

GÜNCEL PEDIATRİ

The Journal of Current Pediatrics

Cilt/Volume: 18 Sayı/Issue: 2 Ağustos/August 2020

<https://dergipark.org.tr/pediatri>



Yılda 3 Sayı Çıkar. Başlangıç: 2003. Yayıncı: Bursa Uludağ Üniversitesi



e-ISSN 1308-6308

GÜNCEL PEDIATRİ

Journal of Current Pediatrics

Cilt 18 / Sayı 2 / 2020

Volume 18 / Issue 2 / 2020

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

Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

Editör

Prof. Dr. Ömer TARIM

Yayın Kurulu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri

GÜNCEL PEDIATRİ

Journal of Current Pediatrics

Cilt 18 / Sayı 2 / 2020

Volume 18 / Issue 2 / 2020

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

Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır.

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

e-posta: baytanbirol@yahoo.com

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

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Birol Baytan

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

Prof. Dr. Özlem M. Bostan

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

Prof. Dr. Solmaz Çelebi

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

Prof. Dr. Ergün Çil

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

Prof. Dr. Osman Dönmez

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

Doç. Dr. Erdal Eren

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

Doç. Dr. Melike Sezgin Evim

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

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

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

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu

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

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

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

Prof. Dr. Nilgün Köksal

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

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

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

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

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

Doç. Dr. Hilal Özkan

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

Prof. Dr. Betül Sevinir

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

Doç. Dr. Fahrettin Uysal

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

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

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

Prof. Dr. Cem Akin

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

Prof. Dr. Marco Danon

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

Doç. Dr. Thomas Eiwegger

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

Prof. Dr. Marek Jutel

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

Prof. Dr. Fima Lifshitz

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

Doç. Dr. Steven Ringer

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

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

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

Prof. Dr. Magdi Tofeig

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

Prof. Dr. Abdullah Bereket

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

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

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

Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

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

Prof. Dr. Agop Çıtak

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

Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

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

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

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

Prof. Dr. Sevinç Emre

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

Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nermin Güler

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

Prof. Dr. Şükrü Hatun

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

Prof. Dr. Bülent Karadağ

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

Prof. Dr. Sevgi Mir

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

Doç. Dr. Cevdet Özdemir

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan Özen

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

Prof. Dr. Semra Sökücü

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

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel

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

Prof. Dr. Zeynep Tamay

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

Prof. Dr. İlhan Tezcan

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

Prof. Dr. Mehmet Vural

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

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

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

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

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

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

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

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

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

İÇİNDEKİLER

Orjinal Araştırma

1. Down sendromlu çocukların günlük yaşamdaki fonksiyonel düzeyinin ve yaşının annelerin yaşam kalitesine etkisi DÜZELTME :1
2. **Artritli Çocuk Olguların Değerlendirilmesi: 9 Yıllık Retrospektif Çalışma**
Edanur YEŞİL, Solmaz CELEBİ, Nur ÖZCAN, Arife ÖZER, Cansu TURAN, Beyhan BÜLBÜL, Cenk ERMUTLU, Bartu SARISÖZEN, Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU140-152
3. **Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına Yönelik Tutumları (Pacv) Ölçeğinin Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri**
Celalettin ÇEVİK, Soner GÜNEŞ, Sultan ESER, Erhan ESER.....153-167
4. **Atnalı Böbrek Anomalili Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi**
Zehra AYDIN, Özlem YÜKSEL AKSOY, Mihriban İNÖZÜ, Begüm AVCI, Umut Selda BAYRAKÇI, Fatma SEMSA ÇAYCI168-176
5. **Kistik Fibrozis Dışı Bronşektazi Hastalarında Ağız Hijyeni, Ağız Sağlığı ve Periodontal Sağlık**
Feyza USTABAS KAHRAMAN, Şerife ÖZDEMİR, Hakan YAZAN, Erkan ÇAKIR..... 177-193
6. **Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde İştahsızlık Ve Koku Duyusu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**
Utku AYGÜNEŞ, Ayla UZUN ÇİÇEK.....194-207
7. **Ailevi Akdeniz Ateşli Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi Ve Trombosit Dağılım Genişliğinin Değerlendirilmesi**
Fatma DUKSAL, Ahmet Sami GÜVEN, Mesut ARSLAN, Melih Timuçin DOĞAN, Utku AYGÜNEŞ 208-219
8. **Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Hastalarda Risk Faktörleri Ve Dismorfolojinin İncelenmesi**
Dilşad YILDIZ MİNİKSAR.....220-236
9. **Genetik Değiştiricilerin Beta Talasemi Major Ve Intermedia Kliniğine Etkileri**
Yöntem YAMAN, Özgür CARTI, Gülcihan ÖZEK, Hüseyin ONAY, Berna ATABEY, Canan VERGİN..... 237-251
10. **Tip 1 Diyabetli Hastalarda Otoimmün Tiroid Hastalığı Sıklığı**
Edip ÜNAL, Meliha DEMİRAL, Murat ÖCAL, Birsen BAYSAN, Mehmet Nuri ÖZBEK251-262

11. Hemofilik Çocuklarda Kas İskelet Sistemi Değişikliklerinin Ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Büşra DEMİR, Zuhai KESKİN YILDIRIM, Suat EREN, Mustafa BÜYÜKAVCI263-275

Olgu Sunumu

1.Candida Özofajiti İle Prezente Olan Eozinofilik Özofajitli Bir Çocuk Hasta: Olgu Sunumu

Melike ARSLAN, Necati BALAMTEKİN, Armağan GÜNAL.....276-284

2.Çocuk Olguda Gastrointestinal Korozif Hasara Neden Olan Nadir Bir Etken:Sirke

Muharrem ÇİÇEK, Tuğba KANAR, Günsel KUTLUK.....285-289

Değerli Okurlar ve Yazarlar;

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

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

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

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

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

Prof. Dr. Ömer Tarım
Baş Editör

Prof. Dr. Birol Baytan

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

Prof. Dr. Özlem M. Bostan

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

Prof. Dr. Solmaz Çelebi

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

Prof. Dr. Ergün Çil

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

Prof. Dr. Osman Dönmez

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

Doç. Dr. Erdal Eren

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

Doç. Dr. Melike Sezgin Evim

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

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

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

Prof. Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu

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

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

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

Prof. Dr. Nilgün Köksal

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

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

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

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

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

Doç. Dr. Hilal Özkan

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

Prof. Dr. Betül Sevinir

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

Doç. Dr. Fahrettin Uysal

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

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

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

Prof. Dr. Cem Akin

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

Prof. Dr. Marco Danon

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

Doç. Dr. Thomas Eiwegger

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

Prof. Dr. Marek Jutel

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

Prof. Dr. Fima Lifszit

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

Doç. Dr. Steven Ringer

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

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

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

Prof. Dr. Magdi Tofeig

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

Prof. Dr. Abdullah Bereket

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

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

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

Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

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

Prof. Dr. Agop Çitak

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

Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

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

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

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

Prof. Dr. Sevinç Emre

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

Prof. Dr. Nermin Güler

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

Prof. Dr. Şükrü Hatun

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

Prof. Dr. Bülent Karadağ

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

Prof. Dr. Sevgi Mir

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

Doç. Dr. Cevdet Özdemir

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan Özen

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

Prof. Dr. İsmail Reisli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Prof. Dr. Semra Sökücü

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

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel

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

Prof. Dr. Zeynep Tamay

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

Prof. Dr. İlhan Tezcan

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

Prof. Dr. Mehmet Vural

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

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

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

Prof. Dr. Fatoş Yalçinkaya

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



GÜNCEL PEDIATRİ YAYIN KURULU

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

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

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

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

Baş Editör: Prof.Dr. Ömer Faruk Tarım

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

E-posta: drotarim@gmail.com

Sekreter: Prof.Dr.Birol Baytan

E-posta: baytanbirol@yahoo.com

Güncel Pediatri Dergisi'nde; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile ilgili konularda özgün araştırma (orijinal makale), derleme, olgu sunumu ve editöre mektup yazıları yayınlanır.

GENEL KURALLAR

1- Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; önemli, orijinal, bilimsel ve akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.

2- Yayınlanan bütün yazıların içerikleri yazarların görüşlerini yansıtır, hiçbir şekilde editörler, yayın kurulu ve yayıncı sorumlu değildir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.

3- Yayınlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimizin yazım kurallarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki danışman (hakem) tarafından değerlendirildikten sonra yayınlanması uygun görülürse dergide basılır. Editör konunun özelliğine göre gerekli gördüğünde, yazıyı yayın kurulunda yer alan hakemler dışında hakemlere gönderebilir.

4- Yayın Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek veya kısaltmak üzere yazarlara geri göndermek, ayrıca yazıları biçim olarak düzenlemek yetkilerine sahiptir. Yazarlar; Türkçe ve İngilizce dili açısından, metinde anlam

değişikliği yapmamak kaydı ile düzeltmelerin gereğinde editörlerce de yapılmasını kabul etmiş sayılır.

5- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm Türkçe yazı içeriklerinde Türk Dil Kurumu "yazım kılavuzu" kurallarına sadık kalınması esastır (www.tdk.gov.tr).

Sayılarda kesirler virgül ile ayrılır (örnek; 15,2 veya 5,26). Anatomik terimlerin Latinceleri kullanılmalıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Kısaltmalar yazı içinde ilk geçtiği yerde açıklandıktan sonra yazı içinde kısaltma şeklinde verilebilir.

6- Yazılar Word dosyasına, standart A4 ebatında, 11 punto ile Times News Roman karakterinde, çift aralıklı olarak yazılmalı; sayfanın her iki tarafında 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın alt kısmına yazılmalıdır. Tablo, grafik ve fotoğraflarla birlikte e-posta ile gönderilmelidir.

7- Özet, tablolar ve kaynaklar hariç orijinal makaleler ve derlemeler 4500 kelimeyi, olgu bildirimleri 3000 ve editöre mektuplar 1500 kelimeyi geçmemelidir.

8- Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın ikiden fazla eseri basılamaz.

9- Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara uygun etik kurul kararı alınmalıdır. Ayrıca birey veya velisinden izin alınmış olduğu belirtilmelidir. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da ayni yardımların hangi kurum, kuruluş veya ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dip not olarak belirtilmelidir.

10- Yazarlar, araştırma insan deneyi içeriyorsa, metin içerisinde, insan üzerine deney yapılma etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2013 yılında revize edilen 1964 Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğunu ve hastaların onayının alındığını belirtmelidir. Deneysel hayvan araştırmalarda, yazarlar yapılan uygulamaların (prosedürlerin) hayvan haklarına uygun olduğunu belirtmeli (Guide for the care and use of laboratory animals; www.nap.edu/catalog/5140.html), etik kurul onayı alınmalıdır.

11- Dergiye yayınlanmak üzere yazı gönderilirken editöre başvuru yazısında yazının daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğu belirtilmelidir. Yayınlanması kabul edilen yazıların dergiye baskısı öncesinde dergi sekreterliğinden bir “Telif Hakkı Devri” (yazarların hakları korunarak hazırlanmış) formu tüm yazarlara imza için gönderilecektir.

YAZI BÖLÜMLERİ

A- Başlık Sayfası

- Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı metne uygun ve kısa olmalıdır.
- Ayrıca 40 karakteri geçmeyen Türkçe bir kısa başlık yazılmalıdır.
- Tüm yazarların açık adı ve soyadları yazılmalı, akademik ünvanları ise dipnot halinde gerekirse yıldız koyularak belirtilmelidir.
- Çalışmanın yapıldığı kurum, klinik, enstitü veya kuruluşun adı ve adresi belirtilmelidir.
- Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise belirtilmelidir.
- Yazışma adresi: Yazışmaların yapılacağı kişinin adı ve soyadı, posta adresi, sabit ve mobil telefon, faks numarası, elektronik posta adresi yazılmalıdır.
- Gerek duyuluyor ise teşekkür yazısı bu kısımda verilmelidir.

B- Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

Özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme yazılarında 250 kelimeyi geçmeyen Türkçe ve İngilizce özet yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık 130 karakteri geçmemelidir. İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Özet, çalışma ve araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulgular varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla belirtilmelidir. Özgün araştırmaların Türkçe özetinde giriş, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç, İngilizce özetlerde ise “Introduction, materials and methods, results, conclusions” alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunumlarında ise; giriş, olgu sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir.

Olgu sunumlarının İngilizce özetinde ise; "Introduction, case report, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Derleme yazılarında özet konunun içeriğini açıklayacak şekilde olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetin altında "Medical Subject Headings" e (MeSH) uygun olarak en fazla beş adet olmalıdır. MeSH içeriğinde yeni terimler yoksa var olan terimler kullanılabilir.

C- Ana Metin

Özgün araştırmalarda giriş, gereç ve yöntem(ler), bulgular, tartışma, kaynaklar; olgu sunumlarında giriş, olgu (ların) sunumu, tartışma, kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Derlemelerde konuya uygun alt başlıklar ve kaynaklar yer almalıdır.

Özgün Araştırmalar

- 1- Giriş:** Makalenin amacı, çalışma veya gözlemin gerekçesi belirtilmeli, çalışmanın verilerine veya varılan sonuçlarına burada yer verilmemelidir.
- 2- Gereç ve Yöntem:** Deneysel ve klinik araştırmalar için etik kurul kararı varlığı belirtilmelidir. Yerleşmiş yöntemler için kaynak gösterilmeli, yeni yöntemler için kısa açıklama verilmelidir.
İstatistiksel Analiz: Yöntem bölümünün son paragrafında, kullanılan istatistiksel analizler ayrıntılı olarak belirtilmelidir.
- 3- Bulgular:** Elde edilen bulgular açık bir şekilde metinde verilmeli ve gereğinde kullanılan istatistiksel yöntemler belirtilmelidir. Metin içinde tablonun tamamının aynen tekrarı yazılmamalıdır. Tablo veya şekiller (çizim, grafik ve fotoğraflar), başlık ve dipnotları ile birlikte her biri ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalıdır. Standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Bir başka yazarın daha önceki yayınından aynen alındı ise kaynak belirtilmeli ve yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır.
- 4- Tartışma:** Elde edilen bulgular daha önceki mevcut literatür bilgileri, çalışma sonuçları veya orijinal hipotezler ile ilgisi vurgulanarak karşılaştırılmalı ve yorumları yapılmalıdır.

- 5- **Çalışmanın kısıtlılıkları:** Bu bölümde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.
- 6- **Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

Yararlanılan kaynaklar yazıdaki geçiş sırasına göre parantez içerisinde verilmeli, kaynaklar yazının alındığı dilde aşağıdaki gibi düzenlenmelidir. Kullanılacak kısaltmalar Index Medicus'a ve Science Citation Index'e uygun olmalıdır.

Periyodikler

Periyodiklerin kısaltmaları Index Medicus'un her yılın Ocak sayısına göre yapılır. Yazar sayısı altı ve daha az olan makalelerde tüm yazarlar yazılır. Yazar sayısı yedi ve fazla ise ilk altısı yazılır ve ark./ et al. ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, dergi ismi (kısaltma kurallarına uygun olarak), yıl, cilt ve sayfalar sıralanır. Örnek: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. *Allergy* 2003;58:624-8.

Kitaplar

Kitap bölümü: Kaynaklar şu sırayı takip etmelidir: İlk üç yazarın ismi, bölüm başlığı, editörler, kitap başlığı, varsa cilt ve baskı sayısı, şehir, yayınevi, yıl ve ilgili sayfalar.

Örnek: Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniosynostosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). *Craniosynostosis: Diagnosis and Management*. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. p.249-95.

Kitap: Örnek: Norman IJ, Redfern SJ, (eds). *Mental Health Care for Elderly People*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996. Tek yazarlı kitap için özgün sayfa numarası kullanılır.

Örnek: Cohn PF: *Silent Myocardial Ischemia and Infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p.33.

Kongre bildirileri; aşağıdaki örnekte olduğu gibi verilmelidir:
İldırım İ, Köksal N, Canitez Y: Yenidoğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Tez: Kanpolat Y. Trigeminal Gangliona Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmaz. Yayına kabul edilmiş ancak henüz yayınlanmamış yazılara kaynaklarda “baskıda” sözcüğü belirtilerek yer verilebilir. Diğer çeşitli kaynak yazımları konusundaki geniş bilgi “International Committee of Medical Journal Editors” web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

E- Tablolar, Şekiller ve Fotoğraflar

Tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Tablo, şekil ve grafikler tasarım ve çizim olarak anlaşılır olmalı, fotoğraflar uygun baskı kalitesi için yeterli olmalıdır.

EK KURALLAR

- 1- Derlemeler: En son yenilikleri kapsayacak şekilde ve/veya literatür bilgilerine dayalı olarak yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 50 ile sınırlı kalmalıdır.
- 2- Olgu Sunumları: Özellikli ve eğitici olmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 25 ile sınırlandırılmalıdır. Yazı metni; giriş, olgu (ların) sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir.

3- Editöre Mektuplar: Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yönünü ya da eksikliğini tartışır. Başlık ve bölümleri yoktur, 5'ten fazla kaynak gösterilmez. Sonunda yazarın adı ve tam adresi bulunur. Mektuplara cevap değerlendirmesini orijinal yazının yazarları ve/veya doğrudan editör kararlaştırır.

4- Tüm yazarların iletişim bilgileri ve ORCID numaraları eksiksiz olarak başlık sayfasında yer almalıdır

5- Tüm yollanan çalışmalar intihal programı tarafından tarandıktan sonra hakemlere yollanmaktadır.

7- TR dizin 2020 yılı kurallarına göre çalışmalardan Etik kurul izni istenmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar

İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,

İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,

Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar,

Ayrıca;

Ø Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,

Ø Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,

Ø Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

DÜZELTME-ERRATUM

'Down sendromlu çocukların günlük yaşamdaki fonksiyonel düzeyinin ve yaşının annelerin yaşam kalitesine etkisi' başlıklı makale (yazarlar Bilge BAŞAKÇI ÇALIK, Sebahat Yaprak ÇETİN , Mustafa Can KILIÇ , Ferruh TAŞPINAR , Ümmühan BAŞ ASLAN) iletişim sorunu nedeniyle dergimizin JCP 2020;18(1):29-40 Nisan-2020 sayısında sehven yayınlanmıştır. Makale daha önce yazarlar tarafından geri çekilip Current Pediatric Research dergisinin Aralık 2017 sayısında yayınlanmıştır. Araştırmanın telif hakkı Current Pediatric Research dergisine aittir.

Dr. Ömer Tarım

Güncel Pediatri Dergisi Baş Editörü

The following article was erroneously published in the April issue of Current Pediatrics due to miscommunication. The article was previously withdrawn by its authors and published in December 2017 issue of Current Pediatric Research which fully owns the copyright of the article.

'The Impact of Functional Independence Level and Age on the Quality of Life of Mothers with Down Syndrome Children' (authors: Bilge BAŞAKÇI ÇALIK , Sebahat Yaprak ÇETİN, Mustafa Can KILIÇ , Ferruh TAŞPINAR , Ümmühan BAŞ ASLAN)

Dr. Ömer Tarım

Chief Editor of the Journal of Current Pediatrics

ARTRİTLİ ÇOCUK OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: 9 YILLIK RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Evaluation of Children with Arthritis: 9 Years Retrospectif Study

Edanur Yeşil (0000-0002-8926-9959)¹, Solmaz Celebi(0000-0002-3536-0263)¹, Nur Ozcan (0000-0001-6093-6263)², Arife Ozer (0000-0001-9232-0084)¹, Cansu Turan (0000-0003-3146-6391)¹, Beyhan Bulbul (0000-0002-5720-1212)¹, Cenk Ermutlu (0000-0001-8259-3695)³, Bartu Sarısozen (0000-0003-4071-8052)³, Mustafa Hacimustafaoglu(0000-0003-4646-660X)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, kliniğimize septik artrit öntanısı ile başvuran olguların klinik ve laboratuvar bulgularının ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2010-Ocak 2019 tarihleri arasında artrit öntanısıyla yatmış olan 111 çocuk (0-18 yaş) hasta kayıtları retrospektif incelendi. Olguların klinik, laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, tedavi ve prognostik özelliklerinin incelenmesi planlandı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan toplam 111 hastanın %66'sı erkek olup ortalama yaşları 91±56 (medyan 83,1-215 aralığı) ay idi. Olguların çoğunluğunu (n=62,%56) 3-10 yaş aralığındaki hastalar oluşturdu. Olguların %60'ına (n=67) septik artrit tanısı konuldu. Bu tanıyı reaktif artrit (%10), juvenil idiopatik artrit (%10), toksik/geçici sinovit (%5) ve diğer artritler takip etti. Başvuruda olguların %96'sında ağrı, %63'ünde eklem şişliği, %21'inde kızarıklık, %41'inde eklemde ısı artışı, %64'ünde hareket kısıtlılığı, %38'inde yürüyememe yakınması vardı. Sıklıkla tutulan eklemler diz (%51) ve kalçaydı (%35). Ateş yüksekliği olan olgularda septik artrit olasılığı yüksek saptandı (p=0,0001). Septik artrit dışı artritlerde ibuprofene yanıt daha fazlaydı (p=0,0001).

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

2Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bursa

3Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim
Dalı, Bursa

Sorumlu yazar yazışma adresi:

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

E-mail:eda_hacettepe@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 06.06.2020

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

Güncel Pediatri 2020;18(2):140-52

Olguların %55'ine (n=61) ponksiyon yapıldı, %34'ü (n=38) eklem içi debridman operasyonu geçirdi. Eklem sıvı kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar Staphylococcus aureus ve Streptococcus pyogenes idi. Septik artrit ile septik artrit dışı olgular karşılaştırıldığında, ultrasonografi ile ölçülen efüzyon miktarı, ponksiyonla alınan sıvı miktarı septik artrit grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla, CRP ve lökosit sayısı ise septik artrit grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,001;p=0,025;p=0,018;p=0,032). Olguların %19'unda (n=21) osteomyelit saptanıp hepsi septik artrit grubundaydı

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada ateşi olan, lökosit sayısı $>12100/\text{mm}^3$, CRP >3 mg/dl üzerinde olan olgularda, ultrasonografi ile 8,5 mm ve üzerinde efüzyon ölçülen olgularda septik artrit olma olasılığı istatistiksel anlamlı bulundu. Septik artrit dışı artritlerde ibuprofen yanıtı daha fazlaydı.

Anahtar Kelimeler: Artrit, çocukluk dönemi, septik artrit.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings and treatment responses of patients with arthritis.

MATERIALS and METHODS: The medical records of 111 children (0-18 years) were evaluated who were hospitalized with the diagnosis of arthritis between January 2010 and January 2019 retrospectively. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings and to investigate the treatment and prognostic features of the patients.

RESULTS: : A total of 111 patients, 66% were male and the mean age was 91 ± 56 (median 83,1-215) months. The most of the patients ($n=62,56\%$) were between 3-10 years of age. Septic arthritis was diagnosed in 60% ($n=67$) of the patients. This diagnosis was followed by reactive arthritis (10%), juvenile idiopathic arthritis (10%), toxic/transient synovitis (5%) and other arthritis. On admission, there were pain in 96%, joint swelling in 63%, redness in 21%, increased temperature of the joint in 41%, decreased range of motion in 64%, and inability to walk in 38% of the patients. The most frequently involved joints were knee (51%) and hip (35%). The possibility of septic arthritis was significantly higher in patients with high fever ($p=0,0001$). The response to ibuprofen was higher in non-septic arthritis ($p=0,0001$). Arthrocentesis was performed in 55% ($n=61$) of the cases and 34% ($n=38$) of the patients had underwent intra-articular debridement surgery. Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes were the most common microorganisms growth in joint fluid culture. When septic arthritis and other arthritis cases were compared, the effusion amount, the amount of fluid taken by puncture were significantly higher and the level of CRP and leukocytes were higher in septic arthritis group ($p=0,001;p=0,025;p=0,018;p=0,032$, respectively). Osteomyelitis was observed in 19% ($n=21$) of the cases.

