.aureus* (%46), *E.faecium* (%25), *streptokok spp* (%17), *S.marcescens* (%8) sepsis ve bakteriyemiye en sık neden olan ajanlardı. Cilt yaralarından alınan kültürlerde ise en sık *S.aureus* (%50), *K.pneumonia* (%25) ve *Paeruginosa* (%25) saptandı. Bir hasta (H8) 5 kez tiflitis atağı geçirdi.



Şekil 1: Akım sitometride nötrofil yüzeyinde CD18 ekspresyonu.

Tablo 1: Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar, Genetik Özellikleri ve İzlem Sonuçları.

Hasta no/ Cins	Sempt. yaşı (gün)	Tani yaşı (ay)	Klinik Bulgular				Alle öyküsü	Hb (g/dl)	BK (mm ³)	TNS (mm ²)	Trb (mm ³)	CD18 / CD11a / CD11b / CD11c eksp. düzeyleri (%)	Genetik sonuç	Sonuç
			GBGD/ Omifalit	Mukoza-cilt enfeksi.	Mantar enf.	Solumun yolu enfeksiyonu/ Sepsis								
H1 / E	21	2.5	+ / +	-	-	Sepsis	Mukozal kanama, peteşi, ekimoz	11.8	90000	65000	120000	98 / - / - / -	FERMT3	Kanama ve sepsis nedeniyle eks oldu
H2 / E	30	6	+ / +	Tekrarlayan anal abse paronişi	Moniliazis Onikomiko.	Prömoni Otit Mastoiditis	-	8.8	25800	18100	372000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	-	HKHN Yaşiyor
H3 / K	16	6	+ / +	-	-	Eksternal otit	-	6.9	31400	19000	430000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	-	HKHN
H4 / E	7	2	+ / +	Aftöz stomatit Gingivit Diş çürükleri	Moniliazis	Kronik ishal, Perianal fissür Tekrarlayan ÜSVE ve ASYE Prömoni Otit Kronik ishal	-	9.4	61000	40000	661000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	-	Yaşiyor HKHN Yaşiyor
H5 / K	15	5.5	+ / +	-	-	Prömoni	-	6.2	46300	21000	853000	2 / - / - / -	ITGB2 exon 15-16 delesyonu	HKHN Yaşiyor
H6 / K	11	0.5	+ / +	Paronişi	-	Prömoni	-	12	52140	36300	521000	1.4 / 4.4 / 0.8 / 1.7	ITGB2 exon 15-16 delesyonu	HKHN Yaşiyor
H7 / K	24	8	+ / +	Nekrotizan perianal ülserler Piyoderma Gingivit Diş çürükleri	Moniliazis	Tekrarlayan bakteriyemi Otit Prömoni Kronik ishal	Neonatal tip-1DM- Meningomyelo-loesel Hidrosetali GKÇ Büyüme geriliği	7.6	36400	15400	298000	0.4 / 0.4 / 0.7 / 81.3	ITGB2c:388T> C.p. Y130H	Yaşiyor / 6-8 yıl hafif ÜSVE ve mukozal enfeksiyonları geçirmekte
H8 / K	7	1	+ / -	Nekrotizan perianal ülserler Gingivit Püstüler cilt yaraları	-	Tekrarlayan SYE, Prömoni (Parainfluenza tip 3, Inf.A) Tekrarlayan bakteriyemi Tekrarlayan tiftitis	Neonatal tip-1DM	8.3	30890	20600	704000	0.6 / 0.1 / 0 / 0	ITGB2 c.388T>C (P.Tyr130His) (p.v130h)	>10/yıl ateş, cilt yaraları, bakteriyemi, tiftitis ve viral ÜSVE nedeniyle hastane yatışı gerekmektedir
H9 / E	7	0.5	+ / +	Püstüler yaralar, diaper dermatit	-	-	Atopik dermatit	12.6	32770	21080	412000	19 / - / - / -	ITGB2 c.388T> C (P. Tyr130His) (p.v130h)	Yaşiyor / 6-8 yıl hafif ÜSVE, gingivit ve cilt enfeksiyonları geçirmekte
H10 / E	7	0.2	+ / +	-	-	Tekrarlayan ÜSVE ve ASYE Prömoni (CMV, RSV)	Osteopetrosis Büyüme geriliği Splénomegali ASD	7.6	22300	7300	123000	99 / 99 / 99 / 99	FERMT3 C1525C>T (p.R509*) (p.Arg509Ter)	HKHN Yaşiyor
H11 / K	18	0.3	+ / +	Nekrotizan yara	-	P.aureoignosa sepsisi	-	9.8	32000	25000	313000	0.4 / 3.7 / 2.4 / 67.6	-	Suriye'li göçmen hasta, takipten çıktı
H12 / K	30	8	+ / +	-	-	Tekrarlayan üst ve alt SYE Prömoni Otit	Büyüme geriliği Hepatosplenomegali	9.2	38000	24000	565000	16 / 9.5 / 0 / -	-	Yılda 5-6 kez ÜSVE ve cilt yaraları nedeniyle antibiyotik ihtiyacı olmaktadı
H13 / K	30	84	Bilinmiyor /-	Nekrotizan cilt ülserleri, Gingivit Diş çürükleri	Moniliazis	Tekrarlayan ÜSVE Otit	Büyüme geriliği	11	18400	13420	372000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	ITGB2 c.533C> T (p. P178L) (p. Pro178Leu)	Yılda 6-7 kez cilt yaraları ve gingivit nedeniyle antibiyotik ihtiyacı olmaktadı
H14 / K	18	48	+ / +	Nekrotizan cilt ülserleri	-	-	-	11.8	47000	37800	656000	0.6 / 0.6 / 2 / 1.1	-	HKHN Yaşiyor

GBGD: Böbek bağı geç düşmesi, **ÜSVE:** Üst solumun yolu enfeksiyonları, **ASYE:** Alt solumun yolu enfeksiyonları, **(-):** Ölçülmedi.

Tablo II: HKHN ile ilişkili Özellikleri ve Sonuçları.

Hasta no anında yaş (yil)	HKHN Tanı ile arasında geçen süre (yil)	Hazırlama rejimi	GvHH prof.	GvHH tedavisi	Donör tipi	Kök hücre kaynağı	Nakledilen CD34 + hücre miktarı/kg (x10 ⁶)	Engrafman günleri (nötrofil trombosit)	Erken dönem kompl.	Geç dönem kompl.	Nakil sonrası CD18/CD11a / CD11b / CD11c ekspres.	Miyeloid Kimerizmi	HKHN sonrası izlem süresi ve sonuç
2	4	Bu/Cy	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	15,5	11/35	-	-	100 / 100 / 100 / 97	Tam	+ 11 yıl YaŐıyor / İyi
3	0.5	Bu/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	7	15/18	-	-	100 / 100 / 100 / 100	Tam	+ 8 yıl YaŐıyor / İyi
4	0.2	Bu/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	12	10/15	-	-	100 / 100 / 100 / 100	Tam	+7 yıl YaŐıyor / İyi
5	7	Bu/Flu/ATG	CsA MTX	Steroid Takrolimus MKH EKF	Tam uyumlu akraba dış	Kİ		15/28	Grade II cilt ve intestinal aGvHH Akut böbrek yetmezliği	Göz ve akciğerde kronik cGvHH İŞitme kaybı	99 / 99 / 99 / 100	Tam	+7 yıl YaŐıyor / İyi
6	0.2	1.nakil Bu/ Flu/ATG 2.nakil Tre/Flu	CsA MMF	Steroid Takrolimus MKH	Tam uyumlu kardeş	Kİ	12/10	16/34	Grade II cilt ve intestinal aGvHH	-	100 / 99 / 100 / 100	Tam	+3 yıl YaŐıyor / İyi
10	0.8	Treo/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	11	11/15	-	-	100 / 100 / 99 / 100	Tam	+5 yıl YaŐıyor / İyi
14	5	Bu/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	5	12/15	-	-	100 / 100 / 100 / 100	Tam	+4y YaŐıyor / İyi

GvHH: Graft versus Host Hastalığı, **HKHN:** Hematopoietik kök hücre nakli, **Bu:** Busulfan, **Cy:** Siklofosamid, **CsA:** Siklosporin A, **Kİ:** kemik iliği, **Flu:** Fludarabin, **Treo:** Treosulfan, **ATG:** Anti timosit globülin, **MTX:** metotreksat, **MMF:** Mikofenolat mofetil, **MKH:** Mezankimal kök hücre, **EKF:** ekstra korporeal fotoferez

Tanı anında medyan beyaz küre sayısı 32000/mm³ (min-maks:18000-90000/mm³) ve mutlak nötrofil sayısı 21000/mm³ (min-maks:7000-65000/mm³)'di. LAD-I eksikliği olan hastalarda, akım sitometrik incelemede nötrofil yüzeyindeki CD18 ekspresyonu; 10 hastada <%2 (%0.1-%2), iki hastada sırasıyla %16 ve %19 ölçüldü. LAD-III olan 2 hastada CD18 ekspresyonu %98 ve %99'du. Genetik çalışmalar ile 6 hastada ITGB2 geninde, 2 hastada FERMT3 geninde mutasyon gösterildi. H5 ve H6'da ITGB2 geninin son kısmında ekzon 15-16'da delesyona neden olan bir mutasyon saptandı. Kardeş olan 3 hastada (H7, H8, H9) ITGB2 geninde c.388T>C (p.Tyr130His) (p.y130h) değişimine neden olan homozigot yeni bir mutasyon tanımlandı. H10'da FERMT3 geninde erken stop kodona neden olan homozigot bir mutasyon saptandı.

İzlem ve Sonuçlar

Tanıdan itibaren tüm hastalara antibakteriyel ve antifungal (trimetoprim-sülfametoksazol ve itrakonazol) koruyucu tedaviler verildi. Enfeksiyon dönemlerinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri başlanarak, kültür sonuçlarına uygun olarak değiştirildi ve başarıyla tedavi edildi.

Nakil yapılmayan hastaların izlem sonuçları

Nakil yapılmayan 7 hastadan (H1, H7, H8, H9, H11, H12, H13), H1 sepsis ve yaygın mukozal kanama ile başvurdu. Öyküsünde göbek ağının geç düşmesi, omfalit, lökositoz ve nötrofil vardı. CD18 ekspresyonu normaldi. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri, trombosit ve faktör VIIa desteklerine rağmen sepsis ve kanama kaybedildi. Genetik analizinde FERMT3 geninde mutasyon saptandı ve LAD-III tanısı aldı. ITGB2 geninde yeni bir mutasyon saptanan kardeş hastalarımızdan; H7 ve H8 ağır LAD-I, H9 ise hafif-orta LAD kliniği göstermektedir. Ayrıca, H8, son 1 yıl içinde de 5 kez ateş ve akut karın ağrısı atağı ile başvurdu. Tüm bu ataklarda batın USG'nde tiflitis ile uyumlu çekumda ve sağ kolon proksimalinde diffüz duvar kalınlık artışı ve çevresinde enflamasyon saptandı. Bu ataklar intravenöz antibiyotik ve sıvı desteği ile tedavi edildi. LAD'nde tiflitis ilk kez bildirilmektedir. Aile içi donörü olmayan hastalara akraba dışı donörden HKHN yapılması planlandı.

H11, 20 günlük iken P.aeruginosa sepsisi ve omfalit nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Sağ alt göz kapağında ve burnunun sağ lateral kanadında nekrotizan ve doku kaybı gelişen yaraları mevcuttu (Resim 3). H12 (ağır LAD I) ve H13 (hafif-orta LAD) bugüne kadar hayatı tehdit eden enfeksiyonlar geçirmedi.

HKHN Yapılan Hastaların İzlem ve Sonuçları

Beş hastaya (H2, H3, H5, H6, H10) merkezimizde 2 hastaya (H4 ve H14) başka merkezlerde HKHN yapıldı. 6 hastada tam uyumlu akraba ve 1 hastaya tam uyumlu akraba dışı donörden nakil yapıldı. 5 hastaya myeloablative hazırlama rejimi (Busulfan 16mg/kg ve siklofosamid 60mg/kg -3-2 gün veya fludarabine 30mg/m² -6-2. gün) verilirken 2 hastada düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri verildi.

Tüm hastalarda engrafman sağlandı. Nakil ilişkili bilgiler ve sonuçlar Tablo II'de verildi. H5'e miyeloablative hazırlama rejimi (Bu/Flu/ATG) ve Graft versus Host Hastalığı (GvHH) profilaksisi için siklosporin (CsA) ve methotrexate verilerek 10/10 uyumlu akraba dışı donörden başka bir merkezde nakil yapıldıktan sonra izlemi kliğimizde devam etti. +38.günde akut cilt GvHH tedavisi için steroid aldığı dönemde aspergillus pnömonisi geçirdi. +60. gününde hipertansiyon, jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi, kranial MR'da bilateral pariyeto-okspital alanda beyin ödemi saptandı. Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) ile uyumlu bulundu. CsA ve steroid azaltılarak kesildi, MMF başlandı. Toraks tomografisinde bronşiolitis obliterans ile uyumlu bulgular saptandı. Yüksek doz inhale steroid tedavisi başlandı. Kronik cilt ve akciğer GvHH tedavisi için ekstrakorporeal fotoferez uygulandı. +8. ayında intestinal GvHH gelişti. Steroid ve 4 kez mezenkimal kök hücre infüzyonu verildi. +15. ayında immün süpresif tedavileri kesildi. H5'in kardeşi olan H6'ya tam uyumlu kardeşinden, düşük yoğunluklu busulfan rejimini takiben nakil yapıldı. Ancak primer greft yetersizliği oldu. Aynı donörden bu kez treosulfan içeren düşük yoğunluklu hazırlama rejimi verilerek ikinci kez nakil yapıldı. Engrafman sağlandı. +55. günde akut grade II intestinal GvHH gelişti ancak başarıyla tedavi edildi. Bulguları düzelen hastanın immünsüpresif tedavileri +6. ayında kesildi.

LAD-III tanılı H10, ağır RSV pnömonisi ve CMV viremi nedeniyle HKHN öncesinde pediatrik yoğun bakım ünitesinde izlendi. Treosulfan/Fludarabin içeren hazırlama rejimini takiben tam uyumlu kardeşinden nakil yapıldı. +1. ayında CMV reaktivasyonu oldu ve tekrar RSV pnömonisi geçirdi. Antiviral tedaviler ile kısa sürede düzeldi.

HKHN yapılan hastaların nakil sonrası medyan takip süreleri 6yıl (min-maks: 3-10 yıl)'dir. Nakil yapılan tüm hastaların CD18 ekspresyonu %100 ve tam donör miyeloid kimerizmi ile izlemleri devam etmektedir. Bir hastada şu an kontrol altında olan kronik GvHH gelişmesi dışında nakil ilişkili ciddi bir morbiditeye rastlamadık. LAD nakillerinden sonra sıkça görülebilen otoimmün hastalıklara da izlem süremiz boyunca rastlamadık.

TARTIŞMA

LAD sendromları, otozomal resesif geçişli, lökositlerin adezyon, migrasyon, kemotaksis ve ekstrasvazasyonundaki yetmezliğe bağlı, çok yüksek nötrofil sayısına rağmen pü oluşmadığı ve antimikrobiyal aktivitenin bozulduğu, tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonların görüldüğü primer immün yetmezlik hastalıklarıdır (1,7,8).

Literatürde 1975-2017 yılları arasında bildirilen LAD hastalarının gözden geçirildiği bir çalışmada; toplam 323 LAD-I hastasının 68'i tek olgu bildirisi, diğerleri ise olgu serileri şeklinde olup; en fazla hasta İran (n:65), Amerika (n:50) ve Hindistan'dan (n:45) bildirilmiştir. Yüz on üç hasta ağır LAD-I, 63 hasta hafif-orta ağırlıkta değerlendirilmiştir, Yüz kırk yedi hasta ise



Resim 1: H9-Omfalit.



Resim 2: H7'nin diaper bölgedeki ülsere yaraları.



Resim 1: H11'in göz altı ve burun kanadında P.aeruginosaya bağlı nekrotizan yaralar.

sınıflandırılmamıştır. Literatürde ülkemizden bildirilen tüm LAD'li (LAD-I, LAD-II ve LAD-III dâhil) hasta sayısı 30 kadardır. Ancak bildirilmeyen hastalar ile birlikte bu sayının daha fazla olduğu düşünülebilir. Bizim serimiz, ülkemizden bildirilen ve nakil yapılan en geniş LAD serisidir.

Göbek bağı komplikasyonlarının olması, diğer ağır seyirli PİY'lere göre LAD sendromlarının daha erken tanı almasını sağlamaktadır. Novoa ve ark.'nın (8) yazdığı derlemede ağır

LAD-I olgularında medyan tanı zamanı 1 ay (min-maks: 0.03-18 ay), hafif-orta ağırlıktaki olgularda ise 6 ay (min-maks:0.03-192 ay) olarak bildirilmiştir. Bizim serimizde; ağır LAD-I olgularının %80'inde, LAD-III olgularının %100'ünde tanı 1 aydan önce konulmuştur ve tanı zamanı literatür ile benzerdir. Biri Suriyeli diğeri Iraklı iki göçmen hasta karakteristik bulguları olmasına rağmen ağır LAD-I tanısını ancak merkezimize 4 ve 7 yaşında başvurdularında almışlardır. Göbek bağı komplikasyonlarının ağır LAD-I olgularında (%84), hafif orta LAD-I olgularından (%58) daha yüksek oranda görüldüğü ve bu komplikasyonların geçirilmesi ile 2 yıllık hayatta kalma oranları arasında bir negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (8). Bizim serimizde ağır LAD-I tanılı iki hasta (H7 ve H13) şu an 7 yaşında olup hafif-orta ağırlıkta enfeksiyon atakları geçirmektedirler. Diğer taraftan, H7'nin kardeşleri biri ağır LAD-I olup daha sık ve ağır enfeksiyonlar geçirirken, H9 hafif-orta LAD-I fenotipinde olup daha az sıklıkta ve hafif enfeksiyonlar geçirmektedir. Aynı mutasyona sahip kardeş hastalarda bile klinik bulguların ve CD18 ekspresyon oranlarının farklı olabildiği, bireysel başka faktörlerin bu duruma neden olabileceği bildirilmiştir (17).

Nekrotizan cilt yaralarına çalışmamızda %64 oranında rastladık. Bazı hastalarda iyileşen yara yerlerinin çok ince ve dayanıksız olduğunu bildirilmiştir (17). İntegrinlerin, yeni stromal tabaka oluşumu için gereken büyüme faktörlerini ve matris oluşumunu stimüle ettiği, granülasyon dokusu oluşumu, fibroblast proliferasyonu ve anjiyogenezi düzenleyerek yara ve dişeti reepitelizasyonu yanı sıra bazal membran rekonstrüksiyonunu ve dokunun son halini almasını sağladığı bildirilmiştir (24).

Hayatı tehdit eden sepsis atakları tüm LAD tiplerinde görülürken, bu atakların yarısı çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanmaktadır (17). Bizim serimizde sepsis-bakteriyemi oranı %29'du. LAD-III olan bir hasta sepsis ve kanama nedeniyle kaybedildi. Sepsis şüphesi olan hastalara çok hızlı ve etkin müdahale hayatta kalmayı sağlayan en önemli faktördür. LAD hastalarında derin doku (abdominal duvar, intrakraniyal,

göğüs duvarı gibi) enfeksiyonları da sık görülmektedir. Ancak, daha çok nötropenik veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülen ve nötropenik enterokolit olarak adlandırılan tiftitis ile LAD birlikteliği bugüne kadar literatürde bildirilmemiştir. Beş kez tiftitis atağı geçiren bir LAD hastası ilk kez rapor edilmektedir. Bu duruma, nötrofillerin enfeksiyon alanına migrasyonundaki yetersizliğin yanı sıra, tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle aldığı antibiyotik tedavilerinin bozduğu barsak florasının da katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Gingivitis ve periodontitis LAD olgularında sık görülen (%14-%52 arasında) bulgulardır (8,17). LAD-I'de oral mikroorganizmaların tetiklediği, IL23 ve IL17 aracılığıyla oluşan hiperinflamatuvar bir reaksiyon ve kemik harabiyeti mevcuttur. Bizim serimizde gingivitis ve diş enfeksiyonları %29 oranında görülmüş olup lokal tedavilerin yanında 3 hastada diş çekimleri gerekmiştir. Ağız ve diş hijyeni eğitimi bu hastalarda oldukça önemlidir.

H7 (ağır LAD-I) ve H10 (LAD-III) CMV viremi ve tekrarlayan viral pnömoni geçirdi. Her iki hastanın da mutlak lenfosit sayıları, lenfosit alt grup analizleri, in vitro lenfosit aktivasyonları yanıtları (PHA ve anti CD3'e karşı) normaldi. Lenfositlerden de ekspresyon olan CD18/CD11a'nın eksikliği veya fonksiyon kaybının lenfositlerin in vivo olarak lenfosit adezyonunu ve aktivasyonu bozduğu ve yetersiz spesifik antikor üretimine neden olarak viral enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu daha önce bildirilmiştir (25).

Küratif tedavi LAD-I ve LAD-III'te HKHN ile mümkündür. Ağır LAD-I olgularına nakil yapılmadığında enfeksiyonlarla %72'sinin yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (10). Hazırlama rejimi olarak hem *myeloablative* hem de yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri ile miks kimerizme rağmen hastalısız yaşam elde etmek mümkün olmaktadır (18-20). Nakil başarısı, 36 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada %75 (27/36) olarak bildirilmiş; 5 hasta sekonder enfeksiyonlar, 3 hasta veno okluziv hastalık ve 1 hasta ise sekonder malignite (EBV ilişkili lenfoma) nedeniyle kaybedilmiştir (16). Yine Novoa ve ark.'nın (8) derlemesinde literatürde nakil yapılan 101 hastada; tam uygun kardeş nakillerinde hayatta kalma oranı %83 iken haploidentik nakillerde bu oran %68 olarak bulunmuştur. Haploidentik nakil yapılan 22 hastadan 7'si kaybedilmiş ve hastaların %55'i ikinci bir nakil gerektirmiştir.

Bizim serimizde, nakil sonrası medyan 6 yıllık (min-maks: 3-10 yıl) izlem süresinde hayatta kalma oranımız %100'dür. Bir hasta hariç tüm hastalara aile içi tam uyumlu kardeşlerden nakil yapıldı. Hem *myeloablative* hem de düşük yoğunluklu hazırlama rejimi alan hastalarda tam donör kimerizimi elde edildi ve bugüne kadar bu oran korundu. Nakil sonrası izlemlerinde; tam uyumlu akraba dışı donörden nakil yapılan bir hastada gelişen kr.GvHH dışında önemli bir komplikasyon yaşamadık.

On farklı aileden 14 hastanın olduğu ve daha önce aynı bulgularla 3 kardeşin kaybedildiği değerlendirildiğinde; ailelere genetik danışmanlık vermenin, prenatal tanı imkânlarının kullanılmasının ve erken tanının önemi açıkça görülmektedir.

SONUÇ

Öyküsünde göbek bağı komplikasyonları, tekrarlayan mukozal enfeksiyonları ve lökositozu olan çocuklarda LAD sendromları düşünülmelidir. Tanı periferik kanda akım sitometri ile CD18 molekül ekspresyonunun olmadığı veya düşük olduğunun gösterilmesi ile konabilmektedir. Diğer taraftan klinik bulgular ile LAD düşündürülen ancak CD18 molekül ekspresyonunun bir miktar var olduğu hastalar, CD18'in fonksiyonel olmadığı LAD-I eksiklikleri ve kanama bozukluğu da varsa LAD-III yönünden araştırılmalıdır.

LAD-I'in hafif-orta formları profilaktik antibiyotik tedavileri ve aktif enfeksiyonlarının etkin tedavisi ile kontrol altında tutulabilir. Ancak nakil yapılmayan ağır LAD-I ve LAD III hastalarında mortalite oranı çok yüksektir. Bu hastalara mümkün olan en kısa sürede tam uygun aile içi veya akraba dışı donörden nakli yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:101-16.
- Kruger P, Zaffarzadeh M, Weber ANR, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H, et al. Neutrophils: Between host defense, immune modulation and tissue injury. *Plos Pathl* 2015;11:1-23.
- Dinauer MC. Neutrophil Defects and Diagnosis Disorders of Neutrophil Function: An Overview. In: Quinn MT, De Leo FR. (eds). *Neutrophil. Methods and Protocols*. 3rd ed. New York, Springer Science+Business Media 2020;11-31.
- von Adrian, Berger EM, Ramezani L, Chambers JD, Ochs HD, Harlan JM, et al. In vivo behavior of neutrophils from two patients with distinct inherited leukocyte adhesion deficiency syndromes. *J Clin Invest* 1993;91:2893-7.
- Schymeinsky J, Mocsai A, Walzog B. Neutrophil activation via beta2 integrins (CD11/CD18): molecular mechanisms and clinical implications. *Thromb Haemost*. 2007;98:262-73.
- Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549-54.
- Aytekin C, İkinciogulları A. Lökosit adezyonu ve lökosit adezyon defekti sendromları. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004; 2:157-66.
- Almarza NE, Kasbekar S, Thrasher AJ, Kohn DB, Sevilla J, Nguyen T, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1418-20.
- Hayward AR, Harvey BA, Leonard J, Greenwood MC, Wood CB, Soothill JF. Delayed separation of the umbilical cord, widespread infections, and defective neutrophil mobility. *Lancet* 1979;1:1099-101.
- Parvaneh N, Mamishi S, Rezaei A, Rezaei N, Tamizifar B, Parvaneh L, et al. Characterization of 11 new cases of leukocyte adhesion deficiency type 1 with seven novel mutations in the ITGB2 gene. *J Clin Immunol* 2010;30: 756-60.
- Madkaikar M, Currimbhoy Z, Gupta M, Desai M, Rao M. Clinical profile of leukocyte adhesion deficiency type I. *Indian Pediatr* 2012;49:43-5.

12. Movahedi M, Entezari N, Pourpak Z, Mamishi S, Chavoshzadeh Z, Gharagozlou M, et al. Clinical and laboratory findings in Iranian patients with leukocyte adhesion deficiency (study of 15 cases). *J Clin Immunol* 2007;27:302-7.
13. Teimourian S, De Boer M, Roos D, Isaian A, Bemanian MH, Lashkary S, et al. Genetic analysis of 13 Iranian families with leukocyte adhesion deficiency type 1. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41:e3-e6.
14. Deshpande P, Kathirvel K, Alex AA, Korula A, George B, Shaji RV, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: clinical and molecular characterization in an Indian population. *Indian J Pediatr* 2016;83:799-804.
15. Qasim W, Cavazzana-Calvo M, Davies EG, Davis J, Duval M, Eames G, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Pediatrics* 2009;123: 836-40.
16. De Rose DU, Gilliani S, Notarangelo LD, Lougaris V, Lanfranchi A, Moratto D, et al. Long term outcome of eight patients with type 1 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-1): Not only infections, but high risk of autoimmune complications. *Clin Immunol* 2018;191:75-80.
17. Wolach B, Gavrieli R, Wolach O, Stauber T, Abuzaitoun O, Kuperman A, et al. Leucocyte adhesion deficiency-A multicentre national experience. *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13047.
18. Engel ME, Hickstein DD, Bauer TR Jr, Calder C, Manes B, Franoul H. Matched unrelated bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning for leukocyte adhesion deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:717-8.
19. Hamidieh AA, Pourpak Z, Hosseinzadeh M, Fazlollahi MR, Alimoghaddam K, Movahedi M, et al. Reduced-intensity Conditioning Hematopoietic SCT for Pediatric Patients with LAD-1: Clinical Efficacy and Importance of Chimerism. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:646-50.
20. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:137-40.
21. Mellouli F, Ksouri H, Barbouche R, Maamer M, Hamed LB, Hmida S, et al. Successful treatment of *Fusarium solani* ecthyma gangrenosum in a patient affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 with granulocytes transfusions. *BMC Dermatol* 2010;10:10.
22. Kuijpers TW, van de Vijver E, Weterman MA, de Boer M, Tool AT, van den Berg TK, et al. LAD-1/variant syndrome is caused by mutations in FERMT3. *Blood* 2009;113: 4740-6.
23. Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, Rousso S, Ben Ami T, Goldman V, et al. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: 264-8.
24. Futosi K, Fodor S, Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int Immunopharmacol* 2013;17:638-50.
25. Koivisto L, Heino J, Häkkinen L, Larjava H. Integrins in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3:762-83.

Treatment of Childhood Functional Constipation: Comparison of Senna, Trimebutine and Lactulose

Çocukluk Çağında Fonksiyonel Kabızlık Tedavisi: Senna, Trimebutin ve Laktülozun Karşılaştırılması

Arzu Meltem DEMİR¹, Zarife KULOGLU², Aydan KANSU²

¹Ministry of Health, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology, Ankara, Turkey

²Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Data for the drugs used in maintenance therapy of functional constipation is limited in childhood. We aimed to evaluate the efficacy of senna, trimebutine, and lactulose in children with functional constipation (FC) or functional fecal incontinence (FFI).

Material and Methods: Patients (2-18 years old) diagnosed as FC or FFI according to Rome III criteria who were treated with lactulose (n=36), senna (n=29), and trimebutine (n=33) were included. Patients completed a 0-5 Likert scale questionnaire about their symptoms. Stool consistency was evaluated by the Bristol Stool Chart. Compliance and tolerance to treatment and side effects were recorded. Clinical improvement and pharmacoeconomic evaluation were performed.

Results: Clinical improvement in the senna group was significantly higher (p=0.036). Senna showed the highest improvement in stool consistency (p<0.001) and decreased fecal incontinence (p=0.039). Abdominal distention, abdominal pain, nausea/vomiting, and anal fissure were improved by trimebutine (p<0.05). Both senna and trimebutine decreased painful defecation and stool withholding. Lactulose improved anorexia and anal fissure. Senna was the most cost-effective drug.

Conclusion: Treatment options for constipation should be tailored according to the predominant symptom. Lactulose may be recommended as the initial treatment for children with anorexia or anal fissure, trimebutine for abdominal distention, abdominal pain, nausea/vomiting, or anal fissure, respectively. Senna may be prescribed for the cost-effectiveness with high clinical improvement and less unpleasant taste.

Key Words: Constipation, Lactulose, Sennosides, Trimebutine

ÖZ

Amaç: Çocuklarda fonksiyonel kabızlık tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili bilgiler sınırlıdır. Amacımız fonksiyonel kabızlık (FK) veya fonksiyonel fekal inkontinans (FFI) olan çocuklarda senna, trimebutin ve laktülozun etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Roma III kriterlerine göre fonksiyonel kabızlık (FK) veya fonksiyonel fekal inkontinans (FFI) tanısı koyulan, laktüloz (n=36), senna (n=29) ve trimebutin (n=33) tedavisi alan hastalar (2-18 yaş) alındı. Hastalar semptomlarıyla ilgili 0-5 Likert anket ölçeğini doldurdular. Dışkı kıvamı Bristol Dışkı Skalasına göre değerlendirildi. Tedaviye uyum, tolerans ve yan etkiler kaydedildi. Klinikteki düzelme değerlendirildi, farmakoekonomik inceleme yapıldı.

Bulgular: Senna grubunda klinik düzelme anlamlı ölçüde yüksekti (p=0.036). Senna dışkı kıvamında en fazla iyileşme sağladı (p<0.001) ve fekal inkontinansı azalttı (p=0.039). Karında distansiyon, karın ağrısı, bulantı/kusma ve anal fissür trimebutinle düzeldi (p<0.05). Senna ve trimebutin ağırlı defekasyonu ve dışkı tutmayı azalttı. Laktüloz iştahsızlık ve anal fissürü iyileştirdi. Senna en fazla maliyet etkinliği olan ilaçtı.

DEMİR AM : 0000-0002-9176-9100
KULOGLU Z : 0000-0001-9442-7790
KANSU A : 0000-0002-3133-9846

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The study approved by the local ethics committee (Approval number: 07-273-13).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: DEMİR AM: Çalışmanın fikri ve dizaynı ayrıca veri toplama ve çalışmanın yazımı tarafından yapılmıştır. KULOGLU Z: Çalışmanın fikri ve dizaynı ayrıca yazının gözden geçirilmesi tarafından yapılmıştır. KANSU A: Çalışmanın fikri ve dizaynı ayrıca makalenin gözden geçirilmesi tarafından yapılmıştır.

How to cite / Atıf yazım şekli: Demir AM, Kuloğlu Z, Kansu A. Treatment of Childhood Functional Constipation: Comparison of Senna, Trimebutine and Lactulose. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:295-301.

Additional information / Ek bilgi: This study was presented at the 10th National Child Gastroenterology Congress (May 2014).

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Arzu Meltem DEMİR
Ministry of Health, Ankara City Hospital,
Department of Pediatric Gastroenterology, Ankara, Turkey
E-posta: arzuyusufoglu@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 12.09.2020
Accepted / Kabul tarihi : 11.05.2020
Online published : 16.06.2020
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.619141

Sonuç: Kabızlık için tedavi seçenekleri ağırlıklı görülen semptomla göre dizayn edilmelidir. Laktüloz iştahsızlık veya anal fissürü olan çocuklarda başlangıç tedavisinde önerilebileceği gibi, trimebutin karında distansiyon, karın ağrısı, bulantı/kusma veya anal fissür olanlarda seçilebilir. Senna maliyet etkinliği, yüksek klinik düzelme ve daha az tat problemi nedeniyle seçilebilir.

Anahtar Sözcükler: Kabızlık, Laktüloz, Senna, Trimebutin

INTRODUCTION

Functional constipation (FC) and functional fecal incontinence (FFI) are common problems in childhood, affecting 0.3-28% of children (1,2). Despite the paucity of randomized trials, laxatives, either single- or multi-agent therapy, are the first line of treatment in constipation (3-6). The treatment of FC and FFI in children consists of education, disimpaction, and prevention of re-accumulation of feces and behavioral therapy. After disimpaction has been accomplished, the goal of treatment is to produce regular, soft painless bowel movements and to prevent relapse of constipation by stool-softening therapy. Laxatives as maintenance treatment for constipation have been extensively investigated in adults, but, controlled studies about the use of laxatives are lacking in children. Available oral laxatives are classified as osmotic and stimulant laxatives. Senna is a stimulant laxative, increases colon peristalsis, and stimulates liquid and electrolyte excretion in both colon and small intestine. Data about the use of senna in functional constipation is restricted (7-10). Trimebutine is an efficacious drug in both hyper or hypomotility of the gastrointestinal system (GIS). The actions of trimebutine on GIS are mediated via an agonist effect on peripheral mu, kappa, and delta opiate receptors which shorten the gastric emptying time and regulate the colonic contractions (11). It is usually used in children with irritable bowel syndrome (IBS) to prevent abdominal pain (12,13). Trimebutine was found effective in chronic idiopathic constipation in an adult study (14). Lactulose has been used traditionally in FC for decades (15). This study aims to evaluate the efficacy and side effects of lactulose, senna, and trimebutine comparatively in childhood functional constipation and functional fecal incontinence.

MATERIALS and METHODS

This observational-retrospective study was performed in our pediatric gastroenterology department between January 2012 to April 2013 and was approved by the local ethics committee (Approval number: 07-273-13). We used our electronic database (Avicenna) to identify all children with FC and FFI. We routinely follow-up patients with constipation monthly for clinical evaluation. At admission and each polyclinic control visits, all patients filled out a 25-item questionnaire on their symptoms. The questionnaire form included; defecation frequency, stool consistency according to Bristol stool chart score, painful defecation, stool withholding, fecal incontinence, rectal bleeding, abdominal distention, abdominal pain, nausea/vomiting, enuresis, and anorexia (16). For the clinical symptoms

of functional constipation, the questionnaire had a visual 5-point Likert scale, where 1 represented never and 5 represented every day. The following answers were covered: (2) less than a week, (3) sometimes, (4) frequently. Additionally, dietary behaviors were assessed by the same questionnaire and the patients/parents asked how often the child consumed fruit, vegetables, and dry legumes. Answers were recorded using the 5-point Likert scale described above. Dairy cows' milk and water intake were determined as milliliters. Stool consistency was evaluated by the Bristol Stool Chart (BSC) score from 1 to 7. Patients' defecation diaries were used to evaluate defecation frequency. All patients were given BSC to record stool consistency every day, and after 4 weeks of treatment mean BSC score was calculated.

Since the efficacy of senna, trimebutine, and lactulose in FC were not known, they were used randomly without any selection criteria in our clinic. We included children between 2-18 years of age, diagnosed as FC according to Rome III criteria who were started on lactulose, senna, or trimebutine treatment at admission and who had a control visit after four weeks of therapy. We excluded children who had organic constipation, multisystemic illness, or using drugs that cause constipation. Children who had received two or more drugs for constipation were also excluded. We carefully reviewed the medical records of all subjects and systematically recorded the following data; patients demographics, medical history, physical examination, name of the commenced drug at the diagnosis. After four -weeks of constipation therapy, changes in bowel habits, physical examination, patients' compliance to treatment, drug taste, and drug side effects were also recorded by the same questionnaire. The compliance of treatment was defined as usage of the drug every day as prescribed dosage and intervals.

The primary outcome was the presence of clinical improvement. Clinical improvement was defined as ≥ 3 bowel movements per week, fecal incontinence ≤ 2 times/month, absence of abdominal pain, and painful defecation. The patients who met all 4 criteria were considered to have clinical improvement. Secondary outcomes were adverse events and pharmacoeconomic assessment.

Senna, trimebutine, and lactulose were ordered in the standard manner as described for the treatment of constipation in children. Senna is available only in tablet form for the treatment of constipation in our country. Syrup form is used short-term for the preparation of colonoscopy, so we used senna only in tablet forms for the treatment of functional constipation. It was ordered in a single dose of 7.5 mg/day between 2-5

years (trituated and was given in powder form), 15 mg/day in two doses between 5-10 years, 22.5 mg/day in three doses >10 years. Trimebutine pediatric dosage was 72 mg/day in three doses between 2-5 years and 144 mg/day in three doses >5 years in syrup formulation. Lactulose was ordered in syrup formulation 1 ml/kg/day in two doses. Drug costs were evaluated according to 2013 prices.

Statistical analysis

Statistical analysis was done using SPSS version 20.0. Continuous variables were presented as mean \pm SD or median, and categorical variables were presented as frequency (percentage).

The chi-square and Fisher's exact tests were used to evaluate differences for categorical variables. The data which is not normally distributed (age, weight, body mass z-score, duration of constipation, how much cows' milk consumption, stool consistency by BSC) were analyzed by the Kruskal-Wallis test. Kruskal Wallis multiple comparison test was used to determine which group or groups cause to difference when significant differences existed between parameters in difference analysis.

Repeated measures which are not normally distributed before and after therapy of each drug (defecation frequency, painful defecation, stool withholding, fecal incontinence, rectal bleeding, abdominal distention, abdominal pain, nausea/vomiting, enuresis, anorexia, anal fissure, fecal impaction) were analyzed by Wilcoxon signed ranks test. All statistical significance was defined as $p < 0.05$ (2-tailed).

Pharmacoeconomic assessment

The mean cost of drugs given to patients were analyzed. The cost of four weeks of treatment, mean cost per one patient

were analyzed and pharmacoeconomic assessment was done according to efficacy by cost-effectiveness- analysis. In June 2013 price of drugs containing lactulose (Duphalac syrup 670 mg/ml 300 ml, Solvay Pharmaceuticals, €3.41, Osmolac syrup 667 mg/ml 250 ml, Biofarma Pharmaceuticals, €2.91), senna (Senokot tablet 7.5 mg/50 tablet, Aris Pharmaceuticals, €1.88) and trimebutine (Debridat syrup 24 mg/5 ml 250 ml, Abdi İbrahim Pharmaceuticals, Tribudat syrup 24 mg/5 ml 250 cc, €3.18) were recorded.

RESULTS

Baseline characteristics

One hundred and ninety-three potential patients were reviewed during our study period, of which 95 patients were excluded from the study because of lack of control visit ($n=80$) or using combined laxatives ($n=5$), or had organic constipation secondary to systemic illness ($n=10$). Thus, data from 98 patients were analyzed. Of 98 children, 59.2% had fecal impaction which resolved by sodium phosphate enema. There was no statistical difference between groups for treatment with sodium phosphate enema ($p=0.244$). Sixty percent of children with anal fissure were treated by warm bath 3 times a day and topical anesthetics.

Thirty-six (36.7%) children had received lactulose, 29 (29.6%) senna and 33 (33.7%) trimebutine. All of the questions in the questionnaire form were filled out by the patients at admission and after four weeks of therapy. Age, age distribution, gender, duration of constipation, dietary habits were not different between the 3 groups. Nine children in the lactulose group, 3 children in the senna group, 6 children in the trimebutine group had no cow's milk consumption. Table I presents the

Table I: Patients' Characteristics and Dietary Habits According to The Group; Lactulose, Senna and Trimebutine.

	Lactulose (n=36)	Senna (n=29)	Trimebutine (n=33)	p
Sex Male, *	15 (41.7)	16 (55.2)	10 (30.3)	0.141
Age (years), mean \pm SD	6.45(2.3-16.7)	8.3 (2.9-17.3)	6.1 (2.1-17)	0.070
Age distribution *				
<4 years	8 (22.2)	3 (10.3)	10 (30.3)	0.277
4-6 years	7 (19.4)	2 (6.9)	6 (18.2)	
6-12 years	14 (38.9)	15 (51.7)	11 (33.3)	
>12 years	7 (19.4)	9 (31)	6 (18.2)	
Sex (F/M)	23/13	13/16	23/10	0.116
Body mass index z-score, mean \pm SD	-1.15 (-3.20-3.57)	0.76 (-1.22-3.91)	0.03 (-1.46-4.50)	0.062
Duration of constipation (month) median *	24 (2-132)	24 (2-120)	12 (2-156)	0.071
Vegetable consumption/everydayn,*	27 (75)	24 (82.8)	23 (69.7)	0.489
Fruit consumption/everyday *	31 (86.1)	25 (86.2)	29 (87.9)	0.972
Dry legumes consumption/2 times per week *	33 (91.7)	23 (79.3)	28 (84.8)	0.362
Cow's milk consumption, *	27 (75)	26 (89.7)	27 (81.8.)	0.316
Cow's milk consumption ml/everyday, median (min-max)	383 \pm 336	276 \pm 197	250 \pm 176	0.128

*n,(%)

Table II: Comparatively analysis of clinical features of each groups before and after therapy.

	Lactulose (n=36)			Senna (n=29)			Trimebutine (n=33)		
	Before therapy	After therapy	p	Before therapy	After therapy	p	Before therapy	After therapy	p
Defecation frequency,*									
≤2 per week	8 (22.2)	2 (5.6)		11 (37.9)	0 (0)		10 (30.3)	5 (15.2)	
≥ 3 per week	28 (77.8)	34 (94.4)	0.034	18 (62.1)	29 (100)	0.001	23 (69.7)	28 (84.8)	0.025
Stool consistency (BSC) mean±SD	2.27±0.84	3.28±1.30	0.000	2.48±0.73	4.41±0.94	0.000	2.42±0.79	3.55±0.90	0.000
Painful defecation,*	21 (58.3)	14 (38.9)	0.092	19 (65.5)	7 (24.1)	0.004	25 (75.8)	9 (27.3)	0.000
Stool withholding,*	17 (47.2)	12 (33.3)	0.227	17 (58.6)	8 (27.6)	0.022	16 (48.5)	9 (27.3)	0.016
Fecal incontinence,*	5 (15.2)	2 (6.1)	0.375	11 (39.3)	4 (14.3)	0.039	4 (15.4)	4 (15.4)	1
Rectal bleeding,*	9 (25)	5 (13.9)	0.289	4 (13.8)	1 (3.4)	0.250	5 (15.2)	2 (6.1)	0.375
Abdominal distention,*	11 (30.6)	12 (33.3)	1	13 (44.8)	8 (27.6)	0.125	15 (45.5)	7 (21.2)	0.039
Abdominal pain,*	22 (61.1)	17 (47.2)	0.302	19 (65.5)	13 (44.8)	0.109	25 (75.8)	13 (39.4)	0.002
Nausea/vomiting,*	8 (22.2)	6 (16.7)	0.727	7 (24.1)	4 (13.8)	0.250	9 (27.3)	2 (6.1)	0.039
Enuresis,*	9 (27.3)	5 (15.2)	0.219	7 (25)	4 (14.3)	0.250	5 (19.2)	4 (15.4)	1
Anorexia,*	25 (69.4)	14 (38.9)	0.007	9 (31)	8 (27.6)	1	23 (69.7)	16 (48.5)	0.065
Anal fissure,*	17 (47.2)	6 (16.6)	0.001	21 (72.4)	8 (27.5)	1	21 (63.6)	4 (12.1)	0.021
Fecal impaction,*	19 (32.8)	-		17 (29.3)	-		22 (37.9)	-	
Sodium phosphate enema*,	19 (32.8)	-		17 (29.3)	-		22 (37.9)	-	

*n(%,

Table III: Comparatively analysis of clinical features between three of the drugs before and after therapy.

	Before therapy				After Therapy			
	Lactulose (n=36)	Senna (n=29)	Trimebutine (n=33)	p	Lactulose (n=36)	Senna (n=29)	Trimebutine (n=33)	p
Defecation frequency,*								
≤2 per week	8 (22.2)	11 (37.9)	10 (30.3)	0.384	2 (5.6)	0 (0)	5 (15.2)	0.075
≥3 per week	28 (77.8)	18 (62.1)	23 (69.7)		34 (94.4)	29 (100)	28 (84.8)	
Stool consistency, median (min-maks)	2 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-4)	0.610	3 (1-6)	4 (2-6)	4 (2-5)	0.000†
Painful defecation,*	21 (58.3)	19 (65.5)	25 (75.8)	0.308	14 (38.9)	7 (24.1)	9 (27.3)	0.385
Stool withholding,*	17 (47.2)	17 (58.6)	16 (48.5)	0.618	12 (33.3)	8 (27.6)	9 (27.3)	0.826
Fecal incontinence,*	5 (15.2)	11 (39.3)	4 (15.4)	0.045†	2 (6.1)	4 (14.3)	4 (15.4)	0.459
Rectal bleeding,*	9 (25)	4 (13.8)	5 (15.2)	0.430	5 (13.9)	1 (3.4)	2 (6.1)	0.269
Abdominal distention,*	11 (30.6)	13 (44.8)	15 (45.5)	0.362	12 (33.3)	8 (27.6)	7 (21.2)	0.531
Abdominal pain,*	22 (61.1)	19 (65.5)	25 (75.8)	0.418	17 (47.2)	13(44.8)	13 (39.4)	0.801
Nausea/vomiting *	8 (22.2)	7 (24.1)	9 (27.3)	0.887	6 (16.7)	4 (13.8)	2 (6.1)	0.388
Enuresis,*	9 (27.3)	7 (25)	5 (19.2)	0.767	5 (15.2)	4 (14.3)	4 (15.4)	0.993
Anorexia,*	25 (69.4)	9 (31)	23 (69.7)	0.002†	14 (38.9)	8 (27.6)	16 (48.5)	0.242
Anal fissure,*	17 (47.2)	21 (72.4)	21 (63.6)	0.105	6 (16.6)	8 (27.5)	4 (12.1)	0.276
Fecal impaction,*	19 (32.8)	17 (29.3)	22 (37.9)	0.244	-	-	-	-
Sodium phosphate enema*,	19 (32.8)	17 (29.3)	22 (37.9)	0.244	-	-	-	-

*n (%), †Values of p<0.05 were considered statistically significant and senna showed the significance.

characteristics of the study groups. Compared to lactulose and trimebutine groups, senna group had higher rates of fecal incontinence and fewer rates of anorexia (p=0.045 and p=0.002, respectively). Follow-up time was 6.27±4.73 months (min-max 2-24).

Efficacy of treatment

Treatment compliance was observed in 93.9% of children. The compliance of therapy in lactulose, senna, and trimebutine groups were 94.4%, 96.6% and 90.9%, respectively (p=0.768). Significant improvements in stool consistency as compared

Table IV: Efficacy and adverse events of lactulose, senna and trimebutine.

	Lactulose (n=36)	Senna (n=29)	Trimebutine (n=33)	p
Compliance to treatment,*	34 (94.4)	28 (96.6)	30 (90.9)	0.768
Clinical improvement,*	26 (72.2)	28 (96.6)	27 (81.8)	0.036 [†]
Flatulence,*	22 (61.1)	14 (48.3)	19 (57.6)	0.572
Taste problem,*	10 (27.8)	2 (6.9)	11 (33.3)	0.037 [†]

* (n(%)), [†]Senna showed the significance

Table V: Cost- Effective Analysis of Lactulose, Senna and Trimebutine.

	Mean cost per patient (€)	Drug success rate	Cost and effectiveness	Required cost for 1% success sensitivity (€)	Expected cost/expected cost effectiveness rate
Lactulose	8.4	0.72	6	0.11	11.7
Senna	1.9	0.96	1.82	0.02	1.97
Trimebutine	6.5	0.81	5.26	0.08	8.02

with initial data were achieved ($p < 0.001$) in all of the drugs. Lactulose increased defecation frequency ($p = 0.034$), decreased anal fissure, and anorexia significantly than the baseline ($p = 0.001$ and $p = 0.007$, respectively). Senna decreased fecal incontinence ($p = 0.039$), painful defecation ($p = 0.004$) and stool withholding ($p = 0.022$) significantly, while increased defecation frequency ($p = 0.001$) as compared with baseline. Trimebutine increased defecation frequency ($p = 0.025$), decreased abdominal pain ($p = 0.002$), painful defecation ($p < 0.001$), stool withholding ($p = 0.016$), abdominal distention (0.039), nausea/vomiting ($p = 0.039$) and anal fissure ($p = 0.021$) significantly as compared with baseline (Table II).

All parameters were also compared among three of the groups which are shown in Table III. Stool consistency improved significantly in the senna treated group as compared to the other 2 groups ($p < 0.001$). Clinical improvement was observed in 82.7% of the patients at the end of four weeks of treatment. Although clinical improvement was achieved in all three groups, the senna treated group had a significantly higher clinical improvement rate ($p = 0.036$).

Adverse events

There was no important difference between the 3 groups for flatulence. Drug taste problems developed the least in the senna treated group ($p = 0.037$). Table IV shows the efficacy and adverse effects of the drugs.

Pharmacoeconomic results

There was a positive correlation between patient age and drug cost due to the amount of the drug consumption. There was no significant difference between patient ages in all three groups, so we performed the mean cost of the drugs per patient. The effectiveness of drugs (clinical improvement) and drug costs were investigated together. Pharmacoeconomic evaluation as per patient cost showed 1.9€ for senna, 6.5€ for trimebutine, and 8.4€ for lactulose during four weeks of therapy. Senna

group had the highest success rate (0.96) as well as the lowest cost per patient (1.9€) and lowest cost and effectiveness score (1.82). Therefore, senna was found the most successful drug for the treatment.

A 1% increase in success rate needed as €0.02 for senna, €0.11 for lactulose and €0.08 for trimebutine, respectively. Senna had the lowest cost-effectiveness for a 1% increase in the success rate. Senna had the highest success for clinical improvement and the lowest cost per patient, and the most cost-effective drug for constipation treatment. Table V summarizes the cost-effective analysis of the drugs.

DISCUSSION

This retrospective, 4 weeks-follow-up study revealed that senna, lactulose, and trimebutine were all effective drugs in the treatment of children with functional constipation. Senna revealed the highest clinical improvement rate among them. However, the efficacy of each drug on clinical symptoms of constipation showed variability, which may be determinant of initial drug choice for the treatment of FC.

Senna is a stimulant laxative that increases bowel movements and leads to liquid and electrolyte secretion into small bowel and colon. Senna is suggested in the short term treatment of FC by North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition as well as NICE guidelines (3,17). There are only a few data in the literature about the use and effectiveness of senna in FC. Some studies found that senna was not effective in FC7-9. However, others found senna to be the most effective drug to increase stool consistency score (18). We also observed that senna led to the most remarkable increase in stool consistency and more softer stools compared to lactulose and trimebutine. Children in the senna group had higher rates of fecal incontinence than the other two groups. Consumption

of lower levels of fiber and more carbohydrates and fat may be responsible for the constellation of constipation and ultimately fecal incontinence (19). Senna decreased fecal incontinence from 39.3% to 14.3%, which was significantly higher than the lactulose and trimebutine. But senna is found only in tablet form for the treatment of functional constipation in our country which is difficult to use for children younger than 6 years old. Thus we gave triturated powdered form in this group and there was no compliance problem in them.

The other drug, trimebutine is effective in IBS with constipation or diarrhea. Trimebutine acts on GIS with dual effect and improves both hyper and hypomotility (20). There is only one adult study in the literature, evaluating the effect of trimebutine on chronic idiopathic constipation, and showed increased defecation frequency without significance (14). To the best of our knowledge, our study is the first report about trimebutine treatment in childhood FC. We showed that trimebutine increased defecation frequency, stool consistency score and decreased abdominal pain, painful defecation, stool withholding, abdominal distention, nausea/vomiting, and development of anal fissure. Trimebutine may be preferred especially in constipated children with abdominal pain, abdominal distention, and/or nausea and vomiting.

Lactulose is a disaccharide and its degradation products like CO₂, lactic and acetic acid pull water into the colon and soften the stool (15). Although lactulose is commonly used in the treatment of children with FC, data about its' effectiveness is controversial. Some studies showed that lactulose is effective in increasing bowel movements, while, others found lactulose is ineffective in the treatment of constipation (7,21-25). In our study, lactulose was effective in increasing stool consistency score and defecation frequency. Also, anorexia and anal fissure formation significantly decreased after lactulose therapy. Passage of softer stool may have contributed to the healing of anal mucosa. Lactulose can be the first line choice laxative in children with anorexia and anal fissure.

The outcome of treatment also depends on the compliance of the administrated drug. Several factors such as dosage forms, drug taste, and side effects may determine the compliance of the patients. Drugs administrated in tablet form may provide the advantage of small volume over the syrup forms. There was no significant difference in side effects among these drugs.

Constipation is a common problem and the duration of treatment may last for several months. Data about constipation and cost for treatment in children are limited. Liem O. et al. (26) showed children with constipation or prescribed a laxative consumed \$3.9 billion more in healthcare costs per year than those without constipation²⁶. Therefore, cost-effectiveness of the treatment should also be considered as well as clinical efficacy. Senna therapy was the most cost-effective compared with lactulose and trimebutine. It provides greater benefits at a lower cost compatible with literature (27).