CONCLUSIONS: In this study, the probability of septic arthritis was found to be statistically significant in patients with fever, leukocyte $>12100/mm^3$, CRP >3 mg/dl, and effusion measured 8.5 mm or more by ultrasonography. Also, ibuprofen response was higher in non-septic arthritis group.

Key words: Arthritis, childhood, septic arthritis.

GİRİŞ

Osteoartiküler enfeksiyonlarda erken tanı ve tedavi olumsuz gidişini önlemede önemlidir. Özellikle travma sonrası başvuran ve eklem kaynaklı hareket kısıtlılığı olan hastalarda geçici sinovit, septik artrit ya da neoplazi gibi hastalıklar görülebilir 1, 2. Direk grafiler tanıda her zaman yol gösterici olmayabilir, tanı atlanabilir ya da gecikebilir 3. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar/radyolojik tetkiklere rağmen osteoartiküler enfeksiyonlar ile romatizmal artritler karışabilir.

Eklem (sinoviyum, kartilaj, kemik) herhangi bir mikroorganizma ile enfeksiyonuna septik artrit denir. Septik artritte genellikle alt ekstremiteleri tutan, akut başlangıçlı monoartrit, ateş ve akut faz reaktanlarında yükseklik görülür. Sinovyal sıvıda lökosit sayısının >50,000 hücre/mm³ ve %90'ın üzerinde nötrofil hakimiyetinin bulunması çoğunlukla septik artrit gösterir⁴.

Geçici (toksik) sinovit genellikle 3-8 yaş aralığında ve erkeklerde daha sık görülen, 1-3 günlük kalça ağrısının olduğu, antalgik yürüyüşün eşlik edip, ateş ve toksik görünümün eşlik etmediği bir tablodur. Çoğunlukla tek taraflı da olsa, %5 bilateral kalçada görülebilir. Tek kalça tutulumunda bile %25 oranında bilateral kalça efüzyonu izlenebilir. Nadir de olsa septik artrit ayırt etmek için efüzyondan örnek almak gerekebilir. Tedavisi konservatiftir 5. Etiyolojide alerji, enfeksiyöz nedenler ve travma saptanabilir.

Reaktif artrit, genellikle enterik ya da genitoüriner enfeksiyonlardan 1-4 hafta sonra ortaya çıkan, alt ekstremitelerde görülen mono/oligoartiküler tutulum yapan, kimi zaman daktilit ya da entesit ile ilişkili bir tablodur. Tedavide non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmakla beraber, NSAİİ'ye direnç varsa sistemik/intraartiküler glukokortikoidler denenebilir.

Juvenil idiyomatik artrit (JİA) ise artiküler ve ekstra-artiküler bulgular ile seyreden ve septik artrit ile de karışabilen genellikle diz, el ve ayak bileklerini tutan kronik bir hastalıktır. Juvenil idiyomatik artrit tanısı en az altı hafta artrit varlığında konulur, ancak başlangıcında diğer artritlerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Anti-nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) genellikle sistemik JİA'da negatiftir. Oligoartriküler JİA'da ANA pozitifliği daha sık beklenir. Entesit ilişkili artritte ise HLA-B27 pozitifliği görülür 6.

Bu çalışmada, çocuk enfeksiyon hastalıkları kliniğimizde izlenen ve tarafımızca ortopedi kliniğinden konsültasyon ile takip edilen septik artrit olan ve olmayan olguların etyolojilerinin, klinik, laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, tedavi ve prognostik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi (UÜTF) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinde Ocak 2010-Ocak 2019 tarihleri arasında artrit/septik artrit tanısıyla yatmış olan 111 olgu (0-18 yaşı) retrospektif olarak incelendi. Veriler Avicenna ve MIA-MED hastane bilgi yönetim sistemlerindeki elektronik dosya kayıtlarından alındı. Olguların öykü, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı, kan biyokimyası, akut faz reaktanları, otoantikör testleri, kan ve sinoviyal kültür, direk grafı, ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntüleme sonuçları ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Septik artritli olgular ile septik artrit olmayan olgular karşılaştırıldı. Juvenil idiyopatik artrit (JİA), septik artrit, reaktif artrit, geçici (toksik) sinovit klasik tanı kriterlerine göre tanımlandı 4-6. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (25.03.2019 tarihli 2019-6/22).

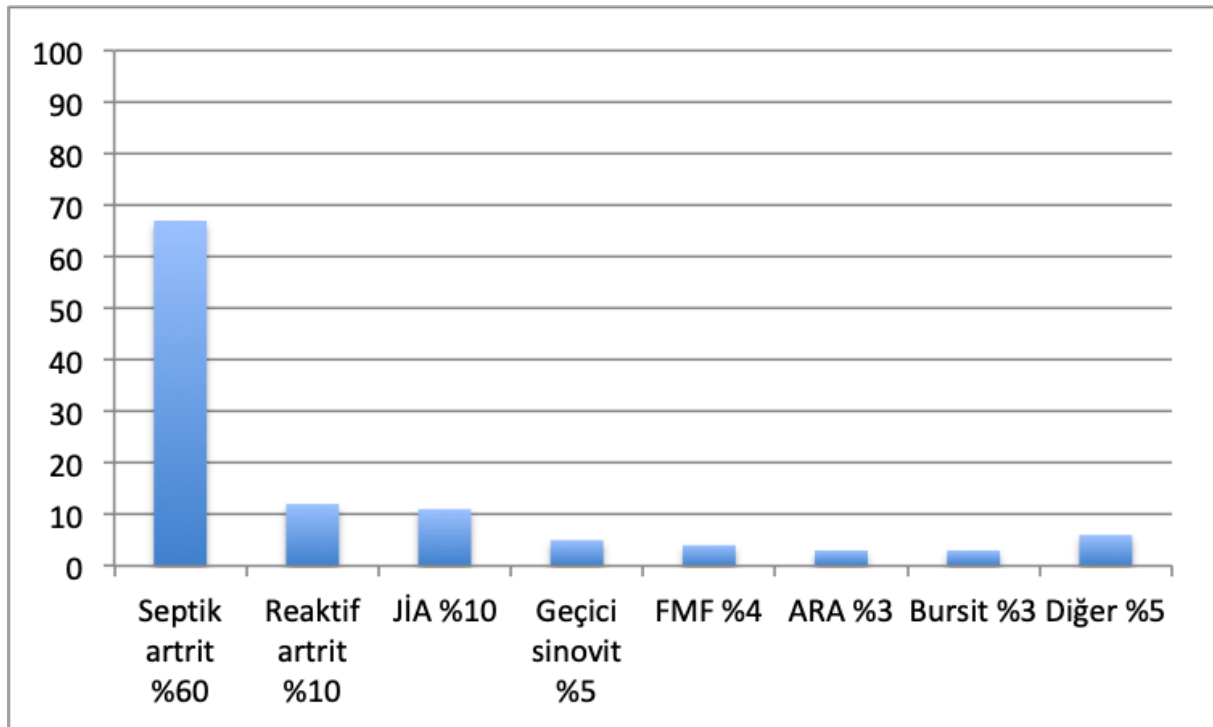
Eklem sıvısı ponksiyon örnekleri ortopedi uzmanı ya da asistanı tarafından steril şartlarda yapıldı. Artrotomi gereken durumlarda yine aynı ekip ile işlem uygulandı. Hastalar supin pozisyonda iken, cerrahi saha %10 povidon-iyot ile boyanıp, steril şekilde örtüldü. Artrotomiyi takiben eklem boşluğu %0,9 NaCl ile yıkandı. Sinovyal dokularda pannus oluşumu görülen olgularda artrotomi insizyonu genişletilerek subtotal sinovektomi uygulandı. Doku ve sinovyal sıvıdan kültür alınıp, eklem içine dren yerleştirilerek eklem kapsülü dikildi. Pürülan gelen olmaması durumunda ameliyat sonrası birinci günün sonunda dren çekildi. Hastanemizde kan ve sinoviyal sıvı kültürleri BACTEC Peds Plus/Fx (Becton-Dickinson, Sparks, MD, ABD) yöntemiyle izlenmektedir. Kültür sonuçlarına göre eğer başladıysa antibiyotik tedavisi tekrar düzenlendi.

İstatistiksel çözümleme: İstatistiksel çözümlenelerde SPSS 23.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart deviasyon, medyan, minimum ve maksimum olarak verildi. Kategorik veriler için Fisher exact testi veya ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Verilerin karşılaştırılmasında, bağımlı gruplarda normal dağılım gösteren değişkenlerde "Paired Samples T Test", normal dağılım göstermeyen değişkenlerde "Non-parametrik Wilcoxon testi" kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi ve gerçek p değerleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerimize septik artrit öntanısı ile yatırılan 125 olgu retrospektif olarak incelendi. En az bir yıllık rutin kontrollere gelmeyen 14 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 111 olgunun 25'i (%23) ortopedi kliniğinde takip edildi. Enfeksiyon konsültasyonu çocuk enfeksiyon bilim dalı tarafından yapıldı. Septik artrit grubundaki olgular, septik artrit klinik ve laboratuvar bulguları olan ve/vaya sinoviyal sıvı kültüründe üreme saptanan ve antibiyotik tedavisine yanıt alınıp en az bir yıllık izlemde ek başka tanı almayan olgulardı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 111 hastanın %66'sı erkek olup ortalama yaşları 91±56 (medyan 83, 1-215 dağılım aralığı) ay idi. Olguların çoğunluğunu (n=62, %56) 3-10 yaş aralığındaki hastalar oluşturdu. Tüm olguların %60'ı (n=67) septik artrit olup, bunu reaktif artrit (%10), juvenil idiyomatik artrit (%10), geçici sinovit (%5), Ailevi Akdeniz Ateşi (%4), Akut Romatizmal Ateş (ARA) (%3), bursit (%3) takip etti (Şekil-1).



Kısaltmalar: JİA: Juvenil İdiyomatik Artrit, AAA:Ailevi Akdeniz Ateşi, ARA:Akut Romatizmal Ateş.

Şekil-1: Dokuz yıllık seride artrit tanısı ile yatırılan olguların son tanıları.

Septik artritli olguların %51'i (n=34) 3-10 yaş aralığında olan olgulardı. Tüm olguların semptom başlangıcından tanı aldıkları tarihe kadar geçen süre medyan üç (1-390) gün idi. Başvuruda olguların %96'sında ağrı, %63'ünde eklem şişliği, %21'inde kızarıklık, %41'inde eklemde ısı artışı, %64'ünde hareket kısıtlılığı, %38'inde yürüyememe yakınması vardı. Septik artrit olan (n=67) ve olmayan (n=44) olgular; ağrı, eklem şişliği, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığı, yürüyememe semptomları açısından karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tüm olguların %25'inde (n=28) öncesinde travma öyküsü mevcut olup, travma öyküsü olan hastaların %68'inde (n=19) septik artrit gelişti. Septik artrit tanısı alan olguların %28'inde (19/67) öncesinde travma öyküsü saptandı. Septik artrit olmayan olguların ise %20'sinde (9/44) öncesinde travma öyküsü saptandı. Travma geçiren ve geçirmeyen olgularda septik artrit gelişimi açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,668). Sadece üç olguda eşlik eden minör fraktürler vardı. Fraktür tanısı direk grafiyle kondu. Tüm olguların %78'inin ateşi olup septik artritlerde bu oran %97 idi. Ateşi olan olgularda septik artrit, ateşi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,0001). Olguların %4'ünde (%1 ARA, %1 reaktif artrit, %2 JİA) döküntü görüldü. Tüm olguların %29'unda (n=32) son bir ay içerisinde geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen olgularda septik artrit dışı diğer artrit nedenlerinin gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,392).

Olguların %96'sında tutulum yeri alt ekstremiteler olup, çoğunluğunu diz (%51) ve kalça (%35) eklemi oluşturdu. Olguların %80'inde tek eklem tutulumu mevcuttu. Tek eklem tutulumu olan olgularda simetrik eklem göre ortalama $1\pm 1,3$ cm (medyan 0,1;0,1-6 cm aralığında) çap farkı vardı.

Olguların %43'ünde analjeziğe (ibuprofene) yanıt alındı ve eklem yakınmalarında gerileme oldu. Septik artritli olgularda ibuprofene yanıt %27 (18/67), septik artrit dışı artritlerde ise %68 (30/44) bulundu. Septik artrit dışı artritlerde ibuprofene yanıt istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,0001).

Tüm olgulara direk grafi ve ilgili eklem yüzeyel ultrasonografi yapıldı. Grafide %70 olguda yumuşak dokuda ödem vardı. Eklem aralığında efüzyonu olan olgularda (n=93, %85) ultrasonografide ortalama $11,5\pm 18,3$ (medyan 8, 1-155) mm efüzyon vardı. Septik artritli olguların tamamında, septik artrit dışı olgularda ise %57 oranında ultrasonografik olarak efüzyon saptandı. Ultrasonografik olarak efüzyon saptanan olgularda septik artrit olma durumu istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı (p=0,0001). Efüzyonu olan olguların %14'ünde (n=13) septal efüzyon görüldü. Bunların %62'sine (n=8) septik artrit tanısı kondu. Efüzyonu olan

olgular septasyon durumuna göre değerlendirildiğinde, septik artrit olma durumu açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,509$). Eklem içi ponksiyon yapılan olgulardan ortalama $5\pm 15,6$ (medyan 2, 1-100) cc sinoviyal sıvı alındı. Septik artritli olgularda ponksiyonda alınan sıvı miktarı $5,8\pm 17,3$ (medyan 3, 1-100) cc, septik artrit dışı olgularda ise 4 ± 12 (medyan 2, 1-80) cc saptandı. Septik artritte ponksiyon ile daha fazla sıvı alınması istatistiksel anlamlı tespit edildi (Tablo-1, $p=0,025$).

Tablo-1: Septik artritli olguların diğer artrit etyolojileri ile laboratuvar ve radyolojik parametrelerinin kıyaslanması.

	Septik artrit (n=67, %60) ort \pm SS; medyan, (aralık)	SA dışı artritler (n=44, %40) ort \pm SS ; medyan, (aralık)	p
Yaş (ay)	89 \pm 58,3; 82, (1-215)	93 \pm 52,9; 84, (2-205)	0,569
Tutulmuş eklem sayısı (≥ 1 eklem)	1,1 \pm 0,4; 1, (1-3)	1,3 \pm 0,6; 1, (1-4)	0,115
Çap farkı (≥ 1 eklem) (cm)	1,17 \pm 1,5; 0,5, (0,1-6)	0,66 \pm 1; 0,1, (0,1-4)	0,095
US ile efüzyon ölçümü (mm)	14,9 \pm 22,2; 8,5, (1-155)	6,4 \pm 8,4; 4,7, (1-40)	0,001
Ponksiyonda alınan sinoviyal sıvı miktarı (cc)	5,8 \pm 17,3; 3, (1-100)	4 \pm 12; 2, (1-80)	0,025
CRP (mg/dl)	6,2 \pm 7,3; 3, (0,1-32)	3,8 \pm 5,8; 1, (0,02-21)	0,018
ESR 1-3. Gün (mm/st)	44 \pm 37; 30, (2-120)	34 \pm 34; 19, (2-120)	0,077
ESR 4-6. Gün (mm/st)	44 \pm 34; 32, (2-120)	47 \pm 36; 54, (2-120)	0,965
Prokalsitonin (ng/ml)	0,65 \pm 2,3; 0,05, (0,02-13,6)	0,62 \pm 2,4; 0,01, (2-120)	0,703
SAA mg/l	351 \pm 411; 167, (1-1270)	281 \pm 388; 153, (3-1570)	0,690
Fibrinojen mg/dl	468 \pm 245; 448, (210-892)	451 \pm 237; 398, (136-930)	0,622
ASO IU/ml	286 \pm 446; 82, (52-2300)	394 \pm 465; 173, (52-1630)	0,552
CK IU/l	216 \pm 419; 69, (12-2061)	892 \pm 3974; 66 (15-19547)	0,460
RF IU/ml	25 \pm 80; 10, (1-442)	10 \pm 2,2; 10, (3-13)	0,734
WBC (/mm ³)	12735 \pm 4255; 12100, (5400-25400)	11435 \pm 6108; 9900, (1590-28000)	0,032
Nötrofil (/mm ³)	8143 \pm 4094; 7670, (2300-21000)	7215 \pm 5523; 6025, (1000-26000)	0,060

Kısaltmalar: Ort: ortalama, SS: standart sapma, US: Ultrasonografi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, SAA: serum amiloid A, CK: kreatinin kinaz, ASO: anti-streptolizin O, RF: romatoid faktör.

Tüm olguların %59'una (n=65) ilgili eklem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Bu olguların %32'sinde (21/65) osteomyelit, %28'inde (18/65) septik artrit bulguları gözlemlendi, septik artrit dışı olgularda bu bulgular saptanmadı. Görüntüleme yapılan olguların %38'inde (n=25/65) sinovit bulguları saptandı. Sinovit bulguları saptanan olguların %52'si (n=13) septik artrit grubunda idi. Septik artritli olup MRG çekilen olguların %29'unda (13/45), septik artrit olmayan olguların %60'ında (12/20) sinovit saptandı. Sinovit saptanma durumu septik artrit

dışı olgularda istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,026$). Görüntüleme yapılan olguların %37'sinde (24/65) efüzyon saptandı. Efüzyon bulguları saptanan olguların %71'i ($n=17$) septik artrit grubunda idi. MRG çekilen 65 olgunun sadece ikisinde MRG normaldi.

Artritli olguların %55'ine ($n=61$) sinoviyal sıvı ponksiyonu yapıldı, ponksiyon yapılan olguların %79'unda ($n=48$) sıvı analizi ile septik artrit tanısı desteklendi. Olguların %34'ü ($n=38$) eklem içi debridman operasyonu geçirdi, opere olan olguların hepsi septik artrit tanılıydı. Sinoviyal sıvıda lökosit sayısı $50,000/mm^3$ üzerinde saptanan bir olguya Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı konuldu, diğer olgular ise septik artrit ile uyumlu idi. Sinoviyal sıvı lökosit sayısı $>50,000/mm^3$ olan septik artritli olguların %54'ünde ($n=7$) sinovyal sıvı kültüründe üreme oldu. Sinoviyal sıvıda lökosit sayısı $50,000/mm^3$ 'ün altında olan septik artritli bir (%3) olguda bruselloz saptandı, üç (%9) olgunun da sinovyal sıvı kültüründe üreme oldu. Ponksiyon yapılan olguların %38'ine ($n=23$) ponksiyon öncesi antibiyoterapi verilmişti.

Eklem ponksiyonu yapılan olgulardan %13'ünde ($n=8$) sinoviyal sıvıda üreme saptanmış olup, tüm üremeler septik artrit grubunda oldu. Ponksiyon yapılan septik artritli olguların ($n=48$), %17'sinde ($n=8$) sinovyal sıvıda üreme görüldü. Hepsi hastaneye yatış öncesinde antibiyoterapi almıştı. Sinoviyal sıvıda ($n=8$) iki (%26) metisiline sensitif *Staphylococcus aureus* (MSSA), iki (%26) *Streptococcus pyogenes*, bir (%12) *Streptococcus sanguis*, bir (%12) *Salmonella species*, bir olguda (%12) *Streptococcus bovis*, bir (%12) olguda da *Streptococcus pneumoniae* üredi. Ayrıca dört olgunun kan kültüründe üreme oldu. Kan kültür üremelerinin %50'si ($n=2$) MSSA, %25'i ($n=1$) metisiline dirençli *S. aureus*, %25'i ($n=1$) *S. pyogenes* idi. Bir olguda MSSA hem sinoviyal sıvıda, hem de kan kültüründe saptandı.

Septik artrit ile septik artrit dışı olguların verileri karşılaştırmalı olarak Tablo-1'de verildi. Buna göre septik artrit grubunda efüzyon miktarı, ponksiyonla alınan sıvı miktarı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla, CRP ve lökosit sayısı ise daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,025$; $p=0,018$; $p=0,032$).

Septik artritlerde CRP medyan altı günde (1-18), septik artrit dışı artritler grubunda ise medyan dört günde (1-365) normale döndü. Sedimentasyon hızı septik artritli olguların %75'inde, diğer artritler grubunun %61'inde yüksek bulundu ve her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,147$).

Özellikle romatolojik hastalık şüphelendiren bazı olguların otoantikörleri değerlendirildi. Olguların yedisinde (%6) ANA pozitifliği saptanmış olup, bunların dördü izlemde JİA tanısı aldı. Olguların ikisinde (%2) HLAB27 pozitifliği görüldü. HLAB27 pozitif olan bir olgu izlemde dermatomyozit tanısı aldı. Ailevi Akdeniz Ateşi gen mutasyonu bakılan 11 hastanın

yedisinde, başta R202Q heterozigot mutasyon olmak üzere çeşitli mutasyonlar görüldü, bunların üçü izlemde AAA tanısı aldı.

Olguların %5'inde (n=5) Salmonella O antijen pozitif (1/200-1/1600 aralığında) saptanıp bu hastaların birinde sinovyal sıvıda da Salmonella spp üredi. Üreme saptanan olguda eşlik eden komorbid faktörü olmayıp, anamnezde tavuk besledikleri öğrenildi. Öncesinde ishal yakınmaları olmamıştı. Olguların %3'ünde (n=3) brusella seroloji pozitifliği görüldü. Kültürlerinde üreme olmadı. Salmonella ve brusella saptanan olgular septik artrit grubunda idi. Tüm olgular septik artrit ön tanısı ile yatmış olması nedeniyle klinik ve kültür sonuçlarına uygun antibiyoterapi aldılar. İzlemde septik artrit ekarte edilen olguların antibiyotik tedavisi kesildi. Septik artritle olgularda antibiyotiğe yanıt gözlemlendi. Olguların %19'unda (n=21) eş zamanlı osteomyelit gözlemlendi. Hepsisi septik artrit grubunda idi. Septik artritle olguların %1'inde (1/67) malunion, %1'inde (n=1) osteoartroz, %1'inde (n=1) alt ekstremiteler arasında uzunluk farkı şeklinde sekeller gelişti. Septik artritle diğer olgular sekelsiz iyileşti. Kaybedilen olgu olmadı.

TARTIŞMA

Çalışmaya septik artrit öntanısıyla hastaneye yatırılan 111 çocuk alındı. Olguların %60'ı septik artrit olup, bunu reaktif artrit (%10) ve juvenil idiyopatik artrit (%10) takip etti. Septik artritte %50-60 oranında sinovyal sıvı kültürü üremesi beklenirken ⁷, çalışmamızda ponksiyon yapılan septik artritle olguların %17'sinde üreme gözlemlendi. Ponksiyon yapılan olguların %38'inin ponksiyon öncesi antibiyotik kullanma öyküsü mevcuttu, üreme oranında düşüklük ponksiyon öncesi antibiyotik kullanımına bağlandı. Septik artritle olguların çoğunluğunu (%51) 3-10 yaş arası çocuklar oluşturmakta olup, bu veri literatür ile uyumlu görüldü ⁸.

C Reaktif Protein'in (CRP) normal olması septik artrit için iyi bir negatif prediktördür ⁹. Çalışmamızda septik artritle olgularda başvuru anında ortalama lökosit sayısı 12000/mm³ ve CRP medyan 3 mg/dl gözlenmiş olup bu ve üstü değerler septik artrit açısından uyarıcı olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı her iki grupta da genellikle yüksek (>20 mm/st) gözlenmiş olup tanısal ayırırda yol gösterici olmamıştır.

Ultrasonografide efüzyon ölçümü septik artrit grubunda medyan 8,5 mm saptanmış olup bu ve üzeri değerler septik artrit açısından uyarıcı olabilir. Fizyolojik olarak eklem aralığında çok az bir miktarda sıvı görülebilirse de ultrasonografik olarak saptanabilen minimal efüzyon miktarı yedi ila on cc olarak bildirilmiştir ¹⁰.