Our study has several limitations. It was a retrospective, observational study, time of follow up was short, and the sample size was small. On the other hand, strong sides of our study were; a questionnaire form was completed for all patients, a standardized method (Bristol Stool Chart), and patients' defecation diaries were used to evaluate defecation frequency and stool consistency, objectively.

Although a retrospective study, to the best of our knowledge this is the first study comparatively evaluating effectiveness and cost-effectiveness of lactulose, senna, and trimebutine in childhood FC and FFI.

As a conclusion, our study showed that lactulose, senna, and trimebutine were all safe and effective for the treatment of childhood FC and FFI. However, treatment should be adjusted according to the predominant clinical symptoms. Senna may be the first choice of treatment with high cost-effectiveness and tolerable taste, trimebutine in patients with abdominal distention, abdominal pain, nausea/vomiting, or anal fissure and lactulose in patients with anorexia or anal fissure, respectively.

REFERENCES

1. van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 3: 345-8.
2. de Araújo Sant'Anna AM, Calçado AC. Constipation in school-aged children at public schools in Rio de Janeiro, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 190-3.
3. Bardisa-Ezcurra L, Ullman R, Gordon J; Guideline Development Group. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c2585.
4. Afzal NA, Tighe MP, Thomson MA. Constipation in children. *Ital J Pediatr* 2011; 37: 28.
5. Xinias I, Mavroudi A. Constipation in Childhood. An update on evaluation and management. *Hippokratia* 2015;19:11-9.
6. Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 549-57.
7. Perkin JM. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin* 1977; 4: 540-3.
8. Alsalimy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 595-605.
9. Sondheimer JM, Gervaise EP. Lubricant versus laxative in the treatment of chronic functional constipation of children: a comparative study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 223-6.
10. Connolly P, Hughes IW, Ryan G. Comparison of "Duphalac" and "irritant" laxatives during and after treatment of chronic constipation: a preliminary study. *Curr Med Res Opin* 1974-1975; 2: 620-5.
11. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res* 1997; 25: 225-46.
12. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol T* 1994; 8: 499-510.

13. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, Kutlu T, Cokuğraş FÇ, Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 90-3.
14. Schang JC, Devroede G, Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 330-6.
15. Candelli M, Nista EC, Zocco MA, Gasbarrini A. Idiopathic chronic constipation: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1050-7.
16. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-4.
17. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612-26.
18. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993; 6907: 769-71.
19. Wagner C, Equit M, Niemczyk J, von Gontard A. Obesity, overweight, and eating problems in children with incontinence. *J Pediatr Urol* 2015; 11: 202-7.
20. Tan W, Zhang H, Luo HS, Xia H. Effects of trimebutine maleate on colonic motility through Ca²⁺-activated K⁺-channels and L-type Ca²⁺ channels. *Arch Pharm Res* 2011; 34: 979-85.
21. Üstündağ G, Kuloğlu Z, Kirbaş N, Kansu A. Can partially hydrolyzed guar gum be an alternative to lactulose in treatment of childhood constipation? *Turk J Gastroenterol* 2010; 4: 360-4.
22. Jarzebicka D, Sieczkowska-Golub J, Kierkus J, Czubkowski P, Kowalczyk-Kryston M, Pelc M, et al. PEG 3350 Versus Lactulose for Treatment of Functional Constipation in Children: Randomized Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68:318-24.
23. Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. *Ann Clin Res* 1987;19: 321-3.
24. van Ginkel R, Benninga MA, Blommaart PJ, van der Plas RN, Boeckxstaens GE, Büller HA, et al. Lack of benefit of laxatives as adjunctive therapy for functional nonretentive fecal soiling in children. *J Pediatr* 2000; 137: 808-13.
25. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41: 225-9.
26. Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009; 154: 258-62.
27. Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2016; 315: 185-91.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Disleksi Ayırımında Temel Nöropsikolojik Testler

Neuropsychological Tests for Differential Diagnosis of ADHD and ADHD with Dyslexia

Fatma Özlem HÖKELEKLİ¹, Tuna ÇAK², Ebru ÇENGEL KÜLTÜR²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Ders başarısızlığı nedeniyle çocuk psikiyatrisi kliniğine başvurularda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve disleksi öne çıkmaktadır. Bu bozuklukların klinik olarak ayırımı zor olabilmektedir, fakat müdahaleyi değiştireceğinden bu ayırımın yapılması kritiktir. Bu çalışmanın amacı DEHB ve DEHB+Disleksi gruplarında nöropsikolojik bileşenlerin karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Hastanesi'nde ders başarısızlığı yakınmasıyla değerlendirilen ve DEHB ve/ya da disleksi şüphesiyle ayırıcı tanı açısından nöropsikolojik testleri yaptırılan 53 çocuk bu çalışmada örneklemini oluşturmuştur. Değerlendirmeler sonucunda çocuklar yalnızca DEHB tanısı konanlar ve hem DEHB hem de disleksi tanısı konanlar (DEHB+Disleksi) olarak iki gruba ayrılarak, sosyodemografik özellikler ve nöropsikolojik test sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: DEHB ve disleksi, klinik olarak büyük oranda örtüşme göstermesine rağmen DEHB+Disleksi grubunda DEHB grubu ile karşılaştırıldığında, kız cinsiyet daha fazla, WISC-R testinde benzerlikler alt test puanı daha düşük, resim tamamlama puanı ise daha yüksek bulunmuş; Stroop testinin 1.ve 2. bölümlerinde tepki süresi beklenenden uzun olanların daha fazla ve okuma hızının ise daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda DEHB ile DEHB+Disleksi grupları arasında değerlendirilen nöropsikolojik testler açısından klinisyene yol gösterebilecek belirgin ayırt edici noktalar olabileceği görülmüştür. WISC-R zeka puanlarının ötesinde, alt test puanlarının ayrıca değerlendirilmesinin ve DEHB'ye eşlik eden disleksi durumunda işleme hızının düşük olması ile ilişkili olabilecek uzamış tepki süresinin önemi bir kez daha ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: DEHB, Eşhastalanım, Ayırıcı tanı, Disleksi, Nöropsikolojik test

ABSTRACT

Objective: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and dyslexia are two prominent disorders seen in referrals to the child psychiatry clinics because of poor academical success. It may be difficult to distinguish two disorders, however, this differential diagnosis is essential in order to provide the correct treatment. Main objective of this study is to analyze and compare the neuropsychological components of ADHD and ADHD with dyslexia.

Material and Methods: This study consists of 53 children referred to Children's Hospital with poor academical success and completed neuropsychological tests for the differential diagnosis of suspected ADHD with/out dyslexia. After the evaluation, subjects were divided into two groups as ADHD and ADHD with dyslexia. Sociodemographics and neuropsychological test results were compared.

Results: Despite being clinically overlapping, compared to ADHD group, ADHD with dyslexia had a predominance of girls, lower score in WISC-R similarities subtest, higher score of picture completion; higher ratio of late reaction times in first and second domains Stroop test and a poorer reading rate.



HÖKELEKLİ FÖ : 0000-0003-3327-6575
ÇAK T : 0000-0001-9514-0855
ÇENGEL KÜLTÜR E : 0000-0001-5995-2178

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.11.2018'de GO 18/1115-21 karar numarası ile onaylanmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: HÖKELEKLİ FÖ: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, ÇAK T: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, ÇENGEL KÜLTÜR E: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması

Atıf yazım şekli / How to cite : Hökeleklİ FÖ, Çak T, Çengel Kültür E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ve Eşlik Eden Disleksi Ayırımında Temel Nöropsikolojik Testler. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:302-309.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Tuna ÇAK
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: tunacak@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 21.01.2019

Kabul tarihi / Accepted : 01.03.2019

Elektronik yayın tarihi : 14.05.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.515837

Conclusion: This study suggests significant differences between ADHD and ADHD with dyslexia which may be of help to the clinician. It also points out the importance of assessment

of WISC-R subtests individually and reaction time probably due to decreased processing speed in ADHD with dyslexia.

Key Words: ADHD, Comorbidity, Differential diagnosis, Dyslexia, Neuropsychological test

GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellikle karakterize klinik bir bozukluktur (1). Çocuk psikiyatrisi kliniğine başvuruların yaklaşık yarısı DEHB'den oluşmaktadır (2). DEHB, ağırlıklı olarak erkeklerde görülmektedir ve kızlarda DEHB'nin dikkatsizlik baskın olan alt tipi daha yaygındır (1). DEHB'ye pek çok psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği ve bunlar arasında en sık görülenlerden birinin disleksi olduğu bilinmektedir (3). Disleksi, uygun zeka ve eğitim koşullarına rağmen gözlenen öğrenme güçlüğü olarak ifade edilmektedir (4). Disleksi toplumda yaygın olan bir bozukluk olmakla birlikte, çalışmalar DEHB ve disleksi birlikteliğinin şans eseri olabilecekten çok daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu nedenle, yazında, 'eşhastalanım' kavramı kullanılmaktadır (5). DEHB-Disleksi eşhastalanımı toplumda farklı sıklıklarda bildirilmektedir ancak ortak görüş bu birlikteliğin toplumda, özellikle de çocuk psikiyatrisi kliniğine yönlendirilmiş olan hastalarda oldukça yaygın olduğudur (5). DEHB ve disleksi, klinik görünüm açısından pek çok benzer yan taşımaktadır, bu nedenle klinik olarak ayırt edilmeleri güç olabilmekte, disleksinin hafif olan formları zaman zaman atlanabilmektedir. Fakat ayırt edici yönlerinden belki de en önemli olanı disleksiye özgü farklı eğitim teknikleri ve tedavi seçeneklerinin bulunmasıdır. Daha da önemlisi, dislekside erken müdahale ve disleksiye özgü eğitim, tedavi başarısı açısından çok önemlidir (5). Bu nedenle ders başarısızlığı nedeniyle başvurularda, DEHB+Disleksi eşhastalanımının, DEHB'den başarıyla ayırt edilmesi, disleksiye özgü eğitim olanakları ile erken müdahale açısından büyük önem taşımaktadır. Yazında hem DEHB hem de disleksi tanısında klinik gözlem ve değerlendirmelere ek olarak nöropsikolojik testler kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan testler arasında WISC-R başı çekmektedir. WISC-R'da her iki bozuklukta da, sağlıklı çocuklara göre belirgin performans düşüklükleri saptanmıştır (6). Türk çocuklarında DEHB ile DEHB+Disleksi gruplarını ayırıcı tanı açısından ele alan tek çalışma mevcuttur. Yalnızca erkek ilkökul çağı çocuklarına uygulanan bu çalışmada, eşhastalanımı belirlemede WISC-R'dan elde edilen Bannatyne kümelerinden kazanılmış bilgi ve kavramsal zekanın etkili olduğu gösterilmiştir, değerlendirilen diğer testler ise bu bağlamda etkili bulunmamıştır (6). Mevcut çalışmanın amacı, ders başarısızlığı nedeniyle çocuk psikiyatristine gönderilen Türk kız ve erkek çocuklarında, iki deneyimli klinisyenin en az iki görüşme sonrasında DEHB ve/ ya da disleksi ayırıcı tanısını yapmak amacıyla istedikleri nöropsikolojik testlerin hangilerinin eşhastalanım grubunu daha iyi belirlediğini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Okulda dikkat dağınıklığı ve/ya da düşük ders başarısı nedeniyle 2014- 2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'ne yönlendirilmiş ve yazarlar tarafından değerlendirilmiş çocukların dosyaları (n=128) geriye dönük taranarak aşağıdaki ölçütleri sağlayanlar çalışmaya dahil edilmiştir: 1. Yazarlar olan çocuk psikiyatristleri tarafından değerlendirilmiş ve psikiyatrik görüşmeler sonrasında DEHB ve/ya da disleksi düşünülerek ayırıcı tanı için nöropsikolojik test yapılmasına ihtiyaç duyulmuş olmak. 2. WISC-R dahil olmak üzere nöropsikolojik test bataryasını tamamlamış olmak. 3. Klinik değerlendirme ve nöropsikolojik testler sonucunda nihai olarak DEHB ya da DEHB+Disleksi (eşhastalanım) tanısını almış olmak (Tek başına disleksi tanısı konmuş bir çocuğa rastlanmamıştır). Belirtilen ölçütleri sağlayan 59 çocuğun kayıtlarına ulaşılmıştır. Dışlama ölçütleri 1. WISC-R'a göre performans, sözel ya da toplam zeka puanlarından herhangi birinde 80'in altında puan almış olma. 2. Tüm değerlendirmeler sonucunda otizm spektrum bozukluğu, psikotik bozukluk ya da bipolar bozukluk tanısı almış olma. 3. Görme ya da işitme kaybı ya da başta epilepsi olmak üzere tanı konmuş herhangi bir nörolojik hastalık varlığı olarak belirlenmiştir. Bu ölçütler uyarınca 6 çocuk çalışma grubu dışında bırakılmıştır. Geriye kalan 53 çocuktan oluşan çalışma grubu klinik ve nöropsikolojik değerlendirme sonucunda DSM-4 tanı kriterlerine göre yalnızca DEHB tanısı konmuş olan 33 çocuk ve DEHB+Disleksi tanıları konmuş olan 20 çocuk olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.11.2018'de GO 18/1115-21 karar numarası ile onaylanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Demografik ve Klinik Veriler

Her bir katılımcı için sosyodemografik, klinik psikiyatrik veriler ve nöropsikolojik test sonuçları hasta dosyalarının taranması ve tarama sonucunda elde edilen bilgilerin araştırmacılar tarafından oluşturulmuş veri tabanına girilmesi ile bir araya toplanmıştır. Dosya taraması ile veri tabanına dahil edilen bilgiler; doğum tarihi, cinsiyet, anne ve baba yaşı, anne eğitim düzeyi, DSM-4 tanı kriterlerine göre konmuş psikiyatrik tanılar, eşlik eden medikal hastalıklar, nöropsikolojik testlerin yapıldığı tarih, tüm nöropsikolojik test sonuçları ve hastanın çocuk psikiyatrisi kliniğinde kaç kez değerlendirilmiş olduğu bilgisidir. Nöropsikolojik testlerin yapıldığı gün ile doğum tarihi arasındaki süre hesaplanarak ve hastanın testin yapıldığı sıradaki yaşı ay

olarak ifade edilmiştir. Annenin eğitim düzeyi anne tarafından bitirilen son eğitim kurumu olarak not edilmiş ve yıl karşılığı hesaplanmıştır.

Nöropsikolojik Testler

Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği- Gözden Geçirilmiş (WISC-R), zekanın değerlendirilmesinde sıkça başvurulan bir testtir ve akademik başarıyı yansıtmaktadır. 1949 yılında Wechsler tarafından oluşturulmuş, 1974'te ise gözden geçirilmiş versiyonu sunulmuştur. 6-16 yaş grubuna yönelik bireysel olarak uygulanan bu test 1 – 1.5 saat sürer.

Her alt testin soruları test yönergesine uygun bir şekilde çocuğa yöneltilir ve çocuktan sorulan soruları yanıtlaması istenir. Sonucunda bireye ait sözel, performans ve toplam olmak üzere üç zeka puanı elde edilir.

WISC- R sözel ve performans olmak üzere iki bölümden, her bölüm de bir yedek, beş ana test olmak üzere altı alt testten oluşmaktadır. Sözel bölüme ait alt testler: genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, sözcük dağarcığı, yargılama ve ek test olarak da sayı dizisidir. Performans bölümüne ait alt testler ise: resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve ek test olarak da labirentlerdir. Savaşır ve Şahin tarafından Türk çocukları için standardize edilmiştir (7).

Bu çalışmada WISC-R'in 11 alt testi kullanılmıştır: Genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, sözcük dağarcığı, yargılama, sayı dizisi, resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme ve şifre. Bu alt testlerden Bannatyne bataryası şu şekilde hesaplanmıştır:

1.Kavramsal yetenek kategorisi: Benzerlikler, sözcük dağarcığı ve yargılama puanları.

2. Mekansal yetenek kategorisi: Resim tamamlama, küplerle desen ve parça birleştirme puanları.

3. Ardışıklık yetenek kategorisi: Sayı dizisi, resim düzenleme ve şifre puanları.

4. Kazanılmış bilgi kategorisi: Genel bilgi, aritmetik ve sözcük dağarcığı puanları.

Çalışma kapsamında, WISC-R sözel, performans ve toplam zeka puanlarının yanı sıra her bir alt test ve Bannatyne kategorileri gruplar arasında ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Sürekli Performans Testi (SPT) belirli bir uyarın için tepki vermeyi ve başka uyarın için tepkinin engellenmesini gerektiren bir testtir. Bu testte, seçici dikkat ve tepkisellik değerlendirilir ve DEHB tanısı konan çocuklarda SPT'de bozulmalar olduğu bilinmektedir (8). Bu çalışmada, katılımcıların SPT'de uyarın olduğu halde tepki vermemelerini ifade eden dikkatsizlik hataları ile tepki gerektirmeyen uyarına tepki verdiklerini gösteren ataklık hataları belirlenmiş, bu hata sayıları katılımcıların yaşına göre normal ya da fazla olarak kategorize edilmiş ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Sayı Dizisi Öğrenme Testinde (SDÖT), katılımcının duyduğu sayı dizisini tekrarlaması istenir. Test, kısa süreli bellek ve dikkati değerlendirmektedir (9). Çalışmada, katılımcının SDÖT puanı, bulunduğu yaşın daha önceden belirlenmiş olan norm değerleri ile karşılaştırılmış, yaşına göre normal ya da normalden az olarak nitelenmiş ve gruplar kıyaslanmıştır (10,11).

Stroop Testi (ST), beş bölümden oluşmaktadır. İlk dört bölümde katılımcının dikkati ve bilgi işleme hızı değerlendirilirken son bölümde bozucu etkiye direnç (tepki ketlemesi) incelenir (12,13). Ayrıca, bu testin tüm bölümlerinde katılımcının düzelttiği hata sayısı da ataklığın bir ölçüsü olarak ele alınır. Hata skorları da dahil olmak üzere Stroop testi puanlarının hesaplanmasında en sıklıkla Stroop tarafından geliştirilen yöntem kullanılır (12,14). Bu çalışmada, beş bölümdeki tepki verme süresi yaşa göre normal ya da normalden uzun olarak; düzeltme sayısı da benzer olarak yaşa göre normal ya da normalin üzerinde olarak kategorize edilmiş ve gruplar birbirine göre değerlendirilmiştir.

Çocuklar için Görsel İşitsel Sayı Dizisi Testi (GİSD-A), görsel ya da işitsel olarak sunulan bir uyarın ile dikkati ve kısa süreli belleği değerlendirmek için kullanılır. Tepki de sözel ve yazılı olarak ayrı ayrı değerlendirilir (15). Dolayısıyla bu testte, görsel-yazılı, görsel-sözel; işitsel-yazılı ve işitsel-sözel olmak üzere dört temel skor elde edilir. Buna ek olarak, uyarının sunum biçimine ya da beklenen tepki biçimine göre duyuların değerlendirildiği birleşik işitsel, birleşik görsel, birleşik sözel anlatım ve birleşik yazılı anlatım skorları oluşturulur. Tüm bu skordardan duyu içi ve duyular arası kaynaşım değerleri hesaplanır. GİSD-A, katılımcının sözel ve işitsel alandaki performansını ayrı ayrı değerlendirdiğinden etkilenmiş ve etkilenmemiş yönleri ortaya koymakta önemlidir. Bu nedenle mevcut çalışmada yukarıda belirtilen tüm GİSD-A skorları hem sayısal olarak gruplar arasında karşılaştırılmış hem de yaşa göre önceden belirlenmiş olan normların altında veya normlar dahilinde olarak kategorize edilerek gruplar arasında ele alınmıştır (16).

Geniş Kapsamlı Başarı Testi (GKBT-3) Matematik Bölümü temel matematik problemlerini çözümedeki yeterliliği değerlendirir (17). Bu çalışmada katılımcıların GKBT matematik bölümü skorlarının devam etmekte oldukları sınıfla uyumlu olup olmadığı ele alınmış ve sonuç beklenenden az ya da beklendiği gibi olarak kategorize edilerek değerlendirilmiştir.

Okuma hızı, katılımcının kendisine sunulan standart metinlerden okuduğu kelime sayısından yola çıkılarak hesaplanmıştır. Buna göre, okunan toplam kelime sayısı, doğru okunmayanlar da dahil olmak üzere, okuma süresine bölünerek dakikadaki okuma hızı elde edilmiştir (18). Doğru okunmayan (hatalı ya da eksik okunan) kelime sayısı ayrıca not edilmiştir. Doğru okunmayan kelime sayısı toplam okunan kelime sayısına bölünerek hatalı okuma oranı elde edilmiş ve bu değerler gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analizler

Tüm analizler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences; SPSS) 23.0 sürümü

aracılığıyla yapılmıştır. İşlemlerde, sayımla belirtilen verilerin değerlendirilmesinde ki-kare (χ^2) testi ya da ki-kare varsayımları karşılanmadığında Fisher testi; ölçümle belirtilen verilerin değerlendirmesinde parametrik test varsayımları karşılandığında t testi, karşılanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Etki büyüklüğü, örneklerden elde edilen sonuçların yokluk hipotezinde tanımlanan beklentilerden sapma düzeyini gösteren istatistiksel değerdir (19). Etki büyüklüğü, genel olarak, yokluk hipotezleri ile alternatif hipotezler arasındaki farkın büyüklüğü olarak tanımlanmaktadır. Bu da, araştırma sonuçlarının pratikteki anlamlılığının bir göstergesi niteliğindedir. Bu çalışmada gruplar arasındaki farkın anlamlı çıkması durumunda etki büyüklüğü parametrik varsayımlar karşılandığında Cohen d, karşılanmadığında ise eta-kare ($\eta^2=Z^2/s$) değeri ile incelenmiştir. Bu çalışmada eta-kare ile değerlendirilen tek değişken sayı dizisi alt testi olmuştur. Diğer etki büyüklüğü değerlendirmelerinde ise Cohen d kullanılmıştır. Genellikle, Cohen d değerinin 0.2'den küçük olması durumunda, etki büyüklüğünün zayıf, 0.5 olması durumunda orta ve 0.8'den büyük olması durumunda ise kuvvetli olarak tanımlanabileceği ifade edilmektedir (19). Elde edilen eta-kare (η^2) değeri, etki büyüklüğü indekslerinden biri olan determinasyon katsayısı (r) ($r^2= \eta^2$) doğrultusunda yorumlanmıştır. Araştırmalar determinasyon katsayısına (r) ilişkin etki büyüklüğünü; $r=0.10$ olması durumunda küçük etki olduğu ve toplam varyansın %1'ini açıkladığı, $r=0.30$ olması durumunda orta etki olduğu ve toplam varyansın %9'unu açıkladığı, $r=0.50$ olması durumunda ise yüksek etki olduğu ve toplam varyansın %25'ini açıkladığı şeklinde ifade etmektedir (19–21).

Bağıntı analizlerinde parametrik test varsayımları karşılanmadığından Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Korelasyon katsayısının büyüklük açısından yorumlanmasında tam olarak netlik kazandırılan aralıklar bulunmamakla birlikte, korelasyon katsayısının yorumlanmasında mutlak değer içerisinde korelasyon katsayısı; $0.00 \leq r \leq 0.25$ ise değişkenler

arasında çok zayıf; $0.26 \leq r \leq 0.49$ ise değişkenler arasında zayıf; $0.50 \leq r \leq 0.69$ ise değişkenler arasında orta; $0.70 \leq r \leq 0.89$ ise değişkenler arasında yüksek ve $0.90 \leq r \leq 1.00$ ise değişkenler arasında çok yüksek bir ilişki olduğunu göstermektedir (21).

Tüm analizler iki uçlu yapılmış ve en düşük anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Araştırma grubunu oluşturan 53 hastanın 24'ü (%45.3) kız, 29'u (%54.7) ise erkektir. Gruplar içerisinde ele alındığında, sadece DEHB tanısı konan 33 hastanın 9'u kız iken (%27.3), DEHB+Disleksi tanısı konan 20 hastanın 15'i kızdır. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında karşılaştırıldığında, DEHB+Disleksi grubunda kız cinsiyetin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Her iki grubun demografik ve klinik bilgileri Tablo I'de özetlenmiştir. Hastaların ay olarak hesaplanan yaş ortalamaları ile anne ve baba yaş ortalamaları iki grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=0.120$, $p=0.195$, $p=0.365$). Benzer şekilde anne eğitim düzeyi yıl olarak değerlendirildiğinde, iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0.235$). Türkiye'de zorunlu eğitim lisenin bitimine kadar olduğundan, eğitim seviyesi zorunlu eğitim ve bunun ötesinde öğretim olarak iki kategoriye ayrıldığında da yüksek düzeyde eğitilmiş anne yüzdesi gruplar arasında fark göstermemiştir ($p=0.181$). Bu bulguların yanı sıra, tüm grup birlikte değerlendirildiğinde, anne eğitim düzeyi arttıkça çocuğun WISC-R performans zeka puanı ($r_s=0.368$; $p=0.018$), WISC-R toplam zeka puanı ($r_s=0.292$; $p=0.064$), resim düzenleme puanı ($r_s=0.466$; $p=0.001$), şifre puanı ($r_s=0.310$; $p=0.040$), ardışık yetenek puanı ($r_s=0.503$; $p=0.001$) ve kavramsal yetenek puanının ($r_s=0.299$; $p=0.052$) arttığı görülmüştür.

Tablo I: Araştırma grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri.

	DEHB Grubu (n=33)		DEHB+Disleksi Grubu (n=20)		Toplam (n=53)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet						
Kız	9	27.3	15	75	24	45.3
Erkek	24	72.7	5	25	29	54.7
Ek psikiyatrik bozukluk varlığı	9	28.1	9	47.4	18	35.3
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (ay)	110.04	24.47	99.91	19.05	106.22	22.93
Anne yaşı (yıl)	39.44	5.04	42.17	3.97	40.53	4.79
Baba yaşı (yıl)	42.81	4.84	44.83	5.97	43.62	5.35
Annenin eğitim düzeyi (yıl)	13.45	2.65	14.2	1.64	13.76	2.31
Hastanın kontrol sayısı	6.58	5.16	7.10	5.47	6.77	5.23

Tablo II: Araştırma grubunda Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Gözden Geçirilmiş (WISC-R) Puanları.

	DEHB Grubu (n=33)		DEHB+Disleksi Grubu (n=20)		Toplam (n=53)		P Değeri	Cohen d ya da Eta-kare Değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
Sözel Zeka	107.56	11.96	103.56	14.09	105.96	12.85	0.312	-0.313
Performans Zekası	116.7	16.1	123.06	16.49	119.24	16.38	0.206	0.391
Toplam Zeka	112.81	13.66	113.89	13.87	113.24	13.6	0.799	0.079
Kavramsal Yetenek	35.93	6.89	34.16	7.33	35.21	7.04	0.404	-0.251
Mekansal Yetenek	37.45	7.33	40.42	7.33	38.53	7.4	0.176	0.405
Ardışıklık Yetenek	33.69	6.98	35.63	6.45	34.46	6.77	0.336	0.286
Kazanılmış Bilgi	30.43	4.85	29.68	6.53	30.13	5.53	0.656	-0.135
Genel Bilgi	9	2.82	9.11	2.31	9.04	2.6	0.893	0.042
Benzerlikler	13.34	2.97	10.42	4.44	12.19	3.86	0.017	-0.814
Aritmetik	10.1	2.11	8.84	2.71	9.6	2.42	0.077	-0.536
Sözcük Dağarcığı	11.54	2.43	11.74	2.79	11.62	2.55	0.794	0.078
Yargılama	11.21	3.05	11.95	2.07	11.5	2.71	0.359	0.271
Sayı Dizisi	9.24	2.53	9.32	2.81	9.27	2.62	0.983	2.968
Resim Tamamlama	11.41	2.08	13	2.75	12.04	2.47	0.028	0.676
Resim Düzenleme	11.52	3.72	13.32	3.48	12.23	3.70	0.100	0.496
Küplerle Desen	14.52	3.26	14.68	3.2	14.58	3.2	0.862	0.049
Parça Birleştirme	11.52	3.73	12.68	3.28	11.98	3.57	0.273	0.325
Şifre	12.93	2.66	13	2.75	12.96	2.67	0.931	0.026

Bu çalışmada yer alan 53 katılımcının 18'inde (%33.9) dışlama kriterleri kapsamında ele alınmamış olan bir psikiyatrik ek hastalık olduğu saptanmıştır. Bunlar 6 hastada (%11.3) anksiyete bozuklukları, 6 hastada (%11.3) karşı olma karşı gelme bozukluğu 5 hastada (% 9.4) tik bozukluğu, 1 hastada enkoprezistir (%1.9). Ek hastalık varlığı açısından gruplar değerlendirildiğinde, iki grupta ek psikiyatrik bozukluk yüzdesi farklı değildir ($p=0.164$). Hastaların psikiyatri kliniğinde 1 yıl içindeki kontrol sayıları da gruplar arasında fark göstermemiştir ($p=0.824$).

Araştırma grupları WISC-R puanları açısından karşılaştırıldığında; sözel, performans ya da toplam zeka puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo II). Bannatyne kategorileri de gruplar arasında farklı bulunmazken, WISC-R alt testleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, DEHB+Disleksi birlikteliği görülen grupta benzerlikler alt test puanının anlamlı olarak daha düşük ($p=0.017$), buna karşılık resim tamamlama puanının daha yüksek olduğu ($p=0.028$) belirlenmiş ve aritmetik puanının istatistiksel anlamlılığa yaklaşan şekilde daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0.077$) (Tablo II).

SPT'de dikkatsizlik ve ataklık hata sayıları ya da dikkatsizlik ve hata sayılarının yaşa göre olan kategorik değerlendirmeleri çalışma grupları arasında fark göstermemiştir ($p=0.736$, $p=0.626$; $p=0.900$, $p=0.684$). Benzer şekilde SDÖT puanları ve puanların yaşa göre olan kategorik değerlendirilmeleri açısından çalışma grupları farklı bulunmamıştır ($p=0.260$, $p=0.716$). ST'de

ise 1. ve 2. bölümlerde tepki süresi yaş normalinden uzun olanların oranı, DEHB+Disleksi grubunda anlamlı olarak fazla bulunurken ($p=0.042$ ve $p=0.027$), ST'nin diğer parametreleri ve tüm bölümlerdeki düzeltme sayılarının gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür. GIŞD-A testi ve GKBT-3 matematik testi sonuçları açısından bakıldığında araştırma grupları arasında fark saptanmamıştır. DEHB grubunun okuma hızı, DEHB+ Disleksi grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p=0.048$) (Tablo III).

TARTIŞMA

Ders başarısızlığı çocuk psikiyatrisi kliniğine sık bir başvuru sebebidir. Bu başvurulara, DEHB'ye eşlik eden disleksi önemli bir tanı olarak öne çıkmaktadır. DEHB+Disleksi fenotipinin DEHB'ye göre ayırt edici nöropsikolojik özelliklerini belirlemeyi amaçladığımız bu çalışmada elde ettiğimiz en önemli bulgular şunlar olmuştur: DEHB grubunda erkekler daha çokken, DEHB+Disleksi grubunda kızlar daha fazladır. WISC-R alt testlerinden genel bilgi ve aritmetik puanları DEHB+Disleksiye daha düşük ve resim tamamlama puanı daha yüksek iken, Stroop testinin 1. ve 2. bölümlerinde tepki süresi beklenenden uzun olanların yüzdesi DEHB+Disleksi grubunda belirgin olarak fazla ve bu grupta okuma hızı daha düşük saptanmıştır. Tüm bu bulgular, DEHB ile DEHB+Disleksi grupları arasında bu çalışmada değerlendirilen nöropsikolojik testler açısından belirgin ayırt edici noktalar olabileceğine işaret etmektedir.

Tablo III: Araştırma Grubunda Nöropsikolojik Test Bataryası Sonuçları.

	DEHB Grubu (n=33)		DEHB+Disleksi Grubu (n=20)		Toplam (n=53)	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
SPT Puanları						
Dikkatsizlik	10.48	10.84	7.35	5.47	9.36	9.11
Ataklık	17.30	15.47	21.65	30.26	20.69	24.72
SDÖT Puanı	7.11	7.65	5.12	6.46	6.20	7.18
GİSD-A Puanları						
İşitsel-Sözel	4.56	1.54	4.53	0.90	4.54	1.05
Görsel-Sözel	5.56	1.22	5.00	1.15	5.33	1.21
İşitsel-Yazılı	4.60	1.28	4.63	0.83	4.61	1.11
Görsel-Yazılı	5.89	1.53	5.32	1.42	5.65	1.50
Birleşik İşitsel	9.15	2.23	9.16	1.57	9.15	1.97
Birleşik Görsel	11.44	2.64	10.32	2.29	10.98	2.53
Birleşik Sözel Anlatım	10.11	2.26	9.53	1.93	9.87	2.13
Birleşik Yazılı Anlatım	10.44	2.52	9.95	2.09	10.24	2.34
Duyu İçi Kaynaşım	10.44	2.49	9.79	1.99	10.17	2.29
Duyular Arası Kaynaşım	10.15	2.21	9.63	1.83	9.93	2.06
Dakikada Okunan Kelime Sayısı	68.59	34.69	48.56	28.24	60.58	33.43
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
ST- Normalden Uzun Tepki Süresi						
Bölüm 1	14	53.8	15	83.3	29	65.9
Bölüm 2	10	38.5	13	72.2	23	52.3
Bölüm 3	13	50	12	66.7	25	56.8
Bölüm 4	16	61.5	11	61.1	27	61.4
Bölüm 5	14	53.8	13	72.2	27	61.4
ST- Normalden Çok Düzeltme Sayısı						
Bölüm 1	6	23.1	6	33.3	12	27.3
Bölüm 2	7	26.9	5	27.8	12	27.3
Bölüm 3	17	65.4	14	77.8	31	70.5
Bölüm 4	17	65.4	13	72.2	30	68.2
Bölüm 5	20	76.9	17	94.4	37	84.1
GKBT-3 Matematik- Beklenenden Az Performans	14	50	10	52.6	24	51.1

Bu çalışma düşük ders başarısı nedeniyle çocuk psikiyatrisi kliniğine yönlendirilmiş olan hastalardan iki deneyimli klinisyenin klinik olarak DEHB düşündükleri grup içinde disleksinin varlığından şüphe edip nöropsikolojik test yaptıkları grubu ele almaktadır. Tüm grupta erkek hasta sayısı az farkla daha fazla iken DEHB grubu ağırlıklı olarak erkektir. Bu durum, DEHB'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten yazın bilgisi ile uyum içindedir (1). İlginç bir nokta, DEHB+Disleksi grubunun, DEHB grubunun aksine, daha çok kız hastalardan oluşmasıdır. Yazında, disleksinin de daha çok erkeklerde görüldüğünü bildiren yayınlar (Gözden geçirme için bkz. 2 ve 3)

vardır. Türk çocuklarında DEHB'yi ele alan yayınlar, çoğunlukla yalnızca erkeklerde gerçekleştirildiğinden, Türk toplumunda DEHB+Disleksi cinsiyet dağılımı bilinmemektedir fakat farklı toplumlara ait çalışmalarda, eşhastalanımın erkeklerde daha sık olduğu yönünde bulgular mevcuttur (5). Bununla birlikte, disleksinin kızlarda daha çok DEHB'nin dikkatsizlik baskın alt tipine eşlik ettiği vurgulanmıştır (22). Çalışmamızda DEHB tanısı alt tip ayrımı yapılmamıştır, dolayısıyla bu çalışmada farklı alt tiplerin bulunması olasıdır. Ayrıca çalışma grubuna sadece nöropsikolojik testleri tamamlanmış olan hastaların alınmış olması ve değerlendirilen çocuk sayısının kısıtlı olması gibi

nedenlerle cinsiyet dağıllımına ilişkin bulgu genellenebilir değildir. Bu sonucun gerçek bir farkı yansıtıp yansıtmadığı ilerde kız ve erkekleri bir arada ele alan ve DEHB'yi alt tiplerine göre değerlendiren daha geniş örneklemli çalışmalarla incelenmelidir.

Anne eğitim düzeyinin çocuğun akademik başarisını etkilediği yazında bildirildiğinden, bu çalışmada annelerin eğitimi de ele alınmıştır (23). Annenin eğitim seviyesi ile akademik başarıyı iyi yansittiği bilinen WISC-R'in özellikle bazı alt testleri arasında önemli korelasyonlar elde edilmiştir. Buna göre, anne eğitim düzeyi arttıkça ocuğun WISC-R performans zeka puanı, resim düzenleme, şifre ve ardışık yetenek ile kavramsal yetenek puanları artmıştır. Bunlar içinde orta kuvvette korelasyon katsayısına sahip olanlar resim düzenleme ve resim düzenlemeyi de içine alan ardışık yetenek puanları olmuştur. Her ikisi de muhakemeye dayanan bu becerilerin anne eğitim düzeyiyle yakından ilgili bulunması, dikkate değer bir noktadır. Türkiye kaynaklı yazın alan incelendiğinde benzer ilişkiye rastlanmadığı için bu bulgunun Türk toplumuna ait ilk veri olabileceği düşünülmüştür.

DEHB'ye çok sayıda psikiyatrik eşhastalanımın eşlik ettiği yazında bildirilmektedir (24). Bunlar arasında en sık bildirilenler, bu çalışma ile uyumlu olarak, disleksi, anksiyete bozuklukları, karşı olma karşı gelme bozukluğu, tik bozukluğu ve enkopresisttir. rneklemnin küçüklüğüne rağmen eşhastalanımların yaygınlığı ve çeşitliliği, yazınla uyumlu olarak, bir kez daha hastaları bir bütün olarak değerlendirmenin ve DEHB ya da disleksi söz konusu olduğunda, olası ek tanılara karşı farkındalığın önemine işaret etmektedir (25).

DEHB değerlendirilmesinde WISC-R sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yapılmış çalışmalarda DEHB popülasyonunda WISC-R'in verdiği sonuçlarla ilgili yazında birlik yoktur. Türk çocuklarına uygulandığında, WISC-R puanlarının DEHB'de sağlıklı çocuklardan daha düşük olduğu, özellikle bu düşmenin, genel bilgi, aritmetik, benzerlik, parça birleştirme ve şifre alt testlerinde anlamlı olarak kendini gösterdiği ortaya konmuştur (26). Yanı sıra, DEHB tanısını yordamada resim düzenleme testini faydalı bulan bir çalışma da mevcuttur (27). Bu seçici etkilenmeyi yansıtan sonuçlarla uyumsuz olarak, daha güncel bir çalışmada WISC-R tüm alt testlerindeki performansın seçici olmaksızın DEHB'de kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (28). Bununla birlikte, özellikle etkilendiği bildirilen alt testlerin DEHB'yi yordayıcı etkisi şans düzeyinde bulunmuştur, yanı klinik olarak tek başına anlamı olmayabileceği ifade edilmiştir. Ne var ki daha eski tarihli bir çalışmada, DEHB'de farklı nöropsikolojik testlerin yordayıcılığı ve birbiri ile uyumu değerlendirilmiş, benzerlik alt testinin DEHB'yi yordadiğı sonucuna varılmıştır (29). Yazında günümüze kadar olan uyumsuzluklar çalışmaların deseni, işleme ve dışlama ltleri, örneklem büyüklüğü gibi karıştırıcı faktörlerin etkisine bağlı olabilir. DEHB'de WISC-R'daki etkilenmenin niteliğindeki tüm bu uyumsuzluklara rağmen, WISC-R günümüz pratiğinde DEHB değerlendirilmesinde halen önemini korumaktadır.

WISC-R'in yaygın kullanıldığı bir diğer alan da DEHB'ye eşlik eden disleksinin değerlendirilmesidir. DEHB'ye sıklıkla disleksi eşlik etmektedir (5,25). Benzer şekilde, disleksiye en yüksek sıklıkla eşlik eden bozukluk da DEHB'dir (30). İkisinin ayrımı zaman zaman klinik olarak g olabilmektedir. Bu nedenle sıklıkla nöropsikolojik değerlendirmeye başvurulmaktadır. DEHB'nin disleksiye yönelik ayırıcı tanısını ele alan güncel bir çalışmada, Bannatyne kazanılmış bilgi ve kavramsal bilgi kümeleri, DEHB'nin eşhastalanımdan farkını ortaya koyan faktörler olarak elde edilmiştir. Ancak söz konusu çalışmada WISC-R alt testleri ayrı ayrı ele alınmamıştır (6). Bizim alışmamızda ise, WISC-R alt testlerinden benzerlikler ve aritmetik puanlarının eşhastalanım grubunda yüksek ve orta etki büyüklüğü ile daha düşük olduğu, resim tamamlama puanının ise orta etki büyüklüğü ile daha yüksek olduğu görülmüştür. Bannatyne kategorileri arasında fark görülmemiştir. İki çalışmada kullanılan analiz yöntemlerinin farklılığına rağmen, Bannatyne kazanılmış bilgi kategorisinin hesaplanmasında aritmetik puanının; kavramsal yetenek kategorisinin hesaplanmasında ise benzerlikler puanının yer aldığı düşünülürse WISC-R alt testlerinin ayrıca değerlendirilmesinin önemli olduğu görülebilir. Mevcut çalışmada kategorileri oluşturan alt testlerin homojen olarak dağılmamış (biri düşerken diğerinin düşmemesi gibi) olması kategorik farkların görülmesini engellemiş olabilir, bu da yazındaki uyumsuzluğu açıklayabilir. Benzerlikler testi, kavramlar arasında ortaklıklar kurmaya dayanan yüksek bilişsel bir işlevidir, bu yönüyle bu bulgu DEHB+Dislekside bilişsel etkilenimin DEHB'ye göre daha fazla olabileceğini ortaya koyan yazınla uyumludur (25). Aritmetik puanı ise işitsel dikkat ile kısa süreli bellekte ve sonuçta bilgi kazanımında, yani öğrenmede, sorun olduğunu ifade etmektedir, bu da disleksinin yaygın kabul edilen tanımı olan normal zekaya rağmen öğrenmede gk ile ve çocukların kliniğe başvuru nedeni olan ders başansızlığı ile uyumludur. Buna karşılık, resim tamamlama puanı görsel uzaysal beceriyi değerlendirmektedir ve DEHB+Disleksi grubunda DEHB grubuna göre daha yüksek bulunmuştur, hem disleksi hem de DEHB'de görsel uzamsal algıda bozulmalar olduğu yazında belirtilmiştir (31,32). Bu bulgular görsel uzamsal ve işitsel beceriler açısından DEHB+Disleksi ve DEHB gruplarının farkları olabileceğini düşündürmüştür. Görsel uzamsal ve işitsel dikkat ile bellek işlevleri açısından saf disleksi grubunun da ele alındığı ve bu işlevlere ilişkin becerilerin incelendiği ileri çalışmalar yapılmasında fayda vardır.

DEHB'ye eşlik eden disleksi varlığı ile ilişkili faktörleri saptamayı planladığımız bu çalışmada, bir diğer ilgi çekici bulgu Stroop testine aittir. Bu testin 1.ve 2. bölümünde DEHB+Disleksi grubunda tepki süresi beklenenden uzun olanların yüzdesi DEHB grubundan daha fazladır ve bu bulguya Türk yazınında rastlanmamış olmakla birlikte, işlemeleme hızı ile ilişkili olabileceği düşünülen bu bulguyu destekleyebilecek nitelikte çalışmalara uluslararası yazın alanında rastlanmıştır. İşlemeleme hızının araştırıldığı çalışmalarda işlemeleme hızında yavaşlık

DEHB+Disleksi eşhastalanımı için bir endofenotip olarak tartışılmıştır (33).

Özetle, bu çalışmada hem kız hem de erkek çocukları içeren bir örnekleme DEHB ile DEHB+Disleksi ayırmada faydalı olabilecek faktörler ortaya konmuştur. Çalışmanın temel kısıtlılıkları, geriyedönük ve örneklem büyüklüğü küçük bir çalışma olması, sağlıklı kontroller ile saf disleksiye sahip bir grubun olmayışı ile DEHB'yi alt tiplerine ayırmadan eşhastalanımın test sonuçları üzerine etkisinin ele almasıdır. Türk çocukları üzerindeki sonraki çalışmaların, bu çalışmanın bulguları ışığında, tüm kontrol gruplarını içerecek şekilde hem kız hem de erkek çocukların dahil edildiği daha geniş örneklem üzerinde gerçekleştirilmesi, DEHB'nin alt tiplerinin ayırımı ve WISC-R alt testleri ile Stroop testinin gruplar arasındaki değerlendirilmesine yer vermesi faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- NIMH [Internet]. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd/index.shtml> 13 Ocak 2019 .
- Aysev A. Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları 2001;3:417-25.
- Bilgic A, Kılıc BG, Gürkan K, Aysev A. Disruptive behavior disorders and special learning disorders in a clinical sample with diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Ment Heal 2006;13:54-9.
- Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995.
- Sexton CC, Gelhorn HL, Bell JA, Classi PM. The Co-occurrence of Reading Disorder and ADHD: Epidemiology, Treatment, Psychosocial Impact, and Economic Burden. J Learn Disabil 2012;45:538-64.
- Turgut Turan S, Erdoğan Bakar E, Erden G, Karakaş S. Using neuropsychometric measurements in the differential diagnosis of specific learning disability. Nöropsikiyatri Arşivi 2016;53:144-51.
- Savaşır I ŞN. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 1995.
- Epstein JN, Erkanli A, Conners CK, Klaric J, Costello JE, Angold A. Relations between continuous performance test performance measures and ADHD behaviors. J Abnorm Child Psychol 2003;31:543-54.
- Zangwill OL. Clinical Tests of Memory Impairment. Proc R Soc Med 1943;36:576-80.
- Karakaş S, Doğutepe Dinçer E. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT- Çocuk (Cilt I). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
- Karakaş S, E DD. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT- Çocuk (Cilt II). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935;18:643-62.
- Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. Front Psychol 2017;8:557. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00557
- MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. Psychol Bull 1991;109:163-203.
- Koppitz EM. The visual aural digit span test. New York: Grune & Stratton,1977.
- Yalın A, Karakaş S. Görsel İşitsel Sayı Dizisi Testi A formunun bir Türk çocuk örnekleminde güvenilirlik, geçerlik ve standardizasyon çalışması. Türk Psikoloji Dergisi 1994;9:6-14.
- Wilkinson GS. WRAT-3: Wide Range Achievement Test administration manual. 3rd Western Psychological Services; Wilmington, DE: 1993.
- Erden G, Kurdoğlu F, Uslu R. İlköğretim okullarına devam eden Türk çocuklarının sınıf düzeylerine göre okuma hızı ve yazım hataları normlarının geliştirilmesi. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13:5-13.
- Cohen J. A power primer. Tutor Quant Methods Psychol 2007;3:79-83.
- Ferguson C. An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. Prof Psychol Res Pract 2009;40:532-8.
- Kraemer HC, Morgan GA, Leech NL, Gliner JA, Vaske JJ, Harmon RJ. Measures of clinical significance. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:1524-9.
- Willcutt EG., Pennington BF. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with reading disability. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip 2000;41:1039-48.
- Dubow EF, Boxer P, Huesmann LR. Long-term Effects of Parents' Education on Children's Educational and Occupational Success: Mediation by Family Interactions, Child Aggression, and Teenage Aspirations. Merrill Palmer Q 2009;55:224-49.
- Cak HT, Dinc GS, Tuzun Z, Evinc SG, Cop E, Cuhadaroglu Cetin F. Comorbidity and continuity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) from childhood to adolescence in Turkey. ADHD Atten Deficit Hyperact Disord 2013;5:353-60.
- Germanò E, Gagliano A, Curatolo P. Comorbidity of ADHD and OCD. Developmental Neuropsychology 2010; 475-93.
- Erdoğan-Bakar E, Soysal Ş, Kiriş N, Şahin A, Karakaş S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Değerlendirilmesinde Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formunun Yeri. Klinik Psikiyatri 2005;8:5-17.
- Kiriş N. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Zekânın Wechsler Zeka Testi ve Raven Standart Progresif Matrisler Testi ile Analizi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara: 2002.
- Erdoğan Bakar E, Soysal A. Ş, Kiriş N, Işık Taner Y, Karakaş S. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Yeniden Gözden Geçirilmiş Formunun Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Ölçtüğü Özellikler. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2011;18:155-74.
- Kiriş N, Karakaş S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Zeka Testlerinden ve İlgili Diğer Nöropsikolojik Araçlardan Yordanabilirliği. Klinik Psikiyatri Dergisi 2004;7:139-52.
- Maughan B, Carroll J. Literacy and mental disorders. Curr Opin Psychiatry 2006;19:350-4.
- Erman Ö. Öğrenme bozukluğu ve dikkat eksikliği aşırı hareketlilik bozukluğu olgularının nörofizyolojik ve nöropsikolojik yöntemlerle incelenmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Ankara: 1997.
- Korkmazlar Ü, Sürücü Ö. Öğrenme bozuklukları. In: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Ankara: Golden Print 2007:307-26.
- Katz LJ, Brown FC, Roth RM, Beers SR. Processing speed and working memory performance in those with both ADHD and a reading disorder compared with those with ADHD alone. Arch Clin Neuropsychol 2011;26:425-33.

Vezikoüreteral Reflü Hastalarının Cerrahi Tedavi Sonuçları

Outcomes of Surgical Treatment of Vesicoureteral Reflux

Doğuş GÜNEY, Hüseyin Tuğrul TIRYAKI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Vezikoüreteral reflü (VUR) çocukluk çağında sık görülen bir anomalidir. Amaç, VUR nedeni ile cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda demografik, radyolojik verileri, tedavi yöntemlerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirerek komplikasyonları ve başarıyı etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda; 2007-2014 yılları arasında VUR nedeni ile tedavi edilen hastalar değerlendirildi. Tanı yaşı, cinsiyet, başvuru şikâyeti, VUR etiyojisi ve dereceleri, hidronefroz dereceleri, böbrek fonksiyonları, tercih edilen cerrahi tedavi (endoskopik enjeksiyon – üreteroneosistostomi) yöntemleri, tedavi başarı oranları ve komplikasyonlar kaydedildi. Hastalar bu parametrelere göre karşılaştırılarak cerrahi tedavi başarısını etkileyen faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 276 hasta değerlendirildi. Hastaların 220'sine ilk girişim olarak endoskopik subüreterik enjeksiyon (STING), 56'sına ise üreteroneosistostomi yapıldı. STING sonrası iyileşme olmayan 43 hastaya daha sonra üreteroneosistostomi yapıldı. Hidronefroz olmayan veya hafif olan hastalarda cerrahi başarı oranı %90.2, ciddi hidronefroz olanlarda %72.3'tü. Başarı oranı yüksek dereceli VUR hastalarında %88, düşük ve orta dereceli VUR'da %98.3'tü, böbrek fonksiyonu kötü olanlarda bu oran %83, iyi ve orta olanlarda ise %94'tür. Primer VUR hastalarının başarı oranı sekonder VUR'ye göre yüksek bulundu (%96-%85). Cerrahi tedavi sonunda mesane duvar kalınlaşmasının %52.2 oranında ve hidronefrozun %21.3 oranında gerilediği tespit edildi. STING sonrası UNC gerektiren hastaların, sadece STING ile iyileşen hastalara göre hidronefroz ve VUR dereceleri daha yüksek; renal parankimal incelemeleri daha fazla ve diferansiye böbrek fonksiyonları daha düşük olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda yüksek dereceli VUR'lü, diferansiye fonksiyonu düşük ve sekonder VUR etiyojisine sahip olan böbrek birimlerinde cerrahi tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Üreter, Vezikoüreteral reflü

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is exhibiting the factors affecting the outcomes of the surgical treatment of VUR by evaluating the demographics, radiologic findings, treatment options and complications.

Material and Methods: Patients who underwent VUR repair from 2007 to 2014 in our unit were included in this retrospective study approved by the local ethics review board. Age, gender, complaint, etiology and grade of VUR, grade of hydronephrosis, renal function, preferred surgical treatment (endoscopic injection - ureteroneocystostomy) method, treatment success rate and complication were collected from the patient records.

Results: A total of 276 patients were included. Endoscopic subureteric injection (STING) were performed in 220, ureteroneocystostomy were performed in 56 patients as a first intervention. 43 patients who had no improvement after STING were performed ureteroneocystostomy. The surgical success rate was 90.2% in patients without hydronephrosis and 72.3% in those with severe hydronephrosis. This rate was 88% in high-grade reflux patients, 98.3% in low/moderate-grade VUR, and 83% in patients with poor renal function and 94% in good and moderate patients. The

GÜNEY D :0000-0001-7168-2123
TIRYAKI HT : 0000-0002-9544-1137

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için hastanemiz akademik kurulundan onay alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: GÜNEY D: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. TIRYAKI HT: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Güney D, Tiryaki HT. Vezikoüreteral Reflü Hastalarının Cerrahi Tedavi Sonuçları. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:310-317:

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Doğuş GÜNEY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi ,Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM,
Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: dous_caliskan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 07.01.2019

Kabul tarihi / Accepted : 12.03.2019

Elektronik yayın tarihi : 27.05.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.509461

success rate of surgical treatment was higher in primary VUR patients than secondary VUR (96% -85%). After the surgical treatment, the rate of improvement of bladder wall thickening was 52.2% and the rate of regression of hydronephrosis was 21.3%. Patients who required UNC after STING had higher grades of hydronephrosis and reflux; than patients recovered with STING only. Also these patients' renal parenchymal thinning were significant and renal functions were worse than patients recovered with STING.

Conclusion: In our study, it was observed that the outcomes of surgical treatment were worse in renal units with high grade VUR, low differential function and secondary VUR etiology.

Key Words: Ureter, Vesicoureteral reflux

GİRİŞ

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçıdır (1,2). Sık görülebilen bir durum olmakla birlikte genellikle asemptomatik seyreder. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile birlikte görülen en sık konjenital anomalidir (2,3). Prevalansı sağlıklı çocuklarda %1.3 iken, idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan çocuklarda %8-50 arasında değişmektedir (2,4,5). Günümüzde hala etyolojisi, tanı ve tedavisi ile ilgili soru işaretleri bulunmaktadır (1).

VUR, primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer VUR, reflünün en sık görülen şeklidir ve üreterovezikal bileşkenin (UVB) yetersiz kapanmasıyla gelişir (1). Primer VUR'da güçlü bir genetik yatkınlık vardır (4). Fonksiyonel (mesane barsak fonksiyon bozukluğu ve nörojenik mesane) veya anatomik obstrüksiyonlar (posterior üretral valv) normal anti-reflü mekanizmasını etkileyerek Sekonder VUR'a neden olabilmektedir (1).