Direk grafi kırık, osteomyelit ve eklem çevresi ödemi değerlendirmede yararlı olsa da eklem aralığında efüzyon tespit ve ölçümünde ultrasonografi daha hassastır. Çalışmamızda da ultrasonografi ile tespit edilen sıvı miktarlarının boyutu arttıkça olguların septik artrit olma yüzdesi yüksek görülmüş olup, bu durumun septik artrit tanısında ultrasonografinin gerekli olduğunu göstermektedir.

Sinovyal sıvıda $>50,000/mm^3$ lökosit olması bakteriyel artrit destekler bir bulgu olsa da spesifik bir bulgu değildir ¹¹. Brusella artritinde lökosit sayısı $50,000/mm^3$ 'ten düşük olabileceği gibi, JİA ya da reaktif artritte bu seviyenin üzerine çıkabilir. Çalışmamızda da sinovyal sıvı lökosit değeri $>50,000/mm^3$ olan bir olgu AAA tanısını almış ve sinovyal kültürde üreme olmamıştır. Ailevi akdeniz ateşi artritinde sinovyal sıvıda akut inflamasyona bağlı lökosit değerlerinin $200-1,000,000/mm^3$ aralığında olabileceği bilinmektedir ¹². Sinovyal sıvıda lökosit sayısı $<50,000/mm^3$ olan diğer olgu ise Brusella artrit tanısını almıştır. Septik artritte sinovyal sıvıda lökosit sayısı arttıkça bakteriyel artrit olasılığı artsa da kesin tanı için spesifik bir belirteç değildir ⁴.

Artritli olgularda MRG ile lezyonun yeri, genişliği detaylı görülebilir ve cerrahi girişim planlanması daha kolay yapılabilir ¹³. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile komşu lokalizasyonlara da tanı konulabilir ve cerrahi debridman öncesi kültür için ek alanlar tanımlanabilir. Çalışmamızda MRG ile komplikasyonların erken saptandığı görüldü. Özellikle tedaviye yanıt vermeyen, akut faz reaktanlarında yeterli gerileme olmayan olgularda erken MRG komplikasyon ve tanısız anlamda yol gösterici olacaktır. Onun dışında septik artrit tanı ve tedavisinde öncelikle istenecek bir radyolojik görüntüleme değildir.

Reaktif artrit genellikle üç-beş ay içerisinde iyileşir, %15-20 oranında devamlılık gösterebilir. Çalışmamızdaki reaktif artritli olgularda tam iyileşme gözlemlendi. Çalışmamızda tedavi yanıtı zayıf, akut faz reaktanlarında gerileme olmayan ve klinik bulguları romatolojik hastalık düşünülen olgulara bakılan gen mutasyon ve otoantikör testleri, belirgin tanısız özellik sağlamamakla beraber, özellikle AAA tanısının konmasında yardımcı olmuştur. Human Lökosit Antijen B27 (HLA-B27) pozitif olan olgularda kronik spondiloartropati gelişme ihtimali daha yüksektir ¹⁴. Çalışmamızda HLA-B27 pozitif olan bir olguya dermatomyozit, diğer olguya ise septik artrit tanısı konmuştur.

Septik artrit osteomyelitin birlikteliği, çocuklarda epifizyal ve metafizyal kan damarları ortak olduğundan ve uzun kemiklerde metafizin bazen eklem aralığına kadar uzanmasından dolayı, daha kolaylıkla gelişmektedir. Çalışmamızda da %19 oranında osteomyelit ve septik artrit

birlikteliği gözlenmiştir. MRG'de osteomyelit saptanması septik artriti destekleyen bir bulgu olarak alınmalıdır.

Çalışmanın en büyük kısıtlılığı verilerin geriye dönük olarak hasta dosyalarından tamamlanmasıdır. Bir diğer kısıtlılık da olguların artrosentez öncesi antibiyoterapi almaları nedeniyle etken mikroorganizmanın üretilmemesi, çoğu olguda septik artrit tanısına tedavi yanıtı ile ulaşılmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda septik artrit grubunda, diğer artrit etyolojilerine göre eklemde efüzyon miktarı daha fazla, ateş, CRP ve lökosit yüksekliği daha belirgin idi. Septik artrit dışı artritlerde ibuprofen yanıtı daha fazladır. Septik artritli olgularda, en önemli bilinmesi gereken durum erken tanı ve tedavidir. Tedavide gecikme geriye dönüşü mümkün olmayan eklem destrüksiyonuna ve morbiditeye neden olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmesi ve verilerin hastane elektronik dosyalarından alınması, veri ulaşımı ve yorumlanmasında zorluklara neden olmuştur. Bu çalışmanın nezdinde benzer çalışmaların ileriye dönük olarak yapılması literatüre yol gösterecektir. Bir diğer kısıtlılık ise, septik artrit düşünülen olguların hızlı bir şekilde, antibiyoterapi başlanmadan refere edilmesi gerektiğidir. Tedavi başlanmadan önce hastanın sevki ile etken tespit edilmesinin daha fazla mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç: Çocuk acil pratiğinde, artrit ile başvuran özellikle net klinik ve laboratuvar belirtileri olmayan olgularda artritin nedeninin enfeksiyöz mü yoksa diğer nedenlere mi bağlı olduğunu anlamak oldukça güç olabilmektedir. Bu konuda daha önceden yapılan çalışmalarda septik artrit ve diğer romatizmal artritlerin tanısı için net kriterler olsa da, tanı için yeterince kriteri karşılamayan olgularda bazı cut off değerlere ihtiyaç olabilmektedir. Bu çalışma ile ateşi olan, lökosit sayısı $>12100/\text{mm}^3$, CRP >3 mg/dl üzerinde olan olgularda, ultrasonografi ile 8,5 mm ve üzerinde efüzyon ölçülen olgularda septik artrit olma olasılığı istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Lazaro Carreno MI, Fraile Currius R, Garcia Clemente A. Non-traumatic limping in Paediatric Emergencies: Epidemiology, evaluation and results. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2018;62(2):127-33.
2. Mooney JF, 3rd, Murphy RF. Septic arthritis of the pediatric hip: update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(1):79-85.
3. Mitchell PD, Viswanath A, Obi N, Littlewood A, Latimer M. A prospective study of screening for musculoskeletal pathology in the child with a limp or pseudoparalysis using erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and MRI. *J Child Orthop.* 2018;12(4):398-405.
4. Coutlakis PJ, Roberts WN, Wise CM. Another look at synovial fluid leukocytosis and infection. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(2):67-71.
5. Haueisen DC, Weiner DS, Weiner SD. The characterization of "transient synovitis of the hip" in children. *J Pediatr Orthop.* 1986;6(1):11-7.
6. ILAR 2001. Abstracts of the 20th Congress of the International League of Associations for Rheumatology. Edmonton, Alberta, Canada. August 26-30, 2001. *J Rheumatol Suppl.* 2001;63:1-120.
7. Barton LL, Dunkle LM, Habib FH. Septic arthritis in childhood. A 13-year review. *Am J Dis Child.* 1987;141(8):898-900.
8. Spyridakis E, Gerber JS, Schriver E, Grundmeier RW, Porsch EA, St Geme JW 3rd, et al. Clinical Features and Outcomes of Children with Culture-Negative Septic Arthritis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;8(3):228-34.
9. Levine MJ, McGuire KJ, McGowan KL, Flynn JM. Assessment of the test characteristics of C-reactive protein for septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop.* 2003;23(3):373-7.
10. Lee MJ, Chow K. Ultrasound of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2007;11(2):137-48.
11. Dart AH, Michelson KA, Aronson PL, Garro AC, Lee TJ, Glerum KM, et al. Hip Synovial Fluid Cell Counts in Children From a Lyme Disease Endemic Area. *Pediatrics.* 2018;141(5).
12. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22(3):139-50.
13. Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(1):58-63.
14. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):419-33.

**EBEVEYNLERİN ÇOCUKLUK AŞILARINA
YÖNELİK TUTUMLARI (PACV) ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE
SÜRÜMÜNÜN PSIKOMETRİK ÖZELLİKLERİ**

**Psychometric Characteristics of Turkish Version of Parental
Attitudes towards Childhood Vaccines (PACV) Scale**

Celalettin Çevik (0000-0002-1123-6196)¹, Soner Güneş (0000-0002-2537-1743)², Sultan Eser (0000-0003-4427-4540)², Erhan Eser (0000-0002-2514-0056)³

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Aşı tereddüdü son yıllarda artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmanın amacı Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına Yönelik Tutumları Ölçeği'nin (PACV) Türkçe sürümünün psikometrik özelliklerini saptamaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Metodolojik tipteki bu çalışma Ocak-Mayıs 2019 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniğine başvuran 0-59 aylık çocuğu olan ebeveynlerle (n=211) görüşülerek yürütülmüştür. PACV ölçeği 15 sorudan, davranış, tutum, güvenilirlik etkililik alt boyutlarından oluşmaktadır. Güvenilirlik analizlerinde iç tutarlılık (Cronbach'ın alfa değeri kullanılarak), geçerlilik analizlerinde yapısal geçerlilik (bilinen gruplar ve doğrulayıcı faktör analizi) ve ayırt edici geçerlilik kullanılmıştır. Doğrulayıcı faktör analizinde (DFA) Karşılaştırılmalı Uyum İndeksi (KUI-CFI) ve RMSEA'dan yararlanılmıştır. Analizlerde "SPSS version 21.0 for Windows" ve Lisrel 8.54 istatistik paket programları kullanılmıştır.

BULGULAR: Ebeveynlerin %68,2'si kadın, %85,3'ünün gelir algısı yeterli, %68,7'si tek çocuğa sahiptir. Yaş ortalaması ebeveynlerde 30,84±5,15, çocuklarda 3,24±1,63'tir. Ölçeğin taban ve tavan etkileri istenilen sınırlar içindedir. Ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,676'dır. Test tekrar test sonuçlarının iyi olduğu görülmektedir (ICC: 0,93, p: 0,001). Açıklayıcı faktör analizinde KMO: 0,77, toplam açıklanan varyans %57,41'dir. Doğrulayıcı Faktör Analizinde uyum göstergeleri iyidir (X²/sd: 1,87, RMSEA: 0,0652, CFI: 0,949, NFI: 0,90). Bilinen gruplar geçerliliğine göre ölçeğin ayırt edici olduğu bulunmuştur.

1Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı

2Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

3Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Celalettin Çevik: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı Balıkesir, Türkiye

E-mail:

celalettincevik@balikesir.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 17.12.2019

Kabul tarihi/Accepted: 08.05.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):153-167

TARTIŞMA ve SONUÇ: PACV ölçeği Türk toplumuna uyarlanmış, geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına İlişkin Tutumları Ölçeğinin dağılım, ölçme becerisi, iç tutarlılık ve model uyumu açısından yeterli ve tatmin edicidir. Örtüşmeye göre düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu 7. ve 14. soruda 30'un altında bulunmuş olup dikkatle yorumlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Aile tutumu, aşı karşıtlığı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Vaccination hesitation is an important public health problem that has increased in recent years. The aim of this study was to determine the psychometric properties of the Turkish version of the Parenting Attitudes towards Childhood Vaccines Scale (PACV).

MATERIALS and METHODS: This methodological study was conducted between January-May 2019 with parents of 0-59 months old children (n = 211) who applied to Balıkesir University Health Application and Research Hospital Children's Polyclinic. PACV scale consists of 15 items in four dimensions: behavior, attitude, safety and effectiveness dimensions. Internal consistency (using Cronbach's alpha value) was used in reliability analyzes, structural validity (known groups and confirmatory factor analysis) and discriminant validity were used in validity analyzes. In the confirmatory factor analysis (CFA), the Comparative Compliance Index (BSI-CFI) and RMSEA were used. In the analysis, SS SPSS version 21.0 for Windows program and Lisrel 8.54 statistical package programs were used.