VUR, enfeksiyon riskini arttırmakla birlikte hem İYE hem de VUR, renal skara (reflü nefropatisi) neden olabilir. Bu nedenle VUR, hipertansiyon, gebelik toksemisi, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) neden olabilmektedir (1,5,6). VUR'lü çocuğa yaklaşımda amaç; hastayı tekrarlayan İYE'den korumak, renal hasar gelişimini önlemek, tedavi ve takipteki morbiditeyi en aza indirmektir.

Endoskopik tedavi, 1980'lerde enjeksiyon materyalinin kullanıma girmesi ile açık cerrahinin yerini almaya başlamıştır. Spontan rezolüsyon şansına sahip bu hastalıkta, hastalığın ortaya çıkış şekli, cinsiyet, yaş, reflünün derecesi, böbrek fonksiyon kaybının olup olmaması gibi değişkenler VUR için tedavi yöntemlerinin seçiminde büyük öneme sahiptir.

Bu çalışmanın amacı; 2007-2014 yılları arasında VUR tanısı ile izlenen hastalarda, cerrahi tedavi endikasyonlarını, tercih edilen cerrahi tedavi yöntemlerini, tedavi sonuçlarını, komplikasyonları ve başarıyı etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada; 2007-2014 yılları arasında Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Ürolojisi Kliniği'nde takip edilen ve anamnez, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile VUR tanısı almış hastalar değerlendirildi. Çalışma protokolü, Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulunun 27.12.2013 tarih ve 203 sayılı kararı ile onaylandı.

Hastaların öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerleri, görüntüleme ve ameliyat raporları incelendi. Tanı yaşı, cinsiyet, başvuru şikâyeti, VUR etyolojisi ve dereceleri, böbrek hidronefroz dereceleri, böbrek fonksiyonları, tercih edilen cerrahi tedavi yöntemleri, tedavi başarı oranları ve komplikasyonlar kaydedildi.

Sekonder VUR etiyolojisinde yer almayan ek üro-patolojisi olan (UPD, böbrek taşı, üreterovezikal darlık vs.), herhangi bir nedenle tedavisini kliniğimizde tamamlamayan, tedavisine dış merkezde başlayıp kliniğimizde devam eden, dosya taramaları sırasında bilgilerinin tümüne ulaşamayan, cerrahi girişim uygulanmadan profilaksi ile takip edilen, sekonder VUR etiyolojisi nedeni ile organ anatomisini değiştiren cerrahi girişim yapılmış olan hastalar (vezikostomi, üreterokutenostomi, mesane ogmentasyonu vs.) çalışma dışı bırakıldı.

Hidronefroz, böbrek parankim kalınlığı, VUR dereceleri ve diferansiye böbrek fonksiyon verileri hasta sayısına göre değil böbrek-üreter birim sayısına göre verildi. Ayrıca cerrahi yöntemler ve başarı sonuç verileri de böbrek üreter birim sayısı ile verildi.

Takip süresince hastaların hepsine İYE profilaksisi verildi. Aylık tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ile İYE açısından takip edildi.

Çalışmamızda istatistiksel çalışmaya uygunluk açısından parametre sayısını azaltmak amacı ile hidronefroz dereceleri, Grade 1-2: Hafif hidronefroz, Grade 3-4: Ağır hidronefroz olarak sınıflandırıldı (151).

Hastaların Tc-99m DMSA ve/veya MAG3 renal sintigrafi tetkikleri ile saptanan diferansiye böbrek fonksiyonları; %50-40 iyi, %39-25 orta, %24-0 kötü olarak değerlendirildi.

Hastaların; bir yaş üstü olması, bilateral/unilateral yüksek dereceli (4-5) VUR olması, eşlik eden sık tekrarlayan İYE varlığı, ileri derecede hidronefroz varlığı, takip süresince böbrek fonksiyon kaybı olması durumunda ve bu parametrelerin birlikteliğinde açık cerrahi operasyon endikasyonu konuldu.

STING yapılan hastaların işlem öncesi son bir hafta içinde idrar kültüründe patolojik üremesi olmamasına dikkat edildi. Genel anestezi altında yaşa uygun sistoskopi eşliğinde, üreter orifisine submukozal yaklaşık 1-2 cc dolgu materyali enjeksiyonu uygulanarak yapıldı. Dolgu materyali olarak dextranomer-hyalürinik asit (Dexell, İstem medikal, Ankara) kullanıldı.

Enjeksiyon uygulanan tüm hastalar bir başlık altında 'STING uygulanan hastalar' olarak değerlendirildi.

Açık cerrahi olarak Cohen, Politano Leadbetter veya Lich Gregoir teknikleri kullanıldı. Cerrahi yöntemin tercihinde hastanın yaşı, reflü derecesi, üreter dilatasyonu ve cerrahin tercihi göz önünde bulunduruldu. Cohen ve Politano Leadbetter tekniği ile UNC yapılan hastalara, rutin olarak 6 French üreter kateteri yerleştirildi ve ortalama beş ila yedi gün sonunda çekildi. Lich Gregoir yöntemi ile UNC yapılan hastalarda ise üreter kateteri yerleştirilmedi. İleri derecede dilate üreteri olan hastalarda üretere daraltma işlemi uygulandı. Eksizyonel daraltma (Hendren) veya plikasyon (Starr veya Kalicinski) yöntemleri tercih edildi.

Sekonder VUR tanısı alan PUV, üreterosel, nörojen mesane ve mesane disfonksiyonu olan hastalara verilen ek tedavi yöntemleri, VUR'ye yönelik spesifik tedavi yöntemlerinden (STING/UNC) en az 3- 6 ay öncesinde uygulanmaya başlandı.

Hastalar cerrahi tedavi sonrasında aylık idrar tetkiki ve idrar kültürü ile İYE açısından takip edildi. Operasyon sonrası ilk birinci ayda mutlak olmak üzere üçüncü ve altıncı aylarda üriner sistem USG ile hidronefroz açısından takip edildi.

Reflüyü değerlendirmek amacı ile cerrahi sonrası 3-12 ay arasında çoğunlukla 6. ayda VSUG uygulandı. Operasyon sonrası birinci yılda tüm hastalara renal sintigrafi tekrar edildi. İstisnai durumlarda yani operasyon sonrası hidronefrozda belirgin artış veya sık tekrarlayan İYE olan hastalara birinci seneyi beklemeden daha erken sintigrafi uygulandı.

Cerrahi sonrası izlemde İYE olmayan, hidronefrozda artış olmayan ve kontrol VSUG'de VUR saptanmayan hastalar 'iyileşmiş' olarak kabul edildi. Antibiyotik profilaksisi en geç 3-6. ayda kesildi.

Tedavinin başarısız olduğu ve 'iyileşmemiş' olarak kabul edilen hastalar; takip ve tedavi süresince sık görülen akut piyelonefrit atakları sonucu böbrek fonksiyonları bozularak diyaliz programına alınan veya nefrektomi uygulanan hastalar ve gelişen komplikasyonlar sonucu re-UNC uygulanan hastalar olarak tanımlandı. Operasyon sonrası UVB'de striktür veya açılanmaya bağlı obstrüksiyon gelişen hastalara, ayrıca yüksek dereceli reflünün devam ettiği sık İYE ve böbrek fonksiyon kaybı olan hastalara re-UNC yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizi "The Statistical Package for the Social Sciences 17.0" (SPSS, Inc. Chicago IL, USA, Microsoft) programı ile yapıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sıklık) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları istatistiksel olarak kontrol edildi. Normal dağılımı sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Student t Test, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-Kare Testi ile yapıldı. Bağımlı değişkenlerin ilk ve son sıklıklarının karşılaştırılmasında McNemar Test kullanıldı. P <0.05 anlamlı olarak kabul edildi

BULGULAR

Hastanemiz çocuk cerrahisi ve çocuk ürolojisi bölümünde 2007 ile 2014 yılları arasında takip edilen 312 VUR hastasının verileri değerlendirildi. Hasta seçim kriterlerine uymayan 36 hasta çalışma dışında bırakıldı. 194'ü (%70.3) kız, 82'si (%29.7) erkek, toplam 276 hastanın yaşları 15 gün ile 14 yaş arasında olmak üzere ortalama 5.5 ± 3.9 yıldır. Hastaların 54'ü (%19.5) başvuru anında bir yaşının altında olan hastalardı. Bir yaşın altında VUR tanısı konan 54 hastadan 19'u (%35) kız 35'i (%65) erkekti.

Hastaların 143'ünde (%51.8) tek taraflı reflü, 133'ünde (%48.2) bilateral VUR vardı. Tek taraflı VUR olanların 57'si (%39.8) sağ, 86'sı (%60.2) sol taraftıydı. Hastaların 251'i (%90.9) İYE, 14'ü (%5.1) inkontinans şikâyeti ile başvurdu. Kalan 11'i (%4) ise herhangi bir şikâyeti olmayıp, kardeşinde VUR olan veya antenatal hidronefroz (AH) bulgusuyla tarama esnasında VUR saptanan hastalardı. Otuz sekiz (%13.8) hastanın öyküsünde AH bulgusu bulunmaktaydı. Hastaların 11'inin (%4) tanı anında yani cerrahi tedavi öncesi KBH olarak kabul edilen hastalardı. Hastaların 185'i (%67) primer VUR, 91'i (%33) sekonder VUR etiyojisi ile takip edilen hastalardı. Sekonder VUR olanların %45'i disfonksiyonel işeme, %26.4'ü nörojen mesane, %13'ü PUV'du. Kalan %15.6'sında ise ektopik üreter, mesane divertikülü veya üreterosel gibi diğer ürolojik patolojiler mevcuttu.

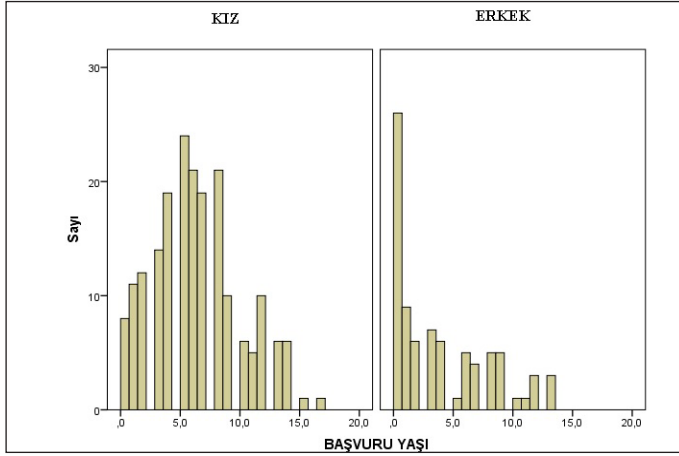
Çalışmada bulunan erkek hastaların yaş ortanca değeri 2.5 (0.5-7) yıl, kızların yaş ortanca değeri ise 6 (4-8) yıldır (p<0.001) (Grafik I).

Cerrahi tedavi öncesi 179 böbrek birimde (%43.8) hidronefroz görülmezken, 212 birimde (%51.8) orta derecede, 18 birimde de (%4.4) ciddi hidronefroz olduğu görüldü. VUR; 15 (%3.6) birimde birinci derece, 32 (%7.9) birimde ikinci derece, 138 (%33.7) birimde üçüncü derece, 117 (%28.6) birimde dördüncü derece ve 107 (%26.2) birimde beşinci dereceydi. Tüm böbrek üreter birimlerinin %11.5'inde düşük, %33.7'sinde orta, %54,8'inde yüksek dereceli reflü bulunmaktaydı.

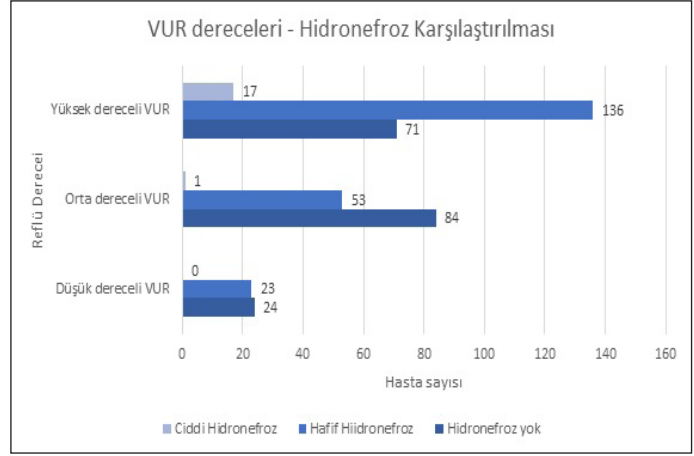
Cerrahi tedavi öncesi böbrek üreter birimlerinin hidronefroz derecesi ile reflü dereceleri karşılaştırıldığında düşük dereceli VUR birimlerinin hiçbirinde ciddi hidronefroz olmadığı görüldü. Orta dereceli reflü olan birimlerin 1'inde (%0.7) ciddi hidronefroz olduğu ve yüksek dereceli VUR birimlerinin ise 17'sinde (%7.6) ise ciddi hidronefroz olduğu görüldü (Grafik-II) (p<0.001).

Cerrahi tedavi öncesi böbrek birimlerinin diferansiye fonksiyonları ile reflü dereceleri karşılaştırıldığında düşük dereceli VUR birimlerinin (n=47) 4'ünde (%8.5) kötü olduğu görüldü. Orta dereceli reflü olan birimlerin (n=138) 14'ünde (%10.3) kötü olduğu görüldü. Yüksek dereceli VUR birimlerinin (n=224) ise 53'ünde (%24) kötü böbrek fonksiyonları bulundu (p<0.001).

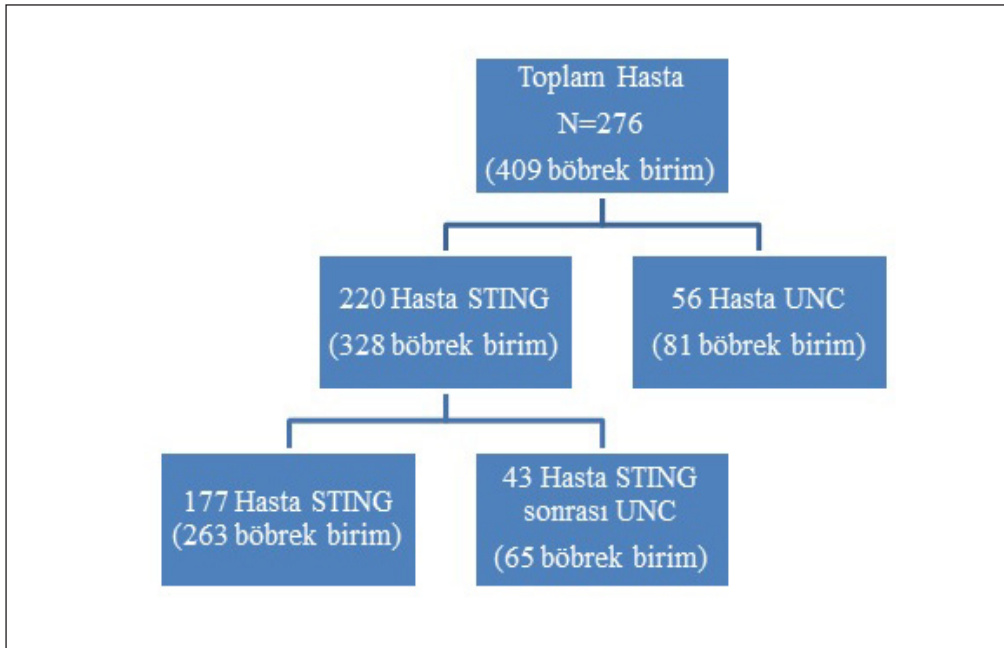
VUR nedeni ile cerrahi tedavisi planlanan hastalardan 220'sine (328 böbrek-üreter birimi) ilk girişim olarak STING uygulandı ve 56'sına (81 böbrek - üreter birimi) ilk girişim olarak UNC yapıldı. Burada STING uygulanan 220 hastanın 177'sinin (263 böbrek-



Grafik 1: Hastaların yaş ortanca değerleri.



Grafik 2: VUR derecesi Hindronefroz Karşılaştırılması



Şekil 1: Uygulanan Cerrahi Yöntemler.

üreter birimi) cerrahi tedavisi sadece bir kez veya tekrarlayan STING ile tamamlandı. 43'ü (65 böbrek – üreter birimi) ise STING sonrası iyileşme olmaması nedeniyle UNC yapılan hastalardı (Şekil-1).

Sonuç olarak VUR nedeniyle STING ve/veya UNC yapılan böbrek üreter birimlerinden 378'nin (%92.4) tedavisi, tam iyileşme ile tamamlandı. Otuz bir birim (%7.6) ise iyileşme olmadığı kabul edilen birimlerdir. İyileşen birimlerin %65'inin (246 birim) sadece STING ile %35'inin (132 birim) ise UNC ile tedavi edildiği görüldü. İyileşmemiş (Başarısız tedavi) olarak kabul edilen birimlerin 8'ine UNC sonrası UVB obstrüksiyonu (üreteral striktür, angulasyon, atoni), 2'sine UNC sonrası devam eden yüksek dereceli reflü nedeni ile re-UNC yapıldı. Dört hasta (8 birim) cerrahi takip ve tedavi süreci içinde önlenemeyen sık İYE nedeni ile KBH olarak kabul edilen ve reflüsü sebat eden hastalardı. Kalan 13 birim ise

cerrahi tedavi sonrası persistan reflü veya hidronefrozda artış olmamasına rağmen sık İYE atakları devam eden birimlerdir.

Toplam UNC yapılan böbrek üreter birimlerinin sayısı 146'dır. Tercih edilen cerrahi teknik 66 (%45) birimde Politano Leadbetter tipi, 64 (%44) birimde Cohen tipi, 16 (%11) birimde Lich Gregoir tipi UNC'di ve tüm UNC yapılan birimlerin 11'ine (%7.5) üreterde ileri derecede dilatasyon olması nedeni ile daraltma işlemi uygulandı.

UNC sonrası herhangi bir derecede VUR devam eden böbrek üreter birim sayısı 28'di. Sırası ile tekniklerle göre persistan reflü oranları Politano Leadbetter; %16.6 (n=11), Cohen%15.6 (n=10) ve Lich Gregoir tipi UNC yapılanlarda ise %43 (n=7) (p=0.03) olduğu görüldü. Bu birimlerin 18'inde reflü postoperatif takip süresince kendiliğinden düzeldi. Yukarıda bahsedildiği gibi geriye kalan 10 birim (2 birim re-UNC, 8 birim KBH)

Tablo I: Cerrahi tedavi başarısını etkileyen parametreler.

	Cerrahi tedavi başarılı birimler (n=378)		Cerrahi tedavi başarısız birimler (n=31)		
	n	%	n	%	
Primer VUR	275	96	11	4	<0.001
Sekonder VUR	114	85	20	15	
HN yok/Orta Derecede HN	365	92.9	26	7.1	<0.001
Ciddi Hidronefroz	13	72.3	5	27.7	
Normal parankim	140	89.8	16	10.2	0.257
Parankimal inceleme	238	94	15	6	
Diferansiye böbrek fonksiyonları iyi – orta	319	94.4	19	5.6	<0.003
Diferansiye böbrek fonksiyonları kötü	59	83	12	17	
1,2 ve 3. Derece VUR	182	98.4	3	1.6	<0.001
4 ve 5. Derece VUR	196	87.5	28	12.5	

Tablo II: Sadece STING yapılan birimler ile STING sonrası UNC yapılan birimlerin karşılaştırılması.

	Sadece STING yapılan birimler (n=263)		STING sonrası UNC yapılan birimler (n=65)		p
	n	%	n	%	
Orta-Ciddi Hidronefroz	119	45.3	45	69.2	<0.001
Böbrek Parankim İncelmesi	67	25.5	30	46.2	<0.001
Yüksek Dereceli VUR	95	36.1	58	89.2	<0.001
Orta-Kötü Böbrek Fonksiyonu	83	21.5	33	50.8	0.003
İyileşme	248	94.3	58	89.2	0.165

Tablo III: STING sonrası UNC yapılan birimler ile ilk işlem olarak UNC yapılan birimlerin karşılaştırılması.

	STING sonrası UNC yapılan birimler (n=65)		İlk işlem UNC yapılan birimler (n=81)		p
	n	%	n	%	
Orta-Ciddi Hidronefroz	45	69.6	66	81	0.117
Böbrek Parankim İncelmesi	30	46.2	59	72.8	<0.001
Yüksek Dereceli VUR	58	89.2	71	87.7	0.335
Orta-Kötü Böbrek Fonksiyonu	33	50.8	26	56.8	0.170
İyileşme	58	89.2	72	88.9	0.948

iyileşmemiş olarak kabul edildi. UNC tekniklerinin başarı oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Politano Leadbetter tipi UNC %89, Cohen tipi UNC %87.5, Lich Gregoir tipi UNC %93.7, $p=0.744$).

İyileşen ve iyileşmeyen böbrek üreter birimleri etiyoloji ve radyolojik birimler açısından karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, AH olması, lateralite açısından anlamlı ilişki saptanmadı. VUR etiyolojisi ve radyolojik bulgular açısından yapılan karşılaştırma tablo I'de verilmektedir.

Üretere daraltma işlemi yapılmayan 398 birimden 28'inin (%7), daraltma yapılan 11 birimden 3'ünün (%27) iyileşmemiş olduğu görüldü. Bu iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.043$).

Cerrahi tedavi öncesi USG ile tedavi sonundaki USG sonuçları karşılaştırıldığında başlangıçta mesane duvar kalınlaşması olan 23 hastadan 12'sinde (%52.2) tedavi sonrasında mesane duvar kalınlaşmasının kaybolduğu görüldü. Buna karşılık tedavi başlangıcında mesane duvar kalınlaşması olmayan 38 hastanın

2'sinde (%5.8) ise tedavi sonunda mesane duvar kalınlaşması geliştiği görüldü ($p=0.013$).

Cerrahi tedavi öncesinde böbrek parankim incelenmesi olan 156 birimin 27'sinde (%17.3) tedavi sonunda parankim kalınlığının normal olduğu, başlangıçta parankim kalınlığı normal olan 253 birimin ise 47'sinde (%18.6) tedavi sonunda parankimde incelmeye görüldü ($p=0.254$). Tedavi öncesinde hidronefroz olmayan birim sayısı 179 (%43.8) iken, cerrahi tedavi sonrası bu sayı 266'ya (%65) yükseldi. Yani 87 (%21.3) birimde mevcut hidronefroz tamamen ortadan kalktı. Ondokuz birimde ise (%4.6) cerrahi tedavi sonrası USG'de cerrahi tedavi öncesine göre hidronefrozun arttığı görüldü ($p<0.001$).

Cerrahi tedavi olarak sadece STING ile tedavi edilen birimler ile STING yapıldıktan sonra persistan semptomatik VUR nedeni ile UNC yapılan hastaların, ayrıca STING sonrası UNC yapılan birimler ile ilk işlem olarak UNC yapılan birimlerin radyolojik bulguları ve iyileşme oranları karşılaştırılmaları tablo-II-III'de verilmektedir.

Tüm birimler değerlendirildiğinde 328 birime STING uygulandı ve bunların 248'inin sadece tek veya tekrar eden STING uygulaması ile iyileştiği ve sonuç olarak STING iyileşme oranının %75.6 olduğu görülmektedir. UNC yapılan toplam 146 birimden ise 130'unun iyileştiği UNC sonrası iyileşme oranının %89 olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

İdrarın işleme sırasında mesaneden böbreğe kaçıışı olarak tanımlanan VUR, renal skara (reflü nefropatisi) sebep olarak hipertansiyon, gebelik toksemisi, KBH ve son dönem böbrek hastalığına yol açabilir (1,5,6). Çocuklarda VUR prevalansının kızlarda daha sık olduğunu bildirilmektedir (4,7). Ancak AH saptanan çocuklarda ve infant döneminde ise erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir (4,8,9). Jaukovic ve ark.(8) VUR'lü çocukları değerlendirdikleri çalışmalarında, erkek çocukların ortalama yaşının 1.5 kızların ise 3 yıl olduğu, infant döneminde erkek predominansının (%93) olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda VUR tanısı alan 194 kız, 82 erkek hasta mevcuttu. Kız predominansı (%70.3) olduğu ve kız çocukların yaş ortanca değerinin 6 yıl, erkeklerin ise 2.5 yıl olduğu görülmektedir. Erkeklerde VUR'nün literatüre uygun olarak çalışmamızda da daha erken yaşta ortaya çıktığı görülmektedir. Primer ve sekonder VUR hastalarının böbrek üreter birimleri radyolojik olarak birbirleri ile karşılaştırıldığında; hidronefroz derecesi, parankimal incelmeye, VUR derecesi ve diferansiye böbrek fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen cerrahi tedavi ile iyileşme oranları birbirinden farklıydı. Sekonder VUR birimlerinin, tüm cerrahi yöntemler (STING/UNC) sonunda primer VUR birimlerine göre iyileşme oranı belirgin olarak daha düşük olduğu görüldü (%85-%96). UNC sonrası iyileşme oranları karşılaştırıldığında primer ve sekonder VUR birimleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum sekonder

VUR birimlerinin, STING işleminden, primer VUR birimleri kadar fayda görmediğini göstermektedir

Üreter sistem USG'de dilatasyon varlığı, 3. ve 5. derece VUR için önemli bir gösterege olabilmektedir (10,11). Finlandiya'da İYE'li çocuklarda VUR'un araştırıldığı bir çalışmada, 3 ve 5. derece reflülerin %11'inin USG bulguları normal bulunmuştur (12). Fouzas ve ark.(13) çalışmasında ise VUR olan çocukların %52'sinin yüksek dereceli olmasına rağmen, %63'ünde USG bulguları normal saptanmıştır. Çalışmamızda yüksek dereceli reflü olan çocukların %31.7'sinde USG'de hidronefroz olmadığı saptandı. VUR, 4 ve 5. derece olduğunda eşlik eden ciddi hidronefroz olma riskinin, düşük ve orta dereceli VUR olan birimlere göre fazla olduğu saptandı.

Renal sintigrafi ile renal hasarlanmanın belirlenmesi ve izlemi VUR tedavisindeki en önemli mihenk noktasıdır. Reflü hastalarda DMSA sintigrafi ile renal skar prevalansı %19-62 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (14). Yapılan bir çalışmada, başvuruda hastaların %19.2'sinde skar olduğu bildirilmektedir (15). Howard RG ve ark. (14) çalışmasında reflü çocuklarda skar oranı %23 bulunmuştur. Cinsiyet skar için bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (14,16). Retrospektif diğer bir çalışmada, primer VUR'lü hastalarda renal skar gelişimi ile reflü derecesi arasında güçlü bir ilişki olduğu, skar saptanan hastaların yarısında 5.derece reflü olduğu gösterilmiştir. Yüksek derece VUR'lü hastalar, düşük derece VUR'lü hastalara göre 4-6 kat, VUR olmayan hastalara göre 8-10 kat fazla renal skar riski taşırlar (17). Reflünün derecesi arttıkça renal skar görülme riskinin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, reflü derecesi ve renal skar arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da vardır (8,15-18). Kore'de yapılan bir çalışmada yüksek dereceli reflülerde skar görülme oranı (%85.7) düşük dereceli reflülerde skar görülme oranından (%19.1) fazla bulunmuştur (29). Çalışmamızda yüksek dereceli VUR olan böbrek üreter birimlerinin diferansiye böbrek fonksiyonlarının, düşük ve orta dereceli VUR olan birimlere göre kötü olduğu görülmektedir. Ayrıca cerrahi tedavi öncesi diferansiye böbrek fonksiyonu kötü olan birimlerde cerrahi tedavi ile iyileşmenin, fonksiyonu orta ve iyi olanlara göre belirgin olarak daha düşük olduğu görüldü.

Kliniğimizde VUR tanısı alan hastalara reflü derecesinden bağımsız olarak ilk cerrahi yöntem olarak çoğunlukla STING uygulanmaktadır (%80.2). Sadece STING yapılarak tedavi edilen hastaların böbrek üreter birimlerindeki radyolojik bulgular, STING sonrası UNC yapılan böbrek üreter birimlerinin radyolojik bulguları ile karşılaştırıldığında; ikinci grupta hidronefrozun ve parankimal incelmeye istatistiksel olarak daha belirgin olduğu görüldü. Ayrıca ikinci grupta VUR derecesinin daha yüksek ve diferansiye böbrek fonksiyonlarının daha kötü olduğu da istatistiksel olarak anlamlıydı. İlk tedavi yöntemi olarak STING yapılan, endoskopik tedaviye rağmen yüksek dereceli VUR'nün ve İYE'nun devam etmesi, böbrek fonksiyonunda kayıp gelişmesi nedenleri ile UNC yapılan birimler sonuç olarak STING denenen ve başarısız olan birimlerdir. Bu durum; hidronefroz ve VUR derecesi yüksek olan, parankimal incelmeye belirgin ve

böbrek fonksiyonu kötü olan birimlerin tek başına STING ile tedavi edilebilme şansının daha az olduğunu göstermektedir.

STING sonrası UNC yapılan birimler ile ilk cerrahi işlem olarak UNC uygulanan birimler karşılaştırıldığında; etiyoloji (primer/sekonder VUR), tedavi öncesi hidronefroz derecesi, VUR derecesi ve diferansiye böbrek fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı. Böbrek parankiminde incelleme, n %46.2'sinde, ilk cerrahi işlem olarak UNC uygulanan birimlerde STING sonrası UNC yapılan birimlere göre belirgin olarak daha fazlaydı. Bu durum, diferansiye böbrek fonksiyonunda ve VUR derecesinde bu iki grup arasında farklılık olmaması nedeni ile, istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen klinik olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca cerrahi tedavi sonundaki iyileşme oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

UNC sonrası herhangi bir derecede VUR'nün devam etme oranının Lich Gregoir tipi UNC yapılanlarda en yüksek (%43) olduğu görüldü. Lich Gregoir tipi UNC yapılan birimlerde UNC sonrası devam eden reflü dereceleri düşüktü ve çoğunluğunun bir yıl içinde spontan düzeldiği ve İYE'ye neden olmadığı görüldü. UNC sonrası iyileşme oranları açısından karşılaştırma yapıldığında, UNC teknikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum; ekstravezikal UNC sonrasında devam eden reflünün genelde 'benign' olduğu, yani kendiliğinden düzelme ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Üretere daraltma işlemi yapılmasının iyileşme üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bu durum, yüksek dereceli VUR olan birimlerde tapering yapılma ihtiyacı olacak kadar dilate ve tortuöz olan ureterli birimlerin, tapering yapılmasına gerek olacak kadar dilate ureteri olmayan birimlere göre cerrahi başarısının daha düşük olması ile açıklanabilir. Yani başarısızlığın tapering yapılmasına bağlı değil, başlangıçta tapering yapılmasına ihtiyaç duyulacak kadar dilate ve tortuöz ureter olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Cerrahi tedavide başarı oranları, endoskopik tedavide %65-90, açık cerrahide ise %94-99 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (19,20). Oberson ve ark. (21) çalışmasında ilk 6 ayda; endoskopik enjeksiyon yapılan 92 ureterin 61'inde (%64) reflünün düzeldiği, Cohen reimplantasyonu yapılan 123 ureterin 118'inde (%96) reflünün düzeldiği gösterilmiştir. Dextranomer-hyalürik asit ile endoskopik VUR tedavi başarı oranının ilk enjeksiyon sonrası %80 olduğu, ikinci enjeksiyon sonrası %98'e yükseldiği bildirilmektedir (22). Özellikle VUR derecesi 3 ve üzeri olan hastaların %10-20 oranları arasında ilk enjeksiyon sonrası persistan VUR nedeni ile tekrarlayan endoskopik enjeksiyona ihtiyacı olduğu görülmektedir (23). Erken postoperatif değerlendirme sonucunda yüksek başarı oranı bildirilirken, birinci yılsonunda başarı oranını %46 olarak sunulan, Lee ve ark. (24) yapmış olduğu 219 hastayı (337 ureter birimi) içeren üç yıllık retrospektif çalışmada; endoskopik implantasyon işleminden 6-12 hafta sonraki iyileşme oranı %73 olarak bildirilmiş. Bu oran çalışmanın ilk yarısında %65.9

iken son yarısında %80.2'ye yükselmiştir. Üreteral enjeksiyon sonrası erken dönemde yapılan VSUG görüntülerine göre iyileşmiş olan 150 üretere bir yılın sonunda tekrar VSUG yapıldığında %74.2'ünde VUR olmadığı görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ilk değerlendirme ile %73 olan iyileşme oranının birinci yılın sonunda %46.1 gerilediği görüldü (24). Sık kontrole gelme ve tekrarlayan VSUG aileyi hastayı strese sokmakta ve maliyeti de arttırmaktadır. Tekrarlayan endoskopik tedavilerin maliyetinin, gününbirlik estravezikal UNC yöntemine göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (25).

Tek veya tekrarlayan STING sonrası devam eden VUR çalışmamızda 43 hasta mevcuttu. Bu hastalarda eşlik eden İYE ve böbrek fonksiyon kaybı olduğu için UNC yapıldı. Chertin ve ark.(20) yapmış olduğu çalışma, tek veya tekrarlayan STING sonrası VUR'sü devam eden 16 hastaya UNC yapılmıştır. UNC endikasyonları bizim uygulamamıza benzer şekilde; devam eden VUR, devam eden enfeksiyon, sintigrafide yeni skar görünümü olması veya takip eden sintigrafide böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi olarak bildirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon ya da fonksiyon kaybı olmamasına rağmen tek böbreği olan erkek çocuklara da STING sonrası VUR devam etmesi nedeni ile UNC yapıldığı rapor edilmiştir. UNC yöntemi olarak 11 hastada ekstravezikal yöntem, dört hastada Politano Leadbetter ve bir hastada Cohen tipi UNC tercih edilmiş. üç ay sonra yapılan kontrolde %100 başarı olduğu raporlanmıştır (20). Çalışmamızda STING sonrası UNC yapılan 65 birimden 58'inin (%89.2) iyileştiği, görüldü. İyileşmemiş olanların ise 5'inin reUNC (26) yapıldığı 2'sine tekrar STING yapıldığı görüldü. Elmor ve ark. STING sonrası devam eden VUR nedeni ile 30 hastaya ekstravezikal UNC uygulamışlar ve 24'ünün iyileştiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda ilk cerrahi girişim olarak UNC uygulanan 56 hasta 81 ureter birimi mevcuttu. Bunların %88.8'inin UNC sonrasında iyileşmiş olduğu görüldü. Falkensammer ve ark. (27) yapmış olduğu çalışma; primer VUR nedeni ile Cohen transtrigonal UNC uygulanmış 5 yaşından büyük 126 çocuğu kapsamaktadır. Bu hastalara postoperatif dönemde tekrarlanan USG, bir kez VSUG ve bir kez de intravenöz ürografi uygulanmıştır. Sonuçta iki hastanın kontrateral VUR ve piyelonefrit nedeni ile reopere edildiği görülmektedir. Diğer hastaların VSUG sonuçlarının tedavi yöntemlerinde hiçbir değişiklik yaratmadığı rapor edilmiştir. İntravenöz ürografide görülen dilatasyonların USG ile de saptanabileceği ve çoğunlukla kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir. Bu hastaların bir yıllık takibinde yeni gelişen dilatasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak Cohen UNC sonrası rutin VSUG ve sintigrafinin asemptomatik çocuklarda gereksiz olduğu, sadece piyelonefrit atağı olan hastalarda tercih edilmesi gerektiği savunulmaktadır (27). Çalışmamızda UNC sonrası başarı oranı %89 olduğu görülmektedir. Başarı oranının yukarıda bahsedilen çalışmaya ve literatüre göre daha düşük olmasının nedeninin; çalışmamızdaki hasta grubunun, primer ve sekonder VUR'sü olan, yaş dağılımının bir ay ile 15 yaş arasında

değiştirdiği heterojen bir grup olmasından ve çoğunluğunun (%54'ü 4 ve 5. derece, %33'ü 3. derece) yüksek dereceli VUR olan hastalar olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda cerrahi tedavi öncesi böbrek üreter biriminde ciddi hidronefroz olmasının, VUR derecesinin yüksek olmasının, diferansiye fonksiyonların düşük olmasının ayrıca sekonder VUR etiolojisinin olmasının cerrahi tedavi ile iyileşme üzerine olumsuz etkisi olduğu görülmektedir

KAYNAKLAR

1. Khoury AE, Bağli DJ. Vesicoureteral reflux. In: Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR editors. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2007; 3267-309.
2. Wadie GM, Moriarty KP. The impact of vesicoureteral reflux treatment on the incidence of urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 529-38.
3. Abstracts of the XXI. Annual ESPU (European Society of Paediatric Urology) Congress. April 28-May 1, 2010. Antalya, Turkey. *J Pediatr Urol* 2010;6 Suppl 1: S19-105.
4. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 2006; 3: 413-27.
5. Mattoo TK, Mathews R. Vesicoureteral reflux and renal scarring. In: Avner HD, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg, 2009; 1311-37.
6. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 937- 47.
7. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152: 879- 83.
8. Jaukovic L, Ajdinovic B, Dopudja M, Krstic Z. Renal scintigraphy in children with vesicoureteral reflux. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 1023-6.
9. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis [abstract]. *Br J Urol* 1997; 80: 319.
10. Lee MD, Lin CC, Huang FY, Tsai TC, Tsai JD. Screening young children with urinary tract infection for high grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium 99m labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr* 2009;154:797-802.
11. Leroy S, Vantalon S, Larakeb A, Ducou-Le-Pointe H, Bensman A. Vesicoureteral reflux in children with urinary tract infection: comparison of diagnostic accuracy of renal US criteria. *Radiology* 2010;255:890-8.
12. Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen NP, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2010;25: 1463-9.
13. Fouzas S, Krikelli E, Vassilakos P, Gkenti D, Papanastasiou DA, Salakos C. DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics* 2010;126:513-9.
14. Howard RG, Roebuck DJ, Yeung PA, Chan KW, Metreweli C. Vesicoureteral reflux and renal scarring in Chinese Children. *Br J Radiol.* 2001; 74: 331-4.
15. Zerati Filho M, Calado AA, Barroso U Jr, Amaro JL. Spontaneous resolution rates of vesicoureteral reflux in Brazilian children: a 30-year experience. *Int Braz J Urol* 2007;33: 204-12.
16. Jang HC, Lee KH, Park JS. Primary Vesico-Ureteral Reflux: Comparison of Factors between Infants and Children. *Korean J Urol* 2011;52:206-9.
17. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int* 2011;27: 37-46.
18. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1281-4.
19. Bensman A, Uliniski T. International Vesicoureteral Reflux Study: unsolved questions remaining. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:757-8.
20. Chertin B, Prosolovich K, Aharon S, Nativ O, Halachmi S. Surgical Reimplantation for the Correction of Vesicoureteral Reflux following Failed Endoscopic Injection. *Adv Urol* 2011;2011:352716.
21. Oberson C, Boubaker A, Ramseyer P, Meyrat BJ, Frey P. Endoscopic and surgical treatment of vesico-ureteral reflux in children. Comparative long-term follow-up. *Swiss Med Wkly* 2007;137: 471-5.
22. Hayn MH, Smaldone MC, Ost MC, Docimo SG. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux. *Urol Clin North Am* 2008;35:477-88.
23. Routh JC, Vandersteen DR, Pfefferle H, Wolpert JJ, Reinberg Y. Single center experience with endoscopic management of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006;175:1889-92.
24. Lee EK, Gatti JM, DeMarco RT, Murphy JP. Long-Term Followup of Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection for Vesicoureteral Reflux: Late Failure Warrants Continued Followup. *J Urol* 2009;181:1869-75.
25. Saperston K, J. Smith J, Putman S, Matern R, Foot L, Wallis C, et al. Endoscopic subureteral injection is not less expensive than outpatient open reimplantation for unilateral vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008;180(4 Suppl):1626-9.
26. Elmore JM, Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR. Salvage extravesical ureteral reimplantation after failed endoscopic surgery for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2006;176:1158-60.
27. Falkensammer ML, Gobet R, Stauffer UG. To Cohen and Forget? Evaluation of Postoperative Imaging Studies after Transtrigonal Ureteric Reimplantation for Vesicoureteric Reflux in Children. *Urol Int* 2008;81:218-21.

Çocukluk Çağında Çarpıntı Yakınması ile Başvuran Hastalarda Ritim Holter Monitorizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the results of rhythm holter monitorization in children with palpitation in childhood

Gamze KARAMANLI¹, Ayşe Esin KİBAR GÜL², Emine AZAK², Hazım Alper GÜRSU²,
İbrahim İlker ÇETİN²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çalışmamızda çarpıntı yakınmasıyla başvuran çocuk hastalarda 24 saatlik ritim holter monitorizasyon (HM) endikasyonları gözden geçirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, holterde görülen ritim bozukluklarının tür ve sıklığının saptanması, holterin tanı ve tedavideki yeri vurgulanmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında kliniğimize çarpıntı yakınması ile başvuran, 4-17 yaş arası (ortalama yaş 13.1 ± 3.4) 364 hastanın 383 adet HM sonuçları geriye dönük değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %11.5'inde (n=42) elektrokardiyografide (EKG), %33'ünde (n=120) holterde disritmi bulundu. Holter endikasyonları içinde; %88.5'ini EKG incelemesi normal olup nedeni belli olmayan çarpıntı ve/veya disritmik semptomları devam edenler hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %56.9'unda (n=206) izole çarpıntı ve %43.4'ünde (n=158) diğer eşlik eden yakınmalar; bunlar içinde de en sık göğüs ağrısı (%24.2) ve senkop (%10.4) kaydedildi. Hem EKG'de hem de HM'da disritmi olan hastalarda (%36.1), EKG'si normal olup HM'da disritmi olan hastalara (%15.5) göre ciddi disritmi saptanma oranı anlamlı yüksek saptandı (p=0.023). Holterde en sık saptanan disritimler %10.1 (n=37) ile supraventriküler ekstrasistol (SVE) ve %9 (n=33) ile ventriküler ekstrasistol (VES)'di. Bu iki ritim bozukluğunun birlikte görülme oranı ise %2.4 (n=9) bulundu. Holter monitorizasyondaki ritim bozuklukları yaş gruplarına göre incelendiğinde ≤10 yaş SVE sıklığı %3, VES sıklığı %1.4 iken, ≥11 yaş bu oranlar sırasıyla %7.1 ve %7.7'di. Yaş gruplarına göre HM'da disritmi dağılımında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda, çocuk kardiyoloji kliniğine çarpıntı şikayeti ile başvuran hastaların yaklaşık üçte birinde disritmi saptanmış ve bunların da %7.1'inde (n=26) ciddi disritimler olduğu belirlenmiştir. Anormal EKG'nin holter kaydının tanıya katkısını arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca EKG'si normal olan hastalarımızda da holterde disritmi kaydedilmesi ritim bozukluklarının saptanmasında EKG'nin yetersiz kalabildiğini ve HM'nun özellikle pediatrik yaş grubunda yararlı bir tanı aracı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Çarpıntı, Çocuklar, Holter monitorizasyonu, Kardiyak disritmi

ABSTRACT

Objective: In our study, we evaluated 24-hour rhythm holter monitorization (HM) indications in pediatric patients presenting with palpitations. The aim of this study was to determine the type and frequency of rhythm disorders seen in holter, and to emphasize the place of holter in diagnosis and treatment.



KARAMANLI G : 0000-0001-9858-2210
KİBAR GÜL AE : 0000-0001-7833-7701
AZAK E : 0000-0002-7841-1331
GÜRSU HA : 0000-0002-0707-2678
ÇETİN İİ : 0000-0001-9480-8278

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Bu çalışma için Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 2018/094 onay alınmıştır. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: KARAMANLI G: Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması. KİBAR GÜL AE: Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, AZAK E: Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, GÜRSU HA: Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, ÇETİN İİ: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme.

Atf yazım şekli / How to cite : Karamanli G, Kibar Gül AE, Azak E, Gürsu HA, Çetin İİ. Çocukluk Çağında Çarpıntı Yakınması İle Başvuranlarda Ritim Holter Monitorizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:318-324.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe Esin KİBAR GÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Kardiyoloji
Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: dreseresin@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 08.02.2019

Kabul tarihi / Accepted : 29.03.2019

Elektronik yayın tarihi : 09.08.2019

Online published

DOI: 10.12956/tchd.524017

Material and Methods: 383 HM results of 364 patients in the age of 4 and 17 (average age 13.1 ± 3.4) who applied to the pediatric cardiology outpatient clinic with complaint of palpitation between January 2016 and January 2018 were evaluated retrospectively.

Results: In 11.5% of patients (n=42) dysrhythmia was detected in ECG, in 33% of them (n=120) dysrhythmia was detected in Holter. If we look at the Holter indications of the patients 88.5% had normal ECG examination, but ongoing unspecified of palpitations and dysrhythmic. 56.9% of patients (n=206) had complaint of isolated palpitation, 43.4% of patients (n=158) had other coexisting complaints such as chest pain (24.2%) and syncope (10.4%). In patients with dysrhythmias in both ECG and HM (36.1%), ECG was normal and the rate of severe dysrhythmia was found to be significantly higher in patients with arrhythmia (15.5%) than in patients with HM ($p = 0.023$). The most common rhythm disorders in holter results were 10.1% (n=37) SVE and 9% (n=33) VES. Coincidence of two rhythm disorders was 2.4% (n=9). If the rhythm disorders in HM were examined according to age groups, in the age ≤ 10 ; the frequency of SVE was %3, the frequency of VES was 1.4%. On the other hand in patients of age ≥ 11 , the frequency of SVE was 7.1%, the frequency of VES was 7.7%. According to age group there was no statistically significant difference in dysrhythmia distribution in ECG and HM ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, dysrhythmia was detected about one third of patients who applied to the pediatric cardiology outpatient clinic with the complaint of palpitation and serious dysrhythmia was detected in 7.1% of them (n=26). Abnormal ECG was found to increase the contribution of holter recording to the diagnosis. In addition, in patients with normal ECG, the recording of dysrhythmia in the holter, ECG may be inadequate in detecting rhythm disorders and therefore, HM may be a useful diagnostic tool especially in pediatric age group.

Key Words: Cardiac dysrhythmia, Children, Dysrhythmia, Holter monitoring, Palpitation

GİRİŞ

Önemli kardiyak disritmilerin en yaygın semptomu çarpıntıdır. Bununla birlikte çocukluk çağında çarpıntı yakınmasıyla başvuran olgular artmakta ve son yıllarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Elektokardiyografi (EKG) ile yapılan değerlendirmede, çocuklarda disritmilerin aralıklı ortaya çıkması, hastanın semptomsuz dönemde olması ve ritmin kısa bir dönemi için bilgi edinilmesi nedeniyle ritim bozuklukları saptanmayabilir (1).

Holter monitorizasyonu; rutin muayene sırasında düzensiz ritmin fark edilmesi ve/veya disritmik semptomların (çarpıntı, presenkop, senkop vb.) varlığı, kalp hastalığı ve anormal EKG'si olan hastalarda önerilmektedir (2). Erişkin disritmilerin tanısında HM yaygın olarak kullanılmasına rağmen pediatrik yaş grubunda çocuklarda holter ile ilgili çalışmalar da sınırlıdır (1,3-6). Kardiyak ritmin gün boyu izlendiği holter incelenmesi ile taşikardiler, bradikardiler, hasta sinüs sendromu ve diğer semptomatik disritmiler tanılabilmektedir. Yirmidört saatlik ritim HM disritmilerin tanı ve izleminde en özgül ve en duyarlı tanı aracıdır (3). Çarpıntıda HM'nun tanısız başarısı çalışmalarda %33-35 bulunmuştur (2).

Bu çalışmada çarpıntı yakınmasıyla başvuran çocuk hastalarda 24 saatlik HM endikasyonları gözden geçirilmiş, holterde görülen ritim bozukluklarının tür ve sıklığının saptanması, holterin tanı ve tedavideki yeri vurgulanmak istenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2016 - Ocak 2018 tarihleri arasında kliniğimize çarpıntı yakınması ile başvuran 364 hastaya yapılan toplam 383 adet 24 saatlik HM kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Holter kaydı için DMS 300-3A Digital Holter Recorder (model no:65597, Germany) cihazı kullanıldı. Çalışma için hastanemiz etik kurulunun onayı alındı (2018/094). Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı, demografik özellikleri, çarpıntıya eşlik eden semptomlar, tanımlanmış ek sistemik hastalıkları, aile öyküleri, fizik muayene

ve laboratuvar bulguları, 12 derivasyonlu EKG kayıtları (Nihon Konden ECG-1350,Cardiofax, Japan) ,ekokardiyografi (EKO) incelemesi ve HM sonuçları ile disritmi saptanan hastaların bulguları ve disritmi ile ilgili yapılan ek tetkikler (efor EKG, elektrofizyolojik inceleme) kaydedildi.

Taranan semptomlar; izole çarpıntı (Grup 1) ve/veya çarpıntıya eşlik eden diğer semptomlar (Grup 2) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Grup 2'de alt gruplar içinde; grup 2a: çarpıntı ve göğüs ağrısı, grup 2b: çarpıntı ve baş dönmesi \pm senkop \pm eforla ilişkili senkop ve grup 2c: çarpıntı ve yorgunluk \pm çabuk yorulma \pm nefes darlığı şeklinde tanımlandı ve disritmi yönünden ayrıntılı değerlendirildi.

Yirmidört saatlik kayıt süresi boyunca temel ritim, kayıt sırasında semptomların belgelenmesi, ortalama kalp hızı (HR), minimum HR, maksimum HR ve ventriküler ektopi, supraventriküler ektopi vb eşlik eden disritmilerin varlığı kaydedildi. Holterdeki disritmi tanıları ACC / AHA yönergeleri ile tanımlandı (7). Holterde saptanan disritmilerin tipleri; supraventriküler ektopi (SVE), ventriküler ektopi (VES), izole ve/veya bigemine VES, SVE+VES, supraventriküler taşikardi (SVT), nodal escape atımlar, multifokal atriyal taşikardi, atriyal ektoptik taşikardi, ventriküler taşikardi (VT), atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, sinus pause, aşağı atriyal ritim, nodal ritim, değişken atriyal pacemaker, WPW, hasta sinüs sendromu, uzun QT sendromu ve AV bloklar kaydedildi. Holter analizinde disritmiler; ciddi/klinik açıdan önemli disritmi ve klinik açıdan önemsiz/selim disritmiler olarak iki grupta değerlendirildi (8). Holterde SVT (supraventriküler hız > 150 atım/dk), multifokal ya da bigemine VES, ventriküler taşikardi atağı (VT, ventriküler hız, > 120 atım / dk), %10 ve üstü SVE ve VES, Wenckebach olmayan, 2. derece kalp bloğu veya 3. derece kalp bloğu, >3 sn sinüs duraklaması, uzun QT ve preeksitasyon sendromları ile ilişkili taşikardi, hasta sinüs sendromu saptanması ciddi/klinik açıdan önemli disritmi olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için SPSS Statistics 15.0 Version for Windows Evaluation programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Çalışmada yer

alan hastaların sayısal değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasında farklılıkların incelenmesinde Pearson Ki kare (Pearson Chi-Square), Yates Ki kare (Continuity Correction) ve Fisher exact testten (Fisher's Exact Test) uygun olan yöntem sonuçları verildi. Holterde disritmi saptama açısından belirleyici faktörleri bulmak için lojistik regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar 4-17 yaş arasında (ortalama yaş 13.1 ± 3.4 yıl), 243'ü (%66.8) kız ve 121'i (%33.2) erkekti. Hastaların yaş grubuna göre dağılımına baktığımızda; %75.8'i (n=276) ≥11 yaş ve %24.2'si (n=88) 10 yaş ve altı saptandı. Hastaların %56.9'unda izole çarpıntı, %43.4'ünde çarpıntıya eşlik eden yakınmaları mevcuttu. Çarpıntıya %24.2'sinde göğüs ağrısı, %10.4'ünde senkop, %8'inde baş dönmesi, %6.6'sında nefes darlığı, %2.7'sinde yorgunluk, %2.5'inde çabuk yorulma ve %0.3'ünde eforla ilişkili senkop eşlik etmekteydi.

Üçyüzlümlü dört hastanın 44'ünde (%12.1) aile öyküsü pozitif olarak saptandı. Bunlar içinde; 33'ünde (%9.1) disritmi öyküsü (2'sine ICD takılmış), 9'unda (%2.5) ani ölüm öyküsü ve 7'sinde (%1.9) kardiyak hastalık öyküsü (koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, hipertrofik kmp, aort anevrizması) olduğu öğrenildi. Bu 44 hastanın 4'ünde (%1.1) EKG'de disritmi, 16'sında (%4.4) HM'da disritmi saptandı. Holterde disritmi saptanan 16 hastanın 2'sinde (%0.5) ciddi disritmi mevcuttu (≥%10 VES ve ≥%10 SVE + VES). Hastalarda aile öyküsünün pozitif olması halinin hem EKG'de hem de

holterde disritmi saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı (p>0.05).

Elektrokardiyografide hastaların %11.5'inde (n=42) disritmi saptandı. Bu hastaların %4.7'sinde (n=17) ciddi disritmi bulgusu görüldü. Başvuru EKG'sinde disritmi saptanan hastaların %6.3'ünde (n=23) izole çarpıntı ve %4.1'inde (n=15) çarpıntı ve göğüs ağrısı şikayeti vardı. EKG normal olan 322 hastanın 84'ünde (%26.1) HM'da disritmi saptandı. Bunlardan 71 hastada (%84.5) klinik önemsiz disritmi ve 13 hastada (%15.5) ciddi disritmi mevcuttu. Hem EKG hem de holterde disritmi saptanan 36 hastanın (%85.7) ise 13'ünde (%36.1) ciddi disritmi bulgusu saptandı. Hem EKG'de hem de holterde disritmi olan hastalarda EKG'si normal olup holterde disritmi olan hastalara kıyasla ciddi disritmi saptanma oranı anlamlı yüksekti (p<0.05). Elektrokardiyografide disritmi saptanan olgularda HM'da disritmi ve ciddi disritmi saptanması arasında anlamlı korelasyon bulundu (r=0.4 p<0.0001).

Hastaların %76.4'ünde (n=278) ekokardiyografi normaldi. Patolojik bulgular içinde; %9.9'u (n=36) MVP ve/veya kapak yetmezliği, %9.3'ü (n=34) izole kapak yetmezliği (romatizmal, konjenital nedenlere ikincil), %3.3'ü (n=12) konjenital kalp hastalığı (10 hasta atrial septal defekt, 1 hasta ventriküler septal defekt, 1 hasta patent duktus arteriosus), %0.8'i (n=3) diğer patolojiler (sol ventrikül hipertrofisi, septal hipertrofi, koroner arteriyovenöz fistül vb.) ve %0.3'ü kardiyomiyopati (hipertrofik KMP) yer almaktaydı. Patolojik eko bulguları olan 86 hastanın 5'inde EKG'de ve 28'inde holterde disritmi saptandı. Ekokardiyografi bulguları olan hastalar ile EKG ve HM'da disritmi saptama sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo I: 24 Saatlik Ritim holter analizinde kaydedilen disritmiler.

	Hastalar (n=364)	
	n	%
Supraventriküler ektopler (izole, <%10)	37	10.1
Atrial/nodal ektopek atım >30/saat (>%10)	-	-
Atrial flutter veya fibrilasyon	1	0.3
Supraventriküler taşikardi	1	0.3
Ventriküler ektopi (izole, <%10)	27	7.4
Ventriküler ektopek atım >30/saat (>%10)	6	1.6
Ventriküler bigemine	-	-
Supraventriküler ve ventriküler ektopler	9	2.5
Caupled/tripled atımlar	-	-
Ventriküler taşikardi	3	0.8
WPW	12	3.3
AV blok (2 veya 3.derece)	6	1.6
Uzun QT	1	0.3
AV blok (1. derece)	2	0.5
Sinüs nodu ve atriyum kaynaklı ritimler (sinus taşikardisi ve bradikardisi, low atrial ritim-düşük atrial ritim, nodal ritim, wandering atrial pacemaker-değişen atrial pacemaker)	15	4.1

Tablo II: Semptom gruplarına göre holterde kaydedilen ritim bozukluğu tipleri ve sıklıkları.

Ritim Bozukluğu Tipleri	Grup 1 (%) n=206 (%56.6)	Grup 2a (%) n=81 (%22.3)	Grup 2b (%) n=49 (%13.5)	Grup 2c (%) n=28 (%7.7)	P
SVE	21(5.8)	9(2.5)	4(1.1)	3(0.8)	0.959
VES	19(5.2)	6(1.6)	7(1.9)	1(0.3)	0.404
SVE+VES	4(1.1)	3(0.8)	2(0.5)	-	0.575
SVT	1(0.3)	-	-	-	0.857
VT	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	-	0.665
1. Derece AV Blok	-	1(0.3)	1(0.3)	-	0.263
2. Derece AV Blok	4(1.1)	-	-	-	0.376
3. Derece AV Blok	2(0.5)	-	-	-	0.673
Atriyal Flatter	1(0.3)	-	-	-	0.857
Uzun QT	1(0.3)	-	-	-	0.857
WPW	4(1.1)	6(1.6)	1(0.3)	1(0.3)	0.126
Sinüs nodu ve atriyum kaynaklı ritimler	10(2.7)	4(1.1)	1(0.3)	-	0.540
Gruplarda aritmili hasta toplamı	68	30	17	5	

Grup 1: izole çarpıntı, **Grup 2a:** çarpıntı ve göğüs ağrısı, **Grup 2b:** çarpıntı ve baş dönmesi ± senkop ± eforla ilişkili senkop, **Grup 2c:** çarpıntı ve yorgunluk ± çabuk yorulma ± nefes darlığı.

Holter monitorizasyon endikasyonları incelendiğinde; önemli bir kısmını kardiyak disritmi düşündürülen semptomları devam eden ve nedeni belli olmayan, EKG incelemesi normal olan 322 (%88.5) hasta oluşturmaktaydı. Bunu sırasıyla standart EKG'de disritmi olan 42 hasta (%11.5), EKO'da MVP ve/veya kapak yetmezliği saptanan 36 hasta (%9.9), antidisritmik tedavi izlemi alan 16 hasta (%4.4), pacemaker implantasyonu yapılan 6 hasta (%1.6) ve kardiyomyopatisi olan 1 hasta (%0.3) takip etmekteydi.

Yirmidört saatlik ritim HM kayıtları değerlendirildiğinde 364 hastanın 120'sinde (%33) disritmi saptandı. İlk HM'da 26 hastada (%7.1) ciddi disritmi/ klinik açıdan kardiyak önemli disritimler ve 94 hastada (%25.9) klinik açıdan önemsiz disritmi kaydedildi. Holterde kaydedilen disritmilerin dağılımı Tablo I'de sunulmuştur. Holterde en sık saptanan ritim bozuklukları %10.1 (n=37) ile SVE ve %9 (n=33) ile VES'di. Bu iki ritim bozukluğunun birlikte görülme oranı %2.4 (n=9) bulundu. Holter monitorizasyonda SVE saptanan 50 hastanın, 40'ında (%11) hafif, 1'inde (%0.3) orta ve 9'unda (%2.5) ciddi düzeyde SVE saptandı. VES saptanan 45 hastanın, 27'sinde (%7.4) hafif, 3'ünde (%0.8) orta ve 15'inde (%4.1) ciddi VES mevcuttu. Holterde hastaların %3.3'ünde (n=12) WPW, %2.7'sinde (n=10) wandering atriyal pacemaker, %2.2'sinde (n=8) AV blok (4'ü 2. Derece, 2'si 1. Derece ve 2'si 3. Derece AV blok), %1.9'unda (n=7) sinüs taşikardisi, %0.8'inde (n=2) sinüzoidal duraklama(<3sn), %0.8'inde (n=3) VT, %0.3'ünde (n=1) SVT, %0.3'ünde (n=1) nodal ritim, %0.3'ünde (n=1) aşağı atriyal ritim, %0.3'ünde (n=1) sinüs bradikardisi, %0.3'ünde (n=1) atrial flutter ve %0.3'ünde (n=1) uzun QT saptandı. Hastaların HM kayıtlarında hasta sinüs sendromu, sinüzoidal duraklama (>3sn) ve multifokal/ektopik atrial taşikardi saptanmadı.

Semptom gruplarına göre holterde kaydedilen ritim bozukluğu tipleri ve sıklıkları Tablo II'de verilmiştir. Tüm gruplarda birlikteliği en sık görülen ritim bozukluğu SVE ve onu takip eden VES idi. SVE + VES'in birlikte görülme oranı gruplar arasında benzerdi. Holterde disritmi görülme sıklığı grup 1 hastalarda grup 2'ye göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Disritmi saptanma sıklığı EKG'de sırasıyla grup 1'de %6.3 (n=23), grup 2a'da %3.8 (n=14), grup 2b'de %1.1 (n=4), grup 2c'de %0.3 (n=1)'di. Holterde bu oranlar grup 1'de %18.7 (n=68), grup 2a'da %8.3 (n=30), grup 2b'de %4.6 (n=17), grup 2c'de %1.4 (n=5) olarak bulundu. Ciddi disritmi oranları sırasıyla %4.1, %0.8 ve %1.1 saptandı. Grup 2c'de ciddi disritmi yoktu. Grup 1'de EKG'de disritmisi olan 23 hastadan (%6.3) 21'inde (%5.8) holterde disritmi saptanırken, grup 2'de ise 19 hastadan (%5.2) 15'inde (%4.1) disritmi saptanmıştır. Fakat iki grup arasında EKG'de disritmi bulgusu olanlarda holterde disritmi saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Çarpıntı yakınması ile başvuran hastalarda EKG'de disritmi bulgusu olanlarda holterde disritmi saptanma oranı anlamlı yüksek bulundu (p<0.001).

Holter disritmi saptanan 120 hastanın 26'sında (%7.1) ciddi disritmi saptandı. Bunlar içinde en sık kaydedilenler; 9 hastada (%2.5) SVE + VES (≥%10) ve onu takip eden oranda 6 hastada (%1.7) VES (≥%10)'di. Grup 1, grup 2a ve 2b'de en sık görülen ciddi disritmi SVE + VES (≥%10)'di. Ciddi ritim bozuklukları istatistiksel anlamlı fark olmasada izole çarpıntı grubunda (grup 1) diğer gruplara (grup 2a, 2b ve 2c) göre daha yüksek bulunmuştur (p>0.05).

Çalışmaya alınan 8 hastaya egzersiz stres EKG testi (efor testi) uygulandı. Bu hastaların holter analizi sonuçları; 2'sinde ≥%10 VES, 2'sinde <%10 SVE, 1'inde <%10 VES ve eforla ilişkili

Tablo III: Holterde disritmi saptanması açısından belirleyici faktörlerin dağılımı.

	Beta	OR	%95 Güven Aralığı		p
Semptom gruplarına göre (grup 1: izole çarpıntı grup2: eşlik eden semptomlar)	-0.049	0.952	0.586	1.545	0.842
Cinsiyet	-0.043	0.958	0.569	1.613	0.872
Ailede disritmi öyküsü	0.274	1.315	0.591	2.922	0.502
EKG Sonucu	2.885	17.899	7.219	44.378	0
Yaş Grubu (≤10 yaş ve ≥11 yaş)	0.312	1.366	0.757	2.465	0.3
Sabit	-1.278	0.279			0

senkop yakınması, 3'ünde normaldi. Tüm hastalarda VES'lerde baskılanma oldu ve hiçbir hastada eforla disritmi gelişmedi.

Hastaların yaş gruplarına göre ritim bozukluğu incelendiğinde; ≤10 yaş 88 hastada EKG'de disritmi oranı %3.6, holterde %7.4 ve ciddi disritmi oranı %1.1 saptandı. Bu oranlar ≥11 yaş 276 hastada sırasıyla %8, %25.5 ve %6 olarak saptandı. Holterde ≤10 yaş SVE sıklığı %3 iken, VES sıklığı %1.4, ≥11 yaş bu oranlar sırasıyla %7.1 ve %7.7'di. Holterde disritmi ve ciddi disritmilerin saptanma sıklığı ≥11 yaş grubunda yüksek bulunmasına rağmen yaş ve semptom gruplarına göre istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0.05).

Holterde disritmiyi saptama açısından belirleyici faktörleri bulmak için yapılan lojistik regresyon analizinde regresyon modeline, hasta grupları (grup 1 yada 2), cinsiyetleri, ailede disritmi öyküsünün olup olmaması, yaş grubu (≤10 yaş ve ≥11 yaş) ve EKG sonucu (normal/disritmi) dahil edildi. Bunun sonuçlarına göre anlamlı tek değişken olarak EKG'de disritmi olması saptandı ve holterde disritmi sonucu elde etme riskini anlamlı arttırdığı bulundu (p<0.001) (Tablo III). Holter ve/veya efor testi sonrası hastaların 17'sine medikal tedavi (16'sı propranolol, 1'i amiodaron) verildi. Medikal tedaviyle düzelmeyen ve ciddi disritmi bulguları olan 2 hasta elektrofizyolojik çalışma (EPS) için yönlendirildi. 12 WPW hastasında holterde disritmi saptanmadı. Uygun yaş ve kiloda HM normal olan ve çarpıntı yakınması devam eden (≥6 yaş) 11 hasta risk analizi için yönlendirildi. Bu hastalardan 2'sinde EPS ile supraventriküler taşikardi atağı tetiklenerek ablasyon tedavisi uygulandı.

TARTIŞMA

Taşikardi ataklarının kısa süreli ve aralıklı olması, bazen belirtilerin hasta tarafından güçlükle fark edilmesi, hastanın semptomsuz dönemde olması, ritmin kısa bir dönem kaydedilmesi, çocukların rahatsızlık geçirdiklerinin farkına varmamaları ve özellikle de çocuk hastaların semptomları tanıyamamaları nedeniyle kendilerini anlatamadıklarından çocukluk çağında rutin EKG'de disritmi saptanması 24 saatlik HM göre yetersiz kalabilmektedir (9-16). Holter analizinde çocuklarda standart

EKG'de saptanamayan ritim bozuklukları, bunların başlangıcı ve süresi değerlendirilebilmektedir (4,5,16-18). Ayrıca semptom sırasındaki EKG kaydı incelenerek bu semptomun kalple ilişkisi belirlenebilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında, çocuk yaş grubunda disritmi tanısında en önemli tanı yönteminin HM olduğu açıktır. Çarpıntı ile başvuran pediatrik hastaların %5.7-35'ine HM ile tanı konulabilmektedir (9,10). Bu nedenle çarpıntı yakınması ile başvuran çocuklarda ritim holter ile değerlendirilmesi değişen klinik bir yaklaşıma sahiptir.

American Collage of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHH) semptomu olan hastalarda sınıf 1 HM endikasyonları içinde; hastada nedeni belli olmayan senkop, presenkop ya da baş dönmesi ataklarının olması ve hastada açıklanmamış, tekrarlayan çarpıntı ataklarının olması yer almaktadır (7). Çalışmamızda HM endikasyonunun önemli bir çoğunluğunu %88.5 ile bu hasta grubu oluşturmaktaydı.

Çarpıntı ve senkop ile başvuran çocuklarda ise ailevi risk faktörü aranmaksızın HM yapılması öneren çalışmalar vardır (3,12). Çalışmamızda 364 hastanın 44'ünde (%12.1) aile öyküsü pozitif olarak saptandı. Hastalarda aile öyküsünün pozitif olması halinde, EKG'de ve holterde disritmi saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı (p>0.05).

Pediatrik yaş grubunda ritim bozukluklarında holter ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (6,13). Çalışmamızda ise çarpıntı yakınması ile kliniğimize başvuran çocuk hastaların %33'ünde disritmi saptanmış ve bunların da %7.1'inde (n=26) ciddi disritmiler olduğu belirlenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda, çocuklarda HM'nun %10.6-61 arasında değişen oranlarda disritmi saptandığı bildirilmektedir (1,6,12). Bununla birlikte çalışmamızda EKG'si normal olan 322 hastanın %26.1'inde holterde disritmi kaydedilmesi ritim bozukluklarının saptanmasında çocuk hastalarda EKG'nin yetersiz kalabildiğini ve bu nedenle HM'nun yararlı bir tanı aracı olduğunu desteklemektedir.

Yapılan bir çalışmada holter analizi yapılan 402 hastada en sık başvuru yakınması göğüs ağrısı (%33.6), çarpıntı (%22.9) ve senkop (%7) olarak bildirilmiştir (1). Çalışmamızda ise başvuru anında hastaların %56.9'unda (n=206) izole çarpıntı ve %43.4'ünde (n=158) çarpıntıya eşlik eden yakınmalar;

bunlar içinde de en sık göğüs ağrısı (%24.2) ve senkop (%10.4) saptanmıştır. Hallioğlu ve ark. (3) çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop gibi disritmik semptomlarla başvuran 4-17 yaş arası 302 hastada 24 saatlik HM'nda; 111 hastada (%36.7) ritim bozukluğu saptamışlardır. Bu çalışmada çarpıntı ile başvuranlarda disritmi sıklığı %37.1 (88 hasta), senkop ile başvuranlarda %39.6 (19 hasta) ve göğüs ağrısı ile başvuranlarda ise %23.5 (4 hasta) kaydedilmiştir. Buna göre disritmi görülme sıklığı çarpıntı ve senkop ile başvuranlarda göğüs ağrısı ile başvuranlara göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda holterde disritmi görülme sıklığı %33'dü. Semptom gruplarına göre holterde disritmi oranları; grup 1'de %18.7, grup 2a'da %8.3, grup 2b'de %4.6 ve grup 2c'de %1.4 ile daha düşük oranda bulundu. Semptom grupları arasında ritim bozukluğu açısından anlamlı fark saptanmasa da, izole çarpıntı grubunda diğer gruplara göre daha yüksek oranda disritmi saptanmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak diğer çalışmalarda da yorgunluk, çabuk yorulma ve nefes darlığı yakınmaları olan hastalarda (grup 2c) ciddi bir ritim bozukluğunun saptanmaması bu grup hastalarda HM'nun kullanılabilirliğinin düşük olduğu göstermektedir (13,16).

Binbeşyüz çocuk hastada 2017 holter kaydının değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise en sık kaydedilen disritmiler; SVE, SVT, VES ve AV blok olarak bildirmişlerdir (13). Çalışmamızda ise 364 hastanın HM'nunda en sık %10.1 (n=37) ile SVE ve %9 (n=33) ile VES saptanmıştır. Bu iki ritim bozukluğunun birlikte görülme oranı ise %2.4 (n=9) bulunmuştur. Literatürdeki sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda da çocukluk çağında holterde ventriküler ve supraventriküler ekstra atımlar en sık görülen ritim bozuklukları olarak kaydedilmiştir (Tablo I) (1,3,6,12). Diğer çalışmalara göre SVT, VT, AV blok gibi klinik önemli disritmilerin çalışmamızda düşük oranda görülmesi; yüksek risk grubunda olan hastaların (opere KKH, kardiyomyopati vb.) izleminin merkezimizde daha az sıklıkta yapılmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim yapısal olarak normal olan bir kalpte senkop ve göğüs ağrısı vb semptomlarda holter disritmi kaydedilmesi düşük oranlarda bildirilmiştir (6,19-22). Postoperatif, kardiyomyopati veya konjenital kalp hastalığı olanlar disritmi yönünden yüksek riskli gruptadır ve bu olgular asemptomatik bile olsalar erken teşhis ve tedavi için ritim bozuklukları açısından yakın izlenmesi önerilmektedir (6,23,24).

Güven ve ark. (12) çalışmalarında çalışmada asemptomatik ve EKG'de disritmi saptanan olguların %24'ünde SVT, multifokal VES, kısa VT gibi klinik önemi olan ritim bozuklukları olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada eşlik eden EKG bulgusu yoksa hastada klinik olarak önemli ritim bozukluğunun görülme oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir (12). Çalışmamızda hastalardan hem EKG hem de holterde disritmi olan grupta (%36), EKG normal/holterde disritmi olan gruba göre (%15) ciddi disritmi saptanma oranı anlamlı yüksek bulundu ($p=0.023$). Literatürdeki diğer araştırmalarla uyumlu olarak çalışmamızda EKG'de disritmi bulgusunun holterin tanıya katkısının artmasında ve/veya ciddi

disritmi saptanmasında belirleyici faktör olarak saptanmıştır (6,12).

Hegazy ve ark.(6) 2000-2006 yılları arası (ortalama yaş 6.7 ± 4.1 yıl) 1319 holter kaydını değerlendirdikleri çalışmalarında; en sık holter endikasyonunu çarpıntı ve senkop olarak bulmuşlardır ve 141 hastada (%10) holterde anormal kayıt saptamışlardır. En sık kaydedilen disritmiler sırasıyla; SVE, VES, SVT, VT, AV blok olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada HM'nun yüksek riskli hasta grubunun (postoperatif ve kardiyomyopati) değerlendirilmesinde son derece önemli olduğu; senkop, çarpıntı ve göğüs ağrısında tanı değerinin düşük olduğu ve bu hasta grubunda da çalışmamızla uyumlu olarak anormal EKG'nin holter kayıtlarında disritmi saptanması ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (6).

Disritminin hastanın semptomlarının nedeni olduğu düşünülüyorsa semptom oluştuğunda disritmiyi dökümanete etmek oldukça önemlidir (4,21). Porter ve ark.'nı yaptığı bir çalışmada, EKG'leri normal sınırlarda olan, çarpıntı, senkop veya baş dönmesi yakınmalarından birisi bulunan 25 çocuk hastanın HM'nda %12 oranında semptomla eş zamanlı disritmi tespit edilirken, %36'sında semptom anında disritmi olmadığını göstermişlerdir (21). Kliniğimizde HM sırasında yakınma hissedilen 16 hastanın (%4.4); 6'sında (%1.6) normal, 6'sında (%1.6) sinüs taşikardisi, 2'sinde (%0.5) VT ve 1'inde (%0.3) <%10 uniform VES ve 1'inde de (%0.3) SVT saptanmıştır.

Disritmilerin dağılımı çocukluk çağında yaşa göre farklılık göstermektedir. Özellikle VES'lerin görülme sıklığı yaş ile artarken, SVE, SVT ve komplet AV blok daha küçük yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (13,25). Çalışmamızda da holter analizinde hemde yaş gruplarına hemde semptom gruplarına göre ritim bozukluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızdaki SVT %0.5 (n=2) oranında olup, literatürdeki diğer çalışmalara göre (%2.1-5.5) daha düşük oranda saptanmıştır (1,6,12). Bunun nedeni hastalarımızın çoğunun çalışma süresince yalnızca bir HM sonucu ile değerlendirilmesine bağlı olabilir. Ayrıca başka bir merkezde takipte olan bu hastaların bir çoğunun daha önce SVT geçirdiği ve antidisritmik ilaç kullandığı ancak bizim çalışmamıza dahil olan HM analizlerinde normal olduğu görülmüştür. Bu durum tedaviye yanıtın izleminde HM'nun önemi ortaya çıkarmaktadır.

Mitral kapak prolapsusu olan hastalarda özellikle kapak yetmezliği ile birlikte olanlarda potansiyel olarak öldürücü disritmi insidansı genel popülasyona göre daha fazladır (6,26,27). Çalışmamızda kapak yetmezliği ile birlikte olan MVP'li hastaların %3.6'sında (n=13) holterde disritmi, bunlardan da %0.8'inde (n=3) ciddi disritmi bulgusu saptandı. İzole MVP'li hastalarda bu oranlar sırasıyla %2.4 (n=9) ve %0.5 (n=2)'di. Bu bulgular MVP'li hastaların derecesi ne olursa olsun holter izlemi ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara olan ihtiyacını desteklemektedir.

Çalışmanın retrospektif olması, grup 2a, 2b ve 2c'deki hasta sayılarının az olması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca

HM'nun 24 saatlik olması nedeniyle özellikle çarpıntı ve göğüs ağrısı yakınmaları ile gelen hastalarda holterin takılı olduğu 24 saatlik süreçte disritmi gelişmemesi, çocuk hasta tarafından semptomların güçlükle fark edilmesi ve kendilerini anlatamamaları ve hastanın semptomsuz dönemde olması, normal holter sonucunun "sağlıklı grupta" değerlendirilmesine yol açmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birinde disritmi saptanmış ve bunların da %7.1'inde (n=26) ciddi disritmiler olduğu belirlenmiştir. Elektrokardiyografide disritmi saptanmasının holter kaydının tanıya katkısını artırdığı saptanmıştır. Ayrıca EKG'si normal olan hastalarımızda da holterde disritmi kaydedilmesi seyrek olarak çıkan ritim bozukluklarında EKG'nin yetersiz kalabildiğini ve bu nedenle tanı için HM'nun özellikle çocukluk yaş grubunda yararlı bir tanı aracı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Kılıç Z, Karataş Z, Uçar B. Çocuklarda Retrospektif Üç Yıllık Holter Monitorizasyonu Deneyimi. Yeni Tıp Dergisi 2012;29:95-99.
- Yiğit F. Ambuluar Elektrokardiyografik Kayıt.Türk Disritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi 2017;5:109-23.
- Halloğlu O, Giray D, Karpuz D, Özyurt A. Çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop yakınmalı çocuklarda holter monitorizasyon sonuçları: Sekiz yıllık deneyim. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2017;10:82-7.
- Genç Ş. 24 Saatlik Holter EKG Monitorizasyonu Sonuçlarının Retrospektif Kesitsel Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. Antalya:2003
- Harrison DC, Fitzgerald JW, Winkle RA. Ambulatory electrocardiography for diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. N Eng J Med 1976; 294: 373-80.
- Hegazy RA, Ltfy WN. The value of holter monitoring in the assessment of pediatric patients. Indian Pacing Electrophysiol J 2007;7:204-14
- Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias*—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). Circulation 2003;108:1871-909.
- Badri Paudel, Klara Paudel. The Diagnostic Significance of the Holter Monitoring in the Evaluation of Palpitation. J Clin Diagn Res 2013;7:480-3.
- Wu J, Kessler DK, Chakko S, Kessler KM. A cost-effectiveness strategy for transtelephonic arrhythmia monitoring. Am J Cardio 1995;75:184-5.
- Kapoor WN, Hammill SC, Gersh BJ. Diagnosis and natural history of syncope and the role of invasive electrophysiologic testing. Am J Cardiol 1989;15:63:730-4.
- Kennedy HL. The history, science and innovation of Holter technology. Ann Noninvasive Electrocardiol 2006;11:85-94.
- Güven H, Levent E, Özyürek AR, Büyükinan M, Aydoğdu A, Parlak A. Çocuklarda 2 Yıllık Holter Monitörizasyon Deneyimi. Ege Tıp Dergisi 2002;41:15-20.
- Ayabakan C, Ozer S, Celiker A, Ozme S. Analysis of 2017 Holter records in pediatric patients. Turk J Pediatr 2000;4: 286-93.
- Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet 2008;372:750- 63.
- Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). Circulation 1999;24:886-93.
- Steinberg L, Knilans T: Costs and Utility of tests in the evaluation of the pediatric patients with syncope. Prog Pediatr Cardiol 2001;13:139-49.
- Lown B. Cardiovascular collapse and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders 1984.p.2.
- O'Laughlin MP. Syncope in Pediatric Arrhythmias. Garson A, Gillette CP, eds. Electrophysiology and Pacing. 1nd ed. Philadelphia: WB. Saunders, Co 1990;600-16.
- Geggel RL. Conditions leading to pediatric cardiology consultation in a tertiary academic hospital. Pediatrics 2004;114: E409-17.
- Lawrence PR, Delaney AE. Chest pain in children and adolescents: most causes are benign. Adv Nurse Pract 2004;12:61-6.
- CJ. Premature atrial contractions and atrial tachyarrhythmias. In: Garson A Jr, Gillette PC, eds. Pediatric arrhythmias: electrophysiology and pacing. WB Saunders 1990; 328-59.
- Ferriera J, Luis J, Mota P, Anjos R, Meneses I, Bonhorst D, et al. Holter electrocardiography en pediatric cardiology: preliminary experience. Rev Port Cardiol 1996;15:27-33.
- Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. Am J Cardiol 1992;70:748-51.
- Baker RL, Koelling TM. Prognostic value of ambulatory electrocardiography monitoring in patients with dilated cardiomyopathy. J Electrocardiol 2005;38:64-8.
- Levy AM, Camm AJ, Keane JF. Multiple arrhythmias detected during nocturnal monitoring in patients with congenital complete heart block. Circulation 1977;55:247-53.
- Krahn AD, Klein GJ, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. Circulation 1995;92:1819-24.
- Beder S, Cohen M, Riemenschneider T. Occult arrhythmias as the etiology of unexplained syncope in children with structurally normal hearts. Am Heart J 1985;109:309-13.

Clinical and Demographic Characteristics of Children with Vitiligo: Retrospective Analysis of 105 Cases

Vitiligolu Çocukların Klinik ve Demografik Özellikleri : 105 Hastanın Retrospektif Analizi

Ayşe AKBAS, Fadime KILINC, Akın AKTAS

Ankara Şehir Hastaneleri, Dermatoloji Kliniği Ankara, Türkiye



ABSTRACT

Objective: Vitiligo is a disease for which the cause is not clearly known public but is common and is characterised by depigmented macules. Its incidence rate ranges between 0.1- 11%.

Incidence among children is not known clearly but it has been reported that in half of the cases lesions start before the age of, and in 25% they start before 10-14 years and it has different characteristics than that in adults. The aim of this study is to define the clinical and demographic characteristics of childhood vitiligo, identify the accompanying diseases and the treatment options that are provided.

Material and Methods: The files of 105 paediatric patients diagnosed with vitiligo in our hospital's dermatology department during the 2011-2018 period have been retrospectively examined. Age, gender, starting age, disease duration, lesion area, vitiligo type, family vitiligo history, blood tests and accompanying diseases have been recorded. Vitiligo types have been divided into 2 main groups, namely segmental and non-segmental. Cases with generalized (vulgar), focal, acral, acrofacial vitiligo have been included in non-segmental vitiligo cases.

Results: 44.76% of the patients are female. The average age was 10.98±4.77 years, the average age when the condition started was 9.63±4.53 years and average duration of the disease was 19.19±19,60 months (1.59 years). Number of cases in 0-2 age group was 7 (6.66%), 3-5 age group was 10 (9.52%), 6-11 age group was 32 (30.47%), 12-18 age group was 56 (53.33%). In terms of duration of the disease, 0-2 months included 12 patients (11.42%), 3-6 months included 11 patients (10.47%), 7 months to 1 year included 9 patients (8.57%), and over a year included 73 patients (6.52%). With regards to the types of vitiligo, 6.66% (n=7) had segmental vitiligo, 92.38% (n=97) had non-segmental vitiligo, 0.95% (n=1) had mixed type vitiligo. 53.60% (n=52) of non-segmental vitiligo was focal vitiligo, 31.95% (n=31) was vitiligo vulgaris 7.21% (n=7) was acrofacial and 7.21% (n=7) was acral type. In terms of focal vitiligo 40.38% (n=21) had cheek involvement, 23.07% (n=12) periorbital involvement, 11.53% (n=6) perioral involvement, 7.69% (n=4) genital involvement and five cases (9.61%) had multiple involvements. In 30.4% of the cases (n=32), one or more coexisting disease has been observed to exist. Treatment options differed by age. While topical steroids and calcineurin inhibitors have been preferred in younger ages and in limited lesions, while in older ages and in more spread lesions phototherapy and systemic treatment methods have been practised.

Conclusion: This study is addressing the clinical and demographic characteristics of children with vitiligo as well as the practised treatment options. In contrast to other studies, this study has concluded more incidences among males. Regarding people in the early stages of vitiligo and in lesions localised in head-neck area, micro-therapy has been observed to be effective and calcineurin inhibitors have hastened repigmentation.

Key Words: Children, Epidemiology, Vitiligo



AKBAŞ A : 0000-0002-1626-1796
KILINÇ F : 0000-0001-9137-2675
AKTAŞ A : 0000-0002-4972-6713

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Before the study, approval was taken from the local ethical committee (04.03.2017; 2019-059)

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **AKBAŞ A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **KILINÇ F:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **AKTAŞ A:** Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, Biyolojik örneklerin ve çalışmaya dahil edilen hastaların sorumluluğunu almak.

How to cite / Atf yazım şekli : Akbaş A, Kılınç F, Aktaş. Clinical and Demographic Characteristics of Children with Vitiligo: Retrospective Analysis of 105 Cases. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:325-332.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Ayşe AKBAS
Ankara Şehir Hastaneleri, Dermatoloji Kliniği Ankara, Türkiye
E-posta: ayseakbas62@yahoo.com.tr

Received / Geliş tarihi : 12.03.2019

Accepted / Kabul tarihi : 25.04.2019

Online published : 14.05.2019

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.538826

ÖZ

Amaç: Vitiligo toplumda nedeni tam olarak bilinmeyen, ancak sık görülen depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır. Sıklığı %0.1-11 arasında değişmektedir. Çocukluk yaş grubunda prevalans tam olarak bilinmemekle beraber olguların yarısında 20 yaşından önce, % 25'inde 10-14 yaş öncesi lezyonların başladığı ve erişkinlerden farklı olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada çocukluk çağında görülen vitiligonun klinik ve demografik özelliklerini tanımlamak, eşlik eden hastalıkları ve verilen tedavi seçeneklerini gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz dermatoloji bölümünde 2011-2018 yılları arasında vitiligo tanısı alan 105 çocuk hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. 18 yaş ve altı hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, başlama yaşı, hastalık süresi, lezyon yerleşim yeri, vitiligo tipi, aile öyküsü, yapılan kan tetkikleri, eşlik eden hastalıklar kaydedildi. Vitiligo tipleri segmental ve nonsegmental olmak üzere 2 başlık altında toplandı. Nonsegmental vitiligolu hastalara generalize (vulgar), fokal, akral, akrofasiyal vitiligosu olan olgular dahil edildi.

Bulgular: Hastaların % 44.76'i kızdı. Yaş ortalaması 10.98 ± 4.77 yıl, hastalığın ortalama başlama yaşı 9.63 ± 4.53 yıl ortalama hastalık süresi 19.19 ± 19.60 ay (1.59 yıl) olarak hesaplandı. 0-2 yaş arası 7 (% 6.66), 3-5 yaş arası 10 (% 9.52), 6-11 yaş arası 32 (%30.47), 12-18 yaş arası 56 (% 53.33) olgu bulundu. Hastalığın süresi açısından 0-2 ayda 12 hasta (%11.42), 3-6 ayda 11 hasta (%10.47), 7ay-1 yılda 9 hasta (%8.57), bir yıldan fazla sürede 73 hasta (%69.52) saptandı. Tiplerine göre oranladığımızda % 6.66 (n=7) segmental vitiligo, % 92.38 (n=97) non segmental vitiligo, % 0.95 (n=1) miks tip vardı. Nonsegmental vitiligonun %53.60 (n=52)'i fokal vitiligo, %31.95 (n=31)'i vitiligo vulgaris %7.21 (n=7)'i akrofasiyal, %7.21(n=7)'i akral tipteydi. Fokal vitiligo kapsamında %40.38 (n=21) yanaklar, %23.07 (n=12) periorbital, %11.53(n=6) perioral, %7.69(n=4) genital, beş olguda (%9.61) birden fazla tutulum mevcuttu. Olguların % 30.4'ünde (n=32) eşlik eden bir veya birden fazla hastalık varlığı saptandı. Tedavi seçenekleri yaşa göre değişiklik göstermekteydi, topikal steroidler ve kalsinörin inhibitörleri erken yaşlarda ve sınırlı lezyonlarda tercih edilirken, daha ileri yaşlarda ve yaygın lezyonlarda fototerapi ve sistemik tedaviler uygulandığı saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada vitiligolu çocukların klinik ve demografik özellikleri, uygulanan tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak erkeklerde daha fazla olduğu görüldü. Özellikle vitiligosu yeni başlayan ve baş boyun bölgesine lokalize lezyonlarda mikroterapinin etkili olduğu, kalsinörin inhibitörlerinin repigmentasyonu hızlandırdığı izlendi.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Epidemiyoloji, Vitiligo

INTRODUCTION

Vitiligo is a disease for which the cause is not clearly known public but is common and is characterised by depigmented macules. Its incidence rate ranges between 0.1- 11% (1,2). Incidence among children is not known clearly but it has been reported that in half of the cases lesions start before the age of, and in 25% they start before 10-14 years and it has different characteristics than that in adults (3,4). The cause of vitiligo is not clearly known but various factors such as genetic, neurohumoral, autoimmune and ototoxic metabolites are thought to be involved. It is reportedly seen in equal ratios in both genders but during childhood the ratio is more in girls (5).

Halder et al. report a difference in vitiligo between children and adults due to the existence of autoimmune endocrine disease, premature hair greying, increase in autoantibody incidence, different reactions to topical PUVA and other similar conditions (5).

There are a number of epidemiologic studies available regarding vitiligo in children (6-12). However, the number of epidemiologic studies on children with vitiligo in Turkey is very small (11,12). The purpose of this study is to define the clinical and demographic characteristics of childhood vitiligo observed in Turkey, identify the accompanying diseases and the treatment options that are provided.

MATERIAL and METHODS

The files of 105 paediatric patients diagnosed with vitiligo in our hospital's dermatology department during the 2011-

2018 period have been retrospectively examined. Before the study, approval was taken from the local ethical committee (04.03.2017; 2019-059). Patients under the age of 18 have been included in the study. Age, gender, age at disease onset, disease duration, lesion area, vitiligo type, family vitiligo history and accompanying diseases have been recorded. As discussed in vitiligo consensus meeting, vitiligo types have been divided into 2 main groups, namely segmental and no segmental (13). Cases with generalized (vulgar), focal, acral, acrofacial vitiligo have been included in non-segmental vitiligo cases. Hemogram, fasting blood glucose, thyroid function tests, serum iron, ferritin, vitamin B12, folate and vitamin D levels have been recorded during the laboratory tests.

The statistical analysis of the study data has been performed by using SPSS 18.0 package program. Continuous variables have been indicated with average \pm standard deviation, while categorical variables have been indicated with percentages. Mann-Whitney U test has been used for comparisons. Having a p value lower than 0.05 has been deemed as statistically meaningful.

RESULTS

44.76% of the patients are girls, 55.23% are boys. Boy/girl ratio is 1.23:1. The average age of the patients was 10.98 ± 4.77 years, the average age when the condition started was 9.63 ± 4.53 years and average duration of the disease was 19.19 ± 19.60 months. Average age of girls was 11.06 ± 4.43 , and average age of boys was 10.93 ± 5.07 , and no average age difference has been observed between genders ($p=0.869$).

Table I: Clinical and Demographic Characteristics of Vitiligo Patients Per Age Group.

	Our Study Turkey	Habib et al.(10) Pakistan	Nicolaidou et al.(7) Greece	Aksoy et al.(11) Turkey	Hu Z.et al.(8) China	Mutahari et al.(9) Kuwait	Handa et al.(6) India
Total number of patients R/P	105-R	157 -R	112-R	63-R	541-P	88-P	625-R
Girl ratio	44.8	56	60.70	57	49.40	56.80	57.1
% boy/girl ratio	1.23:1	1:1.13	-	-	-	-	-
Starting age (years)	8.60	6.53	6.62	8.70	7.20	6.20	6.20
Average age (years)	11.1	-	-	10.2	-	-	-
Most frequent vitiligo type	Focal	Vulgar		Vulgar			Vulgar
Most frequent localization	Head, face	Head, neck	-	-	-	-	Head, neck
Vitiligo duration (years)	1.56	-	-	1	-	-	-
Focal (%)	49.52	26		37.30	-	-	14.40
Vulgar (%)	29.52	52	11.50	47.50	-	-	78.40
Acral (%)	6.66	1.90	69.6				
Acrofacial (%)	6.66	4.50	9	17.60		-	1.60
Segmental (%)	6.66	12	6.60	15.30		-	4.60
Mixed (%)	0.95	1.30		-	-		
Halo nevus (%)	1.90				+		4.40
Leukotrichia (%)	7.61						12.30
Family history (%)	9.52	31	8	16	11	27.3	12.2
Coexisting diseases	IDA (19) Vit DD (15) VitB12DA (6) Hypothyroidism(3) Asthma (1) Coeliac disease(1) Vasculitis (1) P. stenosis (1) Chronic otitis (1) Immune deficiency (1)		AA Thyroid D RA Psoriasis IBD Atopic dermatitis	Anaemia(13%) Asthma (6), Atopic Dermatitis (3-22.5%) Thyroid D 10.5% Halo nevus	AA Halo nevus	Anaemia AA DM Atopy	AA(2) DM(1) Addison(1) PV(1) Thyroid D (1) PS(1)

R=Retrospective ,P=Prospektif, AA=Alopecia areata, PV=Pemphigus vulgaris, PS= Poliglanduler syndrome, Thyroid D=Thyroid disease, DM= Diabetes mellitus, IBD = Irritable bowel disease P. stenosis= Pulmonary stenosis, IDA=Iron deficiency anaemia Vit DD=Vitamin d deficiency, VitB12DA=Vitamin B12 deficiency anaemia

Patients have been divided into 4 groups depending on their ages; age 0-2 (baby), age 3-5 (play age), age 6-11 (school child) and age 12-18 (adolescent). The distribution of the cases in terms of age groups was as follows: 0-2 age group 6.66% (n=7), 3-5 age group 9.52% (n=10), 6-11 age group 30.47% (n=32) and 12-18 age group 53.38% (n=56).

In terms of duration of the disease, 0-2 months included 12 patients (11.42%), 3-6 months included 11 patients (10.47%), 7 months to 1 year included 9 patients (8.57%), and over a year included 73 patients (69.52%).

With regards to the types of vitiligo, 6.66% (n=7) had segmental vitiligo, 92.38% (n=97) had non-segmental vitiligo, 0.95% (n=1) had mixed type vitiligo. 53.60% (n=52) of non-segmental vitiligo was focal vitiligo, 31.95% (n=31) was vitiligo vulgaris

7.21% (n=7) was acrofacial and 7.21% (n=7) was acral type

There was no statistical difference between genders in terms of lesion type and disease duration (p=0.953 and p=0.151). The clinical and demographic characteristic per age-group of the patients and the treatment options are provided in Table I.

DISCUSSION

Vitiligo is a dermatosis present with depigmentation in skin and mucosa. In Turkey, studies on children with vitiligo are mostly assessed together with adult and child cases and the number of studies addressing children only is very few (11,12). Our study has been conducted with this purpose and it has been

Table II: Comparison of our study with the literature.

Patient group and number of patients	Gender (M/F)	Average age	Onset	D. duration	V. type	Coexisting diseases	Family history	Treatment method
Total 105 cases %	58/47	11 years	8.6 years	1.56 years	Focal (52) Vulgar (31) Acral (7) Acrofacial (7) Segmental (7) Mixed (1)		10	
0-2 age (7) 6.66%	3/4	10.10	6.70 months	3.40 months	Vulgar (5) Genital (2)	IDA (2)	-	Local treatment, TS Drug-free monitoring
3-5 age (10) 9.52%	7/3	3.90 years	2.30 years	1.90 years	Segmental (2) Vulgar (4) Focal (3) Acral (1)	Asthma (1) Pulmonary Stenosis (1)	3 1 degree 2 degree	Local treatment Topical steroid (TS) Calcineurin inhibitors (CI)
6-11 age (32) 30.47%	15/17	8.20 years	7.90 years	1.20 years	Segmental (3) Focal (16) Vulgar (10) Acrofacial (2) Acral (1) Leukotrichia (5), Halonevus (2)	Vit DD(10) IDA(8) Vit B12DA(1) Vasculitis (1) Hypothyroidism (1) 1- Immune deficiency (1)	(5) 1-1 degree 4-2 degree	Local treatment (6-TS, CI) Antioxidant treatment(3) General narrow band UVB(1) Local narrow band O (1) Micro phototherapy(10)
12-18 age (56) 53.38%	33/23	14.70 years	12.60 years	1.85	Segmental (3) Focal (31) Vulgar (12) Acral (5) Acrofacial (5)	DEA(9) Vit DE (5) Vit B12 deficiency (5) Coeliac disease(1) Hypothyroidism (2) Cr.otitis(1)	(2) 1 degree (1) 1 degree (1)	Local treatment (6- Calcineurin inh) Depo steroid(56) Antioxidant oral treatment (3) Local narrow band UVB treatment (4) Microphototherapy (32-average 11 sessions) General narrow band UVB (5) Patient no treatment (3)

O: Onset, **D:** Disease, **V:** Vitiligo, **TS:** Topical steroid, **CI:** Calcineurin inhibitors, **Cr:** Chronic, **Vit:** Vitamin **IDA:** Iron deficiency anaemia
Vit DD: Vitamin d deficiency, **VitB12DA:** Vitamin b12 deficiency anaemi

compared with some studies in literature (Table II)(6-11). The age at disease onset has been defined to be between 6.20-8.70 in a number of studies(6- 10,14-17). Similarly, the age at disease onset was 9.63 in our study. The earliest vitiligo In terms of focal vitiligo 40.38 % (n=21) had cheek involvement, 23.07 % (n=12) periorbital involvement, 11.53 % (n=6) perioral involvement, 7.69 % (n=4) genital involvement and 3.84% (n=2) had scalp involvement. There were one cases each of brow and neck involvement (0.95 %) while five cases had multiple involvements (9.61%). Halo nevus has been observed at 1.90 % (n=2) and leukotrichia has been observed at 7.61 % (n=8). Family history was 9.52 % (n=10), ratio in immediate family was 2.85 % while in second- degree relatives the ratio was 6.66 %.Laboratory records indicated 18% (n=19) of low iron level, 14.28% (n=15) of low vitamin D level, 5.71% (n=6) of low vitamin B12 level and 2.86% (n=3) of thyroid test abnormality (hypothyroidism).Forty-nine coexisting systemic diseases have been observed in 32 cases. 18.09 % (n=19) iron deficiency

anaemia, 14.2% (n=15) vitamin D deficiency, 5.7 % (n=6) vitamin B12 deficiency anaemia (VBA), 2.8 % (n=3) hypothyroidism have been observed while in addition, there was a single case (0.95%) each of the following; asthma, chronic otitis, pulmonary stenosis, coeliac disease, vasculitis and immune deficiency.

Treatment options differed by age. While topical steroids and calcineurin inhibitors have been preferred in younger ages and in limited lesions, while in older ages and in more spread lesions phototherapy and systemic treatment methods have been practised.

Starting age has been defined as 1 month. Kayal et al.'s (15) youngest diagnosed patient was 6 months old, while a study conducted in China reported 8 babies born with vitiligo (8). Various previous studies have obtained different results from different age groups. The rates were as follows; under 4 years of age 16 %, 4-8 years old 41-49 %, 8-12 years old 26-56 % and 12-19 years old 15% (6,8,10,15). Results of our study

are similar for 0-5 and 6-10 years old, but those for the 12-18 year olds are different. While some authors report that the majority of their cases is aged between 6-12, 53.38% of the cases in our study was aged between 12-18 (18). The reason could be delayed arrival of the patients to us. In this sense, it is highly important for the family practitioners to refer the patient to dermatology.

Previous studies have reported more incidences of vitiligo in girls (2,5,6,15,17,19). Our study, on the other hand, had a conclusion slightly in favour of boys, 55.23 %, having a similarity with the study by Alzolibani et al.(20). Various studies have concluded a family history existence of 1.3-46 % in patients with vitiligo (2,6,8,9,11,16,20,21). The existence of family history enhances the idea of genetic factors playing a role in pathogenesis. In people with a family history vitiligo has been reported to start at an earlier age (2,3,20). According to Alzolibani et al. (20), the existence of family history is less frequent in focal type. The ratio of family history has been defined as 9.52% in our study: In 2.85% (n=3) of the cases there was a vitiligo history in immediate family while in 6.66% (n=7) had the same in second degree relatives. In literature vitiligo in immediate family has been reported in different ratios ranging between 7 and 35.50 % (6,20,22). Wang et al. (21) have found family history in a rate of 2.50 % in second degree relatives. The reason for vitiligo has not been clearly understood. Several factors such as genetic, neurohumoral, ototoxic may be involved. The existence of autoimmune diseases and the high level of some autoantibodies is supportive of the autoimmune hypothesis.

A number of studies have reported a coexistence of vitiligo and autoimmune disease in a rate of 30-25.30 % (23). Some authors have stated that non-segmental vitiligo, in particular, has more accompanying diseases (2-4). Autoimmune thyroiditis, alopecia areata, diabetes mellitus (DM), Addison disease and pernicious anaemia are among the autoimmune diseases accompanying vitiligo (2,3). In 32 cases of our study (30.4%) there were 49 coexisting pathologies. A number of studies conducted in Turkey on adult and paediatric patients with vitiligo reported the existence of accompanying diseases in similar ratios (40-45%) and they also mostly reported 21% of iron deficiency anaemia and 4.90-12% of vitamin B12 deficiency anaemia (24,25). In our study, covering children only, 18.09 % (19 cases) of iron deficiency anaemia and 5.71% (n=6) vitamin B12 deficiency anaemia have been observed. The ratio of observing thyroid pathology in patients with vitiligo is around 10-26 % (6,14,19,23). In a study conducted by Zetting et al. (26) on 1096 adult patients with vitiligo the most common coexisting disease has been reported as thyroiditis. Similar to Aksoy et al.(11), this study has revealed lower rates (2.85% (n=3) of thyroid pathology, but some studies conducted in Turkey and covering both adults and children have reported higher rates, ranging between 17-27 %, of thyroid antibody (11,24,27). This is an indication that as one gets older, the possibility of developing autoimmune diseases, anaemia and

thyroid pathologies in particular, is increased. Therefore, thyroid antibodies are also required to be monitored in patients with vitiligo (25). The opposite is also true. In other words, vitiligo rate is high in patients with thyroiditis too. According to Prindaville et al. (28), the possibility of developing vitiligo in patients with thyroiditis is 2.70 %. Uncu et al. (29), on the other hand, claim that thyroid disease is associated with the duration of vitiligo, but has nothing to do with the onset and also that the risk of thyroid disease is not increased in segmental type. Similarly, hypothyroidism in adolescence was also common in our study and it was not related to segmental type (12-18). Ertekin et al.(30) Observed 2.10% (in 3 cases) of vitiligo in their series of children with coeliac. There was only a single case monitored with coeliac disease diagnosis in our study. Furthermore, vitiligo has been observed to be accompanied by dermatoses such as psoriasis, liken planus and atopic dermatitis (3,4). No other skin disease has been observed in our study.

It has been recently claimed that vitamin D in patients with vitiligo is important in terms of secondary autoimmunity. In cases where the blood level is below 15 ng/ml, the risk in other autoimmune diseases is reportedly is higher, hence there is a need to monitor this level. Particularly in early childhood, the relation between vitiligo and vitamin D has been found to be more significant in children under 15 (31). The fact that 14.28% (n=15) of the cases in our study had vitamin D deficiency is supportive of this claim.

Vitiligo, in recent studies, is being categorized as extensive, localized, segmental, universal and non-segmental based on lesion distribution and prevalence. Segmental vitiligo has been observed more frequently in children, particularly in the 4-8 age group (4-32.60%) (5,6,8,19). This type of vitiligo is mostly observed in face, periorbital area and neck. Our study included a ratio of segmental type vitiligo (6.66%) that is similar to that reported by similar Marinho et al.(18). In addition, one of the cases was in a mixed structure containing segmental and generalize vitiligo.

The most frequent non-segmental type vitiligo observed in children is generalized (78%), followed by focal vitiligo (1). Focal vitiligo is seen in around 14-29 % of the cases (18). Some authors have reported that in children vitiligo is mostly located around the eye and neck, followed by lower extremity, torso, upper extremity and perianal are(15). In our study, non-segmental vitiligo ratio is 92.38% and focal vitiligo is 49.52 % (n=52). Localization was mostly observed in cheeks, followed by the sides of the eyes and mouth. Kayal et al. (15) reported a periorbital zone involvement of 26% and our finding was 11.53 %. Gandi et al. (17) reported the most involvement was observed in torso.

Vitiligo vulgaris, or in other words generalized vitiligo, is diffused symmetrically around the face, neck, torso, extremity bone tips. It is observed in a ratio of 33-78 % (15,18). Despite being the

most frequent type both in adults and in children, it was the second most frequent in our study (29.52%) (5,6,8,9,16,18). While acral type is involving the tip of extremities, while the acrofacial type involves the surrounding of the orifice and finger distal. It comprises 1-14 % of all vitiligo (15,18). Nejat et al. (32) reported a higher ratio of acrofacial type, by 27.60 %. Acral and acrofacial types have been observed at the same ratios in our study by a total of 13.32%. Premature hair greying is also more common in children with vitiligo (5). Scalp involvement is around 12-26% and greying of hair (leukotrichia) occurs too (2,15,20). Eight of the cases had (7.61%) leukotrichia. Genital and oral mucosal involvement is rare. The ratio of reported cases is 0-13.80 % (6). No oral mucosal involvement has been observed in our study. However, genital involvement was present in six of our patients, two with vulgar type and four focal. Some authors have stated that the perianal area could be the starting place for vitiligo (3).

The ratio of halo nevus in children with vitiligo is high. Some authors have stated that the existence of halo nevus and leukotrichia in segmental vitiligo poses a risk of generalization and halo nevus is more common in vitiligo with an early onset (3). However, there is no concrete evidence to indicate it as a symptom of vitiligo. A number of studies have reported halo nevus ratios ranging between 0.92-59 % (2,3,15,33). Halo nevus has been observed in only 2 cases (1.96%) in our study. Kobnerization has not been assessed as it has not been specified on patient legs.

Vitiligo etiopathogenesis is difficult to treat as it has not been fully understood. The purpose of treatment is to stop the progression of lesions and to facilitate re-pigmentation. Selection of treatment is based on the child's age, lesion localization, prevalence and family preference. It has impact on success in clinic type (34). Various treatment guides are being discussed (34- 38). With regards to vitiligo treatment, systemic, topical treatments (containing topical corticosteroid, topical vitamin D analogues and topical calcineurin inhibitors), phototherapy (narrow band UVB, PUVA, microphototherapy), depigmenting agents, surgical intervention are among the options (34-37). But none of them is fully satisfying. Besides, in 15-30% of the patients there is no reaction at all. In a number of studies, the first option provided to children with vitiligo was potent steroid creams and calcineurin inhibitors (18). Topical practises have yielded a success rate of 35-60 % (34-37).

In our study, 0-2 years old babies have been either monitored without any treatment or treated short-term with topical steroid creams. Regarding children over the age of 2, the first option was using steroid creams for 2 week durations, with a week pause in between, in limited lesions for a total duration of 3 months. The combination of topical steroid and topical calcipotriol has been observed to reduce the atrophic side effects related to steroid. A number of studies have concluded a success rate of 26-75% in topical potent steroid practises (18,34).

Based on the treatment approach employed in our clinic, cases who did not give any reaction to treatments within 3 months have been provided with calcineurin inhibitors as an alternative treatment. These medications have less side effects than cortisone and thus helped the patient harmonization. A number of studies have reported a success rate of 76 %, particularly in vulgar and focal types (37). The reaction ratio to treatment could not be defined in our study but in general the outcomes were positive. The combined use of topical Calcineurin inhibitors and narrow band UVB treatment has yielded a synergic effect (37). In our study, we also witnessed that calcineurin inhibitors provided as part of phototherapy treatments is increasing the speed of repigmentation.

Topical vitamin D analogues are thought to have an impact by making an immunomodulation and melanogenesis stimulation through vitamin D receptors (34-37). A study on the subject has reported success in 10 cases out of 18 children (31). We have provided it as an alternative supplementary treatment to patients with vitiligo. As combines treatments have been provided to cases, their single efficiency could not be assessed.

In patients over the age of 12 and with rapid spreading vitiligo lesions, depo steroid (triamcinolone acetonide 40mg) has been applied monthly, due to cytotoxic effects, for a total of 3 times. Based on the oxidative stress etiopathogenesis of vitiligo, all cases over the age of 12 have been given antioxidant treatment (capsule containing vitamin A,C,E and selenium) and oral vitamin D preparations as supplemental treatment (36). Iron deficiency and vitamin B12 deficiency, observed during the tests, have been treated. Phototherapy has been reported to have positive effects in vitiligo treatment according to several studies. Narrow band UVB phototherapy is believed to be an effective and secure method in paediatric vitiligo. It is recommended for patients with an involvement area of over 2 % if topical treatment is not beneficial. However, it should not be used for more than 12 months (38). A number of studies have reported 44-78 % of success rate with narrow band UVB treatment (38). Depending on the lesion conditions of the patients, local UVB, microphototherapy or general narrow band UVB treatments have been implemented. Treatment has been ceased at the end of 6 month if no reaction has been observed to treatment or at the end of the 12 month duration. In our study, the ratio of patients receiving local narrow band UVB treatment was 3.80 % (n=4) and the ratio of patients receiving general narrow band UVB was 4.76 % (n=5). These patients have received 100 treatment sessions over a period of around a year. The reason for the number of patients receiving phototherapy to be low could be because their vitiligo lesions are mostly in focal type or because the patients have refused it themselves. Microphototherapy UVB is only applied to lesions in target oriented treatment (37). Regarding the patients who had only localised lesions, such as the face, microphototherapy UVB treatment has been applied every fortnight. Microphototherapy has been applied to 30.47% (n=32) of the children with vitiligo.