RESULTS: 68.2% of the parents were women, 85.3% had sufficient income perception and 68.7% had only one child. The mean age was 30.84±5.15 for parents and 3.24±1.63 for children. Floor and ceiling effects of the scale are within the desired limits. Cronbach's alpha value of the scale was 0.676. Test-retest results are good (ICC: 0.93, p: 0.001). In the explanatory factor analysis, KMO was 0.77 and the total explained variance was 57.41%. In the Confirmatory Factor Analysis, compliance indicators are good (X² / sd: 1.87, RMSEA: 0.0652, CFI: 0.949, NFI: 0.90). The scale was found to be discriminant according to the validity of known groups.

CONCLUSIONS: The PACV scale is a valid and reliable scale adapted to the Turkish population. Parents' Attitudes towards Childhood Vaccines Scale is sufficient and satisfactory in terms of distribution, measurement ability, internal consistency and model fit. Total correlation after overlap correction was found below 30 in questions 7 and 14 and the results must be interpreted with caution.

Key words: Parent, vaccination hesitation, childhood vaccines, psychometric characteristics

GİRİŞ

Aşılar enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanan morbidite ve mortalite ile sağlık harcamaları üzerine en iyi ve en etkili halk sağlığı girişimidir (1). Aşılama oranları Afganistan, Pakistan, Nijerya, Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde %70–80’ler civarında iken, Avrupa ve Amerika’da genel olarak %90’ın üzerindedir (2). Ancak son yıllarda aşı yaptırmamaya yönelik tutumda ve davranışta önemli bir artış olmuştur(3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) aşı tereddüdünü aşırı kabul ediyor olmasına rağmen aşırı geciktirme veya aşılama hizmetlerinin mevcut olmasına rağmen aşırı geri çevirme olarak tanımlamaktadır (4). Türkiye’de uygulanan “Genişletilmiş Bağışıklama Programı ile bulaşıcı hastalıklarla mücadelede önemli bir yol kat edilmesine karşın aşırı reddeden aile sayısı 2011 yılında 183, 2015’te 5091, 2018’de 23.000’in üzerine çıkmıştır (2). 2018 Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmasına göre 12-23 veya 15-26 aylık çocukların tam aşıllılık yüzdesi %74’ten %67’ye düşmüştür (5). Literatürde ebeveynlerin çocukluk çağı aşılarına yönelik tutumlarını belirlemek amacıyla yürütülmüş ölçekler olmakla birlikte Opel ve ark. tarafından 2011 yılında geliştirilen 15 maddeden oluşan davranış, tutum, güvenlik etkililik alt boyutları olan Ebeveynlerin Çocukluk Çağı Aşılarına Yönelik Tutumları (PACV) ölçeği en sık kullanılan geçerli güvenilir ölçeklerden biridir (6). İtalya, İspanya, Malezya gibi ülkelerde yapılan uyarılma çalışmalarında da ölçeğin geçerli olduğu ortaya konulmuştur (7-9). Ebeveynlerin Çocukluk Çağı Aşılarına Yönelik Tutumları ölçeğinin birçok ülkede geçerlik güvenilirliği yapılmasına karşın Türkçe sürümün psikometrik özellikleri ortaya konmamıştır. Çalışma ölçeğin Türkiye’ye, kültürel yapıya uygun olup olmadığının belirlenmesi bakımından yürütülen ilk çalışmadır.

Bu çalışmanın amacı Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına İlişkin Tutumları Ölçeği’nin Türkçe sürümünün psikometrik özelliklerini saptamaktır.

MATERYAL ve METOT

Araştırmanın tipi, yeri ve zamanı: Araştırma, metodolojik tipte bir kültürel uyarılma çalışması olup, Ocak-Mayıs 2019 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniğine başvuran 0-59 aylık çocuğu olan ebeveynlerle (n=211) görüşülerek yürütülmüştür.

Veri toplama: Araştırmada veri araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. PACV ölçeğine ek olarak, sosyodemografik sorular, aşırıya ilişkin

sorular, sağlık hizmet kullanımına ilişkin sorular da sorulmuştur. Veri toplanırken katılımcılara çocukluk çağı aşılarıyla ilgili fikirlerinin merak edildiği ve çocuklarına hasta olmalarını engellemek için doktor veya hemşirelerinin kontroller sırasında KKK (kızamık, kızamıkçık ve kabakulak) veya Polio gibi aşılar uygulandığının, ölçeğin grip ya da domuz gribi aşıları hakkında olmadığını, bu sorulara verilen yanıtların hekimlerin ve hemşirelerin çocukluk çağı aşıları hakkında ebeveynlerle konuşma şekillerini geliştirmemizde bize yardım edeceğinin anlatıldığı; ölçeği doldururken her soruyu o gün randevusu olan çocuk için yanıtlamalarının ve her soru için yalnızca bir seçenek işaretlemelerinin istendiği belirtilmiştir.

Çocukluk Çağı Aşılarına İlişkin Ebeveynlerin Tutumları (PACV) Ölçeği: Araştırmada Opel ve ark. tarafından geliştirilen ‘Çocukluk Çağı Aşılarına İlişkin Ebeveynlerin Tutumları’ ölçeği kullanılmıştır. Ölçek 15 sorudan, davranış, tutum, güvenlik etkililik olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçeğin Davranış boyutu içinde 1 ve 2. maddeler, tutum boyutu içinde 3,4,5,6,11,12,13,14,15. maddeler, güvenlik etkililik boyutu içinde 7,8,9,10 maddeler yer almaktadır. Ölçek değerlendirilirken tereddütlü yanıtlara 2 puan, ‘bilmiyorum ya da emin değilim’ yanıtlarına 1 puan ve tereddütsüz yanıtlara da 0 puan verilmektedir. ‘Bilmiyorum’ yanıtının kayıp veri olarak hariç tutulduğu iki soru (1 ve 2) puanlanırken tereddütlü yanıtı 2 puan ve tereddütsüz yanıtı 0 puan verilmektedir. Her sorunun puanı basitçe toplanarak total ham puan hesaplanmaktadır. Eğer tüm sorular yanıtlanmış ve 1 ve 2 kayıp veri olarak hariç tutulmuşsa toplam ham puan 0-30 arasında bir değer alırken, eğer yanıtlanmamış en az bir soru varsa veya 1. ya da 2. soruları ‘bilmiyorum’ şeklinde yanıtlanmış ve dolayısıyla kayıp veri olarak hariç tutulmuşsa, toplam ham puan için düzeltilmiş değer alınmaktadır. Örneğin, eğer bir yanıt kayıp veya hariç tutulmuşsa, toplam ham puan 0-28 arasında bir değer; eğer iki yanıt kayıp veya hariç tutulmuşsa, toplam ham puan 0-26 arasında bir değer almaktadır (6). Toplam ham puan, kayıp verileri olan sorular için basit lineer hesaplama yöntemi kullanılarak 0-100 arasında değişen değerlere sahip skalaya uygun olacak şekilde yeniden hesaplanmaktadır.

Türkçe’ye uyarlama (Çeviri) süreci: Ölçek orijinal dili olan İngilizceden Türkçeye, birbirlerinden habersiz olarak 3 kişi tarafından çevrilmiştir. Daha sonra bu çeviriler araştırmacılardan ikisi tarafından birleştirilerek “uzlaşma sürümü” hazırlanmıştır. Türkçe uzlaşma sürümü, yedi kişiyle görüşülerek kavramsal sorgulama uygulanmıştır. Kavramsal sorgulamada her bir açıklama ve maddenin kişi tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı, anlaşılmayan sözcük olup olmadığı, sorun olması halinde alternatif yazılmalrın neler olabileceği ortaya konmuştur. Bu süreçte major değişikliği gerektirecek herhangi bir durumla

karşılaşılmamış bazı yazım hataları düzeltilerek alan uygulama sürümü hazırlanmıştır. Alan sürümü araştırma grubuna uygulanmış, uygulama yapılan kişilerden 43'ü ile iki hafta sonra tekrar görüşülerek ölçeğin zamansal tutarlılığı ölçülmüştür.

Psikometrik çözümlenmeler

Ölçeğin tanımlayıcı ve dağılım özellikleri: Bireysel maddelerin ve toplam indeks skorunun ortalama, ortanca, standart sapma, çarpıklık, basıklık, taban ve tavan yüzdeleri sunulmuştur. Maksimum kabul edilebilir tavan ve taban etkisi %20 kabul edilmiştir (10).

Güvenilirlik çözümlenmeleri:

Ölçeğin güvenilirliği, “madde analizi”, “iç tutarlılık” ve “zamansal geçerlilik” yaklaşımları ile gösterilmiştir. Madde analizinde her bir soru skoru ile toplam skor arasındaki örtüşmeye göre düzeltilmiş korelasyon katsayıları elde edilerek soruların ölçeğe olan katkıları incelenmiştir. İç tutarlılık, Cronbach'ın alfa iç tutarlılık katsayısı ile gösterilmiştir.

Geçerlilik çözümlenmeleri: Geçerlilik çözümlenmelerinde Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına İlişkin Tutumları ölçeğinin Türkçe sürümünün Ölçüt geçerliliği ve Yapısal geçerliliği değerlendirilmiştir. Yapısal geçerlilik, Bilinen Gruplar geçerliliği ve Açıklayıcı (Ana bileşenler analizi, Varimax çevrimiyle) ve Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) yaklaşımıyla değerlendirilmiştir. DFA'da Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (KUI) (Comperative Fit Index: CFI), ve Yaklaşıklık hataları ortalamasının karekökü (YHOK) (Root Mean Square Error of Approximation: RMSEA) değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca ölçüm aracının ayırt edici geçerliliği, alt gruplar arasındaki ortalama farklılığı ile test edilmiştir. Analizlerde “SPSS version 21.0 for Windows” (SPSS Inc., Chicago, Il, USA) ve Lisrel 8.54 (Scientific Software International, 2003) istatistik paket programları kullanılmıştır.

Çalışma öncesi ölçeği geliştiren Douglas J. Opel'den ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan (09.01.2019 tarih, 2019/13 sayılı) izin alınmıştır.

BULGULAR

Ebeveynlerin %50,2'si 30 yaş ve üzeri, %68,2'si kadın, kadınların %67,3'ü erkeklerin %78,7'si lise ve üzeri öğrenime sahip, %85,3'ünün gelir algısı yeterli, çocukların %66,8'i 24-59 aylık, %54,5'i erkektir. Çocukların aşılarını %68,7 sağlık kuruluşu takip ederken, ebeveynlerin yaş ortalaması 30,84±5,15, çocukların yaş ortalaması 3,24±1,63'tir (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırma grubunun sosyodemografik özellikleri (n=211)

Değişkenler	n	%
Ebeveynin yaşı $X \pm Ss$: 30,84\pm5,15		
30 yaş ve altı	104	49,3
30+	106	50,2
Cinsiyet		
Kadın	144	68,2
Erkek	67	31,8
Anne eğitim durumu		
İlköğretim	69	32,7
Lise	60	28,4
Üniversite	82	38,9
Baba eğitim durumu		
İlköğretim	45	21,3
Lise	65	30,8
Üniversite	101	47,9
Gelir		
Geliri giderinden fazla	56	26,5
Geliri giderine eşit	124	58,8
Geliri giderinden az	31	14,7
Çocuğun yaşı $X \pm ss$: 3,24\pm1,63		
0-23 ay	32	33,2
24-59 ay	179	66,8
Çocuğun cinsiyeti		
Kız	96	45,5
Erkek	115	54,5
Aşı zamanı takibi yapan		
Aile	5	2,4
Sağlık kuruluşu	145	68,7
Her ikisi	61	28,9
Ölçek puanı	X	Ss
	32,06	13,16

Ölçeğin taban ve tavan etkileri incelendiğinde ölçme becerisinin istenilen sınırlar içinde olup, puan ortalamaları davranış boyutunda $0,13\pm 0,57$, tutum boyutunda $10,58\pm 10,89$, güvenlik etkililik boyutunda $21,01\pm 6,14$ toplamda $32,06\pm 13,17$ 'dir. Davranış, tutum güvenlik etkililik ve ölçek toplam puanının cronbach alfa değerleri sırasıyla 0,26, 0,75, 0,56, 0,67'dir. Örtüşmeye göre düzeltilmiş madde toplam korelasyonlarının 7. ve 14. madde de 0,30'un altında olduğu, bu maddeler çıkarıldığında içinde oldukları boyutun genel alfa değerinden daha yüksek bir alfa değerine ulaşıldığı görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. PACV ölçeği tanımlayıcı özellikleri ve güvenilirlik sonuçları