They received a total amount of treatment sessions ranging between 2 and 23, with an average of 11 sessions. Success rate was particularly higher in those with a lesion in the head neck area.

As most of the patients have been provided with more than one, or in other words with a combined treatment scheme, the success rate of repigmentation treatment options could not be calculated properly.

No reaction at all has been received from 15-30% of the patients with vitiligo but it should be kept in mind that there may be a possibility of 30% spontaneous remission. Thus it is not fully known whether repigmentation has occurred by itself or through treatment (2).

CONCLUSION

This study is addressing the clinical and demographic characteristics of children with vitiligo as well as the practised treatment options. The gender ratio among our patients was slightly in favour of males. The average age was 10.9 years, average age at disease onset was 9.63 years while the average disease duration has been calculated as 1.59 years.

Majority of the cases was aged between 12-18. In 40% of the cases there was a coexisting pathology.

Non-segmental vitiligo was 92.38% while focal vitiligo was 49.52%. Cheek localization was the most frequent. Particularly in lesions localised in head-neck area with new-onset vitiligo, micro-therapy has been observed to be effective and the calcineurin inhibitors given in between treatments to speed up repigmentation. Success rate was higher in combined treatments. Furthermore, the antioxidant treatments have been observed to be useful, increasing patient satisfaction.

Epidemiologic studies are not only important to determine the frequency of diseases but they are also required for the planning of effective health services. Therefore, being the first point of assessment, it is highly important for the family practitioners to refer the family so that treatment can start earlier and be effective.

REFERENCES

1. Silverberg NB. The Epidemiology of vitiligo. *Curr Derm Rep* 2015;4:36-43.
2. Phiske MM. Vitiligo in children: a birds eye view. *Curr Pediatr Rev* 2016;12:55-66.
3. Ezzedine K, Silverberg N. A Practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children. *Pediatrics* 2016;138. pii: e20154126.
4. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Lotti J, Satolli F, França K, et al. Vitiligo in children: a better understanding of the disease. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6:181-4.
5. Halder RM. Childhood vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:899-906.
6. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatr Dermatol* 2003;20:207-10.
7. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al. Childhood and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:954-8.
8. Hu Z, Liu JB, Ma SS, Yang S, Zhang XJ. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23:114-6.
9. Al-Mutairi N, Sharma AK, Al-Sheltawy M, Nour-Eldin O. Childhood vitiligo: a prospective hospital-based study. *Australas J Dermatol* 2005;46:150-3.
10. Habib A. Vitiligo in children: a distinct subset. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016;26:173-6.
11. Aksoy F, Evans S, Karaduman A. Çocukluk çağında vitiligo: 63 vakanın prospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;18:67-71.
12. Arcan O, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2008;17:129-32.
13. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigm Cell Melanoma Res* 2012;25:E1-13.
14. Kartal D, Borlu M, Çınar SL, Kesikoğlu A, Utaş S. Thyroid abnormalities in paediatric patients with vitiligo: retrospective study. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33:232-4.
15. Kayal A, Gupta LK, Khare AK, Mehta S, Mittal A, Kuldeep CM. Pattern of Childhood Onset Vitiligo at a Tertiary Care Centre in South- West Rajasthan. *Indian J Dermatol* 2015;60:520.
16. Agarwal S, Ojha A, Gupta S. Profile of vitiligo in kumaun region of Uttarakhand, India. *Indian J Dermatol* 2014;59:209.
17. Gandhi S, Shamanur M, Shashikiran A R, Kusagur M, Sugareddy, Bhaskar V. A study of clinico-epidemiological and dermoscopic patterns of vitiligo in pediatric age group. *Indian J Paediatr Dermatol* 2017;18:292-8.
18. Marinho FS, Cirino PV, Fernandes NC. Clinical epidemiological profile of vitiligo in children and adolescents. *An Bras Dermatol* 2013;88:1026-28.
19. Cho S, Kang HC, Hahm J. Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol* 2000;17:189-93.
20. Alzolibani A. Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2009;18:119-25.
21. Wang X, Du J, Wang T, Zhou C, Shen Y, Ding X, et al. Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol* 2013;93: 62-5.
22. Pajvani U, Ahmad N, Wiley A, Levy RM, Kundu R, Mancini AJ, et al. The relationship between family medical history and childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:238-44.
23. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 2011;60:505-8.
24. Gönül M, Cakmak SK, Oğuz D, Gül U, Kiliç S. Profile of vitiligo patients attending a training and research hospital in Central Anatolia: a retrospective study. *J Dermatol* 2012;39:156-9.

25. Topal O, Duman H, Gungor S, Kocatürk E, Can P. Evaluation of the clinical and sociodemographic features of Turkish patients with vitiligo. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016;24:124-9.
26. Zetting G, Tanew A, Fischer G, Mayr W, Dudczak R, Weissel M. Autoimmune diseases in vitiligo: do antinuclear antibodies decrease thyroid volume? *Clin Exp Immunol* 2003;131: 347-54.
27. Afsar FS, Isleten F. Prevalence of thyroid function test abnormalities and thyroid autoantibodies in children with vitiligo. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:1096-9.
28. Prindaville B, Rivkees SA. Incidence of vitiligo in children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;1:18.
29. Uncu S, Yayli S, Bahadır S, Okten A, Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol* 2011;50:175-9.
30. Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak S. Celiac disease in childhood: evaluation of 140 patients. *Eurasian J Med* 2009;41:154-7.
31. Zhang X, Wang W, Li Y, Wang H, Liu R, Zhu L. Serum 25-hydroxyvitamin D status in chinese children with vitiligo: a case-control study. *Clin Pediatr (Phila)* 2018;57:802-5.
32. Nejad SB, Qadim HH, Nazeman L, Fadaei R, Goldust M. Frequency of autoimmune diseases in those suffering from vitiligo in comparison with normal population. *Pak J Biol Sci* 2013;16:570-4.
33. Kalkanli N, Kalkanli S. Classification and comparative study of vitiligo in Southeast of Turkey with biochemical and immunological parameters. *Clin Ter* 2013;164:397-402.
34. Driessche FV, Silverberg N. Pediatric current management of pediatric vitiligo. *Drugs* 2015; 17:303-13.
35. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pasa A, Eleftheriadou V, et al. Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* 2013;168:5-19.
36. Gianfaldoni S, Wollina U, Tchernev G, Lotti J, França K, Lotti T. Vitiligo in children: a review of conventional treatments. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6:213-7.
37. Baykal L, Bahadır S. Çocuklarda vitiligo tedavisi ve yeni tedavi yaklaşımları. 2015 dermatoz /2/dermatoz doi:10.15624/dermatoz15062d2.
38. Yazici S, Günay B, Başkan EB, Aydoğan K, Sarıcaoğlu H, Tunali Ş. The efficacy of narrowband UVB treatment in pediatric vitiligo: a retrospective analysis of 26 cases. *Turk J Med Sci* 2017;47:381-4.

İntravenöz Bolus Olarak Verilen Yüksek Dozda ve Orta-Uzun Süreli Deksametazon ve Metilprednizolon Tedavilerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksa Etkisi

The Effect of Intravenous Bolus Administration of High Doses of Medium and Long-Term Dexamethasone and Methylprednisolone to the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis

Doğuş VURALLI, Ayfer ALİKAŞIYOĞLU

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



ÖZ

Amaç: Uzun etkili ve potent bir glukokortikoid olan deksametazon ve orta etkili ve orta etki gücü olan metilprednizolonun intravenöz bolus olarak verilmesinin adrenal yetmezliğe neden olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 2 ay ve 18 yaş arası değişen ve son 3 yılda çeşitli sebeplerle on günden daha uzun süre intravenöz deksametazon veya metilprednizolon tedavisi alan ve steroid tedavisinin kesilmesi açısından Çocuk Endokrinoloji bölümüne yönlendirilen 46 olgu (24 kız, 22 erkek) çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşı, kortikosteroid tedavisi alma süreleri (gün), hidrokortizon eşdeğeri olarak ortalama tedavi dozu ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$), tedavi alırken değerlendirilen bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, düşük doz ACTH testi zirve kortizol yanıtı kaydedildi. Serumda bazal sabah kortizol düzeyi $3 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin ($85 \text{ nmol}/\text{L}$) altında olması kortikosteroid kullanımına bağlı adrenal yetmezlik lehine değerlendirilirken $20 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerinde olması normal kabul edildi. Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol düzeyinin $\geq 18 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($500 \text{ nmol}/\text{L}$) olması normal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşları 7.9 ± 5.8 yıl (aralık 2 ay-18 yıl), ortalama kortikosteroid kullanma süreleri 26.2 ± 11.8 (aralık 12-75) gün, ortalama günlük doz sayısı 2.2 ± 1.2 (aralık 1-4), ortalama hidrokortizon eşdeğeri kortikosteroid dozları 235.6 ± 114.6 (aralık 86-428) $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gündü}$. Olguların ortalama bazal kortizol düzeyi 9.9 ± 4.0 (aralık 4.2-16.8) $\mu\text{g}/\text{dl}$, ortalama bazal ACTH düzeyi 30.4 ± 18.6 (aralık 8.6-72.5) pg/ml 'di. Olguların hepsinin zirve kortizol yanıtı $\geq 18 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'di.

Sonuç: Bu çalışmada glukokortikoidlerin intravenöz bolus olarak verilmesi hiçbir olguda adrenal supresyona yol açmamıştır. Suprafizyolojik dozlarda ortalama 26 gün gibi uzun bir sürede deksametazon ve metilprednizolon gibi güçlü glukokortikoidlerin intravenöz yolla verilmesine rağmen olguların hiçbirinde adrenal supresyon gelişmemiş olması adrenal supresyon gelişiminde tedavi süresi ve tedavi dozu kadar ilacın verilmiş şeklinin de önemli olduğunu göstermektedir. Glukokortikoidlerin intravenöz bolus olarak verilmesi adrenal supresyon açısından daha az riskli olabilir. Bu konu ile ilgili daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Adrenal yetmezlik, Deksametazon, Hipotalamo-hipofizer sistem, Metilprednizolon

ABSTRACT

Objective: Aim of this study was to evaluate whether intravenous bolus administration of dexamethasone, a long-acting and potent glucocorticoid, and methylprednisolone, a moderately acting and moderately potent glucocorticoid, causes adrenal insufficiency.

Material and Methods: Forty-six patients (24 girls, 22 boys) aged 2 months-18 years who were treated with intravenous dexamethasone or methylprednisolone for more than ten days for various reasons and referred to the department of pediatric endocrinology for discontinuation of steroids were included. Chronological age, duration of



VURALLI D : 0000-0002-4011-2299
ALİKAŞIYOĞLU A : 0000-0003-3379-6407

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, karar No: 2019/26-26.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: VURALLI D: Fikir, tasarım, veri toplanması ve analizi, literatür taraması, yazıyı yazan, ALİKAŞIYOĞLU A: Fikir, tasarım, veri toplanması ve analizi, eleştirel inceleme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Vurallı D, Alikasıfoğlu A. İntravenöz Bolus Olarak Verilen Yüksek Dozda ve Orta-Uzun Süreli Deksametazon ve Metilprednizolon Tedavilerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksa Etkisi. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:333-338.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Doğuş VURALLI,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: dvuralli@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 09.11.2019

Kabul tarihi / Accepted : 07.04.2020

Elektronik yayın tarihi : 17.06.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.644700

corticosteroid treatment (in days), mean hydrocortisone equivalent treatment dose (mg/m²/day), basal ACTH and cortisol levels, and peak cortisol response at low dose ACTH stimulation test were recorded. Morning serum basal cortisol levels of less than 3 µg/dl (85 nmol/L) were evaluated in favor of adrenal insufficiency due to corticosteroid use, and above 20 µg/dl was considered normal. Peak cortisol level ≥18 µg/dl (500 nmol/L) was considered normal in low-dose ACTH stimulation test.

Results: Mean age of the patients was 7.9±5.8 years (range 2 months-18 years), mean duration of corticosteroid use was 26.2±11.8 days (range 12-75) days, mean daily dose number was 2.2±1.2 (range 1-4), mean hydrocortisone equivalent corticosteroid dose was 235.6±114.6 (range 86-428) mg/m²/day. Mean basal cortisol and ACTH levels were 9.9±4.0 (range 4.2-16.8) µg/dl, 30.4±18.6 (range 8.6-72.5) pg/ml, respectively. Peak cortisol response at low dose ACTH stimulation test was ≥18 µg/dl in all cases.

Conclusion: In this study, intravenous bolus administration of glucocorticoids did not cause adrenal suppression in any case. Despite the intravenous administration of potent glucocorticoids such as dexamethasone and methylprednisolone over a long period of 26 days in suprphysiological doses, adrenal suppression did not develop in any of the cases, indicating that the administration route of the drug is as important as the duration and the dose of treatment. Intravenous bolus administration of glucocorticoids may be less risky for adrenal suppression. Further studies involving more cases are needed.

Key Words: Adrenal insufficiency, Dexamethasone, Hypothalamo-hypophyseal system, Methylprednisolone

GİRİŞ

Kortikosteroidler birçok farklı sistemi ilgilendiren hastalıkta tedavi amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisinin başlıca hedefi inflamatuvar cevabın durdurulmasıdır. Kortikosteroidlerin uzun süreli ve yüksek dozdaki kullanımı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksını negatif geridönüş ile inhibe etmekte ve tedavinin akut olarak kesilmesi adrenal yetmezliğe neden olabilmektedir (1). Oral olarak verilen glukokortikoid dozu fizyolojik idame dozdan (8-10 mg/m²/gün hidrokortizon eşdeğeri) daha az ise, adrenokortikal supresyon olması beklenmez (2, 3). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda zaman kısıtlaması olmadan herhangi bir sürede sabah alınan 5 mg/gün'den daha düşük dozlarda prednizonun veya eşdeğerlerinin (4 mg/gün metilprednizonun, 0.5 mg/gün deksametazonun, 20 mg/gün hidrokortizonun) veya iki günde bir 10 mg dozundan daha düşük dozlarda alınan prednizon ve eşdeğerlerinin HHA aks supresyonu yapmadığı gösterilmiştir (2, 3). Erişkinlerde herhangi bir dozda 3 haftadan daha kısa süreli oral olarak kortikosteroid kullanımının adrenal supresyona neden olmadığı bildirilmiştir (4). Verilen doz fizyolojik idame dozdan yüksek ve tedavi süresi 3 haftadan fazla ise, HHA aks baskılanabilir. Bu olguların yarısında adrenal yetmezlik gelişmesi beklenmektedir.

Uzun süre glukokortikoid kullanılmasının ardından tedavinin kesilmesini takiben HHA aksının önceki işleyişine dönme süresi değişkendir. Kullanılan glukokortikoid dozu, günün hangi saatinde alındığı, tedavi süresi, ilacı verilmiş şekli gibi birçok faktör ile ilişkilidir (5). Yapılan çalışmalarda bu faktörlerden hiçbirinin kortikosteroid kullanımından sonra adrenal yetmezlik gelişip gelişmeyeceğini doğru olarak öngördüğünü gösterilememiştir (3, 6). Kortikosteroid kullanımı ve adrenal supresyon riski ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla erişkinlerde ve oral yoldan kortikosteroid kullananlarda yapılmıştır. Çocukluk çağında yüksek dozda intravenöz verilen kortikosteroid tedavisinin adrenal yetmezliğe yol açıp açmayacağı ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (7, 8).

Bu çalışmanın amacı uzun etkili ve potent bir glukokortikoid olan deksametazon ve orta etkili ve orta etki gücü olan

metilprednizonun intravenöz bolus olarak verilmesinin adrenal yetmezliğe neden olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Yaşları 2 ay ve 18 yaş arası değişen ve son 3 yılda çeşitli sebeplerle on günden daha uzun süre intravenöz deksametazon veya metilprednizon tedavisi alan ve steroid tedavisinin kesilmesi açısından Çocuk Endokrinoloji bölümüne yönlendirilen 46 olgu (24 kız, 22 erkek) çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşı, kortikosteroid tedavisi alma süreleri (gün), hidrokortizon eşdeğeri olarak ortalama tedavi dozu (mg/m²/gün), tedavi alırken değerlendirilen bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, düşük doz ACTH testi zirve kortizol yanıtı kaydedildi. Bu çalışmada hidrokortizona kıyasla deksametazonun 40 kat, metilprednizonun 5 kat potent olduğu kabul edildi ve hidrokortizon eşdeğeri dozlar hesaplanırken bu değerler kullanıldı.

Kortikosteroid tedavisine 24-48 saat ara verdikten sonra gece açlığını takiben sabah 08.00'de bazal ACTH ve kortizol düzeyleri için kan örnekleri alındı. Serumda bazal sabah kortizol düzeyi 3 µg/dl'nin (85 nmol/L) altında olması kortikosteroid kullanımına bağlı adrenal yetmezlik lehine değerlendirilirken 20 µg/dl'nin üzerinde olması normal kabul edildi (9-12). ACTH düzeyi için normal aralık kullanılan kite bağlı olarak 15-65 pg/ml olarak kabul edildi. Bazal kortizol düzeyi 3-20 µg/dl arasında olan olgulara düşük doz ACTH testi yapılması planlandı (13). Tüm olguların bazal kortizol düzeyi bu aralıkta olduğu için tüm olgulara sabah 08.00-12.00 saatleri arasında düşük doz ACTH testi yapıldı. Düşük doz ACTH testi (0.5 µg/m², max 1 µg) literatürde daha önceden tanımlanmış şekilde yapıldı (14). Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol düzeyinin ≥18 µg/dl (500 nmol/L) olması normal olarak değerlendirildi (15).

Kortizol kompetitif radioimmunoassay (Immulate 2000, Siemens, İngiltere) metodu ile ölçüldü. Minimum ölçülebilir kortizol düzeyi 1 µg/dl (28 nmol/L)'di. İntra ve interassay varyasyon katsayıları 3.3 µg/dl kortizol düzeyi için sırasıyla %6.1 ve %8.2 ve 18 µg/dl kortizol düzeyi için sırasıyla %5.3 ve %7.2'di. Plazma ACTH

düzeyi kemilüminasan immünometrik assay (Immulite 2000, Siemens, İngiltere) yöntemi ile ölçüldü. Minimum ölçülebilir ACTH düzeyi 5 pg/ml'di. İntra ve interassay varyasyon katsayıları %2.1-6.1 ve %1.3-5.3 arasında değişmekteydi.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Komite tarafından onaylandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Grup karşılaştırmasında Student t testi uygulandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların ortalama yaşları 7.9 ± 5.8 yıl (aralık 2 ay-18 yıl), ortalama kortikosteroid kullanma süreleri 26.2 ± 11.8 (aralık 12-75) gündü. Olguların ortalama günlük doz sayısı 2.2 ± 1.2 (aralık 1-4)'dü. Olguların hepsi suprafizyolojik dozlarda deksametazon veya metilprednizolon kullanmaktaydı. Almakta oldukları ortalama hidrokortizon eşdeğeri kortikosteroid dozları 235.6 ± 114.6 (aralık 86-428) $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gündü}$. Kortikosteroid tedavisi kullanım endikasyonları 14 olguda üst solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya solunum sıkıntısı, 4 olguda hemofagositik sendrom, 9 olguda akut lösemi, 7 olguda beyin ödemi (intrakranyal kitle veya travmaya sekonder), 3 olguda kemik iliği transplantasyonuna sekonder gelişen graft versus host hastalığı, 6 olguda intrakranyal radyoterapi, 1 olguda transvers myelitti. 1 olguda da karaciğer transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi olarak metilprednizolon verilmiş, başka bir olguda da kanser tedavisi sırasında antiemetik olarak deksametazon tedavisi verilmiş idi. Olguların hiçbirinde cushingoid görünüm yoktu. Olguların ortalama bazal kortizol düzeyi 9.9 ± 4.0 (aralık 4.2-16.8) $\mu\text{g}/\text{dl}$, ortalama bazal ACTH düzeyi 30.4 ± 18.6 (aralık 8.6-72.5) pg/ml ve düşük doz ACTH testinde zirve kortizol yanıtı 28.2 ± 9.6 (aralık 18.4-48.5) $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'di. Olguların hepsinin zirve kortizol yanıtı ≥ 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'di.

Deksametazon ve metilprednizolon alan olguların ortalama yaşları, kortikosteroid kullanım süresi, hidrokortizon eşdeğeri olarak almakta oldukları ortalama kortikosteroid dozu, bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, ve düşük doz ACTH testindeki zirve kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo I). Deksametazon almakta olan olguların metilprednizolon alanlara kıyasla günlük doz sayıları daha fazlaydı ($p:0.023$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada ortalama 26 gün gibi uzun bir sürede oldukça yüksek dozda (ortalama 235.6 ± 114.6 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ hidrokortizon eşdeğeri) intravenöz kortikosteroid kullanımının adrenal supresyona yol açmadığı gösterildi. Uzun etkili ve güçlü bir glukokortikoid olan deksametazon ve orta etki süresi ve etki gücü olan metilprednizolonun oral olarak kullanımından farklı olarak intravenöz bolus verilmesi adrenal supresyonun bu olgularda gelişmemiş olmasının nedeni olabilir.

Kortikosteroid tedavisinin adrenal supresyona yol açmayacağı preparatın tipine, gün içinde alınma zamanına, dozuna, etki süresine, veriliş şekline, olgunun yaş ve cinsiyete, alitta yatan hastalığına, diğer medikasyonlarla beraber alınıp alınmaması ile ilişkilidir (16). İdame doz yerine tedavi dozunda kortikosteroid kullanımında, tek doz yerine bölünmüş dozlarda kullanımında, sabah dozları yerine gece dozlarında, gün aşırı kullanım yerine günlük kullanımında, kısa etki süreli kortikosteroidler yerine uzun etkili kortikosteroid kullanımında, topikal kullanım yerine sistemik kullanımında, kısa süreli kullanım yerine uzun süreli kullanımında HHA aksını suprese etme riski daha fazladır (17).

Kortikosteroidler tedavi sürelerine göre kısa dönem (<10 gün), orta dönem (10-30 gün) ve uzun dönem (>30 gün) olarak, tedavi dozlarına göre de idame doz (7-10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ hidrokortizon), düşük doz (<5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon), orta doz (5-20 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon), yüksek doz (>20 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon) veya çok yüksek doz (>50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon) olarak sınıflandırılırlar (18). Bu çalışmada olguların çoğu yüksek/

Tablo I: Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Tüm olgular (n:46)	Deksametazon (n:26)	Metilprednizolon (n:20)	P
Yaş (yıl)	7.9±5.8	7.1±6.2	8.9±6.1	0.493
Kullanım süresi (gün)	26.2±11.8	24.8±11.2	28.0±12.4	0.167
Ortalama HC eşdeğer dozu ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$)	235.6±114.6	232.2±107.6	240.0±112.8	0.764
Günlük doz sayısı	2.2±1.2	2.6±1.5	1.7±0.6	0.023
Bazal ACTH düzeyi (pg/ml)	30.4±18.6	28.2±16.4	33.3±19.2	0.748
Bazal kortizol düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	9.9±4.0	9.6±3.9	10.2±3.6	0.824
Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	28.2±9.6	27.8±9.2	28.7±10.2	0.868

çok yüksek dozda, orta/uzun dönem kortikosteroid tedavisi kullanılmaktaydı.

Bu çalışmada farklı etki süresi ve etki gücü olan iki farklı kortikosteroid tedavisinin intravenöz bolus olarak verilmesinin adrenal fonksiyon üzerine etkisi değerlendirildi. Kortikosteroidler 50 mg prednizon eşdeğeri olarak kabul edilen standart dozun ACTH baskılanmasına neden olduğu süreye göre kısa etkili (12 saat), orta etkili (12-36 saat) ve uzun etkili (>36 saat) olarak üç gruba ayrılmaktadırlar (19). Deksmetazon uzun etkili, metilprednizolon ise orta etkili glukokortikoidlerdir. Bu kortikosteroidlerin etki süresindeki varyasyon hormonların plazma yarılanma ömrü ile doğrudan ilişkili değildir. Sistemik kortikosteroidlerin plazma yarılanma ömrü (90-100 dk) gibi benzer iken, dokuda biyolojik ortalama ömürleri kortizolün 8-12 saat, metilprednizolonun 12-36 saat, deksametazonun 36-54 saattir (17). Farklı kortikosteroidler ve onların farmakolojik preparatları glukokortikoid, mineralokortikoid ve anti-inflamatuar güç açısından da farklılık göstermektedir (20, 21). Adrenal supresyona neden olma özellikleri glukokortikoid aktiviteleri ile ilişkilidir. Kortizolün glukokortikoid aktivitesi 1 olarak kabul edilir ve kortizol glukokortikoid aktivite için referans olarak kullanılır. Deksametazon ise en güçlü glukokortikoid aktiviteye (kortizolden 40 kat daha fazla) sahiptir ve adrenal supresyona en fazla yol açması beklenen kortikosteroiddir. Metilprednizolon ise orta güçte (kortizolden 5 kat potent) glukokortikoid aktiviteye sahiptir (20, 21). Bu çalışmada benzer tedavi süresi ve tedavi dozunda kullanılan, farklı etki süresi ve etki gücündeki iki farklı kortikosteroidin intravenöz yoldan bolus şeklinde verilmesinin adrenal supresyona yol açmadığı görüldü.

Kortikosteroidinin gün içinde alınma zamanı ve günlük doz sayısı da adrenal yetmezlik gelişimi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda fizyolojik dozda kullanılsa dahi gece alınan kortikosteroid tedavisinin normal diurnal varyasyonu bozabileceği ve stres durumundaki kortizol yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir (2). Benzer şekilde günde tek doz yerine çoklu doz kullanımı da adrenal yetmezlik riskini artırmaktadır. Bu çalışmada deksametazon kullanan olgularda metilprednizolon kullanan olgulara kıyasla günlük doz sayısı fazla iken doz sayısı ile adrenal supresyon arasında ilişki gösterilemedi. Olgular günde 1-4 arasında değişen sayıda dozda kortikosteroid kullanılmaktaydı ve olguların hiçbirinde adrenal yetmezlik saptanmadı.

Olgularda adrenal supresyon gelişip gelişmeyeceğini etkileyen bir diğer faktörde kortikosteroid tedavisinin verilmiş şeklidir. Kortikosteroidler topikal, intraartiküler, nazal, inhalasyon, oral, intramüsküler ve intravenöz yoldan verilebilir. Oral kortikosteroid kullanımının inhalasyon, topikal, ve nazal kortikosteroid kullanımına göre daha yüksek düzeyde sistemik kortikosteroid düzeylerine ve dolayısıyla daha yüksek oranda adrenal yetmezliğe neden olduğu gösterilmiştir (32). İntravenöz olarak kortikosteroidler uzun süreli yavaş infüzyon veya hızlı bolus şeklinde verilebilir. Bu çalışmada potent glukokortikoidler olan deksametazon veya metilprednizolonun yüksek dozlarda uzun

süre kullanımına rağmen hiçbir olguda adrenal supresyonun olmaması tedavinin verilmiş şekli (intravenöz bolus) ile açıklanabilir.

Oral ve intravenöz yolla (bolus veya infüzyon) uygulanan ilaçların farmakokinetik özellikleri açısından bazı farklılıklar vardır. İntravenöz bolus uygulanan ilaçlarda, uygulanan tüm doz doğrudan kan dolaşımına girer ve dolaşım sistemi yoluyla vücuttaki tüm dokulara dağılır. İlacın farklı dokulardaki düzeyi veya vücutta ilacın dağılım süreci; dokuya kan akışına, ilacın moleküler ağırlığına, lipofilikliğine, plazma proteinine bağlanmasına ve belirli dokulara bağlanma afinitesine bağlı olarak değişmektedir (22). İlaç metabolizmasını takiben ilaçlar vücuttan böbrek ve/veya karaciğer yoluyla atılır. İlaç intravenöz bolus olarak uygulandığında plazma düzeyi-zaman eğrisinde başlangıçta maksimum düzeyde iken zamanla plazma düzeyi azalmaktadır. Çoğu ilaç farklı doku gruplarına dağılım gösterdiği için intravenöz bolus enjeksiyonunu takiben plazma düzeyi-zaman eğrisinde doğrusal olmayan bir düşüş görülmektedir (23). İntravenöz yavaş infüzyonla sabit bir hızda verilen ilaçlar ise plazma ilaç düzeyinin daha hassas ve doğru kontrolüne imkan vermektedir (24). Sabit intravenöz infüzyon ile verilen bir ilaç için plazma düzeyi-zaman eğrisinde, sıfır zamanında, vücutta hiçbir ilaç yok iken, bundan sonra ilaç düzeyi sabit duruma gelene kadar kademeli olarak artar (25). İlaç sabit duruma (veya plato) ulaştığında, vücudu terk eden ilacın oranı vücutta giren ilacın oranına eşittir. İntravenöz uygulama işleminin aksine, bir ilaç vücutta oral, intramüsküler, subkütan veya transdermal uygulama gibi ekstravasküler yolla verildiğinde, ilacı emilme bölgesinden sistemik vasküler sisteme aktaran bir emilim fazı vardır. Oral yoldan alınan ilaçlarda gastrointestinal emilim süreci esas olarak gastrointestinal sistem fizyolojisine ve anatomisine, ilacın fizikokimyasal faktörlerine ve dozaj-form ile ilişkili faktörlere bağlıdır. Oral yolla uygulanan bir ilacın plazma düzeyi-zaman eğrisi üç faza ayrılabilir (26). Birinci faz intravenöz yolla uygulanan ilaçlarda olmayan emilim fazıdır ve bu fazda ilaç emilim oranı ilaç eliminasyon hızından fazladır. İkinci faz zirve ilaç plazma düzeyi fazı olarak adlandırılır ve bu fazda ilaç emilim oranı ilaç eliminasyon hızına eşittir. Son faz ise eliminasyon fazıdır ve ilaç eliminasyon hızı ilaç emilim oranından yüksektir. Sonuç olarak ilacın verilmiş yolu ilacın plazma düzeyi-zaman eğrisini değiştirmektedir ve intravenöz bolus olarak verilen ilaçların plazma düzeyleri hızlı azalmaktadır. Çalışmamızda intravenöz bolus olarak verilen kortikosteroidlerin adrenal supresyon yapmaması bu farmakokinetik özelliğe bağlı olabilir.

Kortikosteroid kullanımı ve adrenal supresyon riski ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla erişkinlerde ve kortikosteroidlerin oral yoldan alımı sonrası yapılmıştır. Çocukluk çağında intravenöz yoldan verilen kortikosteroid tedavisinin adrenal supresyona neden olup olmadığını inceleyen çalışma sayısı çok azdır (7, 8, 27). Bu çalışmaların çoğu spesifik hastalıklarda kullanılan intravenöz kortikosteroid tedavisinin adrenal supresyon riskinin de dahil olduğu yan etkilerini değerlendirme şeklindedir. Yenidoğan ve

süt çocukluğu döneminde bronkopulmoner displazili prematür olgularda intravenöz deksametazon kullanımının adrenal supresyona yol açmadan respiratuar mekanikleri iyileştirdiği ve ekstübasyon başarı oranını artırdığı ve bu olgularda güvenli şekilde kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (7, 8). Bu çalışmalarda kullanılan deksametazon dozu yüksek iken (0.1-0.5 mg/kg/gün deksametazon, 120-300 mg/m²/gün hidrokortizon eşdeğeri), tedavi süresinin daha kısa (7-14 gün) olduğu göze çarpmaktadır. İntravenöz deksametazon kullanımına benzer şekilde intravenöz prednizolon/metilprednizolon kullanımının da kalıcı adrenal supresyona yol açmadığını gösteren çalışmalara literatürde rastlanılmaktadır. Örneğin multiple skleroz olgularında kısa dönem yüksek doz intravenöz prednizolon kullanımı sonrası, bu olguların büyük bir çoğunluğunda bazal ve uyarılmış ACTH ve kortizol düzeyinin tedavi kesimi sonrası 120. saatte tedavi öncesi değerlere döndüğünü gösteren çalışmalar vardır (27). İntravenöz yoldan deksametazon veya prednizolon/metilprednizolon verilen olguları değerlendiren bu çalışmalarda intravenöz kortikosteroid tedavisinin uzun süreli kullanılmadığı ve olgu sayılarının az olduğu görülmektedir. Uzun süreli kortikosteroid tedaviye ihtiyaç duyulan hastalarda önce kortikosteroidler intravenöz yolla verilse de bir süre sonra oral tedaviye geçildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki olguların hepsi yataklı servislerde izlenen ve kortikosteroid tedavilerine intravenöz yoldan devam edilmiş hastalardı.

Çeşitli nörolojik ve nöroşirürjik endikasyonlarla yüksek dozda deksametazon alan olguları değerlendiren bir farmakokinetik çalışmada deksametazonun intravenöz verilmesinden 8-12 saat sonra olgularda adrenal supresyonun gelişmediği gösterilmiştir (28). Yazarlar bu durumun deksametazonun kısa plazma ömrüne bağlı olabileceğini önermiştir. Çalışmamızda olduğu gibi intravenöz bolus ile verilen olgularda kortikosteroidlerin plazma yarılanma ömrü kısa olduğu (90-100 dk) için bu olgularda adrenal supresyonun ya hiç olmaması ya da daha az olması beklenebilir.

Glukokortikoid tedavisini, aynı dozda ve aynı sürede kullanan olgular arasında farklı yan etkiler ortaya çıkabilir ve adrenal supresyon gelişen hastaların yüzdesinde farklılıklar görülebilir. Bu durum kısmen uygulama formu kısmen de ilacın kinetiğine, taşıyıcı proteinlerin plazmaki düzeyine ve klerensteki farklılıklara bağlı olabilir (29). Yapılan bir çalışmada olguların bir kısmında adrenal yetmezlik gelişip bir kısmında gelişmemesinin yaş, cinsiyet, doz ve tedavi süresinden bağımsız olarak kortikosteroid metabolizmasında farklılıklara bağlı olabileceği gösterilmiştir (30). Sonuç olarak ekzojen kortikosteroidlerin kullanımından sonra HHA aksının baskılanmasına duyarlılıkta bireysel değişkenlik olduğu için, hangi hastaların bu durumdan etkileneceğini doz ve tedavi süresi göz önünde bulundurulduğunda bile güvenle tahmin etmek mümkün değildir (31,32). Ayrıca adrenal yetmezliğin semptomları da spesifik olmadığı için adrenal yetmezlik tanısının mutlaka laboratuvar olarak da gösterilmesi

gerekmektedir (11). Bu nedenle uzun süreli kortikosteroid kullanan ve adrenal supresyon riski olan tüm olgularda tedaviyi kesmeden önce HHA aksı değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda suprafizyolojik dozlarda ortalama 26 gün gibi uzun bir sürede deksametazon ve metilprednizolon gibi güçlü glukokortikoidlerin intravenöz yolla verilmesine rağmen olguların hiçbirinde adrenal supresyon gelişmemiş olması adrenal supresyon gelişiminde tedavi süresi ve tedavi dozu kadar ilacın verilmiş şeklinin de önemli olduğunu göstermektedir. Glukokortikoidlerin intravenöz bolus yolu ile verilmesi adrenal supresyon açısından daha az riskli olabilir. Bu konu ile ilgili daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
2. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:367-83.
3. LaRoche GE, Jr., LaRoche AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993;95:258-64.
4. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
5. Kountz DS, Clark CL. Safely withdrawing patients from chronic glucocorticoid therapy. *Am Fam Physician* 1997;55:521-5.
6. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226-30.
7. Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Hum Dev* 2003;74:37-45.
8. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Walker CR, Fisher JT. Dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia: improved respiratory mechanics without adrenal suppression. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:162-9.
9. Deutschbein T, Unger N, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. *Horm Metab Res* 2009;41:834-9.
10. Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. *Neth J Med* 2005;63:435-43.
11. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999;282:671-6.
12. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923-31.
13. Zollner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: part 1. Which test should be used? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:401-9.
14. Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Horm Res* 2003;60:191-7.

15. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1301-5.
16. Laxer RM. Pharmacology and drug therapy. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). *Textbook of pediatric rheumatology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier 2005;76-141.
17. Alves C, Robazzi TC, Mendonca M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:192-202.
18. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:133-41.
19. Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:S163-77.
20. Schimmer BP, Funder JW. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed: McGraw-Hill Education, 2011.
21. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
22. Ahmed TA. Pharmacokinetics of Drugs Following IV Bolus, IV Infusion, and Oral Administration. In: Ahmed TA (ed). *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications: IntechOpen*; 2015.
23. Sani SN, Siwale RC. Multicompartment Models: Intravenous Bolus Administration. In: Shargel L, Yu ABC (eds). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
24. Barbour AM, Fossler MJ. Infusions Are the Optimal Dosing Method in Intravenous ADME Studies Rather Than Bolus Dosing. *J Clin Pharmacol* 2018;58:25-8.
25. Zheng H. Intravenous Infusion. In: Shargel L, Yu ABC (eds). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
26. Duan JZ. Pharmacokinetics of Oral Absorption. In: Shargel L, Yu ABC (eds). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
27. Wenning GK, Wietholter H, Schnauder G, Muller PH, Kanduth S, Renn W. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis from suppression by short-term, high-dose intravenous prednisolone therapy in patients with MS. *Acta Neurol Scand* 1994;89:270-3.
28. Brophy T, Chalk JB, Ridgeway K, Tyrer JH, Eadie MJ. Cortisol production during high dose dexamethasone therapy in neurological and neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1081-6.
29. Faical S, Uehara MH. Systemic effects and withdrawal syndrome in chronic users of corticosteroids. *Rev Assoc Med Bras* 1998;44:69-74.
30. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:407-12.
31. Da Silva AN, Schiff D. Adrenal insufficiency secondary to glucocorticoid withdrawal in patients with brain tumor. *Surg Neurol* 2007;67:508-10.
32. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger JL. Do we still have glucocorticoid-induced adrenal insufficiency? *Presse Med* 2007;36:1065-71.

Esnek İnsülin Tedavisi Alan Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanların 2 Yıllık İzlem Sonuçları ve Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi

Evaluation of 2-Year Follow-up Results and Compliance to Treatment of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Flexible Insulin Therapy

Pelin ÇELİK¹, Zeynep ŞIKLAR², Merih BERBEROĞLU²

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Gelişimsel Pediatri, Ankara, Türkiye

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

ÖZ

Amaç: Esnek insülin tedavisi, öğünlerin zamanı, yiyecek seçimi ve öğünlerdeki insülin dozunun karbonhidrat sayımı yaparak kişinin yaşam tarzına göre ayarlandığı yoğun insülin tedavisidir. Çalışmamızın amacı tip 1 diyabetli çocuklarda esnek insülin tedavisinin metabolik kontrole, antropometrik özelliklere ve sağlık parametrelerine etkilerinin incelenmesi ve tedaviye uyumun değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Esnek insülin tedavisini balayı dönemi sonrası en az 2 yıl süre kullanan tip 1 diyabetli 39 hastanın, dosya verileri retrospektif olarak incelendi. İki yıllık izlemde ortalama HbA1c düzeyi >7.5 olan hastalar grup 1, ≤ 7.5 olan hastalar grup 2 olarak tanımlandı. Her grubun 2 yıllık seyri değerlendirildi, gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama diyabet süresi 52 (25-152) aydı. Grup 1'de 23 (%59), grup 2'de 16 (%41) hasta mevcuttu. Gruplar arasında diyabet süresi benzerdi ($p>0.05$). Grup 2'deki olguların, başlangıç ortalama HbA1c düzeyleri daha yüksekti ($p=0.046$). Her iki grubun da tedavinin 1. yılında HbA1c düzeyinin azaldığı ($p<0.05$); tedavinin 2. yılında grup 2'nin iyi kontrollerini sürdürdükleri, ancak grup 1'de HbA1c düzeyinin arttığı saptandı ($p<0.001$).

Grup 2'deki hastaların rölatif ağırlıkları (RA) tedavinin 2. yılında başlangıca göre artmakla beraber ($p=0.031$), idealdi. Grup 1'deki hastaların ise tedavi başlangıcına göre 2 yıllık izlem sonunda RA'ları değişmedi ($p>0.05$). Her 2 gruptaki olgular da genetiği içinde büyüyen ve yıllık uzamaları normal olan olguları. Esnek tedavi alan tüm hastalar değerlendirildiğinde izlemin 2. yılında, ortalama insülin dozlarının arttığı saptandı ($p=0.001$). Grup 2'de diyetine uyan ($p=0.038$), karbonhidrat sayımı yapan ($p=0.025$) ve daha az hazır yemek tüketen ($p=0.018$) hastaların sıklığı grup 1'den daha fazla saptandı.

Gruplar arasında ciddi hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz sıklığı benzerdi ($p>0.05$). Grup 1'deki trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL düzeyleri grup 2'den yüksek, HDL düzeyi ise düşük olmasına rağmen, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Dislipidemi gelişen hastaların ortalama diyabet süresi, dislipidemi gelişmeyen hastalardan daha uzundu ($p=0.018$).

Sonuç: Esnek insülin tedavisi, sağlıklı beslenen ve etkili karbonhidrat sayımı yapan çocuklarda, RA'da anormal artış yapmadan HbA1c düzeyini ≤ 7.5 'e düşürebilir.

Anahtar Sözcükler: HbA1c, İnsülin, Karbonhidrat, Tip 1 diyabet

ABSTRACT

Objective: Flexible insulin therapy is an intensive insulin therapy where the time of meals, food selection, and administration of insulin dosage according to the patient's lifestyle by carbohydrate counting. We aimed to investigate the effects of flexible insulin treatment on metabolic control, anthropometric properties and health parameters in children with type 1 diabetes and to evaluate compliance with treatment.



ÇELİK P : 0000-0002-3561-4542
ŞIKLAR Z : 0000-0003-0921-2694
BERBEROĞLU M : 0000-0003-3102-0242

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan onay alınmıştır (tarih: 28/06/2010, onay kodu:13-241). Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: ÇELİK P: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, ŞIKLAR Z: Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, BERBEROĞLU M: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atf yazım şekli / How to cite : Çelik P, Şıklar Z, Berberoğlu M. Esnek İnsülin Tedavisi Alan Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanların 2 Yıllık İzlem Sonuçları ve Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi . Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:339-347.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Pelin ÇELİK

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Gelişimsel Pediatri, Ankara, Türkiye
E-posta: drpelincelik06@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 06.02.2020

Kabul tarihi / Accepted : 07.04.2020

Elektronik yayın tarihi : 17.06.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.683063

Material and Methods: Medical records of 39 children receiving flexible insulin therapy at least 2 years after honeymoon period were retrospectively evaluated. Patients were grouped according to mean HbA1c as group 1 (>7.5%) and group 2 (≤7.5%). The 2-year follow-up of each group was evaluated, groups were compared.

Results: Median diabetes duration was 52 (25-152) months. Group 1 and 2 included 23 (59%) and 16 (41%) patients, respectively. Diabetes duration was similar ($p>0.05$). Group 2 had higher initial HbA1c levels ($p=0.046$). HbA1c levels of both groups were decreased at first year ($p<0.05$). In the second year, group 2 maintained good glycemic control whereas group 1 had increased HbA1c level ($p<0.001$). Although mean relative weight (RW) increased in the second year ($p=0.031$) in group 2, their mean RW was ideal. RW did not changed in group 1 after 2 year follow-up ($p>0.05$). All patients had normal growth according to their genetic potential. Mean insulin dose of patients was increased in second year ($p=0$). Compliance to diet ($p=0.038$), carbohydrate count ($p=0.025$) and less fast food consumption ($p=0.018$) were more common in group 2.

The frequency of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis were similar ($p>0.05$). Group 1 had insignificantly higher triglyceride, total cholesterol, LDL, VLDL and lower HDL levels ($p>0.05$). Patients with dyslipidemia had longer median diabetes duration than without dyslipidemia ($p=0.018$).

Conclusion: Flexible insulin therapy may provide ≤7.5 HbA1c levels in children who have healthy eating habits and count carbohydrate without causing any abnormal increase in RW.

Key Words: Carbohydrate, Insulin, HbA1c, Type 1 diabetes

GİRİŞ

Tip 1 diyabet tedavisindeki temel amaç hipoglisemiye neden olmadan ideal glisemik kontrol ile yeterli ve uygun büyümeyi sağlamaktır. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması'nda (DCCT-Diabetes Control and Complications Trial) yoğun insülin tedavisinin glisemik kontrolü iyileştirdiği ve diyabetik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (1). Yoğun insülin tedavisi, sürekli bazal insülin salınımı ve öğünlerle ilişkili insülin piklerinden oluşan fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmeyi amaçlayan, hızlı ve uzun etkili insülin preparatlarının çoklu enjeksiyonlar şeklinde uygulanmasıdır (2).

Karbonhidratlar, beslenme sonrası kan şekerini ve insülin ihtiyacını belirleyen temel gıdalardır. Karbonhidrat sayımı, ana ve ara öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarının hesaplanmasına dayalı bir öğün planlama yöntemidir (3). Esnek insülin tedavisi, tip 1 diyabetli hastaların kan şekeri değerlerini izleyerek, öğün alım zamanına ve karbonhidrat sayımına göre insülin tedavilerini kendilerinin belirleyip uyguladıkları yoğun insülin tedavisidir (4). Tip 1 diyabetli çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, esnek öğün ve insülin tedavisinin, HbA1c düzeyinde azalma yönünde etkisinin olduğu, hipoglisemi sıklığını arttırmadığı, önemli kilo değişikliğine neden olmadığı ve çocukların normal final boya ulaşabildikleri bildirilmiştir (5, 6). Ayrıca esnek insülin tedavisinin, öğünlerin sıklığı, zamanlaması, porsiyon miktarı ve fiziksel aktivitede daha fazla esneklik sağlayarak hastaların yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (2, 7).

Çalışmamızın amacı esnek insülin tedavisinin glisemik ve metabolik kontrole, antropometrik özelliklere etkilerinin incelenmesi ve tedaviye uyumun denetlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya üniversitemizin, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve esnek insülin tedavisini en az 2 yıl süre kullanan tip

1 diyabetli hastalar dahil edildi. Balayı döneminde (0.5 Ü/kg/gün'den az insülin ihtiyacı) olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çocuk/ailelere, esnek insülin tedavisi başlangıcında beslenme, öğün planlaması ve karbonhidrat sayımı eğitimi verildi. Hastaların 3 ayda bir çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından klinik ve metabolik kontrolleri yapıldı. Her kontrolde boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), rölatif ağırlık (RA) ve boy standart sapma skorunu (BSDS) içeren antropometrik özellikleri, Tanner skorlamasına göre puberte evreleri, tedavi şemaları ve günlük total insülin dozları (Ü/kg/gün), HbA1c, kan basıncı ölçümleri, enjeksiyon yeri bulguları, hipoglisemi sıklığı ve ketoasidoz varlığı kaydedildi. Antropometrik değerlendirmelerde Olcay Neyzi Türk çocukları standartları esas alındı (8, 9). Boy için önce BSDS, sonra hedef boy ve hedef boy standart sapma skoru (HBSDS) hesaplandı. BSDS'den HBSDS çıkarılarak genetiğe uyum hesaplandı. Aradaki fark <1 olduğunda olgu, genetiği ile uyumlu olarak yorumlandı. Ağırlık için önce VKİ, sonra RA hesaplandı. RA 90 ile 110 arası normal, 90'ın altı zayıf, 110 -120 arası fazla kilolu, 120'nin üstü ise obez olarak kabul edildi. Her kontrolde hastaların karbonhidrat sayma becerileri, diyet uyumu, hazır yiyecek, gazlı içecek, şekerli meyve suyu tüketimi değerlendirildi. Tanıda ve sonrasında her yıl bakılan çölyak hastalığı ve hashimoto tiroiditi taraması, lipid profilleri (LDL,HDL,VLDL,Trigliserid) esnek tedavi başlangıcı, tedavinin birinci ve ikinci yılı için retrospektif olarak hasta takip formuna kaydedildi.

HbA1c düzeyi Adams™ A1c HA-8160 cihazı ve aynı marka kit ile HPLC yöntemi (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ile çalışıldı (Referans aralığı=%4.5-6). Dosya kayıtlarından bir yıl süresince ölçülen HbA1c değerleri toplanıp, kontrol sayısına bölünerek her yıl için ortalama HbA1c düzeyleri hesaplandı. Esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlem süresinde ortalama HbA1c düzeyleri > %7.5 olan olgular grup 1 (kötü kontrol grubu), ortalama HbA1c düzeyleri ≤ %7.5 olan olgular ise grup 2 (iyi kontrol grubu) olarak tanımlandı (10). Her grubun 2 yıllık seyri değerlendirildi. Tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda gruplar karşılaştırıldı.

Ciddi hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) atak sayısı, 100 hasta yılında atak sayısı olarak değerlendirildi (11). Ciddi hipoglisemi bilinç değişikliğinin (konfüzyon, nöbetler, koma) eşlik ettiği veya glukagon enjeksiyonu veya intravenöz glukoz infüzyonu gerektiren, kan şekerinin <50 mg/dl düşmesi olarak tanımlandı. DKA atağı kan pH'sının <7.3 ile HCO₃<15 mEq/l olması ve intravenöz sıvı ve insülin ihtiyacının olması olarak tanımlandı.

Çalışmanın yapılabilmesi için üniversitemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu'ndan etik kurul onayı (tarih: 28/06/2010, onay kodu:13-241) alındı. Çalışmaya katılan her bireyin yasal vasisine, bilgilendirme yapılarak, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada tüm veriler SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak elde edildi. Gruplar arasında yüzde değer karşılaştırılırken Chi-square testi kullanıldı. Grup sayısı 2 olduğunda ortalama değer karşılaştırıldığında dağılım normalse t testi; dağılım normal değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi zaman karşılaştırılmasında dağılım normalse paired t test, dağılım normal değilse Wilcoxon testi, zaman sayısı 2'den fazla olduğunda ise dağılım normalse tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, dağılım normal değilse friedman testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli veriler grup içinde normal dağılım gösteriyorsa ortalama±SD, göstermiyorsa ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 21'i (%53.8) kız, 18'i (%46.2) erkekti. Ortanca diyabet tanı yaşı 9.19 (3-16.44) yaş ve ortanca diyabet süresi 52 (25-152) aydı. Dokuz (%23) hasta 24-36 ay, 18 (%46.2) hasta 37-72 ay, 7 (%18) hasta 73-108 ay, 5 (%12.8) hasta ise 108 aydan uzun süre diyabet tanısı ile izlenen hastalardı. On iki (%30.8) hastada otoimmün tiroidit, 2 (%5.1) hastada çölyak hastalığı eşlik ediyordu.

Hastaların esnek insülin tedavi başlangıcındaki verileri Tablo I'de görülmektedir. Esnek insülin tedavisine başlama yaşı ortalaması 10.5±3.29 yıldır. Hastaların 24 (%61.5)'üne tanıdan itibaren esnek tedavi şeması kullanılırken, 15 (%38.5) hastada esnek tedavi öncesinde ikili ve yoğun insülin tedavi şeması kullanıldığı ve tanıdan ortalama 21.07±31.65 ay sonra esnek insülin tedavi rejimi başlandığı saptandı.

Esnek tedavi başlangıcında ortanca HbA_{1c} düzeyi %10.5 (6.4-18.5) olup, iyi metabolik kontrollü hasta sayısı 3 ile sınırlıydı. Tedavi başlangıcında ortalama insülin dozu 0.87±0.25 Ü/kg/gündü. Tedavi başlangıcında olguların RA ortalaması 94.02±13.9, BSDS ortalaması -0.07±1.11 olup, genetiğinde büyüyen çocuklardı. Çalışma döneminde tüm hastalar pubertal yaş grubunda olup, esnek tedavi başlangıcında prepubertal/pubertal hasta oranı 17/22 saptandı. Tedavinin 1. yılında hastaların 21'inin (%53.8) HbA_{1c} düzeyi ≤%7.5'e düştü, ancak 2. yılda 8 hastanın metabolik kontrolü bozuldu. Esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi devam ettirilen 39 olgunun izlem süresince ortalama HbA_{1c} düzeyleri değerlendirildiğinde; 23

Tablo I: Hastaların tedavi öncesi klinik ve metabolik verileri.

	Tüm Grup (n=39)	Grup1 HbA _{1c} >%7.5 (n=23)	Grup 2 HbA _{1c} ≤%7.5 (n=16)	p Grup 1-Grup 2
Cinsiyet *				
Kız	21 (%53.8)	13 (%56.5)	8 (%50)	
Erkek	18 (%46.2)	10 (%43.5)	8 (%50)	>0.05
Diyabet tanı yaşı (yıl) †	9.19 (3-16.44)	7.17 (3-13.29)	10.07 (4.43-16.44)	0.046
Diyabet süresi (ay) †	52 (25-152)	58 (25-152)	43 (25-119)	>0.05
Esnek insülin tedavisine başlama yaşı (yıl) †	10.5±3.29	10.12±3.64	11.05 ±2.73	>0.05
Esnek tedavi öncesi diyabet süresi (ay) ‡	21.07±31.65	28.39±34.88	10.5±23.51	>0.05
Esnek tedavi başlangıcında HbA_{1c} (%) †	10.5 (6.4-18.5)	9.3 (6.4-18.5)	11.6 (6.4-15.7)	0.046
Esnek tedavi başlangıcında insülin dozu (Ü/kg/g) ‡	0.87±0.25	0.81±0.26	0.95±0.21	>0.05
Esnek tedavi başlangıcında RA ‡	94.02±13.9	96.89±15.59	89.88±10.26	>0.05
Esnek tedavi başlangıcında BSDS ‡	(-0.07)±1.11	(-0.21)±1.01	0.13±1.25	>0.05
Esnek tedavi başlangıcında genetiğe uyum ‡	0.04±1.14	0.74±1.29	0.91±0.9	>0.05
Esnek tedavi başlangıcında pubertal gelişim Prepubertal/pubertal	17/22	11/12	6/10	>0.05

*sayı (%), † ortanca (en düşük-en yüksek), ‡ ortalama±standart sapma, **RA:** Rölatif ağırlık, **BSDS:** Boy standart sapma skoru

Tablo II: Hastaların 2 yıllık izlemde antropometrik verileri.