	X±SS	Taban %	Tavan %	Alfa	r (b)	r (c)
Davranış alt boyutu	0,13±0,57	0,9	4,7	0,26		
PACV_1	0,11±0,46				-	-
PACV_2	0,01±0,13				-	-
Tutum alt boyutu	10,58±10,89	21,3	0,5	0,75		
PACV_3	0,34±0,65				0,70	0,56
PACV_4	0,49±0,63				0,70	0,59
PACV_5	0,21±0,54				0,73	0,39
PACV_6	0,60±0,74				0,75	0,33
PACV_11	0,09±0,34				0,73	0,49
PACV_12	0,24±0,60				0,71	0,51
PACV_13	0,48±0,65				0,73	0,40
PACV_14	0,32±0,65				0,76	0,24
PACV_15	0,33±0,61				0,72	0,48
Güvenlik Etkililik	21,01±6,14	1,4	0,5	0,56		
PACV_7	1,18±0,71				0,87	-0,20
PACV_8	1,72±0,66				0,23	0,66
PACV_9	1,70±0,68				0,24	0,64
PACV_10	1,66±0,71				0,30	0,60
TOPLAM	32,06±13,17	1,4	0,5	0,67		

a)Cronbach's alfa ; b)Madde çıkarıldığında Alfa değeri, (c) Örtüşmeye göre düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu $X^2: 135.63$, $df:72$, $p:0.00001$, $RMSEA:0.065$

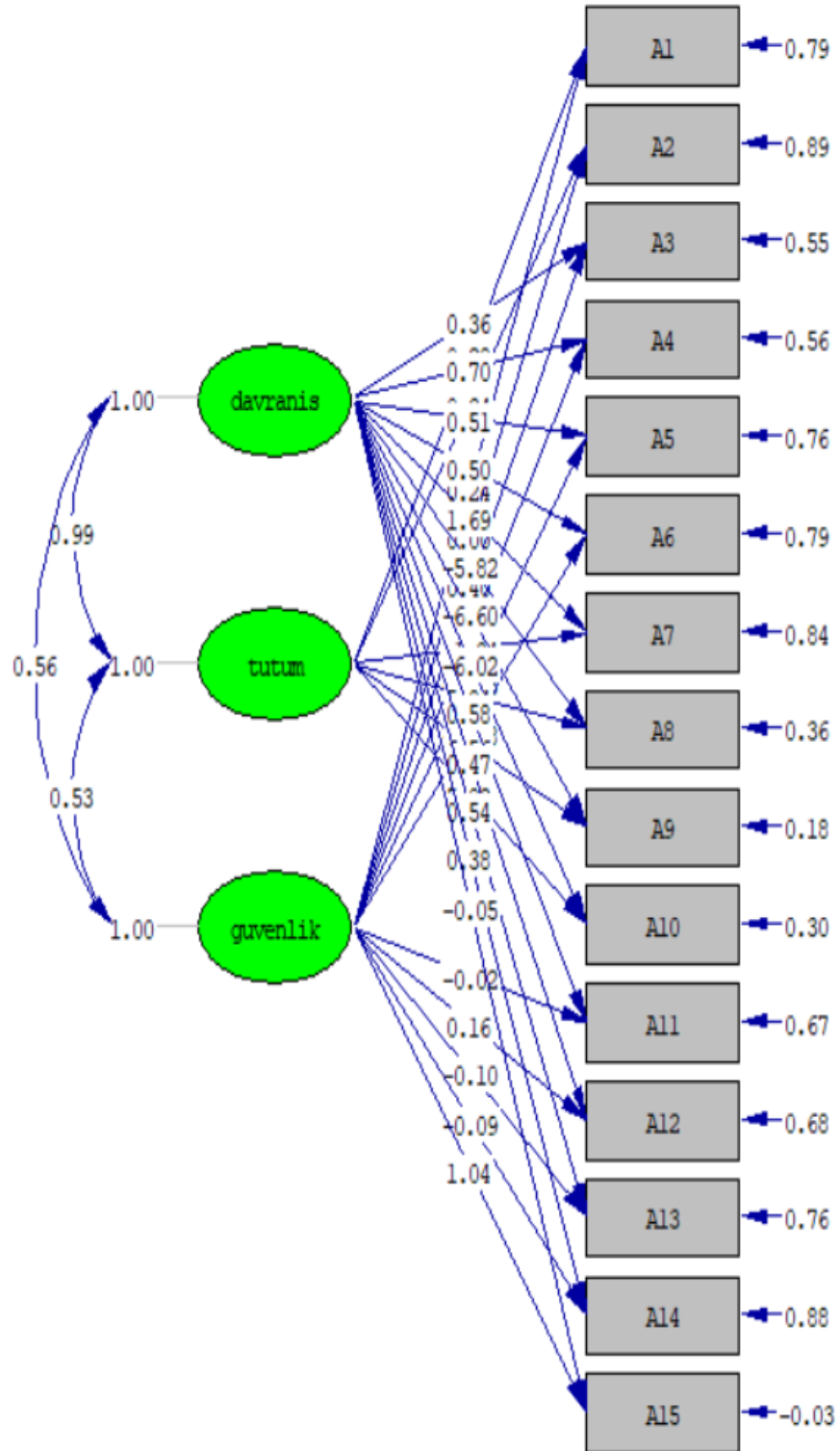
Yapı Geçerliliği

Test tekrar test sonuçlarının (zamansal tutarlılık) iyi olduğu görülmektedir (ICC 0,93, p:0,001). Açıklayıcı faktör analizine göre KMO değeri 0,77 olup, Bartlett Küresellik testi sonucu anlamlıdır (p:0,001), ayrıca toplam açıklanan varyans %57,41'dir. Orijinal yapıya uyumu gösteren doğrulayıcı faktör analizi uyum göstergeleri sınırdadır (X²/sd:1,87 RMSEA:0,0652, CFI:0,949, NFI:0,90 GFI:0,92, Standardized RMR:0,05, RFI:0,85 AGFI:0,86) (Tablo 3)(Şekil 1).

Tablo 3. Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları

Açıklayıcı faktör analizi sonuçları	
KMO	0,777
Bartlett's Test of Sphericity	0,000
Yığılımlı açıklanan varyans yüzdesi	%57,5
Doğrulayıcı faktör analizi özet uyum iyiliği ölçütleri	
Ki-kare/serbestlik derecesi	1,87
RMSEA	0,065
CFI	0,95
NFI	0,90
GFI	0,92
Stand,RMR	0,05

KMO: Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy, RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation (Yaklaşıklik hataları kareleri ortalamasının karekökü), CFI: Comparative Fit Index (Karşılaştırmalı uyum indeksi), NFI: Normed Fit Index (Normlaştırılmış uyum indeksi), GFI: Goodness of Fit Index (uyum iyiliği indeksi), Stand.RMR: Standardized RMR (Standartlaştırılmış yaklaşıklik hataları kalıntısı)



Chi-Square=135.63, df=72, P-value=0.00001, RMSEA=0.065

Şekil 1. Doğrulayıcı faktör analizi madde analizi sonuçları

Bilinen gruplar geçerliliğine göre ölçek ayırt edici olup geliri yetersiz olanların, anne eğitim durumu ve baba eğitim durumu ilköğretim ve altında olanların, aşı sonrası yan etki görülenlerin, aşılar konusunda bilgi sahibi olmayanların, medyadaki aşı karşıtlığını destekleyenlerin ve bugün çocuğum olsa aşı yaptıрма konusunda tereddüt yaşarım diyenlerde aşı tereddüdü anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Yapı geçerliliği analizi sonuçlarına göre örnek büyüklüğünün yeterli ve anlamlı olduğu, RMSEA değeri ve CFI değerinin modelin uyumlu olması açısından yeterli olduğu görülmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Bilinen Gruplar Geçerliliği

Değişkenler	n(%)	Ortalama farkı	p(#)
Gelir (yetersiz)	31(14,7)	7,4	0,003
Anne eğitim durumu (ilköğretim ve altı)	69 (32,7)	5,9	0,001
Baba eğitim durumu(ilköğretim ve altı)	45 (21,3)	7,1	0,001
Yan etki görülme durumu (görüldü)	63 (29,9)	4,5	0,021
Aşılar konusunda bilgi sahibi olma (bilgili değilim)	81 (38,9)	-9,6	0,001
Medyadaki aşı karşıtlığı haberleri (destekliyorum)	6 (2,8)	43,8	0,001
Bugün çocuğunuz olsa aşı yaptıрма (tereddütlüyüm)	17 (8,0)	30,0	0,001

(#) t testi sonucu Cohen's d: Etkinin büyüklüğü (Effect Size) "d" = [(ortalama 1 – ortalama 2) / ortak standart sapma].

TARTIŞMA

Metodolojik tipteki bu çalışmada PACV Ölçeğinin Türkçeye uyarlanması amaçlanmaktadır. Ölçeğin alt boyutlarının taban etki yüzdelik dağılımlarının 0,9-21,3 tavan etki yüzdelik dağılımının ise 0,5-4,7 arasında olduğu görülmektedir. En yüksek taban etkisine sahip boyut tutum boyutudur (%21,3).

Çalışmada ölçek puan ortalaması $32,06 \pm 13,16$ olup katılımcıların 7,6'sinin ölçek puanı ≥ 50 iken literatürdeki çalışmalarda bu sıklığın 8,9-34,7 arasında olduğu görülmektedir (6, 9, 11-14). Bu durum çalışmanın toplum tabanlı, hastane tabanlı yürütülmesine, araştırmanın yürütüldüğü bölgeye/ülkeye bağlı olabilir. Nitekim Malezyada yürütülen çalışmada bu oran %11,6'dır. Bizim çalışmamızda aşı tereddüdü puanının Malezya'daki çalışmaya kıyasla düşük olması ilgili çalışmada araştırma grubunun bizim çalışmamıza göre daha genç olmasıyla ilişkili olabilir (11). Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında elde edilen tereddüt puanı da düşük bulunmuştur (11, 13). Bu durum bizim çalışmamızın 0-59 aylık çocuğu olan ebeveynler ile üçüncü basamak bir sağlık kurumunda yürütülmüş olmasına, bağlı olabilir.

Bu çalışmada ölçeğin güvenilirliği Cronbach's alfa katsayısı, madde toplam puan korelasyonu ve test tekrar test güvenilirliği ile değerlendirilmiştir. Ölçeğin bütünü için Cronbach's alfa değeri 0,67'dir. Buna karşın çalışmamızda diğer çalışmalarda yapılmayan DFA yapılmış, DFA'da RMSEA ve CFI değerleri yeterli bulunmuştur. Cronbach alfa katsayısı Opel ve ark. yürüttüğü çalışmada, Azizi ve ark. Malezya'da yürüttüğü uyarlama çalışmasında ölçeğin iç tutarlılığı bizim çalışmamızdan az da olsa yüksek bulunmuştur (1, 6). Bu çalışmada hesaplanan iç tutarlılık katsayısının, ölçeğin geliştirildiği sürümüyle benzer ölçekle örtüştüğü söylenebilir. Ölçeğe verilen yanıtların zaman içerisinde değişmezliğinin bir göstergesi olan test-tekrar test analizi sınıf içi korelasyon katsayılarının iyi olduğu, bu değerlerin önerilen 0,70'lik sınırdan oldukça üzerinde olduğu görülmektedir (11, 13). Bu sonuçlara göre yanıtlayıcıların iki haftalık bir zaman aralığına karşın ölçek maddelerine verdiği yanıtların tutarlı olduğunu göstermektedir. Davranış ve güvenlik etkililik boyutunda cronbach alfa değeri düşük bulunmuştur. Özellikle davranış boyutunda düşük olması boyutun yalnızca iki ifadeden oluşmasına bağlı olabilir. Bu konuda ortak öneri, tüm alt ölçeklerin başarılı bir şekilde tanımlanması için faktör alanı başına en az üç madde olması gerektiğini (15), bazı araştırmacılar ise maddelerin yüksek düzeyde korelasyon göstermesi durumunda kullanılabileceğini ancak dikkatli yorumlanması gerektiği belirtilmektedir (16). Dolayısıyla, çalışmamızda cronbach alfa değerleri düşük çıkan bu boyut her ne kadar analize alınsa da

dikkatli yorumlanmalıdır. Nitekim Halim ve ark. çalışmasında bu iki madde psikometrik analizin dışında tutulmuştur (11).