	Grup	Tedavi başlangıcı	1. yıl	2. yıl	p (tedavi başlangıcı -1. yıl)	p (tedavi başlangıcı -2. yıl)	p (1.-2. yıl)
RA*	Tüm grup	94.02±13.95	97.45±11.1	97.93±11.41	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 1	96.89±15.59	97.91±12.11	98.97±13.74	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 2	89.88±10.26	96.77±9.81	96.44±7.01	0.016	0.031	>0.05
BSDS *	Tüm grup	(-0.07)±1.11	-0.05±1.01	0.023±1.04	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 1	-0.21±1.01	-0.26±1.05	-0.12±1.18	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 2	0.13±1.25	0.26±0.89	0.22±0.77	>0.05	>0.05	>0.05
Genetiğe Uyum *	Tüm grup	0.04±1.14	0.089±1.00	0.15±1.007	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 1	0.07±1.29	0.06±1.12	0.19±1.18	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 2	0.01±0.91	0.13±0.82	0.09±0.7	>0.05	>0.05	>0.05
Pubertal gelişim Prepubertal/pubertal	Tüm grup	17/22	15/24	12/27	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 1	11/12	11/12	9/14	>0.05	>0.05	>0.05
	Grup 2	6/10	4/12	3/13	>0.05	>0.05	>0.05

* ortalama±standart sapma, **RA:** Rölatif ağırlık, **BSDS:** Boy standart sapma skoru

Tablo III: Hastaların 2 yıllık izlemde akut komplikasyon ve metabolik parametreleri.

	Komplikasyon	Tüm Grup (n=39)	Grup 1 (n=23) HbA1c >%7.5	Grup 2 (n=16) HbA1c ≤%7.5	p Grup 1 - 2
Akut komplikasyonlar	Ciddi hipoglisemi Atak sayısı/100 hasta-yıl	7.7	8.7	6.2	>0.05
	DKA Atak sayısı/100 hasta-yıl	6.4	10.86	0	>0.05
Metabolik ve sağlık parametreleri	Trigliserid *	96.82±58.97	105.71±6.36	84.03±38.18	>0.05
	Total kolesterol *	166±40	168±45	163±32	>0.05
	HDL *	53±15	51±15	56±15	>0.05
	LDL *	92.5±30.6	93±36	90±21	>0.05
	VLDL *	19.10±11.92	21.64±14.21	15.45±6.33	>0.05
	Aterojenik İndeks †	3.03 (2.1-6.3)	3.08 (2.2-6.3)	2.82 (2.1-4)	>0.05
	TG/HDL †	1.54 (0.6-7.75)	1.88 (0.6-7.7)	1.37 (0.6-5.9)	>0.05
	Bazal sistolik kan basıncı *	102±7.8	102±6.2	102±10	>0.05
Enjeksiyon yeri komplikasyonları	Bazal diastolik kan basıncı *	64±7.7	65.8±6.78	63.2±9	>0.05
	Kanama ‡	9/31 (%29)	6/18 (%33.3)	3/13 (%23.1)	>0.05
	Ağrı ‡	6/31 (%19.4)	3/18 (%16.7)	3/13 (%23.1)	>0.05
	Hipersensitivite ‡	2/31 (%6.5)	1/18 (%5.6)	1/13 (%7.7)	>0.05
	Lipohipertrofi ‡	31/38 (%81.5)	18/22 (%81.8)	13/16 (81.2)	>0.05
CK yüksekliği ‡	2/39 (%5.1)	2/23 (%8.7)	0/16 (%0)	>0.05	

* ortalama±standart sapma, † ortanca (en düşük-en yüksek), ‡ sayı (%), **DKA:** diyabetik ketoasidoz, **HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** düşük dansiteli lipoprotein, **VLDL:** çok düşük dansiteli lipoprotein, **TG:** trigliserid, **CK:** Kreatin kinaz

(%59)'ünün >%7.5 olduğu (Grup 1), 16 (%41)'sinin ≤%7.5 olduğu (Grup 2) görüldü. İki grup arasında esnek tedaviye başlama yaşı benzerdi (p>0.05). Grup 2'deki hastalara Grup 1'e göre diyabet tanısından daha kısa süre sonra esnek insülin tedavisi başlanmasına rağmen, fark istatistiksel anlamlı değildi (grup 1 ve grup 2 için esnek tedavi öncesi diyabet süresi sırasıyla 28.39±34.88 ve 10.5±23.51 ay, p>0.05). Grup 2'deki hastaların başlangıç HbA1c düzeyleri daha kötüydü (p=0.046). Tedavi başlangıcında gruplar arasında ortalama insülin dozu, RA, BSDS, genetiğe uyum ve pubertal/prepubertal oranı benzerdi.

Hastaların 2 yıllık izlemde ortanca HbA1c düzeylerinin seyri Şekil 1'de görülmektedir. Esnek tedavi başlangıcında tüm grupta ortanca HbA1c düzeyi %10.5 (6.4-18.5) iken, tedavinin 1. yılında

%7.4 (5.2-11.7)'e düştü (p<0.001), tedavinin 2. yılında ise, 1. yıla göre artarak % 8.2 (5.8-12.4)'ye yükseldi (p<0.01). Esnek insülin tedavisinin 1. yılında grup 1'in ortanca HbA1c düzeyi % 9.3 (6.4-18.5)'ten %8.1 (6.5-11.7)'e düşerken (p<0.05), tedavinin 2. yılında, 1. yıla göre artarak %8.6 (7.6-12.4)'ya yükseldi (p<0.01). Tüm grubun ve grup 1'in tedavi başlangıcına göre, izlemin 2. yılı sonunda ortanca HbA1c düzeyleri değişmedi (p>0.05). Grup 2'de tedavinin 1. yılında HbA1c düzeyi %11.6 (6.4-15.7)'dan %6.7 (5.2-7.4)'ye düştü (p<0.001), tedavinin 2. yılında ise ortanca HbA1c düzeyi %7 (5.8-8.4) olup, tedavinin 1. yılı ile benzer şekilde düşük seyretti (p>0.05).

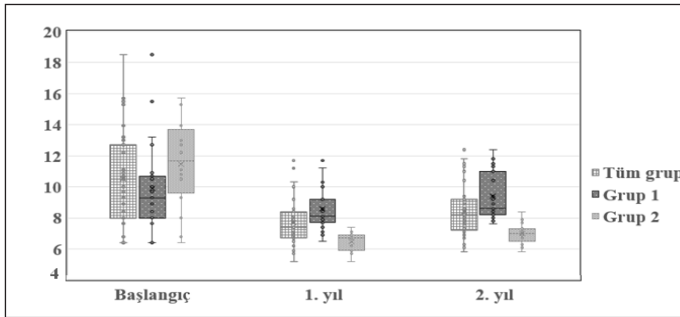
Grup 1, grup 2 ve tüm grubun antropometrik verileri Tablo II'de görülmektedir. Esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi sürdürülen tüm hastalar değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcına göre rölatif

Tablo IV: Hastaların tedaviye uyum özellikleri.

	Tüm grup	Grup 1 (n=23)HbA1c >%7.5	Grup 2 (n=16)HbA1c ≤%7.5	p (Grup 1-Grup 2)
Diyet uyumu	16/31 (%51.6)	7/19 (%36.8)	9/12 (%75)	0.038
Karbonhidrat sayımı	15/30 (%50)	6/18 (%33.3)	9/12 (%75)	0.025
Hazır yemek (fast food) tüketimi	11/30 (%36.7)	10/18 (%55.6)	1/12 (%8.3)	0.018
Gazlı içecek tüketimi	11/30 (%36.7)	9/18 (%50)	2/12 (%16.7)	>0.05

ağırlıkta istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar tek tek ele alındığında, grup 1'de RA'da tedavi başlangıcına göre, tedavinin 1. yılında ve 2. yılında anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$), grup 2'de tedavinin başlangıcına göre 2 yıllık izlemin sonunda RA'da anlamlı artış saptandı ($p=0.031$). Bu artış esnek insülin tedavisinin 1. yılında olup ($p=0.016$), 1. ve 2. yıl arasında RA'lar benzerdi ($p>0.05$). 2 yıllık izlem sonucunda sadece 1 (%2.5) hastada esnek tedavinin 2. yılında obezite geliştiği görüldü; obezite gelişen olgu, kötü metabolik kontrol grubundandı. Geri kalan 38 olgunun rölatif ağırlıkları idealdi. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun BSDS'leri ve genetiğe uyumları değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcına göre esnek insülin tedavisinin 1. ve 2. yılında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Esnek tedavi başlangıcında grup 1'deki olguların %52.2'si, grup 2'deki olguların %62.5'i pubertal dönemde iken; 2 yıllık esnek insülin tedavisi sonunda grup 1'deki olguların %60.9'u, grup 2'deki olguların %81.3'ü pubertal dönemdedi. Tedavi sonunda gruplar arasında pubertal dönemdeki olguların sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Esnek tedavi alan tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcına göre izlemin 2. yılında, ortalama insülin dozlarının 0.87 ± 0.25 Ü/kg/gün'den, 0.97 ± 0.25 Ü/kg/gün'e arttığı saptandı ($p<0.001$). Grup 1'de tedavi başlangıcında ortalama insülin dozu 0.81 ± 0.26 Ü/kg/gün iken izlemin 2. yılı sonunda

**Şekil 1:** Hastaların HbA1c düzeylerinin seyri.

- Esnek tedavinin başlangıcı ile tedavinin 1. yılı karşılaştırıldığında tüm grup, grup 1, ve grup 2'de, HbA1c düzeyinde anlamlı bir düşme (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.005$ ve $p<0.001$) saptandı.
- Tedavinin 2. yılında, tedavinin 1. yılına göre HbA1c düzeyinin tüm grupta ve grup 1'de arttığı (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.001$), grup 2'de ise benzer seyrettiği saptandı ($p>0.05$).
- Esnek tedavi başlangıcı ile tedavinin 2. yılı karşılaştırıldığında HbA1c düzeylerinde tüm grup ve grup 1'de fark saptanmazken ($p>0.05$), grup 2'de anlamlı azalma saptandı ($p<0.01$).

ortalama insülin dozunun 1 ± 0.3 Ü/kg/gün'e arttığı ($p=0.002$), bu artışın özellikle tedavinin 2. yılında olduğu gözlemlendi ($p=0.001$). Grup 2'de ise, esnek tedavi başlangıcında ortalama insülin dozu 0.95 ± 0.21 Ü/kg/gün iken izlemin 1. yılında ortalama insülin dozunda 0.81 ± 0.19 Ü/kg/gün'e azalma ($p=0.031$), 2. yılında ise 0.91 ± 0.18 Ü/kg/gün'e artma saptandı ($p=0.04$), ancak tedavi başlangıcına göre izlemin 2. yılında ortalama insülin dozu değişmedi ($p>0.05$).

İki yıl esnek insülin tedavisi sonrası gruplar arasında ortalama insülin dozu, RA, BSDS, genetiğe uyum açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların metabolik ve sağlık parametrelerine ait veriler Tablo III'de görülmektedir. Gruplar arasında ciddi hipoglisemi ve DKA atak sıklığı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Otuz dokuz hastanın 6'sında (%15.3) dislipidemi saptandı. Grup 1'deki trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL düzeyleri grup 2'den daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Dislipidemi gelişen hastaların ortanca diyabet süresi, dislipidemi gelişmeyen hastalara göre daha uzundu (sırasıyla 87 (24-120) ay ve 24 (24-126) ay, $p=0.018$). Dislipidemi gelişen ve gelişmeyen hastalarda HbA1c düzeyleri benzerdi. Gruplar arasında bazal sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları benzerdi. Enjeksiyon yeri komplikasyonları açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo III).

Grup 2'de karbonhidrat sayımı uygulaması ($p=0.025$) ve diyet uyumu ($p=0.038$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek, hazır yemek tüketimi daha azdı ($p=0.018$) (Tablo IV).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, esnek insülin tedavisinin diyabetli çocuk ve ergenlerde vücut ölçümleri ile glisemik ve metabolik kontrol üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmamızda esnek insülin tedavisinin, sağlıklı beslenen ve karbonhidrat sayımı yapan çocuklarda, RA'da anormal artış yapmadığı ve HbA1c düzeyini ≤ 7.5 'e düşürdüğü saptandı.

Çalışmamızdaki hastaların cinsiyet dağılımı, tanı yaşları, tanıda DKA ile başvuru sıklığı, otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı sıklığı literatürle benzerdi (12-17).

Çocuk ve adolesanlarda esnek öğün ve insülin tedavisinin HbA1c üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar az sayıda hasta grubunda yapılması ve kısa süreli izlem çalışmaları olmaları nedeniyle sınırlıdır. Literatürde esnek insülin tedavisi ile, tedavi öncesine göre tedavinin 1. yılı sonunda HbA1c düzeylerini karşılaştıran çalışmaların bazılarında HbA1c düzeyinin azaldığı bildirilirken, diğer çalışmalarda HbA1c düzeyinin arttığı ya da değişmediği belirtilmiştir (18-22). Esnek insülin tedavisinin HbA1c düzeyine etkisi ile ilgili çocuklarda randomize kontrollü bir çalışmada esnek insülin tedavisi ve karbonhidrat sayımının HbA1c düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (23). Çalışmamızda esnek insülin tedavisinin 1. yılında HbA1c'de istatistiksel anlamlı bir düşüş sağlandı; olguların %53.8'inin HbA1c düzeylerinin hedef değer olan %7.5'in altına düştüğü saptandı. Tedavinin 2. yılında ise hastaların sadece %33'ünün HbA1c düzeyinin hedef değerinin altında olduğu ve ikinci yılda metabolik kontrolün bozulduğu görüldü. Kadlubiska ve ark. (24) retrospektif araştırmalarında, esnek insülin tedavisi alan hastalarda tanıdan itibaren 5 yıllık izlemde glisemik kontrolün giderek kötüleştiğini ve HbA1c düzeyinde yılda ortalama 0.43 ± 0.79 oranında artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda hasta sayımız daha az ve izlem süresi daha kısa olmasına rağmen, sonuçlarımız Kadlubiska ve ark. (24) çalışmasını destekler şekilde, önce iyi bir düzelmeye gösterse de 2. yıl izleminde görüldüğü gibi diyabet süresi uzadıkça metabolik kontrolün bozulduğunu göstermektedir.

Kanıtlar, karbonhidrat sayımının metabolik kontrolü sağlamada ve HbA1c konsantrasyonunu azaltmada olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (23,25). Zayıf diyet uyumunun kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu bilinmektedir (26). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde grup 2'deki hastalar diyet uyumu olan ve karbonhidrat sayımı yapan hastalardı.

Çalışmamızda grup 2'deki olguların esnek tedavi başlangıcında HbA1c düzeyi, grup 1'den daha yüksekti. Bu bulgu bazal bolus tedavi sonrası HbA1c düzeyinde en fazla iyileşmenin, başlangıç metabolik kontrolü daha kötü olan hastalarda gözlemlendiğini belirten önceki çalışmalarla uyumluydu (27, 28).

Çalışmamızda Hochhauser ve ark. (29) çalışmasına benzer şekilde, cinsiyetin glisemik kontrol üzerine etkisi saptanmadı.

Normal lineer büyümenin sağlanması, çocuk ve ergenlerde diyabetin yönetiminde en önemli tedavi hedeflerinden biridir. Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerin büyümesine ilişkin literatürde farklı veriler mevcuttur. Diyabetli hastalarda, özellikle ergenlik döneminde GH/IGF-1 aksında, GH hipersekresyonu, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinde azalma ve IGFBP-1 seviyelerinde artış ile karakterize değişiklikler olduğu gösterilmiştir (30). Bu çocukların, sağlıklı çocuklara göre büyüme hızlarının daha düşük olduğu zayıf glisemik kontrolün ve uzun hastalık süresinin, diyabetli ergenlerde boy uzamasında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,31-33). Erişkin boyun ortalama HbA1c

düzeyi <7'nin altında olan hastalarda normal olduğu, ancak orta (HbA1c %7-8) ve kötü (HbA 1c >%8) glisemik kontrollü hastalarda daha az olduğu bildirilmiştir (12). Ancak, en yeni veriler modern yoğun insülin tedavileri ile diyabetli çocukların normal final boya ulaştığını göstermiştir (6). Yakın geçmişte yapılan bir araştırmada, bazal-bolus tedavisi alan hastaların geleneksel tedavi alan hastalardan daha iyi metabolik kontrole ve daha yüksek bir büyüme hızına sahip oldukları gösterilmiştir (31). Çalışmamızda esnek insülin tedavisi alan hastaların 2 yıllık izlemde boy SDS seyirinde tedavi başlangıcına göre anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'deki olguların boy SDS'leri grup 1'den daha iyi olmakla birlikte, fark istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Kısa izlem süreli çalışmalarda, karbonhidrat sayımına dayanan esnek insülin tedavisinin VKI'yi ve vücut kitle indeksi standart sapma skorunu (VKI-SDS) değişmediği; uzun izlem süreli çalışmalarda ise VKI-SDS'yi ve obezite prevalansını arttırdığı saptanmıştır (18,23,24,34,35). Çalışmamızda esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi sürdürülen tüm olgular değerlendirildiğinde, kısa izlem süreli önceki çalışmalara benzer şekilde, tedavi başlangıcına göre rölatif ağırlığın değişmediği saptandı. Kilo alımının metabolik kontrolle ilişkisini değerlendiren Kadlubiska ve ark.(24) HbA1c düzeyi ve VKI-SDS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamamışlardır (18,22,23). Aksine Högel ve ark. (36) iyi metabolik kontrolü, VKI'de artışla ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızda Högel ve ark. (36) çalışmasına benzer şekilde, 2 yıllık izlemde, grup 1'de RA sabit seyir gösterirken; grup 2'nin esnek tedavi başlangıcına göre, izlemin 2. yılı sonunda RA'da anlamlı artış saptandı.

Kadlubiska ve ark.(24) ortanca tanı yaşı 8.71 (6.42–11.67) olan, esnek insülin tedavisi alan çocukların tanıdan sonraki 5 yıllık izlem boyunca günlük insülin dozunun 0.56'dan 0.89 Ü/kg/gün 'e anlamlı artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Üç ila yirmi beş yaş arası yoğun insülin tedavisi alan 22177 hastada yapılan bir çalışmada günlük insülin dozu en düşük 3 yaşta (0.67 Ü/kg/gün) ve en yüksek 13 yaşta (0.93 Ü/kg/gün) saptanmıştır (37). Bloch ve ark. (38), pubertede insülin duyarlılığının azaldığını, bunun normalde artan insülin sekresyonu ile kompanse edildiğini ve bu nedenle tip 1 diyabetli hastalarda puberte başlangıcı ile insülin dozunda yaklaşık %30 artış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Demir ve ark. (39) insülin ihtiyacının pubertal ve postpubertal dönemde arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm grubu ele aldığımızda olguların esnek tedaviye başlama yaş ortalaması 10.5 ± 3.29 'du. İki yıllık esnek insülin tedavisi sonunda olguların ortalama insülin dozlarında anlamlı artış saptandı. Bu artış özellikle de izlemin 1. yılı ve 2. yılı arasındaydı. Bu artışın, olguların yaşlarının büyümesiyle, puberteye giren olguların sayısının artması ya da pubertedeki olguların pubertelerinin ilerlemesi nedeniyle insülin ihtiyacının artmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Puberte öncesi diyabeti başlayanlarda, sağlıklı çocuklara göre

pubertenin geciktiği, pubertede zirve büyüme hızlanmasının ve toplam boy kazancının daha düşük olduğu ve puberte öncesi daha uzun diyabet süresinin ve yüksek HbA1c düzeylerinin pubertenin daha geç yaşta başlaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (40-42). Çalışmamızda esnek tedaviye başlama yaşı grup 1' de 10.12 ± 3.64 iken, grup 2'de 11.05 ± 2.73 olup, benzerdi. İki yıllık esnek insülin tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup 2'deki hastaların daha fazla oranda pubertal dönemde olduğu saptandı. Grupların tanı yaşları değerlendirildiğinde grup 1'in tanı yaşı 7.79 ± 3.72 , grup 2'nin tanı yaşı 10.2 ± 3.35 olup; grup 1'deki olguların daha erken yaşta tanı aldığı ve puberte öncesi diyabet sürelerinin literatürle uyumlu olarak, bu olgularda daha uzun olduğu görüldü.

Ciddi hipoglisemi insülin tedavisinin en yaygın akut komplikasyonlarından biridir ve başarılı glisemik kontrolü sınırlayan temel faktördür. Esnek insülin tedavisi öncesini ve sonrasında karşılaştıran araştırmalarda diyabetli çocuklarda ciddi hipoglisemi sıklığında azalma belirtilmiştir (18, 43). Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması'nda (DCCT) yoğun tedavi alan adolesanlarda ciddi hipoglisemi insidansı 100 hasta yılında 26.7 atak olarak yayınlanmıştır (44). Blasetti ve ark. (11) prospektif çalışmalarında ciddi hipoglisemi insidansını 100 hasta yılında 9,4 atak olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ciddi hipoglisemi atak sıklığı, DCCT Çalışması'ndan düşük, Blasetti ve ark. (11) çalışmasına benzer şekilde, 100 hasta yılında 7.7 atak olarak saptandı. Gerçi silik hipoglisemik atakların, hem poliklinik değerlendirmesinde, hem de aile tarafından kayıtlarının yeteri kadar iyi tutulmamış olabileceği kanısındayız. Bu nedenle sonuçlarımız daha çok ciddi hipoglisemi atağını yansıtmaktadır. Ciddi hipoglisemi ile glisemik kontrol ilişkisi değerlendirildiğinde ise, DCCT Çalışması daha iyi glisemik kontrolün ciddi hipoglisemi riskinde artışa neden olduğunu, buna karşın Levine ve ark.(46) prospektif çalışmalarında kötü metabolik kontrollü olgularda ciddi hipoglisemi insidansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (45). Aksine Blasetti ve ark. (11) ciddi hipogliseminin HbA1c düzeyi ile ilişkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda Blasetti ve ark. (11) çalışmasına benzer şekilde grup 1 ve grup 2 arasında hipoglisemi atak sıklığında fark saptanmadı.

Otuz bin hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada DKA atak sıklığı 100 hasta yılında 5.9 atak olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki olguların %10.1'i geleneksel tedavi alan, %65'i yoğun tedavi alan, %24.9'u ise insülin pompası kullanan hastalardı (47). Çalışmamızda DKA atak sıklığı 100 hasta yılında 6.4 atak olup, literatüre benzerdi.

Guy ve ark. (48) tip 1 diyabetli gençlerde, glisemik kontrolün ortalama lipid düzeyleri üzerinde ve lipid anormalliklerinin prevalansında önemli ölçüde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Gökçen ve ark. (23) karbonhidrat sayımı yapan tip 1 diyabetli çocuklarda HDL düzeylerinin kontrol grubundan yüksek

olduğunu ve bu durumun karbonhidrat sayımı yapan hastaların sağlıklı ve dengeli beslenme konusunda artan bilgisine bağlı olabileceğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda grup 1'deki trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL düzeyleri grup 2'den daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak sonuçların literatür ile benzer olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamız tip 1 diyabetli olguların esnek insülin tedavisinde 2 yıllık izlem sonuçlarını değerlendiren longitudinal bir çalışma olması açısından değerlidir. Ancak hasta sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olması çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, esnek insülin tedavisi alan olguların 2 yıllık takip sonuçlarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda iyi kontrolü sürdüren olguların etkili karbonhidrat sayımı yapabilen, beslenme uyumu daha iyi olan, pubertal yaşta olgular olduğu görüldü. Esnek insülin tedavisinin RA'da anormal artış yapmadan glisemik kontrolü düzelttiği, HbA1c düzeyini $\leq 7.5\%$ 'e düşürdüğü ve dolayısıyla metabolik komplikasyonları iyileştirdiği saptandı. Ancak diyabet süresi uzadıkça bu durumu korumakta zorlandıkları gözlemlendi. Tüm grupta esnek insülin tedavisi ile HbA1c düzeyinde iyileşme olmasına karşın, hala kötü kontrole sahip olanlarda beslenme konusunda daha etkin davranış değişikliğine gereksinim olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 Suppl 6: 57-62.
3. Norris A, Wolfsdorf JI. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. NJ, USA: Wiley-Blackwell 2009:458-504
4. Neu A, Lange K, Barrett T, Cameron F, Dorchy H, Hoey H, et al. Classifying insulin regimens--difficulties and proposal for comprehensive new definitions. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 402-6.
5. Schmidt S, Schelde B, Norgaard K. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2014; 31: 886-96.
6. Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 172-7.
7. Franc S, Dardari D, Boucherie B, Riveline JP, Biedzinski M, Petit C, et al. Real-life application and validation of flexible intensive insulin-therapy algorithms in type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab* 2009; 35: 463-8.
8. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008; 34: 454-63.

9. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1635-41.
10. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook A. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: 2034-54.
11. Blasetti A, Di Giulio C, Tocco AM, Verrotti A, Tumini S, Chiarelli F, et al. Variables associated with severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 4-10.
12. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012; 160: 900-3 e2.
13. Chemtob CM, Hochhauser CJ, Shemesh E, Schmeidler J, Rapaport R. Does poor early metabolic control predict subsequent poor control in young children with type 1 diabetes: an exploratory study. *J Diabetes* 2011; 3: 153-7.
14. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133: e938-45.
15. Karaguzel G, Simsek S, Deger O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 238-43.
16. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33: 2010-2.
17. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 171-5.
18. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1320-4.
19. Adhikari S, Adams-Huet B, Wang YC, Marks JF, White PC. Institution of basal-bolus therapy at diagnosis for children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2009; 123: e673-8.
20. Hayes RL, Garnett SP, Clarke SL, Harkin NM, Chan AK, Ambler GR. A flexible diet using an insulin to carbohydrate ratio for adolescents with type 1 diabetes - a pilot study. *Clin Nutr* 2012; 31: 705-9.
21. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004; 114: e91-5.
22. Paivarinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 83-90.
23. Goksen D, Atik Altinok Y, Ozen S, Demir G, Darcan S. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6: 74-8.
24. Kadlubiska A, Malachowska B, Noiszewska K, Fendler W, Glowinska-Olszewska B, Bossowski A, et al. Five-year observation of the relationship between body mass index and glycated hemoglobin in children with Type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2018; 78: 398-406.
25. Fu S, Li L, Deng S, Zan L, Liu Z. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 37067.
26. Patton SR, Dolan LM, Powers SW. Dietary adherence and associated glycemic control in families of young children with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 46-52.
27. Colino E, Lopez-Capape M, Golmayo L, Alvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 1-7.
28. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Milla C, et al. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 64-9.
29. Hochhauser CJ, Rapaport R, Shemesh E, Schmeidler J, Chemtob CM. Age at diagnosis, gender, and metabolic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 303-7.
30. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res* 1996; 39: 992-8.
31. Parthasarathy L, Khadiolkar V, Chipplonkar S, Khadiolkar A. Longitudinal Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Indian Pediatr* 2016; 53: 990-2.
32. Mao L, Lu W, Ji F, Lv S. Development and linear growth in diabetic children receiving insulin pigment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 433-6.
33. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, Konrad K, Rohrer T, Hofer S, et al. Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 8615769.
34. Dias VM, Pandini JA, Nunes RR, Sperandei SL, Portella ES, Cobas RA, et al. Effect of the carbohydrate counting method on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 54.
35. Golmayo Gaztelu L, Ros Perez P, Alonso Blanco M, Martin-Frias M, Barrio Castellanos R. [Nine-year longitudinal study of cardiovascular risk factors in Spanish children and adolescents with type 1 diabetes]. *An Pediatr (Barc)* 2015; 83: 40-6.
36. Hogel J, Grabert M, Sorgo W, Wudy S, Gaus W, Heinze E. Hemoglobin A1c and body mass index in children and adolescents with IDDM. An observational study from 1976-1995. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 76-80.
37. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Nake A, Rabl W, et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 543-9.
38. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; 110: 481-7.
39. Demir F. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanların etyolojiden prognoza retrospektif değerlendirilmesi (1985-2004): İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2004
40. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Baş F, Darendeliler F, Günöz H. Tip 1 diyabetli çocuklarda büyüme ve puberte. *Çocuk Dergisi* 2004; 83-7.
41. Pereira KC, Pugliese BS, Guimaraes MM, Gama MP. Pubertal development in children diagnosed with diabetes mellitus type 1 before puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 66-71.
42. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children

- and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 647-53.
43. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton E, Totka J, Kirby M. Beneficial effects of flexible insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; 40: 137-42.
44. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.
45. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46: 271-86.
46. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001; 139: 197-203.
47. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bachle C, et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care* 2012; 35: 80-6.
48. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 416-20.

Veziko-Üreteral Reflü Hastalığında Ultrasonun Rolünü Nasıl Belirleyebiliriz?

How Can We Specify The Role of Ultrasonography in the Vesico – Ureteral Reflux Disease?

Gulsah BAYRAM ILIKAN

Ankara City Hospital, Children's Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: We aimed to explain the role of ultrasonography (US) in the diagnosis of vesico-ureteral reflux (VUR) and compare it with the voiding cystourethrography (VCUG) which is gold standard.

Material and Methods: Between April 2010 and March 2019, 532 VCUG and concurrent US tests performed by a single radiologist were evaluated retrospectively. Demographic characteristics, pelvic stasis, pelvi – calyxeal dilatation and hydro – uretero – nephrosis in the US, and reflux in the VCUG were recorded. ROC analysis was performed to compare the two tests.

Results: Ages of patients ranged from 5 months to 18 years and 342 (64.3 %) were female, and 190 (35.7 %) were male. The patients were divided into two groups as below 6 years (n = 286) and over 6 years (n = 246). There was a correlation between US and VCUG findings under the age of 6 (p<0.005, OR=6.977), but not in the cases over (p=0.539). In the ROC analysis of US in detection of VUR, compared to VCUG, sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV), and Negative Predictive Value (NPV) below 6 years age were 89.76 %, 47.86 %, 65.1 %, and 81.2 % (AUC= 0.688, p= 0.0001) respectively, and those over 6 years of age were 50.49 %, 53.55 %, 38.0 %, and 65.8 % (AUC=0.520, p= 0.5720).

Conclusion: US is an easy, reproducible, safe and effective method in the diagnosis of VUR. It can be used as a screening test below 6 years of age with high sensitivity (89.7%) and NPV (81.2%). VCUG is the gold standard examination for definitive diagnosis in all age groups.

Key Words: Cysto-urethrography, Diagnosis, Pediatrics, Screening, Ultrasonography, Vesicoureteral reflux, Voiding

ÖZ

Amaç: Ultrasonografinin (US), veziko-üreteral reflü (VUR) tanısındaki rolünü açıklamak ve tanıda altın standart olan voiding sistoüretrografi'yle (VCUG) kıyaslamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2010 - Mart 2019 tarihleri arasında tek bir radyolog tarafından uygulanmış 532 VCUG ve eş zamanlı US tetkiki retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikler, US'de; pelvik staz, pelvikalkiksiyel dilatasyon, hidroüreteronefroz ile VCUG'de reflü varlığı kaydedildi. İki testi kıyaslamak için ROC analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaşları 5 ay- 18 yaş arasında değişmekte ve 342' si (% 64.3) kadın, 190'ı (% 35.7) erkekti. Hastalar 6 yaş altı (n=286) ve 6 yaş üstü (n=246) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 6 yaş altında US ve VCUG bulgularında korelasyon saptanırken (p<0.005, OR=6.977), 6 yaş üstünde saptanmadı (p=0,539). ROC analizinde US'nin VUR saptamadaki, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV), ve negatif prediktif değeri (NPV) 6 yaş altında; % 89.76, % 47.86 %, % 65.1 ve % 81.2 (AUC= 0.688, p= 0.0001), 6 yaş üstünde % 50.49, % 53.55, % 38.0 ve % 65.8 (AUC=0.520, p= 0.5720) olarak hesaplandı.

Sonuç: Ultrasonografinin (US), VUR tanısında kolay, tekrarlanabilen, güvenli ve etkin bir yöntemdir. Yüksek sensitivite (% 89.7) ve NPV (% 81.2) oranları ile 6 yaş altında tarama testi olarak kullanılabilir. VCUG tüm yaş gruplarında kesin tanı için altın standart incelemidir.

Anahtar Sözcükler: Sistoüretrografi, Tanı, Pediatri, Görüntüleme, Ultrasonografi, Vezikoüreteral reflü, Voiding



BAYRAM ILIKAN G : 0000-0001-5833-022X

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Local ethics committee approval was received for the study (27.04.2020, no:7).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: BAYRAM ILIKAN G: Constructing the hypothesis or idea of research and/or article. Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study.

How to cite / Atıf yazım şekli : Bayram Ilıkan G. How Can We Specify The Role of Ultrasonography in the Vesico – Ureteral Reflux Disease?. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14:348-351.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Gülşah BAYRAM ILIKAN

Ankara City Hospital, Children's Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

E-posta: gulsahbayram@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 07.05.2020

Accepted / Kabul tarihi : 08.05.2020

Online published : 16.06.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.733936

INTRODUCTION

The etiology is Vesico – ureteral reflux (VUR) disease, in 30-40% of urinary tract infections (UTI) in children (1). Moreover, VUR is a significant cause of renal damage and the reason of 25% of the end stage renal disease (2). Underlying reason in 90% of the pediatric VUR cases is congenital insufficiency of vesico – ureteral junction. Prevalence of VUR is 25% below 4 years of age, and 12% between 4 – 12 years (3).

Voiding cysto – ureterography (VCUG) is the gold standard diagnostic test that is invasive and carries the risk of radiation exposure which is problem with pediatric cases. Less commonly used di – methyl succinic acid (DMSA) renal cortical scintigraphy also has the risk of radiation, as well as less widely available. Because these methods are invasive and carry risk of radiation and other morbidities, they are not the suitable for the initial screening of the suspected cases.

Aim of this study is to explore the proper role and indication for the use of ultrasonography (US) in the VUR disease and compare it with the VCUG which is gold standard.

MATERIAL and METHODS

This is a retrospective analysis of 532 simultaneous VCUG and US examinations applied by a single radiologist between April 2010 and March 2019, in our hospital. Written consent was obtained from the parents of all patients prior to VCUG. Demographic characteristics, pelvic stasis, pelvi – calyceal dilatation and hydro – uretero – nephrosis in the US, and VUR according to the International Reflux Study in Children in the simultaneous VCUG examination were recorded (4). According to this study VCUG findings were categorized as; Grade 0, no reflux; Grade I, solely ureteral dilatation; Grade II, ureter, pelvis and calyces with normal fornices; Grade III, mild or moderate dilatation and/or tortuosity of the ureter and mild or moderate dilatation of the renal pelvis, no or slight blunting of the fornices; Grade IV, moderate dilatation and/or tortuosity of the ureter and moderate dilatation of the renal pelvis and calyces; Grade

V, gross dilatation and tortuosity of the ureter, gross dilatation of the renal pelvis and calyces, the papillary impressions are no longer visible in the majority of the calyces. In the US examination renal pelvis diameter in the transverse section is taken into consideration. If it is obviously dilated, ureter diameter is also recorded.

Cases with operation due to urinary tract pathology, and those without simultaneous US and VCUG examination were excluded. Due to high spontaneous resolution rate below 6 years of age, these cases were compared with the cases over 6 years of age. Study was done according to the rules of Declaration of Helsinki. Local ethics committee approval was received for the study (27.04.2020, no:7).

Correlation test, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) determined by ROC analysis, and chi – square tests were used with SPSS version 18, or the statistical analysis.

RESULTS

Among the cases between 5 months to 18 years of age, 342 (64.3%) were female, and 190 (35.7%) were male. Main presenting complaints were dysuria, urgency, frequent urination, and fever. Presumptive diagnosis was VUR or hydro – nephrosis. While VUR was not detected in 300 (56.4%) VCUG's, VUR was detected in 232 (43.6%) VCUG's . Varying degrees of collecting duct dilatation was detected in the 312 (58.6%) of the US examinations.

The cases were divided into two groups below 6 years and over 6 years of age (n = 246 (46.2%), n=286 (43.8%) respectively). Table I demonstrates the US and VCUG findings in the groups.

In the cases below 6 years of age, there was a correlation between US and VCUG findings ($p=0.000$, $OR=6977$, 95% Confidence Interval = 3646-13353). On the contrary, in the cases over 6 years of age there was no significant correlation ($p=0.539$, $OR=1.176$, 95% Confidence Interval= 0.725 – 1.906).

Table I: Distribution of the US and VCUG findings in the age groups.

Age Group	US	VCUG	Number of examinations	%
< 6 years	- *	-	56	22.8
	+ †	+	114	46.3
	- (False negative)	+	15	6.1
	+ (False positive)	-	61	24.8
	Total		246	100
≥ 6 years	-	-	98	34.3
	+	+	52	18.2
	- (False negative)	+	51	17.8
	+ (False positive)	-	85	29.7
	Total		286	100

*- Normal findings in US or VCUG, †+ Collecting duct dilatation in US or VUR in VCUG

Table II: Results of the ROC analysis.

Age	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %	p	AUC
< 6 (n= 246)	89.76	47.86	65.1	81.2	0.0001	0.688
≥ 6 (n= 286)	50.49	53.55	38.0	65.8	0.5720	0.520
Total (n= 532)	72.17	51.33	53.2	70.6	0.0001	0.618

PPV: Positive Predictive Value, **NPV:** Negative Predictive Value

In the ROC analysis of US in detection of VUR, compared to VCUG, sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV), and Negative Predictive Value (NPV) below 6 years age was 89.76%, 47.86%, 65.1%, and 81.2% (AUC= 0.688, p= 0.0001), and over 6 years of age was 50.49%, 53.55%, 38.0 %, and 65.8% (AUC=0.520, p= 0.5720) respectively. Results of the ROC analysis were 72.17%, 51.33%, 53.2%, and 70.6 % in all patients respectively (AUC= 0.618, p=0,0001) (Table II).

DISCUSSION

VUR is seen in 0.5 – 1.5% of children. Because conventional diagnostic modalities like VCUG and DMSA scintigraphy carries high risk of radiation, they are not suitable for screening purposes (3, 5). US can be an ideal candidate for screening as a non – invasive and radiation free modality. However, it has been stated in many studies that its sensitivity is not sufficient to make a definitive diagnosis alone (4, 6).

US can demonstrate calyceal and ureteral dilatation that are characteristic features of VUR as well as it reveals kidney sizes and renal parenchymal thickness showing chronic irreversible renal damage. It is also effective in the differential diagnosis of ureterocele of bladder, and stenosis of the uretero – pelvic junction (UPJ) (1-3,7,8).

Many studies evaluating ultrasound and VCUG in different age groups have shown that the diagnostic value of ultrasound increases at young age. In the study comparing color doppler voiding urosonography with radionuclide voiding cystography, smaller ages had increased sensitivity that was claimed to be probably due to the increased sonographic resolution in small children (9).

In the elegant study by Adibi et al. (1), that compares US with scintigraphy, among 90 cases between 2 – 12 years of age,

they measured pre and post valsalva diameters of renal pelvis and ureter, and distance of vesico – ureteral junction from midline. They revealed that a resting pelvis dilatation over 3 mm has a high sensitivity and specificity for VUR. Overall sensitivity 70.9%, specificity 51.4%, PPV 69.64%, and NPV were 52.94 % for detecting VUR in US examination. Despite the fact that decreasing the risk of radiation exposure is ideal for first line diagnostic or screening tool, having a relatively low NPV is a disadvantage. Moreover, relative lack of co – operation in pediatric age group for an effective and reproducible valsalva maneuver is the major drawback for this test. In our study, renal pelvis dilatation (stasis) in routine US examination even below 5 mm is an indicator of VUR below 6 years of age (p<0.001). Degree of pelvic dilatation is independent of the extent of VUR disease (p> 0.05). If the radiologist is experienced and careful enough, he can detect as small as 2 – 3 mm pelvic dilatation revealing VUR, which is quite reliable.

Contrast enhanced sonographic modalities, pulse wave color Doppler or B mode voiding urosonography were other non – invasive modalities tried in the diagnosis of VUR disease. On the other hand, they are not universally available, cheap and non – invasive as the conventional US examination (8,9,11,13,14). These studies showed that VCUG is still the gold standard in the diagnosis of VUR. Most important issue is to prevent unnecessary use of this invasive modality (11,13,15,16).

In the study by Nafisi-Moghadam et al.(3), voiding ultrasonography was compared with VCUG. Sensitivity was found 63% and specificity was found 91% (3). It has been reported that the sensitivity of US is higher in high grade reflux. Munsterer et al compared US and VCUG and demonstrated that, US is especially effective at diagnosis of Grade 3 – 5 VUR. It also clarifies the renal dimension changes or collecting duct dilatation. On the other hand, they emphasized the importance of low grade (grade 1, 2) VURs undergoing spontaneous

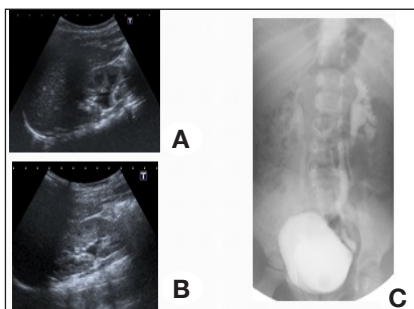


Figure 1 (A-C): A 4 year old girl having bilateral caliectasis in US (1A, 1B), and bilateral grade 4 – 5 VUR in VCUG (1C).

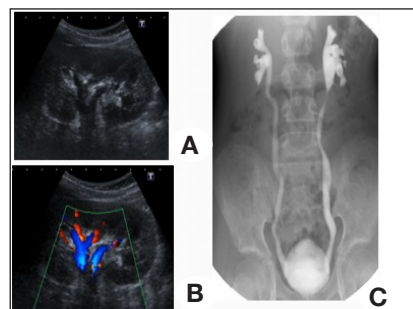


Figure 2 (A-C): Figure 2 (a - c): The same case in 8 years of age with normal findings in US, (2A, 2B) however VCUG demonstrates bilateral grade 4 – 5 VUR (2C).

resolution and leaving no scar (8). This phenomenon is more common in first 5 years of life. The probability of spontaneous resolution rate is more than 50% in the 1-2 year old VURs and the 3-5 year old unilateral VURs, in the first 5 years follow up (10). This data support our findings that in the cases below 6 years of age. In our study, there were 15 patients below 6 years age who were found to have VUR in VCUG despite the normal US examination. 9 (60%) of these 15 patients had grade 1-2 with high probability of spontaneous resolution. Below 6 years of age, high sensitivity (89.7%) and negative predictive value (81.2%) of US means that negative results most probably exclude VUR, making this method a possible screening test. If ultrasound is normal, child should be followed without VCUG.

In 25 children younger than 6 years of age, we found transvers renal pelvis diameter above 10 mm in US, but no VUR in VCUG. Final diagnosis of these patients was stenosis of uretero-pelvic junction. In children under 6 years of age, if the renal pelvis diameter is greater than 10 mm and there is no ureter dilation, UPJ stenosis should be considered first. In this case, VCUG may not be required.

US had a relatively low sensitivity and specificity (50.49%, and 53.55%, respectively) among children above 6 years of age. In this age group US was not as effective as VCUG, and not enough for screening. In the figures 1 and 2, disparity of US to VCUG is clearly seen.

It is difficult to making generalization, because our study included US and VCUG examinations made by a single experienced radiologist in pediatric patients. Studies with tests performed by different radiologists and more patients are needed.

CONCLUSION

At least for a specific group below the age of 6, US is easy, reproducible, safe and effective both for differential diagnosis, staging and learning about the complications of the disease ie. renal parenchymal damage. Its high sensitivity (89.7%), and negative predictive value (81.2%), can make it an ideal initial screening test in this selected sub – group of patients. VCUG as a gold standard modality can be reserved for definitive diagnosis in the suspected cases below the age of 6 and all of the cases after the age of 6.

REFERENCES

- Adibi A, Gheysari A, Azhir A, Merikhi A, Khami S, Tayari N. Value of Sonography in the Diagnosis of Mild, Moderate and Severe Vesicoureteral Reflux in Children. Saudi J Kidney Dis Transpl 2013; 24: 297-302.
- Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: Evolving practices and current controversies in pediatric imaging. Am J Roentgenol 2009; 192: 1197-208.
- Nafisi-Moghadam R, Malek M, Najafi F, Shishehsaz B. The Value of Ultrasound in Diagnosing Vesicoureteral Reflux in Young Children with Urinary Tract Infection. Acta Med Iran 2011; 49: 588-91.
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkuleinen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105-9.
- Fallah MM, Falahati M, Mohammadi A, Alizadeh M, Mladkova-Suchy N, Ghasemi-Rad M. Comparative study of color doppler voiding urosonography without contrast enhancement and direct radionuclide voiding cystography for diagnosis of vesicoureteric reflux in children. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 55-61.
- Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jul 5;7:CD010657.
- Kenney IJ, Negus AS, Miller FN. Is sonographically demonstrated mild distal ureteric dilatation predictive of vesicoureteric reflux as seen on micturating cystoureterography. *Pediatr Radiol* 2002; 32:175-8.
- Muensterer OJ. Comprehensive ultrasound versus voiding cysturethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 435-7.
- Otukesh H, Hoseini R, Behzadi AH, Mehran M, Tabbaroki A, Khamesan B, et al. Accuracy of cystosonography in the diagnosis of vesicourethral reflux in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 488-91.
- Thompson M, Simon SD, Sharma V, Alon US. Timing of Follow-up Voiding Cystourethrogram in Children With Primary Vesicoureteral Reflux: Development and Application of a Clinical Algorithm. *Pediatrics* 2005; 115:426-34.
- Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:52-60.
- Ji LN, Cao L, Chen DK, Cui YC, Zhang YL, Ye H, et al. Evaluation of the clinical and imaging examination in high-risk children with vesicoureteral reflux. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2011; 49: 282-6.
- Haberlik A. Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode. *Pediatr Surg Int* 1997;12:38-43.
- Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004; 22:88-95.
- Lee LC, Lorenzo AJ, Koyle MA. The role of voiding cystourethrography in the investigation of children with urinary tract infections. *Can Urol Assoc J* 2016;10: 210-14.
- Schaeffer AJ, Greenfield SP, Ivanova A, Cui G, Zerlin JM, Chow JS, et al. Reliability of grading of vesicoureteral reflux and other findings on voiding cystourethrography. *J Pediatr Urol* 2017; 13: 192-8.

Akut Bronşiolit Olgularında Ortalama Trombosit Hacmindeki Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Changes in Mean Platelet Volume in Acute Bronchiolitis Cases

Funda KURT¹, Özlem MUSTAFAOĞLU², Emine Sena ALABOYUN², Cüneyt GÜRSOY¹, Halil İbrahim YAKUT¹, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Akut bronşiolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, akut solunum hastalığıdır. Akut bronşiolit döneminde inflamasyon ile birlikte ortalama trombosit hacminde (MPV) artış olabilmektedir. Bu çalışmada, hastanemiz acil servisinde akut bronşiolit tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin incelenmesi ayrıca bronşiolit dönemi ile sağlıklı dönemdeki MPV değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk acil servisine 01.01.2015- 12.12.2017 tarihleri arasında akut bronşiolit tanısı alan olgular geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 314 olgunun ortanca yaşı (IQR), 14.0 (7.0-20.0 ay) olup, 199'u (%63.4) erkek cinsiyetteydi. Başvuruda en sık şikayetlerin 298 (%94.9) öksürük, 196 (%62.4) burun akıntısı ve 107 (%34.1) ateş olduğu saptandı. En sık fizik muayene bulguları sırasıyla wheezing (%58.3), retraksiyon (%46.2) ve ral (29.3)'di. Olguların 132'si (%42.0) ilk bronşiolit atağı ile başvurmuştu, 182'sinin (%58.0) tekrarlayan bronşioliti vardı. Tekrarlayan bronşioliti olan olgularda ortanca atak sayısı 2'di. Ortalama ilk atak yaşının 6.92±3.81 ay (1-19 ay) olduğu saptandı. Olguların 137'si (%43.6) hafif, 121'i (38.5) orta, 56'sı (17.9) ağır atak olarak değerlendirildi; 182'si (% 58.0) acilden taburcu edildi, 1 tanesi sevk edildi, 131'i (%41.7) yatırılarak izlendi. Bronşiolit ve sağlıklı dönemdeki platelet (/mm³) ve MPV (fl) (ortanca, minimum-maksimum) değerleri sırasıyla 129.6 (110.0- 1140.0); 349.9 (131.0- 967.0) ve 7.7 (6.1-12.1); 7.7 (5.6-11.2)'di. Bronşiolit ve sağlıklı dönemdeki platelet ve MPV değerleri arasında fark saptanmadı (sırasıyla p= 0.655, p= 0.855).

Sonuç: Bronşiolit tanısı öykü ve fizik muayene bulgularıyla konular, hastalık şiddetinin belirlenmesinde MPV değerinin bir önemi saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Acil servis, Bronşiolit, Çocuk, Ortalama trombosit hacmi

ABSTRACT

Objective: Acute bronchiolitis is an acute respiratory tract disease often caused by viral factors in children younger than two years. In the acute bronchiolitis period, there may be an increase in the mean platelet volume (MPV) due to inflammation. This study is organized to investigate the clinical, laboratory and treatment characteristics of patients diagnosed with acute bronchiolitis in the emergency department of our hospital and to compare the MPV values of these patients during the illness and the healthy period.



KURT F : 0000-0002-3485-7200
MUSTAFAOĞLU Ö : 0000-0001-8915-6922
ALABOYUN ES : 0000-0001-8637-5695
GÜRSOY C : 0000-0001-6862-773X
YAKUT Hİ : 0000-0001-6946-4995
DİBEK MISIRLIOĞLU E : 0000-0002-3241-2005

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (toplantı tarihi: 27.02.2017, karar no: 2017-001) izin alındı. Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **KURT F:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **MUSTAFAOĞLU Ö:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **ALABOYUN ES:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **GÜRSOY C:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **YAKUT Hİ:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **DİBEK MISIRLIOĞLU E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atf yazım şekli / How to cite: Kurt F, Mustafaoğlu Ö, Alaboyun ES, Gürsoy C, Yakut Hİ, Dibek Mısırlıoğlu E. Akut Bronşiolit Olgularında Ortalama Trombosit Hacmindeki Değişikliklerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2020;14:352-358.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Funda KURT
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: drfundakurt@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 25.04.2020

Kabul tarihi / Accepted : 15.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 19.06.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.726711

Material and Methods: Patients presenting to the pediatric emergency department of our hospital with acute bronchiolitis between 01.01.2015 and 12.12.2017 were evaluated retrospectively.

Results: The median age (IQR) of the 314 patients was 14.0 (7.0-20.0 months) and 199 (63.4%) patients were male. The most common complaints in the admission were cough (94.9%), rhinorrhea (62.4%) and fever (34.1%). The most common physical examination findings were wheezing (58.3%), retraction (46.2%) and ral (29.3%), respectively. Of those, 132 (42.0%) patients applied with the first bronchiolitis attack and 182 (58.0%) had recurrent bronchiolitis. The median attack number was 2 in patients admitted with recurrent bronchiolitis. The mean age of first attack was 6.92 ± 3.81 months (1- 19 months). 137 (43.6%) patients were considered as mild, 121 (38.5) were moderate, 56 (17.9) were considered as severe attacks. 182 (58.0%) of the cases were discharged from the emergency, one was referred to another hospital, and 131 (41.7%) patients were hospitalized. Platelet ($/\text{mm}^3$) and MPV (fl) (median, minimum-maximum) values in bronchiolitis and healthy period are 129.6 (110.0-1140.0); 349.9 (131.0-967.0) and 7.7 (6.1- 12.1); 7.7 (5.6-11.2) respectively. There were no differences between platelet and MPV values in the healthy period and bronchiolitis period ($p = 0.655$, $p = 0.855$, respectively).

Conclusion: Acute bronchiolitis is mild in most cases and can be treated at home with supportive care. The diagnosis of the disease is made with history and physical examination findings. An importance of MPV value was not determined in detecting the severity of the disease.

Key Words: Emergency service, Bronchiolitis, Child, MPV

GİRİŞ

Akut bronşiyolit sıklıkla viral enfeksiyonun neden olduğu alt solunum yolu hastalığıdır ve en sık iki yaşından küçük çocuklarda görülür (1-3). Respiratuvar sinsityal virus (RSV) bronşiolite en sık neden olan virüstür. Bir yaşından küçük çocuklarda etken çoğunlukla RSV olmakla birlikte, daha büyük çocuklarda parainfluenza, adenovirüs, insan metapnömovirüs, influenza ve rinovirüs gibi diğer viral patojenler de etken olarak görülebilmektedir (1, 4).

Akut bronşiyolit tanısı öykü ve fizik muayene bulgularıyla konular, Bronşiolit olan çocuklar tipik olarak 2-4 gün düşük dereceli ateş, burun akıntısı ve tıkanıklığı sonrasında hafif solunum yolu hastalığı semptomları (öksürük, wheezing, takipne ve solunum çabasında artış) ile başvururlar (4, 5). Fizik muayenede solunum sayısı artmıştır, taşikardi vardır. Dinlemekle akciğerlerde ronküsler ve raller duyulabilir. Ağır olgularda siyanoz ve apne görülebilir (6).

Trombositler, anjiogenezis, inflamasyon, alerjik reaksiyonlar, dokuların tamir ve yenilenmesinde önemli rol oynayan hücrelerdir. İnflamatuvar, enfeksiyöz ve alerjik hastalıklarda ortalama trombosit hacminin (MPV) değiştiği bilinmektedir (7). Bazı çalışmalarda artmış, bazılarında ise azalmış MPV değerinin inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (8-11). Akut bronşiolit sırasındaki MPV değişikliğini gösteren az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada, hastanemiz acil servisinde akut bronşiolit tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin incelenmesi ayrıca bronşiolit dönemi ile sağlıklı dönemdeki MPV değerlerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastanemiz üçüncü basamak bir çocuk hastanesi olup yıllık yaklaşık 140000 hastaya hizmet vermektedir. Bu çalışmaya 1.1.2015- 12.12.2017 tarihleri arasında çocuk acil kliniğimizde Uluslararası Hastalık Sınıflaması Versiyon 10 (ICD-10) kodlama sistemine göre "J21- Akut bronşiolit" kodunu almış olan, 2 yaş

altındaki olgular dahil edildi. Bu tarihler arasında J21 tanı kodlu 2390 olgu olduğu belirlendi. Yanlış tanı kodu girilmiş (2186), eksik bilgileri ve sağlıklı dönemde hemogram değeri olmayan (204) olgular çalışmaya dahil edilmedi.

İki yaşından küçük çocuklarda, viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında göğüs retraksiyonu, takipne, wheezing ya da ral bulgularından en az ikisinin olması akut bronşiolit olarak tanımlanmıştır (12).

Olguların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, vital bulgular, ilk atak mı tekrarlayan bronşiolit mi olduğu, acilde verilen tedaviler, hangi tetkiklerin istendiği, yatış yapılıp yapılmadığı, eğer yatırılarak izlenmiş ise hangi servise yatış yapıldığı ve yatış süresi (saat) hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Olgular, apne, retraksiyon, siyanozun varlığına; nabız, solunum sayısına ve oksijen saturasyon düzeyine göre hafif, orta ve ağır bronşiolit atağı olarak üç gruba ayrıldı. Başvuru sırasında retraksiyonu hafif, siyanozu ve apnesi olmayan, solunum sayısı 50/dk'nın nabızı 140/dk'nın altında olan, saturasyonu %93'ün üzerinde olan hastalar hafif; apnesi olmayan ve çekilmeleri orta derecede olan, solunum sayısı 50-70/dk, nabızı 140-160/dk, saturasyonu % 86-92 arasında olanlar orta; apnesi ve siyanozu olan, çekilmeleri ağır olan, solunum sayısı 70/dk'nın, nabızı 160/dk'nın üzerinde, saturasyonu %85'in altında olan hastalar ağır grupta değerlendirildi. Olgular saptanan en ağır kriterin uyduğu ağırlık derecesinde kabul edildi (6).

Başvuru şikayetleri, öksürük, burun akıntısı, ateş, hırıltı ve diğer; fizik muayene bulguları, wheezing, ral, retraksiyon, siyanoz, apne olarak gruplandırıldı.

Başvuruda Posteroanterior (PA) akciğer grafisi ve C-Reaktif Protein (CRP) tetkiklerinin bakılıp bakılmadığı; sağlıklı dönemde ve bronşiolit döneminde bakılmış olan beyaz küre, eozinofil, platelet ve MPV değerleri kaydedildi.

Tekrarlayan atak olan olgularda yalnızca çalışma dönemindeki atak değerlendirilmeye alındı.

Çalışma için hastanemiz Etik Kurulu'ndan (toplantı tarihi: 27.02.2017, karar no: 2017-001) izin alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Kesikli değişkenler sayı/yüzde, sürekli değişkenler ortalama, ortanca, minimum maksimum olarak verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnov testi yapılarak belirlendi. İki ve daha fazla grubun kesikli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri tekrarlı ölçümünde Wilcoxon testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların ortanca yaşı ÇDA (Çeyrek değerler aralığı), 14.0 (7.0-20.0) ay olup, 199'u (%63.4) erkek, 115'i (%36.6) kız

cinsiyetteydi. Olguların 145'i (%46.2) bir yaşından küçüktü. En sık başvuru şikayetleri sırasıyla öksürük 298 (%94.9), burun akıntısı 196 (%62.4) ve ateş 107 (%34.1); fizik muayene bulguları sırasıyla wheezing 183 (%58.3), retraksiyon 145 (%46.2) ve ral 92 (%29.3)'di. Olgularının çoğunun (%43.6) hafif atak ile başvurduğu, 182'sinin (%58.0) acil servisten taburcu edildiği belirlendi. Olguların 313'üne (%99.7) salbutamol, 252'sine (% 80.3) sistemik steroid verilmişti; 131'i (%41.7) hastaneye yatırılarak izlenmişti (Tablo I).

Acil servis yatış süresi ortalama±SD (minimum-maksimum) 29.2±18.8 (1-72) saatteydi. Süt çocuğu ve yoğun bakım yatış süreleri sırasıyla ortalama±SD (minimum-maksimum): 5.76±2.3 (1-17) gün; 3.5±1.7 (1-5) gündü.

Olguların 132'sinin (% 42.0) ilk bronşiolit atağı, 182'sinin (% 58.0) tekrarlayan bronşiolit atakları olduğu saptandı. İlk ve tekrarlayan bronşiolit atağı olan olgularda: erkek cinsiyet

Tablo I: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

	n	(%)
Yaş (ay)*	14.0 (7.0- 20.0)	
0-11.9	145	(46.2)
12- 24	169	(53.8)
Cinsiyet		
Erkek	199	(63.4)
Kız	115	(36.6)
Başvuru şikayetleri		
Öksürük	298	(94.9)
Burun akıntısı	196	(62.4)
Ateş	107	(34.1)
Hırıltı	37	(11.8)
Diğer	65	(20.7)
Fizik muayene bulguları		
Wheezing	183	(58.3)
Retraksiyon	145	(46.2)
Ral	92	(29.3)
Siyanoz	5	(1.6)
Apne	4	(1.3)
İlk atak yaşı[†]	6.92±3.81 ay (1-19 ay)	
Atak şiddeti		
Hafif atak	137	(43.6)
Orta atak	121	(38.5)
Ağır atak	56	(17.9)
Acilde verilen tedaviler		
Oksijen	298	(94.9)
Salbutamol	313	(99.7)
Steroid	252	(80.3)
İpratropium bromür	98	(31.2)
Adrenalin	33	(11.5)
Sonuç		
Acilden taburcu	182	(58.0)
Hastaneye yatış	131	(41.7)
Acil servis	36	(27.5)
Süt çocuğu servisi	90	(68.7)
Yoğun bakım	5	(3.8)
Sevk	1	(0.3)

* ortanca (ÇDA: çeyrek değerler aralığı),[†] ortalama± SD (minimum-maksimum)

Tablo II: İlk ve tekrarlayan bronşiolit olgularının karşılaştırılması.

	İlk Bronşiolit n (%)	Tekrarlayan bronşiolit n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	72 (54.5)	127 (69.8)	0.006*
Kız	60 (45.5)	55 (30.2)	
Fizik muayene bulguları			
Wheezing	53 (40.2)	130 (71.4)	<0.001*
Retraksiyon	49 (37.1)	96 (52.7)	0.021*
Ral	47 (35.6)	45 (24.7)	0.044*
Siyanoz	4 (3.0)	1 (0.5)	0.166*
Apne	2 (1.5)	2 (1.1)	1.000*
Solumun sayısı[¶]	51.1±10.0 (28-80)	50.7±9.8 (28- 80)	0.963**
Atak şiddeti			
Hafif atak	70 (53.0)	83 (45.6)	0.376*
Orta atak	48 (36.4)	73 (40.1)	
Ağır atak	14 (10.6)	26 (14.3)	
Acilde verilen tedaviler			
Salbutamol	130 (98.5)	182 (100.0)	0.176*
Steroid	95 (72.0)	154 (84.6)	0.007*
İpratropium bromür	29 (22.0)	64 (35.2)	0.012*
Adrenalin	4 (3.0)	29 (15.9)	<0.001*
Yapılan tetkikler			
Hemogram	92 (69.7)	146 (80.2)	0.034*
CRP	83 (62.9)	126 (69.2)	0.276*
Akciğer grafisi	96 (72.7)	146 (80.2)	0.135
Sonuç			
Acilden taburcu	83 (62.9)	99 (54.4)	0.165*
Hastaneye yatış	49 (37.1)	82 (45.1)	
Acil servis	10 (20.4)	26 (31.7)	
Süt çocuğu servisi	36 (73.5)	54 (65.9)	
Yoğun bakım	3 (6.1)	2 (2.4)	
Sevk		1 (0.5)	

[¶]ortalama± SD (minimum-maksimum), * Chi-square Test, ** Mann-Whitney U Test, Sütun yüzdesi verilmiştir.

Tablo III: Olguların bronşiolit ve sağlıklı dönemlerindeki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Bronşiolit dönemi	Sağlıklı dönem	p
Beyaz küre (/mm³)*	11.3 (3.9- 28.6)	9.3 (5.1- 16.5)	0.001
Eozinofil (%)*	0.7 (0.1- 18.9)	2.2 (0.1- 13.1)	0.001
Platelet (/mm³)*	319.0 (131.0- 793.0)	328.0 (131.0- 690.0)	0.655
MPV (fl)*	7.7 (6.1- 12.7)	7.7 (5.9- 11.2)	0.855

* (ortanca, minimum-maksimum)

oranının sırasıyla % 54.5 ve % 69.8 olduğu saptandı, tekrarlayan bronşiolit olgularında erkek cinsiyet daha fazlaydı (p=0.006). İlk ve tekrarlayan bronşiolit atağı olan olgularda wheezing ve retraksiyon oranları sırasıyla % 40.2 ve % 71.4; % 37.1 ve 52.7'di. Tekrarlayan bronşiolit olgularında wheezing ve retraksiyon oranı daha fazlaydı (sırasıyla <0.001, p= 0.021). Tekrarlayan bronşiolit olgularında acil serviste steroid, ipratropium bromür, adrenalin tedavilerinin daha fazla verildiği belirlendi (sırasıyla p= 0.007, p= 0.012, p< 0.001) (Tablo II). İlk ve tekrarlayan atağı olan olgular arasında atak şiddeti arasında fark saptanmadı (p= 0.376)

Olguların 137'si (%43.6) hafif, 121'i (38.5) orta, 56'sı (17.9) ağır atak olarak değerlendirilmişti. Hafif, orta ve ağır atak olarak

değerlendirilen olguların yatış oranları sırasıyla 28 (%20,4), 67 (%55.3); 47 (%83.9)'di. Hafif atak olan olguların 121'i (%88.3) ayaktan izlendi; 11'i acil servise (%8.0), 5'i (%3.7) serviste takip edildi.

Olguların 177'si (%56.4) orta ve ağır şiddetteydi. Orta atak olarak değerlendirilen olguların sistemik steroid ve ipratropium bromür alma oranı sırasıyla %95.9 ve %33.1'di. Ağır atak olarak değerlendirilen olguların sistemik steroid ve ipratropium bromür alma oranı sırasıyla %100 ve 53.6'di (sırasıyla p< 0.01, p< 0.001). Sistemik steroid ve ipratropium bromid orta/ağır bronşiolit olan olgularda daha fazla uygulanmıştı.

Olguların 238'ine (%75.6) tam kan sayımı, 209'una (%66.3) CRP tetkiki istenmiş ve 242'sine (%76.8) PA akciğer grafisi çekilmişti. Tekrarlayan bronşiolit ve ilk atağı olan olgularda PA akciğer grafisi, hemogram ve CRP bakılma oranları sırasıyla %80.2, %72.7; %80.2, 69.7; %69.2, %62.9'du. Tekrarlayan bronşiolit olgularında daha fazla hemogram istenmişti (sırasıyla $p=0.135$, $p=0.034$, $p=0.276$).

Hafif, orta ve ağır atağı olan olgularda (PA) akciğer grafisi, hemogram ve CRP bakılma oranları sırasıyla %62.7, %88.4, %97.5; %60.1, %87.6, %100; %51.0, %78.5, 90.0'du. Orta-ağır atak olan olgularda daha fazla tetkik istendiği saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Sağlıklı dönemde bronşiolit sırasında beyaz küre ortanca değerlerinin sırasıyla $12.2 (/mm^3)$ ve $9.7 (/mm^3)$; eozinofil ortanca değerlerinin $1.5 (%)$ ve $3.0 (%)$ olduğu saptandı. Sağlıklı dönem ile karşılaştırıldığında, bronşiolit sırasında beyaz kürenin daha yüksek ve eozinofil sayısının daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$). Sağlıklı dönem ile bronşiolit dönemindeki platelet ve MPV değerleri arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.655$, $p=0.855$) (Tablo III).

İlk ve tekrarlayan bronşiolit olgularında bronşiolit döneminde bakılmış beyaz küre, eozinofil ve MPV değerleri arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.928$, $p=0.342$, $p=0.445$). Tekrarlayan atak olgularında sağlıklı dönemdeki eozinofil ortancası daha yüksekti ($0.7; 2.2$) ($p<0.001$).

Atak şiddetine göre eozinofil, platelet ve MPV değerleri arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.765$, $p=0.760$, $p=0.268$). Hafif atak olgularında ortalama beyaz küre ($/mm^3$) sayısının daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $9.5; 18.6$) ($p=0.003$).

TARTIŞMA

Akut bronşiolit, acil servislere başvurunun ve hastane yatışlarının en sık nedenlerindedir. Çalışmamızda olguların çoğunun erkek cinsiyette olduğu; öksürük, burun akıntısı ve ateşin en sık görülen semptomlar olduğu saptandı. Tekrarlayan atak olgularında sağlıklı dönemdeki eozinofil ortancasının daha yüksek olduğu belirlendi. Sağlıklı dönem ile bronşiolit dönemindeki MPV değerleri arasında fark saptanmadı.

İki yaşına kadar olan çocukların çoğu RSV ve diğer bronşiolit etken patojenleri ile enfekte olurlar (2,3). Erkek çocuklar RSV bronşiolitinden kızlara göre daha sık etkilenirler, erkek/kız oranı yaklaşık $1.5/1$ 'dir (13). Çalışmalarda akut bronşiolit olgularında erkek cinsiyetin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Akut bronşiolit ile ilgili meta-analizde, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da olguların %62'sinin erkek cinsiyette olduğu bildirilmiştir (3, 14-18). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde akut bronşiolit olgularının %63.4'ünü erkekler oluşturdu.

Akut Bronşiolit, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başlayıp sonrasında öksürük, hışıltı ve solunum sıkıntısı

bulguları olur. Kanık ve ark.'nın (16) çalışmasında bronşiolit olgularının %31'inde ateşin eşlik ettiği saptanmıştır. Ergin ve ark.'nın (19) çalışmasında öksürük ve ateş şikayetlerinin en sık görülen şikayetler olduğu saptanmıştır. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda hastaların en sık başvuru şikayetinin öksürük olduğu, burun akıntısı ve ateşin sık görülen yakınmalar olduğu saptandı.

A.bronşiolit tedavisinde hastalık şiddetinin belirlenmesi, sıvı ve oksijen ihtiyacının sağlanması gerekmektedir. Bronşiolit tedavisinde NICE (National Institute for Health and Care Excellence), AAP (Amerikan Pediatri Akademisi) ve CPS (Kanada Pediatri Derneği) önerileri benzerdir. Bu önerilere göre bebek ve çocuklarda akut bronşiolit tedavisi destekleyici bakımdır (5, 12, 20-22). Klinik semptom skorlarında kısa süreli iyileşme görülmesine rağmen, hastaneye yatış gereksinimi, oksijen saturasyonu, hastanede kalış süresinde ve hastalığın iyileşmesinde etkisi saptanmadığı için bronkodilatör kullanımı önerilmemektedir (2, 5, 20). Ayrıca epinefrin ve sistemik/ inhale kortikosteroid kullanımının da faydası gösterilmemiştir (2,5,20,23). Çalışmalarda bronkodilatör kullanım oranları %25-81; sistemik steroid kullanım oranları (%8-44) olarak bildirilmiştir (14, 18, 24). Olgularımızın %99.3'üne salbutamol, %67.8'ine sistemik steroid, %20.4'üne İpratropium bromür ve %8.8'ine adrenalin verilmişti. Sistemik steroid ve ipratropium bromür orta/ağır bronşiolit olan olgularda daha fazla uygulanmıştı. Bronşiolit tedavisinde kullanılabilecek seçeneklerin az olması, çocuğu rahatlatma ihtiyacı nedeniyle faydası az olan ilaçlar kullanılmaktadır (2, 14, 24). Kanıta dayalı destek tedavi uygulamasındaki değişiklikler bölgesel, sosyal faktörlere ve klinik tecrübe farklılıklarına bağlı olabilir. Ebeveynlerin birşey yapılmaya beklentisi uygulamaları etkilemektedir (14).

Amerikan pediatri akademisi'nin (AAP) bronşiolit kılavuzu yayınlanmasından önce yapılmış çalışmalarda, acil serviste ve yatan hastalarda tanı testleri ve uygulanan tedavilerde bronşiolit yönetiminde önemli farklılıklar saptanmıştır (25). Akut bronşiolit tanısı klinik olarak konulur. Bakteriyel enfeksiyon veya komplikasyon şüphesinde, tekrarlayan bronşiolitlerde ve ağır klinik bulgularda laboratuvar tetkikleri gerekebilmektedir. Çalışmalarda akciğer grafi çekilme oranlarının %35-85 olduğu bildirilmiştir (14,18, 24, 26). Johnson ve ark. (17) bronşiolit yönetimi ile ilgili çalışmalarında AAP kılavuzu sonrasında akciğer grafisi kullanımında azalma olduğunu fakat bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotik kullanımında önemli bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Özellikle Avustralya, Yeni Zelanda, Birleşik Krallık ve İrlanda'da akut bronşiolit olgularında az kaynak kullanıldığı bildirilmiştir (14). Macias ve ark.'nın (24) çok merkezli çalışmalarında; tam kan sayımı istenme oranı %21-75; akciğer grafisi çekilme oranı %21-75; kortikosteroid kullanma oranları %8-44 ve yatış oranının %77.7 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda olguların %76.8'ine akciğer grafisi çekilmişti, %75.6'sında tam kan sayımı, %66.3'ünde CRP tetkiki istenmişti. Tekrarlayan bronşioliti olan olgularda daha fazla

hemogram istenmişti, orta- ağır atak olan olgularda daha fazla tetkik yapılmıştı. Kanıta dayalı kılavuzların yayınlanmasından sonra bronşiolitin yönetiminde istenilen değişikliklerin olmaması, klinik pratiğin değiştirilmesinin zor olmasına bağlı olabilir.

Sistemik enfeksiyonlarda (bakteriyel pnömoni, akut pyelonefrit gibi), artmış proinflatuar sitokinlerin kemik iliğinde trombosit üretimini tetiklediği, trombositlerin büyüklüğünü ve sayısını değiştirdiği bilinmektedir (15). Akut bronşiolit sırasındaki MPV değişikliğini gösteren az sayıda çalışma vardır. Gökçe ve ark.'nın (15) çalışmasında akut bronşiyolitli bebeklerin MPV'lerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu, Ergül ve ark.'nın (7) çalışmasında ise akut bronşiyolitli olgularda MPV'nin sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak önemli ölçüde düşük olduğunu bildirmiştir. Güzel ve ark.'nın (27) çalışmasında olguların bronşiolit dönemindeki beyaz küre ve MPV değerlerinin kontrol grubundaki olgulara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Turhan ve ark., (28) sık bronşiolit geçiren çocuklarda eozinofil sayısının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Tekrarlayan bronşiolitlerde eozinofilik inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir biz de bu olgularda eozinofil sayısının çalışmalara benzer şekilde daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızda sağlıklı dönem ile bronşiolit dönemindeki platelet ve MPV değerleri arasında fark saptanmadı, Bronşiolite neden olan virüsün bronşiyal mukoza üzerindeki sitopatik etkisi ve enflamatuar yanıt sadece bronş epitelinde lokalize olduğu için MPV'de değişiklik saptanamaz olabilir.

Akut bronşiyolitinin sıklıkla kendi kendini sınırlar ve olguların çoğu acil servisten taburcu edilirler. Çalışmalarda yatış oranları (%13-77) arasında değişmektedir (3, 17, 24). Literatüre benzer şekilde olgularımızın yatış oranı %41.7'dir. Hastaneye yatış kararı, klinik, sosyal, kültürel ve coğrafi faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreç olduğu için farklı yatış oranları olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, tek merkezli ve geriye dönük bir çalışma olmasıdır. Olgular hastane kayıtlarındaki tanı kodlarına göre toplanmıştır. Geriye dönük bir araştırma olduğu için eksik verileri olan olgular çalışmaya alınamamıştır.

SONUÇ

Akut bronşiolit, süt çocukluğu döneminde acil servis başvurularını ve hastane yatışlarının önemli bir nedenidir. Olguların büyük bölümünde hafif geçirilen, kendini sınırlayan bir hastalıktır fakat hastalık şiddetinin belirlenmesi ve hastaların uygun tedaviler ile izlemi önemlidir. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde MPV değerinin bir önemi saptanamamıştır. Özellikle tekrarlayan bronşiolit olgularında eozinofil değerinin bakılması, havayolu inflamasyonunun erken saptanması, önlem alabilme açısından anlamlı olabilir. Tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies. *Medicine* 2020;99:e18657.
2. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *American family physician* 2017;95:94-9.
3. Fujjogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA, Jr., Hasegawa K. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000-2016. *Pediatrics* 2019;144.
4. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016;374:1793-4.
5. National Collaborating Centre for Ws, Children's. Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Jun.
6. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, Yüksel H, Gürkan F, Altındaş DU ve ark. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Ulaşış Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: S1-7.
7. Ergül AB, Torun Y, Uytun S, Aslaner H, Kisaaslan AP, Şerbetçi MC. Akut bronşiyolitli çocuklarda ortalama trombosit hacminde azalma. *Türk Pediatri Ars* 2016;51:40-5.
8. Shemirani AH, Nagy B Jr, Takats AT, Zsori KS, Andras C, Kappelmayer J, et al. Increased mean platelet volume in primary Raynaud's phenomenon. *Platelets* 2012;23:312-6.
9. Lee IR, Shin JI, Park SJ, Oh JY, Kim JH. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Sci Rep* 2015;5:18072.
10. Karadağ-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, Karahan S, Cengiz AB, Ceyhan M. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr* 2013;39:16.
11. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, Gould EW. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis* 2013;17:e678-80.
12. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
13. Çiftel M, Biçer S, Şiraneci R. Çocuklarda Akut Bronşiolit. *JOPP Derg* 2009;1:115-23.
14. Schuh S, Babl FE, Dalziel SR, Freedman SB, Macias CG, Stephens D, et al. Practice Variation in Acute Bronchiolitis: A Pediatric Emergency Research Networks Study. *Pediatrics* 2017;140.
15. Gokce S, Kurugol Z, Suner A. The role of mean platelet volume in the early detection of acute bronchiolitis: A prospective study. *Clin Respir J* 2018;12:2513-8.
16. 1Kanık A, Eliaçık K, Koyun B, İnce OT, Derici YK, Yılmaz NÖ ve ark. Viral Etiology of Acute Bronchiolitis in Hospitalized Infants and the Effect on Clinical Course. *J Pediatr Inf* 2016;10:93-8.
17. Johnson LW, Robles J, Hudgins A, Osburn S, Martin D, Thompson A. Management of bronchiolitis in the emergency department: impact of evidence-based guidelines? *Pediatrics* 2013;131 Suppl 1:S103-9.
18. Florin TA, Byczkowski T, Ruddy RM, Zorc JJ, Test M, Shah SS. Variation in the management of infants hospitalized for bronchiolitis persists after the 2006 American Academy of Pediatrics bronchiolitis guidelines. *J pediatr* 2014;165:786-92.e1.
19. Ergin H, Dağdeviren E, Polat A, Kılıç İ, Semiz S, Cinbiş M. Akut Bronşiyolitli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6:29-32.
20. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis,

- Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-e1502.
21. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014;19:485-98.
 22. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. 2015 [cited 2016 June 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>.
 23. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Cd004878.
 24. Macias CG, Mansbach JM, Fisher ES, Riederer M, Piedra PA, Sullivan AF, et al. Variability in inpatient management of children hospitalized with bronchiolitis. *Acad pediatr* 2015;15:69-76.
 25. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005;115:878-84.
 26. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;360:2079-89.
 27. Güzel EÇ, Fidan Ç, Güzel S, Paketçi C, Çelikkol ÜA. Bronşiyoliti Çocuklarda Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesinde Nötrofil/Lenfosit Oranı Yeni bir Biyobelirteç Olabilir mi? *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2019;7:13-8.
 28. Turan AH, Arkoğlu T, Tezol Ö, Aslan G, Kuyucu S. İnfantlarda Sık Hışıltı Gelişimini Öngörmeye Erken Yaşam Belirteçleri; Gizemli Bir Yolda Eski Dost, "Eozinofil" ile Devam Etmek. *Asthma Allergy Immunol* 2017;15:1-5.

Evaluation of the Relationship Between Microalbuminuria and Early Neonatal Sepsis, Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants

Prematüre Bebeklerde Mikroalbüminüri ile Erken Neonatal Sepsis, Solunum Sıkıntısı Sendromu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Beril ÖZDEMİR¹, Deniz ANUK İNCE², Ayşe ECEVİT², M. Agah TEKİNDAL³, Özden TURAN², Nazmi Mutlu KARAKAŞ⁴, AylinTARCAN¹

¹ Baskent University Department of Child Health and Diseases, Ankara, Turkey

² Baskent University, Department of Child Health and Diseases, Department of Neonatology, Ankara, Turkey

³ Selcuk University Faculty of Veterinary Medicine Department of Biostatistics, Konya, Turkey

⁴ Gazi University Department of Child Health and Diseases, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Early neonatal sepsis and respiratory distress syndrome lead to neonatal mortality in preterm infants during the first days of life. The objectives of this study were to identify whether spot urine albumin/creatinine ratio is an early diagnostic indicator of early neonatal sepsis and respiratory distress syndrome in preterm infants.

Material and Methods: This was a prospective longitudinal analysis of 126 preterm infants born at less than 34 weeks of gestation. In this study, we evaluated serum concentrations of albumin, creatinine, C-reactive protein (CRP) and spot urine albumin/creatinine ratio on the first, third and seventh day of life. We also investigated the association of these parameters with early neonatal sepsis and respiratory distress syndrome in preterm infants during the first days of life.

Results: There was a statistically significant difference between spot urine albumin/creatinine ratio and early neonatal sepsis group in the first and seventh day of life ($p=0.01$). Urinary albumin/creatinine ratios were not statistically significant in the respiratory distress syndrome group. Serum albumin concentrations and spot urine albumin/creatinine ratio were not correlated during the first days of life. There was also no relationship between gestational age, birth weight and spot urine albumin/creatinine ratio during the first days of life.

Conclusion: Our results suggest that spot urine albumin/creatinine ratio during the early postnatal period can identify early neonatal sepsis in preterm infants.

Key Words: Early neonatal sepsis, Hypoalbuminemia, Prematurity, Respiratory distress syndrome, Spot urine albumin creatinine ratio

ÖZ

Amaç: Erken neonatal sepsis ve solunum sıkıntısı sendromu, erken doğan bebeklerde yaşamın ilk günlerinde neonatal mortaliteye yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, premature bebeklerde spot idrar albümin/kreatinin oranının erken neonatal sepsis ve solunum sıkıntısı sendromunun erken tanı göstergesi olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Gebeliğin 34. haftasından erken doğan 126 prematüre bebek prospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada yaşamın birinci, üçüncü ve yedinci gününde serum albümin, kreatinin, C-reaktif protein (CRP) ve spot



OZDEMIR B : 0000-0002-9646-9377
ANUK INCE D : 0000-0002-4369-2110
ECEVIT A : 0000-0002-2232-8117
TEKINDAL MA : 0000-0002-4060-7048
TURAN O : 0000-0002-7707-1881
KARAKAS MN : 0000-0003-4286-7086
TARCAN A : 0000-0001-9559-4996

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The study protocol was approved by the Ethics Committee at Başkent University Faculty of Medicine and informed consent was obtained from the parents (KA10-180).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **OZDEMIR B:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Providing personnel, environment, financial support tools that are vital for the study. Biological materials, taking responsibility of the referred patients. **ANUK İNCE D:** Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **ECEVIT A:** Planning methodology to reach the Conclusions. **TEKİNDAL MA:** Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **TURAN O:** Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KARAKAS MN:** Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, **TARCAN A:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article. Planning methodology to reach the Conclusions. Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study.

How to cite / Atıf yazım şekli : Özdemir B, Anuk Ince D, Ecevit A, Tekindal MA, Turan O, Karakas MN, et al. Evaluation of the Relationship Between Microalbuminuria and Early Neonatal Sepsis, Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:359-365.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Beril ÖZDEMİR

Baskent University Department of Child Health and Diseases, Ankara, Turkey

E-posta: beril_ozdemir@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 13.04.2020

Accepted / Kabul tarihi : 11.06.2020

Online published : 16.06.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.702590

idrar albümin/kreatinin oranlarını değerlendirdik. Ayrıca, bu parametrelerin erken doğan bebeklerde yaşamın ilk günlerinde, erken neonatal sepsis ve solunum sıkıntısı sendromu ile ilişkisini araştırdık.

Bulgular: Yaşamın ilk ve yedinci gününde spot idrar albümin/kreatinin oranı ile erken neonatal sepsis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.01$). Solunum sıkıntısı sendromu grubunda idrar albümin/kreatinin oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum albümin konsantrasyonları ve spot idrar albümin/kreatinin oranı yaşamın ilk günlerinde korelasyon göstermemiştir. Ayrıca yaşamın ilk günlerinde gebelik yaşı, doğum ağırlığı ile spot idrar albümin/kreatinin oranı arasında ilişki yoktu.

Sonuç: Bulgularımız, doğum sonrası erken dönemde spot idrar albümin/kreatinin oranının premature bebeklerde erken neonatal sepsisi tanımlayabildiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Erken neonatal sepsis, Hipoalbuminemi, Prematürite, Solunum sıkıntısı sendromu, Spot idrar albumin/kreatinin oranı

INTRODUCTION

Prematurity is associated with increased neonatal mortality and morbidity (1). Premature infants are at high-risk for significant problems, such as intracranial-intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, hypoxic-ischemic encephalopathy, respiratory distress syndrome (RDS), neonatal infections and patent ductus arteriosus (2). Early neonatal sepsis and RDS are the important causes of mortality in preterm infants (3).

Sepsis is seen more frequently in preterm infants with comorbidities or prolonged hospitalization. Early neonatal sepsis (infection within the first 72 h of life) occurs in 1.5–2% of preterm infants and late neonatal sepsis (infection after 72 h of life) occurs with a prevalence of up to 21% in preterm infants (4). Diagnosis of early neonatal sepsis is difficult because the clinical signs and laboratory findings are non-specific.

Nephrogenesis continues until 36 weeks of gestation in infants. Thus, preterm infants are thought to have less glomeruli at birth than those born at full term and it has been shown that the renal cortical region undergoes accelerated growth after birth while the renal medulla growth lags behind in preterm infants (2,3). Several factors influence renal development and function after birth; in particular, gestational age and postnatal age seem to play a major role in the functional maturation of the kidneys (2). Asphyxia at birth, mechanical ventilation and respiratory distress and septicemia have adverse effects on kidney function (5,6).

Urinary albumin is used as a marker of glomerular permeability and transient albuminuria that occurs as a result of inflammation and such low rates of albumin excretion are termed microalbuminuria (MA). The degree of albuminuria can be assessed by a spot urine albumin/creatinine ratio (ACR). Microalbuminuria in children is defined as urinary albumin excretion rate of 30–300 mg/g creatinine (7). Microalbuminuria correlates with acute inflammation and is an early marker of diseases affecting the renal system. Several pediatric studies have been showed an association between low serum albumin concentrations and prolonged hospitalization and mortality (7,8). In addition, the degree of albuminuria can be used to predict disease severity in adult patients (9). There are currently no studies in the literature that investigate the relationship between early neonatal sepsis, RDS and ACR in preterm infants.

The purpose of this study is to compare the serum concentrations of albumin, creatinine, C-reactive protein (CRP) and urinary concentrations of albumin, protein and creatinine on the first, third and seventh days of life and to evaluate the influence of early neonatal sepsis and RDS in preterm infants of less than 34 weeks gestational age. This is the first study investigating the mean ACR during the first week of the neonatal period in preterm infants.

MATERIAL and METHODS

This prospective longitudinal study included 126 preterm infants of ≤ 34 weeks of gestational age who were born at Baskent University Hospital in 2 years period. The study protocol was approved by the Ethics Committee at Başkent University Faculty of Medicine and informed consent was obtained from the parents (KA10-180). The exclusion criteria were congenital anomalies, anuria, failure to collect urine samples, urinary tract infection, renal abnormalities and the presence of concomitant diseases. Information on demographic, clinical and laboratory variables was obtained prospectively for each patient. Birth weights were adjusted for gestational age and converted to standard deviation scores. Any infant whose birth weight was less than the 10th percentile for their gestational age was classified as small for gestational age (SGA) (10).

All samples were collected on the first, third and seventh days of postnatal life. Serum concentrations of albumin, creatinine and CRP were obtained from blood samples collected with proper technique and avoiding hemolysis. Urinary protein and creatinine concentrations and ACR were determined from spontaneously voided urine samples collected using urine bags. No pathological urine samples (proteinuria, hematuria or infection) were included in the analysis. The immune turbidimetric method (multigent microalbumin assay, Architect ci 8200 system, Abbott Laboratories Inc., Germany) was used to quantify MA. Urinary creatinine concentration was determined by the kinetic alkaline picrate method. Microalbuminuria in children is defined as urinary albumin excretion rate of 30–300 mg/g creatinine (1,7).

The diagnosis of early neonatal sepsis was based on blood culture results, hematological parameters (white blood cell

and neutrophil counts and CRP) and clinical signs. Early neonatal sepsis was defined as clinical signs of infection within 72 hours after birth combined with abnormal biochemical and hematological parameters (4). The clinical signs and symptoms included: lethargy, temperature instability, apnea, respiratory distress, bradycardia, feeding intolerance and glucose intolerance (11). RDS was diagnosed according to clinical findings during the first 24 h of life and typical radiological findings, including reduced pulmonary air content, a reticulogranular lung pattern and bronchogram (12).

Statistical Analyses

SPSS 22.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Continuous data were expressed as mean \pm SD and between-group differences in means were compared using Student's independent two-sample t-tests. The significances of between-group differences in repeated measures were analyzed using paired t tests, the Wilcoxon test and the Kruskal–Wallis test; Mauchly's sphericity test and Box's test for comparisons of repeated measures were used to assess the equivalence of the covariance matrices. Correlation analyses of serum albumin, creatinine, CRP concentrations and ACR were performed using a linear correlation model. The significance of relationships between variables was determined by linear regression. Differences were considered significant if $p < 0.05$.

RESULT

One hundred twenty-six preterm neonates (57% males) were included in the study. Demographic and clinical characteristics of the neonates are shown in Tables I and II. Apgar scores were between six and nine at 5 minutes after birth. Fourteen of the subjects were born by spontaneous delivery. The mean (\pm SD) gestational age of the patients was 31.7 (\pm 1.9) weeks. And the

Table I: Demographic and Clinical Characteristics of the preterm infants.

	Preterm (n=126) Mean (\pm SD)*n
Birth weight (g)	1686.8 \pm 429.5
Gestational age (weeks)	31.7 \pm 1.9
Male/female	57/69
Spontaneous delivery/cesarean	14/112
SGA (small for gestational age)	16
Apgar score at 1 min	6.7 \pm 1.3
Apgar score at 5 min	8 \pm 1.1
Surfactant treatment	54

*Data Are Presented As Means \pm Standard Deviation

Table II: Maternal Characteristics.

	n (%)
Preeclampsia	37 (29.3)
Gestational diabetes	4 (3.1)
Early membrane rupture (>24 hours)	38 (30.1)
Chorioamnionitis	2 (1.5)
Multiple pregnancy	
twin pregnancy	21 (16.6)
triplet pregnancy	4 (3.1)

mean (\pm SD) birth weight was 1686.8 (\pm 429.5) g. Four preterm infants died during the study period. Maternal diagnoses were preeclampsia (37 patients), gestational diabetes (4 patients), early membrane rupture (38 patients) and chorioamnionitis (2 patients).

Median values for serum creatinine, albumin and CRP concentrations, ACR and urinary protein and creatinine concentrations during the first days of life are shown in Table III. The 126 infants were divided into two groups based on the presence or absence of RDS and early neonatal sepsis. There were 49 and 77 infants in the RDS and non-RDS group, respectively. There were 118 and 8 infants in the non-sepsis and early neonatal sepsis group, respectively. The infants in the early neonatal sepsis group were all proven sepsis. They had positive blood culture results. *Escherichia coli* (in 1 patient) and *Klebsiella pneumoniae* (in 7 patients) detected in blood cultures. There is a statistically significant difference between ACR in the first and seventh day of life in the early neonatal sepsis group ($p=0.01$) (Table IV). Early postnatal ACR significantly increased in the presence of early neonatal sepsis. Spot urine albumin/creatinine ratio correlated directly with birth weight in the first and seventh day (Spearman's rho: 0.714 and 0.886, respectively) and also gestational age in the first day of life in early neonatal sepsis group (Spearman's rho: 0.691).

Spot urine albumin/creatinine ratio was also high in both RDS and non-RDS group in preterm infants, however ACR did not significantly different between the RDS and non-RDS group during the first days of life (Table V).

There were no statistically significant differences between serum albumin concentrations and ACR on the first, third and seventh days of life. In premature infants, we did not find a significant correlation between ACR and gestational age. There was also no significant relationship between birth weight and MA. Cutoff values of ACR were found 70.35 mg/g on the first day, 37.5 mg/g on the third day and 43.25 mg/g on the seventh day of life in preterm infants, respectively.

Table III: Serum creatinine, albumin and CRP concentrations, ACR, urinary protein and creatinine concentrations on the first, third, and seventh days of postnatal life.

Preterm infants (n=126)	Postnatal day 1 mean \pm SD (min-max)	Postnatal day 3 mean \pm SD (min-max)	Postnatal day 7 mean \pm SD (min-max)	p
Serum creatinine (mg/dL)	0.59 \pm 0.12 (0.55–0.63)	0.66 \pm 0.16 (0.61–0.71)	0.60 \pm 0.20 ^{ab} (0.56–0.63)	0.036*
Serum albumin (g/dL)	2.98 \pm 0.41 (2.81–31.6)	2.97 \pm 0.36 (2.89–3.06)	3.05 \pm 0.48 (2.94–3.16)	0.387
Serum CRP (mg/L)	1.10 \pm 2.56 (0.67–1.54)	6.55 \pm 6.53 ^a (4.24–8.85)	7.76 \pm 5.10 ^{ab} (4.30–11.22)	0.015*
ACR (mg/g)	160.73 \pm 252.84 (115.47–205.98)	129.19 \pm 111.59 (96.01–162.36)	118.35 \pm 199.46 (82.88–153.83)	0.980
Urinary protein (mg/dL)	25.43 \pm 37.22 (19.13–31.74)	28.51 \pm 25.30 (22.77–34.24)	22.47 \pm 15.86 (17.61–27.33)	0.554
Urinary creatinine (mg/dL)	17.40 \pm 7.87 (14.76–20.04)	16.30 \pm 8.00 (14.45–18.14)	15.39 \pm 12.31 (12.71–18.08)	0.621

*Significant at $p < 0.05$. **SD:** standard deviation, **CRP:** C-reactive protein, **ACR:** Spot urine albumin/creatinine ratio.^a : $p < 0.05$ compared with the first postnatal day,^b : $p < 0.05$ compared with the third postnatal day.

Table IV: Spot urine albumin/creatinine ratio, urinary protein, creatinine concentrations and serum CRP levels on the first, third and seventh days of postnatal life in preterm infants with early neonatal sepsis and non-sepsis group.

Postnatal Day	ACR (mg/g) mean \pm SD median (min-max)	Urinary protein (mg/dL) mean \pm SD median (min-max)	Urinary creatinine (mg/dL) mean \pm SD median (min-max)	Serum CRP (mg/L) mean \pm SD median (min-max)	
Early-onset sepsis group (n= 8)	1	236.32 \pm 332.81 65.00 (12.80-829.40)	26.28 \pm 19.28 15.00 (7.00-55.40)	12.97 \pm 8.17 12.40 (2.31-24.06)	3.44 \pm 4.54 1.65 (0.2-12.7)
	3	98.13 \pm 159.00 32.35 ^{a*} (24.00-422.10)	42.51 \pm 29.64 38.00 (9.00-92.00)	16.47 \pm 6.92 16.58 (7.88-27.48)	21.85 \pm 36.21 8.10 ^{a*} (4-103)
	7	96.53 \pm 159.07 34.20 ^{ab*} (11.70-418.30)	18.31 \pm 14.21 14.45 (4.00-43.00)	11.42 \pm 6.95 9.85 (5.05-23.20)	23.47 \pm 53 3.01 ^{ab*} (0.4-143.4)
p Repeated Measure Analysis		0.01*	0.07	0.09	0.01*
Non-sepsis group (n=118)	1	116.15 \pm 151.86 58.25 (6.8-870)	22.29 \pm 25.83 14 (0.40-204.90)	16.19 \pm 10.79 13.23 (3.20-66)	0.93 \pm 1.72 0.3 (0.1-13.8)
	3	113.89 \pm 132.60 48.3 (4.2-862.21)	24.99 \pm 26.48 16 (2-176.10)	15.62 \pm 7.56 14.44 (5-56.76)	2.65 \pm 4.27 0.85 (0.1-29.3)
	7	109.23 \pm 144.12 66.10 (4-914.40)	22.6 \pm 19.97 16.75 (0.23-119)	22.67 \pm 19.97 16.75 (0.23-119)	2.6 \pm 8.27 0.6 (0.2-84)
p Repeated Measure Analysis		0.86	0.83	0.85	0.40

* Significant $p < 0.05$, **SD:** standard deviation, ^a $p < 0.05$ with respect to the first postnatal day, ^b $p < 0.05$ with respect to the third postnatal day

Table V: Spot urine albumin/creatinine ratio, urinary protein, creatinine concentrations and serum CRP on the first, third and seventh days of postnatal life in preterm infants with RDS and non-RDS group.

Postnatal Day		Urinary microalbumin/ creatinine (mg/mmol) mean ±SD median (min-max)	Urinary protein (mg/dL) mean ±SD median (min-max)	Urinary creatinine (mg/dL) mean ±SD median (min-max)	Serum CRP (mg/L) mean ±SD median (min-max)
RDS group (n= 49)	1	194.52±27.43 118.4 (6.80-1280.1)	21.72±17.65 14.7 (5.7-69.9)	14.44±9.24 11.45 (2.31-49.16)	1.18±2.29 0.2 (0.1-12.7)
	3	163.58±27.43 98.9 (8.7-862.21)	27.94±29.19 18.10 (4.00-176.10)	14.80±7.89 11.52 (5-36.07)	4.96±14.8 0.8 (0.2-103)
	7	167.24±35.54 106.35 (4.7-914.40)	21.04±18.82 15.50 (4.00-119.00)	12.81±7.64 10.82 (3.67-35.9)	5.15±20.43 0.9 (0.2-143.4)
p Repeated Measure Analysis		0.68	0.40	0.40	0.057
Non-RDS group(n=77)	1	90.28 ±139.23 47.3 (6.8-866.6)	23 ±29.49 13.6 (0.40-204.90)	16.94 ±11.44 14.30 (3.40-66)	1.02 ±1.92 0.30 (0.1-13.8)
	3	82.98 ±94.32 36.6 (4.2-409.4)	24.96 ±25.42 15.1 (2-141)	16.45 ±4.76 15.53 (5-56.76)	2.89 ±4.61 0.90 (0.1-29.3)
	7	72.30 ±72.13 38.70 (4-302.6)	23.31 ±20.18 17.8 (0.23-100)	17.73 ±12.12 14.33 (3.26-68.12)	2.89 ±10.0 0.5 (0.2-84)
p Repeated Measure Analysis		0.34	0.86	0.71	0.094

SD:standard deviation

DISCUSSION

In this study, we determined the ACR values during the first week of life in preterm infants. Tubular proteinuria during early postnatal life is predicted by low gestational age at birth and there are no previously reported reference values for the ACR, urinary protein and creatinine concentrations in preterm infants. Our results revealed an association between ACR and early neonatal sepsis in preterm infants in the first days of postnatal life. And also cutoff values of ACR were determined in preterm infants.

Microalbuminuria, which is characterized by increased glomerular permeability, has been demonstrated in many different pathological conditions; it has been also suggested as an early marker of systemic inflammation. The tubular reabsorptive mechanism for albumin from the ultrafiltrate is exceeded beyond its threshold capacity, leading to increased excretion of albumin in the urine (2). The degree of albuminuria is dependent on the intensity of the inflammatory responses and MA. An early increase in MA during sepsis, acute pancreatitis, trauma and surgery has been also observed in adult studies.

An early increase in MA during sepsis and sickle cell anemia in children has been observed in other studies (7,13). The studies have also shown that MA is associated with increased morbidity and mortality (7,9,13).

This is the first study that evaluate the role of MA in preterm infants with early neonatal sepsis. The highest ACR values were found on the first days of postnatal life in preterm infants. We found a statistically significant difference between ACR in the first and seventh day of life in the early neonatal sepsis. Increased urinary excretion of small molecular weight proteins may result from vascular and tubular damage.

Early postnatal ACR was also increased significantly in the presence of early neonatal sepsis. The increased prevalence of MA in preterm infants is probably the result of endothelial dysfunction arising from the effects of cytokines and other inflammatory mediators released during the intense inflammatory response associated with sepsis. Thus, ACR may be used for the diagnosis of early-onset sepsis. However, future studies are needed to investigate the relationship between the ACR and early-onset sepsis.

The studies indicate that the excretion of plasma proteins into urine results from increased glomerular permeability and impaired tubular reabsorption (14,15). When the ability of the proximal tubules to reabsorb albumin from the ultrafiltrate is exceeded, there is increased excretion of albumin in the urine. Nishimaki et al. (16) found that, in preterm infants, the urinary beta-2 microglobulin level at 48 h after birth was significantly higher in those with chorioamnionitis than in those without chorioamnionitis. Also, hypoalbuminemia has been shown to be associated with increased risk of necrotizing enterocolitis (17). Serum amyloid A is also increased in infants with neonatal sepsis (18). In neonatal sepsis, the degree of albuminuria is dependent of the severity of sepsis. In a study, the infants showed individual variation in their urinary protein excretion; however, in general, urinary excretion of albumin and protein were elevated in premature infants (14). This suggests that the proteinuria may be due to immaturity of the kidney, tubular dysfunction and renal immaturity. It has also been associated with renal tubular injury due to concomitant disease or sepsis. There are no previous reports of ACR in premature infants or the changes in these ratios during early postnatal life. Our results reveal that preterm infants have high ACR, as well as elevated urinary protein and creatinine concentrations.

In addition, our results showed that the early postnatal ACR was significantly elevated in both RDS and non RDS group. This may be due to the use of antenatal steroids and surfactant therapy, which was used to the infants in our study. The prevalence of antenatal steroid use may explain why there was no relationship between RDS and MA in our study. Increased permeability of the alveolar capillaries plays an important role in the pathogenesis of RDS in preterm infants (19). Protein levels are high in alveolar fluid because of the leakage of albumin and other proteins into the alveolar space (12,19). Albumin in the alveolar space then contributes to the pathogenesis of RDS by inactivating surfactant (20). Antenatal steroids are known to accelerate fetal lung maturity and have an important role in preventing RDS (19). Fluid and electrolyte balance is often impaired during the early postnatal period in preterm infants with RDS and previous studies have shown low levels of plasma proteins in neonates with RDS (6,19). In our study, there was also a significant correlation between the serum albumin level and ACR.

Studies demonstrated that protein excretion is greater in infants with lower gestational ages (21,22). Our results indicate that, although the ACR was not significantly associated with gestational age or birth weight, excretion of urinary protein is higher in preterm infants. Several pediatric studies have suggested an association between low serum albumin and prolonged hospitalization and mortality (8,9). However, no studies have shown the relationship between serum albumin concentrations and MA in infants. In the current study, we did not find a significant correlation between the ACR and serum

albumin levels. This suggests that MA may be associated with tubular dysfunction rather than with serum albumin concentrations.

CONCLUSION

The association between clinical disorders and ACR in preterm infants remains undefined. In this report we demonstrated that the ACR in the first days of postnatal life increases in early neonatal sepsis. In this report we also determined cut off values of ACR in preterm infants. Our findings indicate that ACR is a simple, inexpensive and useful tool that may be useful for the prediction and early diagnosis of early neonatal sepsis. Further studies on this issue with a larger group of infants need to be initiated.

REFERENCES

1. Waldemar C. The high-risk infant. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. (Kliegman RM, Behrman RE, Joseph W, Stanton BF, Schor NF eds). Saunders Company, Philadelphia, 2012; pp 552–553.
2. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, Frölich M, van der Heijden BJ. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2762–8.
3. L Joan, Guandalini M, Mcinnes H, Kandasamy Y, Trnka P, Mortz K. The impact of prematurity on post natal growth of different renal compartments. *Nephrology* 2020;25:116–24.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B Streptococcal and E.coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817–26.
5. Streitman K, Toth A, Horvath I, Talosi G. Renal injury in perinatal hypoxia: ultrasonography and changes in renal function. *Eur J Pediatr* 2001;160:473–477.
6. Warren JB, Anderson JM. Respiratory distress syndrome. *Neoreviews* 2009;10:e351–e361.
7. Imuetinyan BA, Okoeguale MI, Egberue GO. Microalbuminuria in children with sickle cell anemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22:733–8.
8. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85:599–610.
9. Gopal S, Carr B, Nelson P. Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review. *Crit Care Med* 2006; 34:1805–10.
10. Fenton R Tanis, Kim H Jae. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 2013;13:59.
11. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1998;112:761–7.
12. Liu S, Tong X. The clinical comparative study of preterm respiratory distress syndrome and transient tachypnea of newborn. *Chinese J Pediatr* 2015;53:104–8.

13. Anil AB, Anil M, Yildiz M, Kamit Can F, Bal A, Gokalp G, et al. The importance of microalbuminuria in predicting patient outcome in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:220–5.
14. Zhong XQ, Cui QL. Comparative analysis of risk factors for preterm and small-for-gestational-age births. *Chinese J Contemp Pediatr* 2014;16:1202–5.
15. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1957–1965.
16. Nishimaki S, Shima Y, Sato M, An H, Fujita S, Iwasaki S, Horiguchi H, et al. Urinary β 2- microglobulin in very preterm neonates with chorioamnionitis. *Pediatr Nephrology* 2011;26:2185–91.
17. Atkinson SD, Tuggle DW, Tunell WP. Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1989;24:674–6.
18. Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Celebi S, Hacimustafaoğlu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009;29:225–31.
19. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
20. Gordjani N, Burghard R, Leititis JU, Brandis M. Serum creatinine and creatinine clearance in healthy neonates and prematures during the first 10 days of life. *Eur J Pediatr* 1988;148:143–5.
21. Chan PY, Morris JM, Leslie GI, Kelly PJ, Gallery ED. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal and metabolic function. *Int J Pediatr* 2010;2010:280402.
22. Ojala R, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Luukkaala T, Uotila J, Tammela O. Tubular proteinuria in preterm and fullterm infants. *Pediatr Nephrol* 2006;21:68–73.

Paracolic Lymph Nodes: A Novel Diagnostic Sign For Pediatric Perforated Appendicitis?

Parakolik Lenf Nodu: Pediatrik Perfore Apandisitte Yeni Bir Tanı Belirteci Olabilir mi?

Cigdem UNER¹, Ibrahim KARAMAN²

¹ University of Health Sciences Turkey, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Health and Research Application Center, Department of Radiology, Ankara, Turkey

² Dr. Sami Ulus Maternity and Children Health and Research Application Center, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Acute appendicitis is the most common reason for emergency abdominal surgery in pediatric population. Ultrasonography (US) is a widely used modality to diagnose acute appendicitis. Despite its success in diagnosing acute appendicitis, US have been reported to have a poor diagnostic accuracy to detect perforated appendicitis. We have frequently encountered lymph nodes around transvers colon in pediatric perforated appendicitis cases. We mainly aim to evaluate the accuracy of paracolic lymph node presence as a new diagnostic marker for perforated appendicitis.

Material and Methods: We have evaluated the US reports and/or images of the patients referred to radiology department with a clinical suspicion of acute appendicitis. Paracolic lymph node presence and sonographic findings indicating perforated appendicitis were recorded. Patients were divided into three subgroups according to their final diagnosis: Acute appendicitis, perforated appendicitis, others.

Results: Mean age of the population was 14.9±2.3 years. There were 300 acute appendicitis cases, 71 perforated appendicitis cases, and 92 other diagnosis cases (4 lymphoid hyperplasia, 88 normal appendix). Rates of lymph node presence in paracolic area were 41/300 (13.6%) in acute appendicitis subgroup, 58/71 (81.6%) in perforated appendicitis subgroup, and 4/92 (4.34%) in other diagnosis subgroup. A longest diameter of a paracolic lymph node > 8.5 mm seemed to be a good predictor for perforated appendicitis diagnosis (sensitivity 85%, specificity 77%).

Conclusion: We showed a statistically significant association between paracolic lymph node presence and perforated appendicitis. This sign can serve to confirm perforated appendicitis diagnosis over simple appendicitis.

Key Words: Children, Lymph node, Perforated appendicitis, Ultrasound

ÖZ

Amaç: Akut apandisit, pediatrik popülasyonda, acil abdominal cerrahinin en sık sebebidir. Ultrasonografi (US) akut apandisit tanısında sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, perfore apandisit vakalarını tespit etmede yetersiz kalabilmektedir. Günlük pratikte, perfore akut apandisit olgularında, transvers kolon çevresinde, sıklıkla reaktif lenf nodları tespit etmekteyiz. Bu olgulardan yola çıkarak, pediatrik perfore akut apandisit olgularını tespit etmede, parakolik lenf nodu varlığının yeni bir tanısız US kriteri olabilme ihtimalini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif karakterdeki bu çalışma için, akut apandisit klinik tanısı ile radyoloji birimine yönlendirilen hastaların, US görüntüleri/raporları taranmış, US bulguları ve parakolik lenf nodu varlığı not edilmiştir. Perfore apandisit ile ilişkili parakolik lenf nodu varlığı ve sonografik bulgular kaydedilmiştir. Hastalar kesin tanılarına göre üç alt gruba ayrıldı: akut apandisit, perfore apandisit ve diğerleri.

Bulgular: 300 akut apandisit vakası, 71 perfore apandisit vakası ve "diğer tanı" grubunda 92 hasta vardı. Her grupta perikolonik lenf nodu varlığı sıklığı şu şekildeydi: Akut apandisit alt grubunda 41/300 (% 13.6), perfore apandisit alt



UNER C : 0000-0002-4846-7764
KARAMAN I : 0000-0001-7490-4158

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The local institutional review board approved the current retrospective study (Consent number: 2019-16-12/201912).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: UNER C: Study concept and design, acquisition of the data, analysis and interpretation of the data, drafting of the manuscript, KARAMAN I: Critical revision of the manuscript for important intellectual content.

How to cite / Atıf yazım şekli: Uner C, Karaman I. Paracolic Lymph Nodes: A Novel Diagnostic Sign For Pediatric Perforated Appendicitis?. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:366-370.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Cigdem UNER

University of Health Sciences Turkey, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Health and Research Application Center, Department of Radiology, Ankara, Turkey
E-posta: cigdemuner@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 06.05.2020

Accepted / Kabul tarihi : 12.06.2020

Online published : 15.06.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.733279

grubunda 58/71 (% 81.6) ve diğer tanı grubunda 4/92 (% 4.34) hasta bulunmaktaydı. Perfore apandisit tanısı için en az 8.5 mm çapında bir parakolik lenf nodu varlığı iyi bir diagnostik kriter olarak belirlendi (duyarlılık% 85, özgüllük% 77).

Sonuç: Parakolik lenf nodu varlığı ile perfore apandisit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik. Parakolik lenf nodu varlığı, perfore apandisit olduğundan şüphelenilen vakalarda tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Lenf nodu, Perfore apandisit, Ultrason

INTRODUCTION

Acute appendicitis (AA) is the most common reason for emergency abdominal surgery in pediatric population. Perforation of appendix is one of the most common complications of AA (1). Perforation rates have been reported between 23%-73% (2). Children younger than 5 years of age were defined to have greater risk for perforation (3). Prompt identification of perforation is important, because AA is treated surgically, meanwhile perforated appendicitis (PA) can be managed conservatively (4).

Ultrasonography (US) is a widely used and successful modality to diagnose AA in children with its high diagnostic accuracy, being easily accessible, noninvasive, and lack of ionizing radiation (5, 6). Despite its success in diagnosing AA, US has been reported to have a poor diagnostic accuracy to detect PA. Sensitivity and specificity of US to differentiate PA from AA has been reported between 23% to 48%, 93% to 100%, respectively (7, 8). Appendix perforation decompresses the appendix, its diameter diminishes, and it becomes more difficult to visualize the appendix. Hence, diagnosing PA becomes more difficult, when appendix cannot be visualized (4). Seeing that, additional sonographic findings become more important in PA diagnosis. In the literature, some additional US findings (e.g. loculated fluid collection, echogenic mesenteric fat, presence of abscess and/or appendicolith, liver echotexture, intraperitoneal fluid etc.) their diagnostic accuracy, as well as the diagnostic accuracy of their combinations, have been evaluated (1, 4).

During our clinical practice, we have frequently encountered lymph nodes around transvers colon especially next to liver in pediatric perforated appendicitis cases. In the current study, we mainly aim to evaluate the accuracy of lymph node presence in paracolic space as a new diagnostic marker for PA.

MATERIALS and METHODS

The local institutional review board approved the current retrospective study (Consent number: 2019-16-12/201912). Informed consent was waived because of the retrospective design. The study data was collected between January 2013 and December 2018.

We have evaluated the US reports and images (if present) of all the patients referred to radiology department with a clinical suspicion of AA. We have excluded the ones without sufficient

US information and precise diagnosis. Also, we have excluded the patients who had a confirmed diagnosis to cause paracolic (around transvers colon, especially next to liver) lymph nodes, such as chronic liver disease, inflammatory bowel disease, gastrointestinal infection etc. According to mentioned method, we have evaluated 814 cases and, included 463 cases into the study.

US examinations for appendix is performed in the supine position with 7 MHz linear transducer, with using graded compression, beginning from the point at which the patient indicates maximal pain, and then continuing from the hepatorenal fossa through the right lower quadrant. Examinations of paracolic area performed with both 7 MHz linear and 3.5 MHz convex transducers (iU22 Philips Healthcare, Best, the Netherlands; and Aplio, Toshiba Medical Systems, Japan) (Figure 1-4).

We have also recorded additional US findings (periappendiceal echogenicity, abscess, free fluid in periappendiceal area, and complex free fluid in periappendiceal area) in PA cases (Figure 5).

All AA diagnosis was confirmed pathologically, PA diagnosis was based on radiological reports and clinical follow up data. Normal appendix results were confirmed pathologically and according to clinical follow up data.

Patients were divided into three subgroups according to their final diagnosis: Acute appendicitis, perforated appendicitis, others (lymphoid hyperplasia and normal appendix).

Statistical analysis:

Data were analyzed using Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Normal distribution of the data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables with normal distribution were shown as mean \pm standard deviation. The variables not with normal distribution were shown as minimum-maximum values. Consecutive variables were evaluated with student's t test and Mann-Whitney U test. Categorical variables were compared by Chi square test and Fisher exact test. Logistic regression was performed to evaluate the relationship between perihepatic lymph nodes and additional sonographic findings in PA cases. ROC curve analysis was applied for diagnostic performance evaluation of perihepatic lymph node sizes for PA diagnosis. Youden index was used to define predictive values of PA. A two tailed value of $p < 0.05$ was considered statistically

RESULT

According to US results, 301 patients were diagnosed as AA, 67 patients were diagnosed as PA, 95 patients were diagnosed as normal appendix. When final diagnosis was evaluated; there were 300 AA cases, 71 PA cases, and 92 other diagnosis cases (4 lymphoid hyperplasia, 88 normal appendix) were included into the current study.

Mean age of the whole population was 14.9 ± 2.3 years. There were 224 females (48.3%) and 239 males (51.6%) (Table I).

Rates of lymph node presence in paracolic area were 41/300 (13.6%) in AA subgroup, 58/71 (81.6%) in PA subgroup, and

Table I: Final diagnosis included in other diagnosis subgroup in detail.

Diagnosis	Number
Acute gastroenteritis	25
Familial Mediterranean Fever	8
Mesenteric lymphadenitis	11
Crohn's Disease	4
Pain related to menstrual period	20
Pelvic inflammatory disease	10
Diverticulitis	1
Epiplonic appendicitis	3
Omental infarction	6

Table II: Mean age and sex of the population.

	Mean age (years)	Sex	
		Male	Female
Acute Appendicitis	16.8 ± 2.2	163	137
Perforated Appendicitis	12.1 ± 1.7	31	40
Others	14.3 ± 1.9	45	47
Whole population	14.9 ± 2.3	239	224

Table III: Paracolic lymph node presence rates.

	Paracolic lymph node presence (%)
Acute Appendicitis	41/300 (13.6%)
Perforated Appendicitis	58/71 (81.6%)
Others	4/92 (4.34%)
Whole population	103/463 (22.2%)

Table IV: Mean longest paracolic lymph node diameters.

	Mean longest perihepatic lymph node diameter (mm)
Acute Appendicitis	7.8 ± 1.8
Perforated Appendicitis	8.7 ± 2.3
Others	7.6 ± 2.7
Whole population	8.3 ± 1.9

Table V: Correlation between US parameters and paracolic lymph node presence.

	p
Increased periappendiceal echogenicity	0.5
Periappendiceal abscess	0.001
Perforation in appendix wall	0.07
Free fluid in periappendiceal area	0.2
Complex free fluid in periappendiceal area	0.021
p < 0.05 was considered statistically significant	

Table IV: Diagnostic performance of paracolic lymph node and additional sonographic criteria in PA diagnosis

	OR	p
Perforation in appendix wall	1.98	0.023
Periappendiceal abscess	1.47	0.012
Paracolic lymph node presence	1.43	0.032
Complex free fluid in periappendiceal area	1.13	0.04
p < 0.05 was considered statistically significant		

4/92 (4.34%) in other diagnosis subgroup (Table II). Among 4 patients who had a lymph node in paracolic area in other diagnosis subgroup, 2 patients had pathologically confirmed lymphoid hyperplasia of appendix diagnosis.

Mean longest diameter of paracolic lymph nodes was 8.3 ± 2 mm (5-12 mm) in whole population. Mean longest diameter of paracolic lymph nodes were significantly higher in PA subgroup (Table III).

According to regression analysis results; among additional sonographic criteria, presence of complex free fluid in periappendiceal area and presence of periappendiceal abscess increases the possibility of paracolic lymph node presence (OR=1.12, p=0.021; OR=1.97, p=0.001 respectively) (Table IV).

To define the performance of paracolic lymph nodes presence to predict PA diagnosis, ROC curves were created. The AUC estimate was 0.89 (95% CI, 0.80-0.98), the AUC value confirmed the diagnostic efficacy of paracolic lymph nodes. According to Youden's index values, a longest diameter of a paracolic lymph node > 8.5 mm seemed to be a good cut-off point to predict PA diagnosis (sensitivity 85%, specificity 77%).

DISCUSSION

We found that PA caused paracolic lymph node presence more frequently than AA. Also, mean longest diameter of paracolic lymph nodes were greater if the diagnosis was PA, rather than AA. The possibility of seeing a paracolic lymph increased, in the presence of complex free fluid in and/or abscess in periappendiceal area. Paracolic lymph nodes greater than 8.5 mm increased the possibility of PA diagnosis.

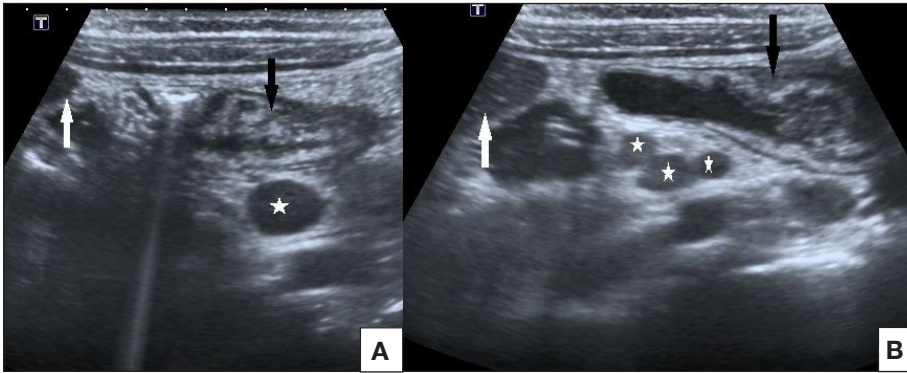


Figure 1: 12 year old male, perforated appendicitis. Paracolic lymph nodes are seen in paracolic area (liver: white arrow, transvers colon: black arrow, lymph nodes: asteriks)

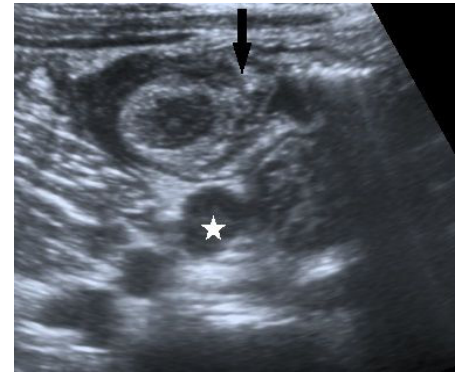


Figure 2: 5 year old female, perforated appendicitis. Lymph node can be seen (asteriks) located inferiorly to transvers colon (black arrow).

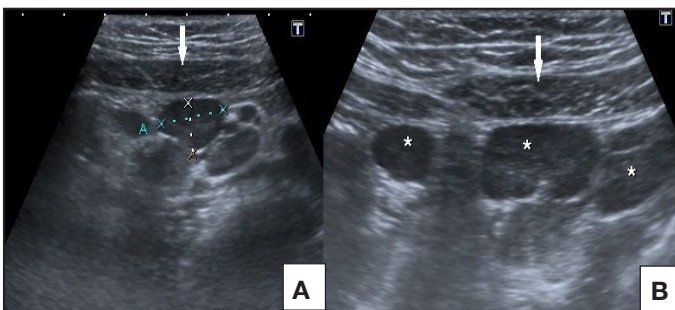


Figure 3: 8 year old female, perforated appendicitis. Lymph nodes (between calipers in a; asteriks in b) are located behind the rectus abdominis muscle (white arrow).

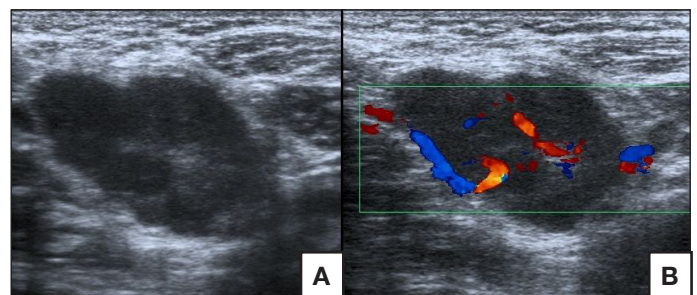


Figure 4: 10 year old male, mesenteric lymphadenitis. Paracolic lymph node (a), and its CDUS examination. Appendix vermiformis cannot be visualized in US examination, caecum and terminal ileum were edematous. Radiological diagnosis was possible perforated appendicitis; the final diagnosis was constituted as mesenteric lymphadenitis.

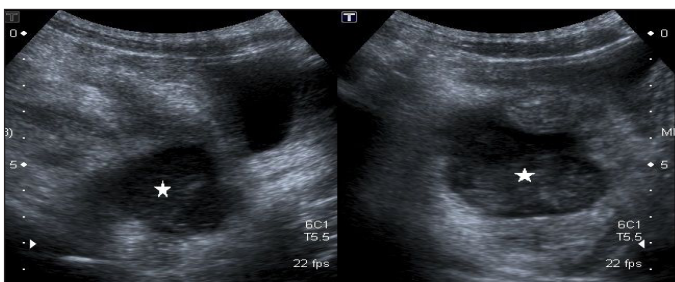


Figure 5: 4 year old male, perforated appendicitis. Abscess in periappendiceal area (asteriks).

Acute appendicitis is a common surgical emergency, and its incidence is four times greater in children than the overall population. Approximately 23-73% of pediatric acute appendicitis cases could be perforated. Most of the perforations occur within 72 hours of symptom onset (2, 9). Perforation is more common in children younger than 5 years of age, and periappendiceal abscess formation is more commonly encountered before 10 years of age (10).

PA is still a well-known diagnostic challenge in the US evaluation of acute abdominal pain in pediatric population. A reliable US examination can guide the treatment without ionizing radiation exposure. In the literature, there are many studies evaluating the diagnostic accuracy/performance of readily known US criteria,

however it is still stated that PA is a sonographic diagnostic challenge (4, 11, 12). As far as we know, there is not a recent study to request a new, different US criterion for PA diagnosis. Hence, as proposing paracolic lymph node presence as an alerting factor for PA diagnosis, we contribute to the preexisting literature.

Lymphatic fluid of the appendix drains into ilioocolic lymph nodes which are located mainly around the ilioocolic artery (13) (Figure 6). It can be inferred that as the inflammation increases, enlargement of the lymph nodes proceeds from lower ilioocolic lymph nodes into the upper ilioocolic lymph nodes. Since lower lymph node group is situated between intestinal and colonic loops more than upper group, it can be more difficult to detect lymph node enlargement at this level. We think that with the perforation, enlargement of upper lymph nodes becomes more prominent and it becomes easier to detect them around paracolic area.

Perforated appendicitis creates a more prominent inflammation than simple appendicitis both in periappendiceal area and whole body (14). This can also support the high prevalence of paracolic lymph node presence, and having a higher longest paracolic lymph node diameter in PA subgroup.

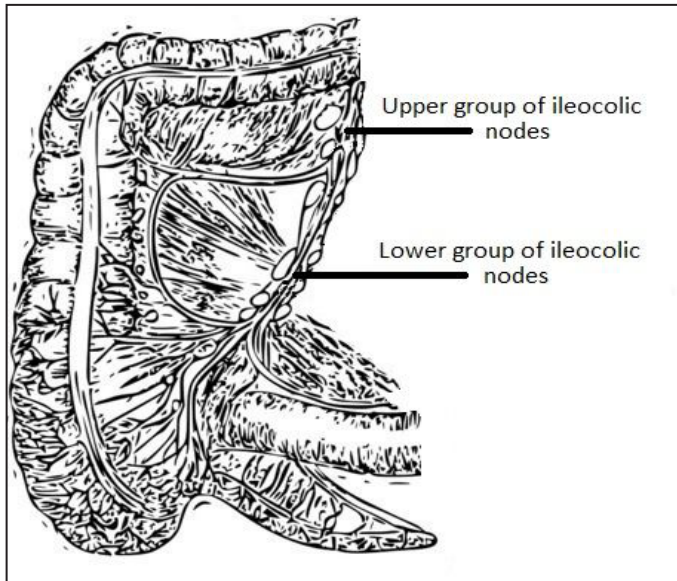


Figure 6: Lymphoid drainage of appendix vermiformis.

Complex fluid collection and abscess in periappendiceal area, both, increases the inflammatory response by the presence of infection (12). We found that the presence of these findings increased the possibility of detecting paracolic lymph nodes, rather than other US criteria. This relationship also supports the possible relationship between the level of infection and presence of paracolic lymph nodes, mentioned before.

According to ROC analysis, longest diameter of paracolic lymph nodes can be used to differentiate perforated appendicitis cases from acute appendicitis. This result supports the idea of using paracolic lymph nodes presence as a novel diagnostic parameter for detecting PA cases.

This study has some limitations. First of all, we have evaluated the diagnostic value of paracolic lymph nodes in patients with a clinical diagnosis of acute appendicitis; also we have excluded the patients having diagnosed pathologies to cause paracolic lymph node. Hence, we have studied in a very homogenized and standardized population; our results do not reflect the entire population successfully. Such as, concurrence of appendicitis and inflammatory bowel disease or chronic liver disease is not subject of the current study. Seeing that presence of paracolic lymph node cannot serve as an independent diagnostic criterion for PA, instead it is only useful in cases, when the radiologist is sure of appendiceal inflammation presence however, he/she cannot find satisfactory evidence to claim perforation over simple appendicitis.

In addition, we did not compare the diagnostic performance of paracolic lymph node presence in comparison with the other US findings of PA; because the US reports did not contain the same additional US findings of PA.

Finally, retrospective nature of the study and limited patient number are some of the limitations to mention. Further

prospective studies can enlighten better the diagnostic performance of paracolic lymph node presence.

To conclude; we showed a statistically significant association between paracolic lymph node presence and perforated appendicitis. When the other possible reasons of paracolic lymph node presence are ruled out, this sign can serve to confirm perforated appendicitis diagnosis over simple appendicitis.

REFERENCES

1. Carpenter JL, Orth RC, Zhang W, Lopez ME, Mangona KL, Guillerman RP. Diagnostic Performance of US for Differentiating Perforated from Nonperforated Pediatric Appendicitis: A Prospective Cohort Study. *Radiology* 2017;282:835-41.
2. Sivit CJ. Imaging the child with right lower quadrant pain and suspected appendicitis: current concepts. *Pediatric radiology* 2004;34:447-53.
3. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J epidemiol* 1990;132:910-25.
4. Tulin-Silver S, Babb J, Pinkney L, Strubel N, Lala S, Milla SS, et al. The challenging ultrasound diagnosis of perforated appendicitis in children: constellations of sonographic findings improve specificity. *Pediatric Radiol* 2015;45:820-30.
5. Linam LE, Munden M. Sonography as the first line of evaluation in children with suspected acute appendicitis. *J Ultrasound Med* 2012;31:1153-7.
6. Aydin S, Tek C, Ergun E, Kazci O, Kosar PN. Acute Appendicitis or Lymphoid Hyperplasia: How to Distinguish More Safely? *Can Assoc Radiol J* 2019;70:354-60.
7. Leeuwenburgh MM, Wiezer MJ, Wiarda BM, Bouma WH, Phoa SS, Stockmann HB, et al. Accuracy of MRI compared with ultrasound imaging and selective use of CT to discriminate simple from perforated appendicitis. *Br J surg* 2014;101:e147-55.
8. Tseng P, Berdahl C, Kearl YL, Behar S, Cooper J, Dollbaum R, et al. Does Right Lower Quadrant Abdominal Ultrasound Accurately Identify Perforation in Pediatric Acute Appendicitis? *J Emerg Med* 2016;50:638-42.
9. Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. *Am J Emerg Med* 2011;29:890-3.
10. Lee SL, Stark R, Yaghoubian A, Shekherdimian S, Kaji A. Does age affect the outcomes and management of pediatric appendicitis? *Pediatr surg* 2011;46:2342-5.
11. Gonzalez DO, Lawrence AE, Cooper JN, Sola R, Jr., Garvey E, Weber BC, et al. Can ultrasound reliably identify complicated appendicitis in children? *J Surg Res* 2018;229:76-81.
12. Blumfield E, Nayak G, Srinivasan R, Muranaka MT, Blitman NM, Blumfield A, et al. Ultrasound for differentiation between perforated and nonperforated appendicitis in pediatric patients. *AJR Am roentgenol* 2013;200:957-62.
13. Azzali G. Three-dimensional and ultrastructural aspects of the lymphatic vascularization of the vermiform appendix. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1998;30:545-53.
14. Broker ME, van Lieshout EM, van der Elst M, Stassen LP, Schepers T. Discriminating between simple and perforated appendicitis. *J Surg Res* 2012;176:79-83.

Effects of the Initial Platelet Value on the Outcomes of Patients in the Pediatric Intensive Care Unit

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Başvuru Trombosit Değerinin Hasta Sağkalımına Etkisi

Fatih AYGUN¹, Dogakan YIGIT²

¹ Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Istanbul, Turkey

² Okmeydanı Research and Training Hospital, Department of Pediatric Surgery, Istanbul, Turkey



ABSTRACT

Objective: Thrombocytopenia is a common haematological finding in critically ill patients. Studies have shown that decreased platelet counts are associated with prolonged hospitalisation, increased costs, and mortality in adult populations. However, not enough studies have investigated the incidence of thrombocytopenia and the relationship between thrombocytopenia and the prognoses of paediatric patients who require treatment in the intensive care unit. We evaluated the effects of initial platelet counts on the outcomes of pediatric intensive care unit patients.

Material and Methods: We performed a retrospective analysis of the records of all patients admitted to the pediatric intensive care unit between October 2016 and December 2017. The relationship between the initial thrombocyte counts and the need of invasive mechanical ventilation and non-invasive mechanical ventilation, inotropic drug use, continuous renal replacement need, duration of hospitalization and mortality rate were investigated.

Results: Totally 387 patients were included in the study. Patient ages ranged from 1 month to 17 years, and the most frequent diagnoses were respiratory diseases (144 patients; 37.2%). There was a statistically significant relationship between thrombocyte levels of the first complete blood count performed during admission and invasive mechanical ventilation, non-invasive mechanical ventilation, inotropic drug use, mortality, acute kidney injury, and continuous renal replacement therapy. The odds ratios (ORs) and relationship between prognostic factors and thrombocytopenia were calculated using logistic regression models. ORs were 4.616 for continuous renal replasman therapy, 6.682 for inotropic drug use, and 3.649 for mortality. The survival analysis revealed that lower platelet counts were associated with poorer survival.

Conclusion: A low platelet count at the time of admission to the PICU should be considered an independent risk factor that increases mortality and morbidity and prolongs hospitalisation. Extensive care should be provided to this group of patients.

Key Words: Critically ill children, Prognosis, Thrombocytopenia

ÖZ

Amaç: Trombositopeni, kritik hastalardaki ortak bir hematolojik bulgudur. Araştırmalar, trombosit sayısındaki azalmanın, hastanede yatış süresinin uzaması, artan maliyetler ve yetişkin popülasyonunda mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, trombositopeninin görülme sıklığını ve trombositopeni ile yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren pediatrik hastaların prognozları arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışma yoktur. Başvuru trombosit sayısının çocuk yoğun bakım ünitesi hastalarındaki sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk yoğun bakım ünitesine Ekim 2016 - Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran tüm hastaların kayıtlarının geriye dönük olarak inceledik. Başvuru trombosit sayıları ile invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, inotropik ilaç kullanımı arasındaki ilişki, sürekli renal replasman ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve mortalite oranları araştırıldı.



AYGUN F :0000-0001-6519-6583
YIGIT D :0000-0003-4962-9398

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı : Health Sciences University, Okmeydanı Training and Research Hospital, Ethics Committee, No: 2017-763, November 21, 2017.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı : AYGUN F: Conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, resources, data curation, writing—original draft preparation, writing—review and editing, visualisation, supervision, project administration, and funding acquisition. YIGIT D: investigation, writing—original draft preparation, writing—review and editing, and supervision.

How to cite / Atıf yazım şekli : Aygün F, Yigit D. Effects of the Initial Platelet Value on the Outcomes of Patients in the Pediatric Intensive Care Unit. Turkish J Pediatr Dis 2020; 14:371-378.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Fatih AYGÜN
Istanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics, Fatih, Istanbul, Turkey
E-posta: faygun9@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 26.02.2019

Accepted / Kabul tarihi : 28.06.2019

Online published : 14.05.2020

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.532433

Bulgular: Çalışmaya toplam 387 hasta dahil edildi. Yaş dağılımları 1 ay ile 17 yıl arasında değişmekte olup, ortalama hasta yaşı 3.95 ± 4.80 'di. Hastaların en sık başvuru tanısı solunum sıkıntısıydı (144 hasta; % 37.2). Başvuru sırasındaki ilk tam kan sayımı trombosit seviyeleri ile invaziv mekanik ventilasyon, invaziv olmayan mekanik ventilasyon, inotropik ilaç kullanımı, mortalite, akut böbrek hasarı ve sürekli böbrek replasman tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Trombosit sayısı için receiver-operator characteristic (ROC) eğrilerinin analizi, 102.000'lik bir kesim değerinde ölüm oranının % 92.7 duyarlılığa ve % 53.1 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Odds oranları (OR'ler), prognostik faktörler ve trombositopeni ile arasındaki ilişki lojistik regresyon modelleri kullanılarak hesaplandı. ORs sürekli renal replasman tedavisi için 4.616, inotropik ilaç kullanımı için 6.682 ve mortalite için 3.649'du.

Sonuç: Çocuk yoğun bakıma yatış sırasındaki düşük trombosit sayısı, mortalite ve morbiditeyi artıran ve hastanede yatış süresini uzatan bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmelidir. Bu hasta grubuna daha yakın izlem yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kritik çocuk hasta, Prognoz, Trombositopeni

INTRODUCTION

Scoring systems such as Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) and Pediatric Risk of Mortality (PRISM) were developed to objectively evaluate the prognosis and mortality of critically ill children (1). Platelet count is one of the PRISM score parameters. Thrombocytopenia is a common hematological finding in critically ill patients that can be observed in the blood parameters of pediatric intensive care unit (PICU) patients due to sepsis, haemolysis, or bleeding. Studies have shown that decreased platelet counts are associated with prolonged intensive care unit (ICU) hospitalizations, increased costs, and mortality in adult populations (2,3). It has also been revealed that platelet values can be used to determine prognoses (2-4). However, few studies have investigated the incidence of thrombocytopenia and the relationship between thrombocytopenia and the prognoses of pediatric patients who require treatment in the PICU. This study evaluated the relationship between platelet count and prognosis on admission to the PICU.

MATERIAL and METHODS

Study Design

We performed a retrospective analysis of the records of all patients admitted to the PICU between October 2016 and December 2017. Our tertiary, multidisciplinary PICU is located in a training and research hospital, and it provides health care for children from 1 month to 18 years of age. It has 12 beds, 11 ventilators, and two isolation rooms. A paediatric intensive care specialist, two assistants, and 27 nurses provide care.

All clinical investigations were conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. The retrospective protocol of this study was approved by the institutional ethics committee (Health Sciences University, Okmeydanı Training and Research Hospital, Ethics Committee, no: 2017-763; November 21, 2017). All study-related anonymized data, computer codes, and protocols are available on reasonable request.

Patient Population and Data Collection

Electronic and medical records were retrospectively searched to collect data. We excluded patients with a PICU stay <24

h, patients who died during the first day after admission, and patients with hematological and oncological diseases. Demographic data, reason for hospitalisation, underlying chronic diseases, and initial platelet counts were recorded. To obtain hemogram measurements, peripheral blood was collected in an EDTA vacutainer tube and analysed by an automated blood cell counter (Cell-Dyn 3700; Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). Approval was obtained from the local ethics committee (2017-763).

The relationships between the initial platelet counts and invasive mechanical ventilation (IMV) support, noninvasive mechanical ventilation (NIV) support, the need for inotropic drugs, acute kidney injury (AKI) development, continuous renal replacement therapy (CRRT), sepsis, thrombocytopenia-associated multiple organ failure (TAMOF), and mortality were evaluated.

Patients were divided into three groups according to the thrombocytopenia status and compared regarding prognoses. Thrombocytopenia was defined as a platelet count <150.000/mm³. The severity of thrombocytopenia was classified as mild (platelet count 100.000/mm³ to 149.000/mm³), moderate (platelet count 50.000 to 99.000/mm³), or severe (platelet count <50.000/mm³) (5). Platelet counts were correlated with the PRISM score, as shown in the boxplot graphic (Figure 4).

The PRISM III score was calculated using the lowest and highest systolic blood pressure values during the first 24 hours for each patient and the diastolic blood pressure, heart rate and respiratory rate per minute, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, calcium, potassium, glucose, bicarbonate level, pupillary response, Glasgow coma score, prothrombin time-partial thromboplastin time, and serum total bilirubin.

Acute kidney injury was defined as oliguria (urine output <0.5 ml/kg/h) and increased serum creatinine level based on the patient's age or 1.5-fold increase in basal creatinine level within 24 hours. The estimated glomerular filtration rate was calculated according to the original Schwartz formula. Additionally, when measuring serum urea and creatinine levels, the glomerular filtration rate was measured routinely by our laboratory using a scale. Patients with sepsis or septic shock were diagnosed according to the Surviving Sepsis Campaign Guidelines (6).

Statistical Analysis

The SPSS program (version 21.0; IBM, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. Numerical data were expressed as mean \pm standard deviation. Categorical

data were expressed as frequency (n) and percentage (%). Differences between the two groups were analysed by one-way analysis of variance (ANOVA). The Pearson test was used to correlate two continuous variables with normal distribution. The receiver-operator characteristic (ROC) curve was used to assess the thrombocyte count, prognostic factors, and mortality. Multivariate binary logistic regression models were used to calculate the odds ratios (ORs) and 95% confidence interval (CIs) for prognoses. Survival data were calculated using the Kaplan-Meier log-rank statistical analysis. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

The cut-off and area under the curve (AUC) values were interpreted using the ROC analysis in accordance with the methods of Dirican et al (7). An AUC value of 0.5 corresponded to random chance, and an AUC value of 1.0 indicated perfect accuracy of the ROC curve (8, 9).

RESULTS

Demographics

Records of 387 patients were included in the study (Figure 1). The demographic characteristics of the patients are shown in Table I. There were 210 (54.3%) male patients and 177 (45.7%)

female patients. Age distributions ranged from 1 month to 17 years, and the mean patient age was 3.95 ± 4.80 years. The most frequent diagnoses of patients were respiratory system diseases (144 patients; 37.2%), and the other diagnoses were neurological disease, sepsis, and intoxication. The most common cause of respiratory system diseases was lower respiratory tract infections such as bacterial and viral pneumonia (109 patients). The mean duration of the PICU stay was 7.17 ± 10.63 days. IMV was used for 111 (28.9%) patients, and NIV was used for 168 (43.5%) patients. After extubation, NIV was used for 56 patients. AKI developed in 96 (24.8%) patients during the PICU stay, and 46 of these patients underwent CRRT. The remaining patients were administered supportive treatments. Peritoneal dialysis and intermittent dialysis were not performed. Dobutamine (27 patients) and millicor (29 patients) were also used. Eighty-nine (23.0%) patients were treated with inotropic drugs. The most commonly used inotropic drug was noradrenaline (72 patients). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was performed for six patients. Fourteen of the patients (3.6%) were lost during the PICU stay.

Prognostic factors associated with thrombocyte count

There was a statistically significant relationship between thrombocyte levels of the first complete blood count performed during admission and IMV support ($p = 0.010$), NIV support

Table I: Demographic Characteristics of Patients in the Paediatric Intensive Care Unit Between October 2016 and December 2017.

No. of patients	n=387 n (%) / Mean \pm SD
Sex	
Male	210 (54.3%)
Female	177 (45.7%)
Reason for hospitalisation	
Respiratory system disease	144 (37.2%)
Cardiovascular disease	19 (4.9%)
Neurologic disease	64 (16.5%)
Sepsis	58 (15.0%)
Intoxication	40 (10.3%)
Trauma	15 (3.9%)
Other	47 (12.1%)
Age	1 month to 17 years (3.95 ± 4.80 years)
Acute kidney injury	96 (24.8%)
Inotropic medication	89 (23.0%)
CRRT	46 (11.9%)
IMV	111 (28.9%)
Duration of stay in the PICU, days	7.17 ± 10.63
Central venous catheter	235 (60.7%)
ECMO	6 (1.6%)
PRISM III¹	17.20 ± 13.77
Mortality	14 (3.6%)
NIV	168 (43.5%)
Thrombocyte count $< 100.000/\text{mm}^3$	30 (7.8%)

CRRT: Continuous renal replacement therapy; **IMV:** invasive mechanical ventilation; **PICU:** paediatric intensive care unit; **ECMO:** extracorporeal membrane oxygenation; **PRISM:** Pediatric Risk of Mortality score; **NIV:** noninvasive mechanical ventilation

Table II: Prognostic Factors and Thrombocyte Count.

	Thrombocytes (mm ³)	p
IMV support		
Yes	302.688±189.273	0.010
No	365.397±169.490	
NIV support		
Yes	385.434±191.598	<0.001
No	312.498±157.322	
Inotropic medication		
Yes	280.566±198.932	<0.001
No	367.894±165.176	
Mortality		
Yes	233.000±188.008	0.023
No	352.420±175.502	
Acute kidney injury		
Yes	260.931±208.573	<0.001
No	364.236±165.384	
Continuous renal replacement therapy		
Yes	164.125±116.233	<0.001
No	359.288±174.283	
Duration of stay in PICU		
7 days or less	341.256±162.243	0.780
More than 7 days	334.546±208.702	

IMV: Invasive mechanical ventilation; **NIV:** Noninvasive mechanical ventilation; **PICU:** Pediatric intensive care unit

Table III: Comparison of Prognostic Factors for Thrombocytopenic Patients and Non-Thrombocytopenic Patients.

	Thrombocyte count			p
	<50.000 mm ³ (n=8)	50-100.000 mm ³ (n=22)	>100.000 mm ³ (n=355)	
Sex				
Male	6 (75.0%)	13 (59.1%)	184 (51.8%)	0.356
Female	2 (25.0%)	9 (40.9%)	171 (48.2%)	
Age, year	4.56±4.50	5.46±5.19	3.56±4.34	0.181
IMV support	7 (87.5%)	9 (40.9%)	95 (26.7%)	<0.001
Inotropic medication	7 (87.5%)	15 (68.2%)	67 (18.9%)	<0.001
Acute kidney injury	8 (100%)	13 (59.1%)	75 (21.1%)	<0.001
Continuous renal replacement therapy	5 (62.5%)	9 (40.9%)	32 (9.0%)	<0.001
NIV support	4 (50.0%)	6 (46.3%)	158 (43.1%)	0.161
Mortality	4 (50.0%)	4 (18.2%)	6 (1.7%)	<0.001
Duration of stay in PICU >7 days	3 (37.5%)	11 (50.0%)	125 (35.2%)	0.111
Duration of stay	14.75±12.41	8.90±13.66	7.64±10.55	0.169
PRISM III	40.00±9.47	25.06±21.10	12.36±10.12	<0.001
Sepsis	5 (62.5%)	13 (59.1%)	40 (11.3%)	<0.001
TAMOF	5 (62.5%)	15 (68.2%)	14 (3.9%)	<0.001

IMV: Invasive mechanical ventilation; **NIV:** noninvasive mechanical ventilation; **PIC:** pediatric intensive care unit; **PRISM:** Pediatric Risk of Mortality score; **TAMOF:** thrombocytopenia-associated multiple organ failure

($p < 0.001$), inotropic drug use ($p < 0.001$), mortality ($p = 0.023$), AKI ($p < 0.001$), and CRRT ($p < 0.001$) (Table II).

Patients were divided into three groups according to the thrombocytopenia status (Table III). There was no statistically significant difference in terms of age and sex when comparing

patients with and without thrombocytopenia. IMV ($p < 0.001$), inotropic drug use ($p < 0.001$), mortality ($p < 0.001$), PRISM III score ($p < 0.001$), AKI ($p < 0.001$), the need for CRRT ($p < 0.001$), sepsis ($p < 0.001$), and TAMOF ($p < 0.001$) were statistically higher in the thrombocytopenic groups (Table III).

Table IV: ROC Analysis of Prognostic Factors for PICU Patients.

Parameter	AUC	SE	p	95% CI		Cut-off Value	Sensitivity	Specificity
				Lower Limit	Upper Limit			
AKI	0.692	0.037	<0.001	0.619	0.766	265.000	72.8%	61.4%
CRRT	0.825	0.038	<0.001	0.750	0.901	146.000	90.3%	55.9%
IMV support	0.584	0.033	0.013	0.519	0.659	148.000	90.1%	23.9%
Inotropic drug use	0.669	0.036	<0.001	0.598	0.741	152.000	93.2%	36.9%
Duration of stay >7 days	0.481	0.032	0.533	0.419	0.543	334.500	46.1%	51.6%
Mortality	0.822	0.077	<0.001	0.671	0.974	102.000	92.7%	53.1%

AKI: acute kidney injury; **CRRT:** Continuous renal replacement therapy; **IMV:** Invasive mechanical ventilation

Table V: Logistic Regression Analysis of Prognostic Factors for Thrombocytopenic Patients.

Risk	p	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Acute kidney injury	0.201	2.072	0.678-6.334
Continuous renal replacement therapy	0.007	4.616	1.526-13.967
Invasive mechanical ventilation	0.765	0.637	0.430-3.969
Noninvasive mechanical ventilation	0.994	0.997	0.451-2.204
Inotropic drug use	0.002	6.682	2.010-22.213
Mortality	0.012	3.649	0.734-12.979

Analysis of ROC curves of the correlation between platelet counts and prognostic factors

Analyses of ROC curves for the thrombocyte counts showed that with a cut-off value of 153.500, mortality had 83.1% sensitivity and 79.2% specificity, AKI had 72.8% sensitivity and 61.4% specificity, CRRT had 90.3% sensitivity and 55.9% specificity, IMV support had 63.2% sensitivity and 51.4% specificity, and inotrope use had 70.3% sensitivity and 58.6% specificity. Duration of stay had low sensitivity and specificity (Table IV). The relationship between the thrombocyte count and mortality is shown in Figure 2. Determination of the PRISM III score using the ROC curve is shown in Figure 3. Patients were divided into four groups according to their platelet counts. Those with lower platelet counts had higher PRISM III scores, as seen in the boxplot graphic (Figure 4).

Logistic regression analysis of prognostic factors in terms of platelet counts

The ORs and relationship between prognostic factors and thrombocytopenia were calculated using logistic regression models. ORs were 2.072 (CI, 0.678-6.334) for acute kidney injury, 6.682 (CI, 1.896-13.962) for inotropic drug use, and 3.649 (CI, 0.734-12.979) for mortality (Table V).

Survival data from the Kaplan-Meier survival analysis

The Kaplan-Meier log-rank statistic performed to determine the survival distribution regarding platelet counts <100.000 and mortality during the PICU stay indicated a significant difference between groups ($p < 0.001$) (Figure 4).

DISCUSSION

This study evaluated the effects of initial platelet counts on the outcomes of paediatric intensive care unit (PICU) patients. We found that a low platelet count at the time of admission to the PICU should be considered an independent risk factor that increases mortality and morbidity and prolongs hospitalization.

Thrombocytes are blood elements that occur during the first phase of haemostasis. In healthy people, bone marrow megakaryocytes produce 150 billion platelets per day, and the average life span of platelets is 10 days. The peripheral thrombocyte count is controlled by thrombopoietin, which regulates platelet production in bone marrow, platelet pools in the liver and spleen, and the reticuloendothelial system (10,11). Therefore, we did not include hematology and oncology patients in our study.

Thrombocytopenia, which is the most common cause of bleeding, is a haematological disorder frequently encountered in hospitalised patients. Sepsis is among these haematological disorders (5,6). During sepsis, platelets accumulate in the inflammation pathway, thus leading to microcirculation deterioration and organ dysfunction. However, beneficial effects of platelets during sepsis include reduced vascular permeability and contributions to the inflammatory process, host defence mechanisms, and wound healing (12,13). In our study, 58 (15%) patients had sepsis. An additional five

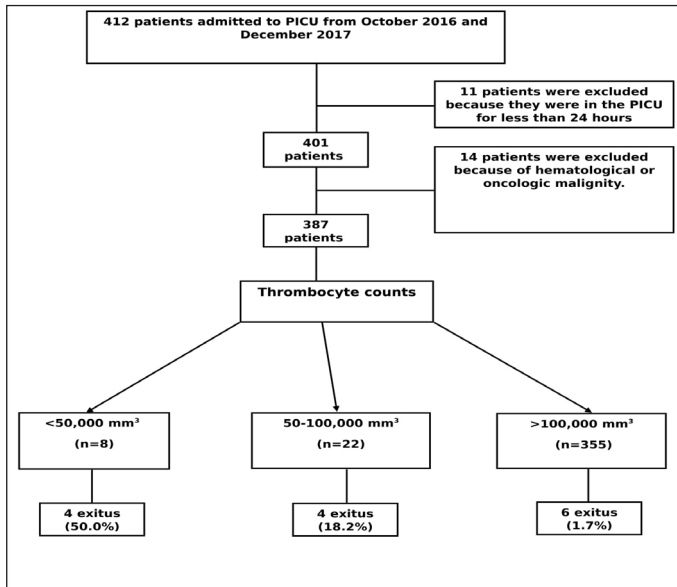


Figure 1: Cohort flow.

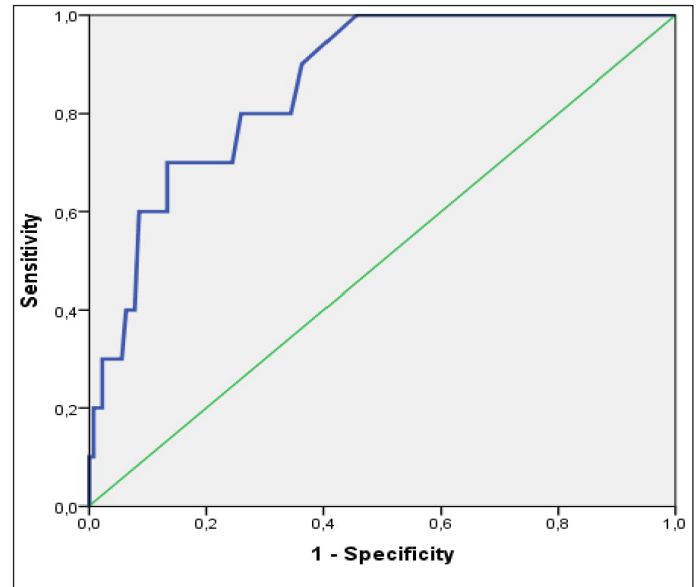


Figure 2: Comparison of ROC curves of thrombocyte counts to determine mortality in the PICU.

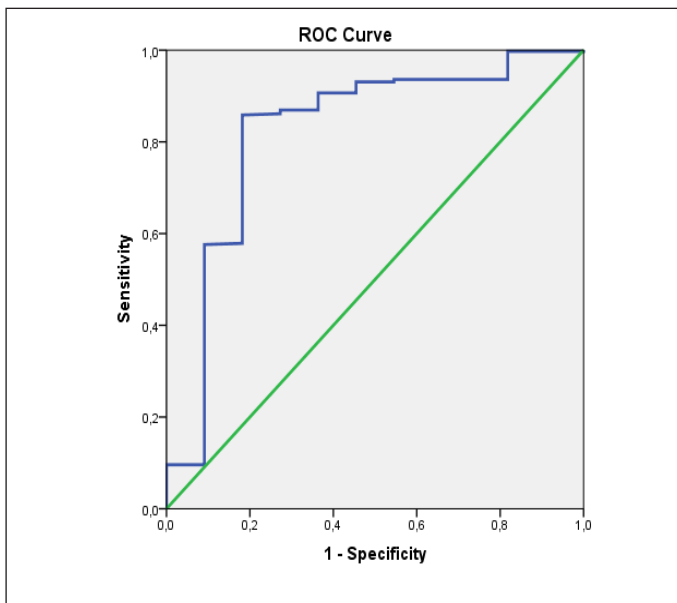


Figure 3: Comparison of ROC curves of PRISM III scores to determine mortality in the PICU.

of eight severe thrombocytopenia patients had sepsis. Two of the five patients with severe thrombocytopenia died. They had late-stage meningococemia and were administered ECMO. Furthermore, the incidence rates of sepsis and TAMOF in the thrombocytopenia group in our study were statistically significantly high. Kaur et al. (14) reported that thrombocytopenia was commonly associated with sepsis and mortality rate was higher in these patients.

In the literature, the incidence of thrombocytopenia in PICU patients ranges from 13% to 58% (15,16). This difference is explained by the various study populations, inclusion criteria, and different definitions of thrombocytopenia. In our study, the incidence of thrombocytopenia was 10.6%, which may

have been due to the exclusion of haematology and oncology patients. Moreover, the majority of our patients had a lower respiratory tract infection. The heterogeneity of the patients in our study may be useful for reflecting the pediatric population.

Although platelet counts are constant in healthy people, the disturbances that can occur in defined mechanisms in critically ill patients may cause an imbalance in platelet production, platelet pooling, and platelet consumption, thus leading to thrombocytopenia (17). Thrombocytopenia in critically ill patients is associated with increased bleeding episodes that lead to the need for transfusions of fresh-frozen plasma, platelets, and antithrombin III, resulting in prolonged hospitalisation (5,11,17). The ROC analysis showed that thrombocytopenia was not associated with the length of the PICU stay (AUC, 0.481). However, patients in the thrombocytopenia group had longer lengths of stay in the PICU. Underlying diseases in thrombocytopenia patients may have caused this difference. However, another reason could have been the decrease in the length of hospitalization of the patients who died during the early period, such as those in the severe thrombocytopenia group.

Strauss et al. (15) reported that thrombocytopenia is an independent risk factor for the mortality of critically ill patients. Thrombocytopenia is commonly associated with sepsis. Mortality rate is higher in thrombocytopenic patients. One review that included eight studies reported that thrombocytopenia causes increased mortality and should be evaluated as a sensitive indicator of the prognosis for adults (18). However, not enough studies have evaluated the effects of thrombocytopenia on the prognosis of patients in the PICU, especially in Turkey.

In studies involving adults, the mortality scores and platelet counts were correlated (19). In our study, mortality was significantly higher for patients with thrombocytopenia. Eight of

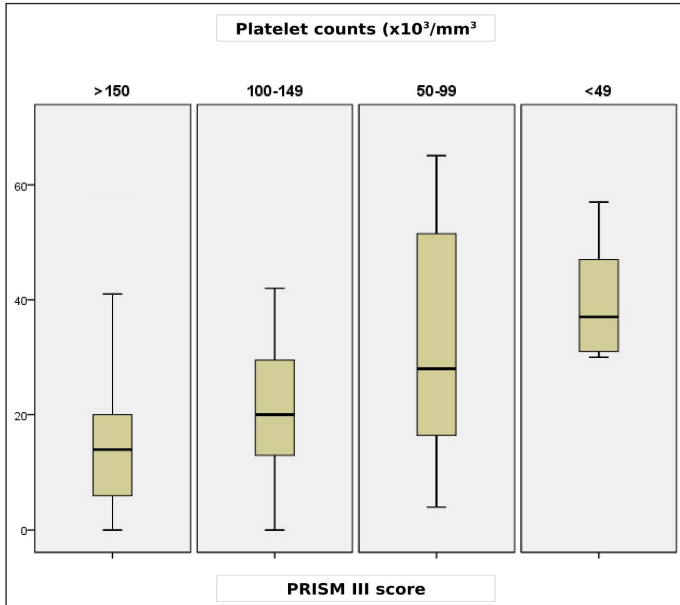


Figure 4: Correlation between the platelet stages and PRISM III scores in the boxplot graphic.

fourteen patients who died had a platelet count $<100.000/\text{mm}^3$, and the mortality rate of the severe thrombocytopenia group was 50% (Figure 1). Furthermore, patients with thrombocytopenia during admission had significantly higher PRISM III scores and longer ICU stays. The ROC analysis showed that the thrombocyte count was associated with mortality, similar to the PRISM III curve. Patients with lower platelet counts presented in the boxplot graphic had higher PRISM III scores. Furthermore, the logistic regression analysis showed that thrombocytopenia increased mortality by 3.649-fold. Finally, the survival analysis revealed that lower platelet counts were associated with poorer survival. Patients with thrombocytopenia died earlier than other patients.

It has been mentioned that the use of inotropic drugs is a sign of mortality and poor prognoses (20). In our study, patients who were treated with inotropic drugs had significantly lower initial platelet counts than those who did not have inotropic support (OR, 6.682). The inotropic drug requirement was also greater for patients with thrombocytopenia. Sepsis and septic shock are associated with thrombocytopenia; therefore, septic shock can increase the need for inotropic drug usage (5).

Furthermore, inotropic drug use for AKI is known to be an independent risk factor for poor prognosis in PICU patients (21). In addition, thrombocytopenia is common in patients receiving CRRT (22). In our study, the initial thrombocyte levels were statistically significantly lower in patients with AKI, and a low platelet count at admission was a risk factor for CRRT usage. This suggested that different factors such as platelet counts can be important factors affecting the CRRT requirements in the PICU. Although three patients with haemolytic uremic syndrome were considered haematologic patients and not included in the study, AKI frequency and CRRT use were still found to be higher in the thrombocytopenia group. The AUC

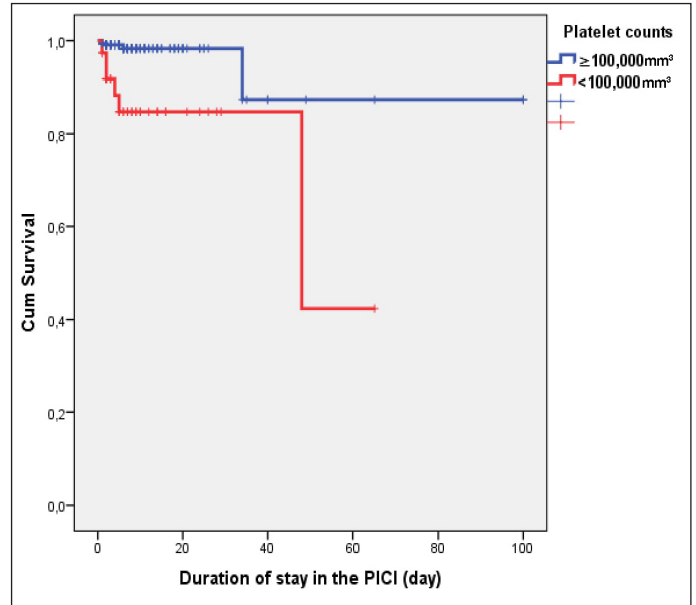


Figure 5: Kaplan–Meier curves for survival according to platelet counts.

for predicting AKI was 0.692, and that for predicting CRRT was 0.825. This suggested that factors other than AKI can affect the CRRT requirements for platelet counts.

The need for mechanical ventilation support is another risk factor associated with poor prognoses of PICU patients (23). The respiratory, heart, sepsis, and neurological diseases were found to be the major underlying conditions for IMV usage in our study. Initial platelet levels were significantly lower in patients requiring IMV and NIV. The need for IMV support was also greater in the thrombocytopenia group. However, this relationship has not been demonstrated in multivariate logistic regression analyses (OR, 0.637). In the ROC analysis, the AUC (0.584) for IMV was low.

Our study had some limitations. First, this is a retrospective, single-center, observational study with a limited number of patients. Second, platelet transfusions were not recorded after admission. Third, we could not include all laboratory results, such as lymphocyte counts. Fourth, serial measurements of the platelet values were missing. However, a few studies have examined the relationship between the platelet count and mortality in the PICU, especially in Turkey. This was the major strength of our study.

CONCLUSION

In conclusion, a low platelet count at the time of admission to the PICU should be considered an independent risk factor that increases mortality and morbidity and prolongs hospitalisation. Additionally, the initial platelet count can be used as a simple and independent risk factor for the mortality of PICU patients. Extensive care should be provided to these patients.

REFERENCES

1. Gonçalves JP, Severo M, Rocha C, Jardim J, Mota T, Ribeiro A. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2015;174:1305-10.
2. Wu Q, Ren J, Wang G, Li G, Anjum N, Hu D, et al. Effect of persistent thrombocytopenia on mortality in surgical critical care patients: A retrospective study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:84-90.
3. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung* 2010;39:21-6.
4. Hamida CB, Lauzet JY, Rézaiguia-Delclaux S, Duvoux C, Cherqui D, Duvaldestin P, et al. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation. *Intensive Care Med* 2003;29:756-62.
5. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll DL, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care: a multicenter observational study. *Transfusion* 2013;53:1050-8.
6. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 surviving sepsis guidelines. *Crit Care Med* 2017;45:381-5.
7. Dirican A. Evaluation of the diagnostic tests performance and their comparisons. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 25-30.
8. Bahadır E, Kalender B. Determination of Zung depression scale cut-off points using ROC Analysis. *Adnan Menderes University. J Inst Soc Sci* 2018;5:137-47.
9. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a ROC curve. *Radiology* 1982;143:27-36.
10. Josefsson EC, Dowling MR, Lebois M, Kile BT. The regulation of platelet life span. In: Michelson ED (ed). *Platelets*. 3rd ed. London: Elsevier Inc 2013:51-66.
11. Arnold DM, Lim W. A rational approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia in the hospitalized patient. *Semin Hematol* 2011;48:251-58.
12. Gawaz M, Fateh-Moghadam S, Pilz G, Gurland HJ, Werdan K. Platelet activation and interaction with leukocytes in patients with sepsis or multiorgan failure. *Eur J Clin Invest* 1995;25:843-51.
13. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997;23:379-85.
14. Kaur A, Sethi GK, Goyal RK, Kaur A, Kaur R, Dhir SK, et al. Thrombocytopenia in paediatric ICU: incidence, transfusion requirement and role as prognostic indicator. *J Clin Diagn Res* 2015;9:SC05-7.
15. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002;30:1765-71.
16. Krishnan J, Morrison W, Simone S, Ackerman A. Implications of thrombocytopenia and platelet count on pediatric intensive care unit outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:502-5.
17. Levi M. Platelets in critical illness. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:252-7.
18. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011;139:271-8.
19. Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of platelet indices for determining illness severity and predicting prognosis in critically ill patients. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:2012-8.
20. Hooman N, Mehrazma M, Nakhai S, Otukesh H, Moradi-Lakeh M, Dianati-Maleki N, et al. The value of serum uric Acid as a mortality prediction in critically ill children. *Iran J Pediatr* 2010;20:323-9.
21. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
22. Guru PK, Singh TD, Akhouni A, Kashani KB. Association of thrombocytopenia and mortality in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Nephron* 2016;133:175-82.
23. Tekerek NÜ, Akyıldız BN. Prognosis of Patients in a Pediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center. *Turkish Journal of Pediatric Disease* 2017;4:221-5.