Çalışmada 7. ve 14. maddenin madde-boyut korelasyonu da düşüktür. Bunun nedeni 7. maddede “Aynı anda daha az sayıda aşı yapılması çocuklar için daha iyidir.” ifadesinin aşya yönelik tutum anlamında yanıtlayıcılar için nötr bir anlam taşıması olabilir. Bu durum Malezya’da yürütülen çalışmayla da benzerlik göstermektedir. İlgili çalışmada da bu sorunun faktör yükü düşük bulunmuş ve Malezya uyarlamasında 7. İfade yazarlar tarafında çıkarılmıştır (11). Madde boyut korelasyonu düşük olan bir başka ifade de 14. İfadedir. Bu ifade de “Aşılar hakkındaki endişelerimi çocuğumun doktoruyla açıkça tartışabilirim.” denilmektedir. Bu soruda yer alan tartışma ifadesi yanıtlayıcılar tarafından yanlış anlaşılmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada ortaya çıkan bir başka bulgu da maddelerin farklı boyutlar altında buluşmasıdır. Tutum boyutunda yer alan 3, 5, 12, 14 ve 15. sorular davranış boyutu altına gitmiştir. Bu durum başta Malezya versiyonu olmak üzere diğer uyarlamalarda da söz konusudur (11). Ölçeği geliştirildiği, sonrasında İspanya ve İtalya diline uyarlama çalışmalarda psikometrik analizlerin yapılmadığı görülmektedir (7,9,11). Çalışmamızda psikometrik analizler yapılmış ancak ölçek maddelerinin orijinal ölçekten farklı maddelere de kümелendiği görülmektedir. Ancak Doğrulamalı Faktör Analizi sonuçları güvenilir bulunmadığından orijinal ölçeğe benzer boyutlar altına maddeler konumlandırılmıştır.

Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına Yönelik Tutumları Ölçeğinin (PACV) orijinal sürümünün üç boyutlu yapısının Türkçe sürüm ile uyumunu gösteren doğrulamalı faktör analizi sonuçlarının ($\chi^2/sd=1,87$) ve Karşılaştırmalı Uyum İndeksinin (CFI) sınırdaki kabul edilebilir değerlerde olduğu (0,94) olduğu belirlenmiştir. Hata kalıntılarını gösteren göstergeler açısından da ölçeğin kabul edilebilir olduğu, RMSEA değerinin (0,065) kabul edilen sınır değerin (<0,08) altında olduğu görülmüştür (11, 13). Ölçeğin orijinal makalesinde doğrulamalı faktör analizi yerine açıklayıcı faktör analizinin uygulandığı görülmektedir. Ölçek geliştirme çalışmasında açıklayıcı faktör analizinde 15 maddeli ve üç boyutlu yapının açıklanan varyans yüzdesi %77, bizim çalışmamızda varyans yüzdesi %57,5’tir (13).

Bilinen Gruplar geçerliliği: Ölçeğin ayırt ediciliği bilinen gruplar geçerliliği açısından değerlendirildiğinde ölçeğin gelir, anne baba eğitim durumu, aşı sonrası yan etki görülme durumu, aşılar konusunda bilgi sahibi olma durumu, medyadaki aşı karşıtlığı haberlerini destekleme durumu, aşı konusunda tereddüt yaşama durumu değişkenlerini ayırt ettiği görülmektedir. Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına Yönelik Tutumları Ölçeğinin (PACV)

Türkçe sürümünün öngörüldüğü şekilde sağlıklı yaşam tarzıyla bağdaştırılabilecek yukarıda belirtilen davranışları ayırt ettiği görülmektedir. Bu durum ölçeğin geliştirildiği çalışma ve Malezya’da yapılan uyarlama çalışması ile de benzerlik göstermektedir(11, 13).

Sonuç ve Öneriler: PACV ölçeği Türk toplumuna uyarlanmış, geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Ebeveynlerin Çocukluk Aşılarına İlişkin Tutumları Ölçeğinin dağılım, ölçme becerisi, iç tutarlılık ve model uyumu açısından yeterli ve tatmin edicidir. Örtüşmeye göre düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu 7. ve 14. soruda 30’un altında bulunmuş olup dikkatle yorumlanmalıdır. Bir başka nokta da davranış boyutudur. Literatürdeki bazı çalışmalarda olduğu gibi burada iç tutarlılık katsayısı verilse de düşük bulunmuştur ayrıca boyut dikotom iki ifadeden oluştuğu için yorumlanmasına dikkat edilmelidir. Ölçeğin Ebeveynlerin çocuk çağı aşılarına yönelik tutumlarının belirlenmesinde ve aşı tereddüdünün azaltılmasını amaçlayan girişimlerin değerlendirilmesinde kullanılması önerilebilir.

Kısıtlılıklar ve Güçlü Yönler: Türkiye’de ebeveynlerin çocukluk aşılarına yönelik tutumlarını belirlemeye yönelik geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı bulunmamaktadır. Ölçek uyarlamasında standart uyarlama yöntemleri kullanılmış, analizlerde klasik psikometrik yöntemler kullanılmıştır. Ayrıca test-tekrar test uygulaması ölçeğin tutarlılığını gösteren önemli bir ölçüttür. Önceki uyarlama çalışmalarıyla kıyaslandığında DFA kullanılması, AFA kullanılması, çalışmanın güçlü yönlerindedir. Ölçeğin uyarlamasının hastane tabanlı olması çalışmanın kısıtlılığdır.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Bloom DE, Fan VY, Sevilla J. The broad socioeconomic benefits of vaccination. *Science translational medicine*. 2018;10(441):eaaj2345.
2. Bozkurt HB. Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;8(1):71-6.
3. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker M-L. Barriers of influenza vaccination intention and behavior—a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005–2016. *PloS one*. 2017;12(1):e0170550.
4. Suk JE, Lopalco P, Celentano LP. Hesitancy, trust and individualism in vaccination decision-making. *PLoS currents*. 2015;7.
5. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 2018.
6. Opel DJ, Mangione-Smith R, Taylor JA, Korfiatis C, Wiese C, Catz S, et al. Development of a survey to identify vaccine-hesitant parents: the parent attitudes about childhood vaccines survey. *Human vaccines*. 2011;7(4):419-25.
7. Cunningham RM, Kerr GB, Orobio J, Munoz FM, Correa A, Villafranco N, et al. Development of a Spanish version of the parent attitudes about childhood vaccines survey. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019;15(5):1106-10.
8. Azizi FSM, Kew Y, Moy FM. Vaccine hesitancy among parents in a multi-ethnic country, Malaysia. *Vaccine*. 2017;35(22):2955-61.
9. Napolitano F, D'Alessandro A, Angelillo IF. Investigating Italian parents' vaccine hesitancy: A cross-sectional survey. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2018;14(7):1558-65.
10. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. 1998.
11. Abd Halim H, Abdul-Razak S, Md Yasin M, Isa MR. Validation study of the Parent Attitudes About Childhood Vaccines (PACV) questionnaire: The Malay version. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019(just-accepted).
12. Oladejo O, Allen K, Amin A, Frew PM, Bednarczyk RA, Omer SB. Comparative analysis of the Parent Attitudes about Childhood Vaccines (PACV) short scale and the five categories of vaccine acceptance identified by Gust et al. *Vaccine*. 2016;34(41):4964-8.
13. Opel DJ, Taylor JA, Mangione-Smith R, Solomon C, Zhao C, Catz S, et al. Validity and reliability of a survey to identify vaccine-hesitant parents. *Vaccine*. 2011;29(38):6598-605.
14. Campbell H, Edwards A, Letley L, Bedford H, Ramsay M, Yarwood J. Changing attitudes to childhood immunisation in English parents. *Vaccine*. 2017;35(22):2979-85.
15. Yong AG, Pearce S. A beginner's guide to factor analysis: Focusing on exploratory factor analysis. *Tutorials in quantitative methods for psychology*. 2013;9(2):79-94.

16. Raubenheimer J. An item selection procedure to maximize scale reliability and validity. *SA Journal of Industrial Psychology*. 2004;30(4):59-64.

ATNALI BÖBREK ANOMALİLİ ÇOCUK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Children with Horseshoe Kidney Anomaly

Zehra Aydın(0000-0002-9605-725X)¹, Özlem Yüksel Aksoy(0000-0001-7905-3524)¹, Mihriban İnözü(0000-0003-1574-1971)¹, Begüm Avcı(0000-0002-5136-1995)¹, Umut Selda Bayrakçı(0000-0002-5301-2617)¹, Fatma Sema Çaycı(0000-0001-6779-275X)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Atnalı böbrek, en sık görülen renal füzyon anomalisidir. Atnalı böbreğe eşlik eden anatomik malformasyonlar ve genetik sendromlar mevcuttur. Eşlik eden üriner sistem malformasyonları cerrahi müdahale endikasyonu doğurabilmekle birlikte bu malformasyonlar uzun dönemde renal skar ve kronik böbrek hasarı ile ilişkilidir. Bu çalışmada atnalı böbrek anomalili hastaların klinik seyir ve prognozunu değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji bölümünde atnalı böbrek tanısı alan ve verilerine ulaşılan 60 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri, görüntüleme tetkik sonuçları ile uygulanan medikal ve cerrahi tedaviler kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 22'si kız (%36.7), 38'i (%63.3) erkekti. Yaş ortalaması 5.3±4.2 yıl olan hastaların ortalama takip süresi 38.3±3.1 ay olup %5'i prenatal dönemde tanı almıştı. Hastalarımızın 5'inde (%8.3) ekstrarenal sistem bulgusu, 4'ünde (%6.6) genetik sendrom tanısı mevcuttu. Hastaların tanı anında ve son başvuruları esnasındaki ortalama serum sodyum, potasyum, üre, ürik asit değerleri ve kreatinin klirensleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastaların son başvurularındaki ortalama serum kreatinin değerlerinin anlamlı derecede artmış olduğu görüldü (p=0.02). Kızlar ve erkekler arasında laboratuvar değerleri ve kreatinin klirensi açısından fark saptanmadı. Cerrahi işlem uygulanan 9 hastanın 5'i üreteropelvik darlık nedeniyle opere oldu. 60 hastanın sadece birinde kronik böbrek hastalığı

gelişti. Hastaların hiçbirinde proteinüri ve hipertansiyon saptanmadı.

1 Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Ankara

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Fatma SEMSA ÇAYCI: Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

E-mail:

saltugan2001@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 28.12.2019

Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2020

Yayın hakları *Güncel Pediatri*'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):168-176

TARTIŞMA ve SONUÇ: Atnalı böbrek, eşlik edebilecek üriner sistem bozuklukları, diğer organ malformasyonları ve genetik sendromlar nedeniyle dikkatli bir fizik muayene gerektirir. Eşlik eden üriner sistem anomalileri cerrahi endikasyon gerektirebilir ve bu anomaliler uzun dönemde renal skar ilişkili böbrek hasarına sebep olabilir. Atnalı böbrekli hastaların yakın aralıklarla ve dikkatli izlemi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atnalı böbrek, çocuk, hasta

ABSTRACT

INTRODUCTION: Horseshoe kidney is the most common renal fusion anomaly. Horseshoe kidneys may be a part of certain genetic syndromes and may be associated with other anatomic malformations. Urinary malformations might require surgical treatment, and might also lead to renal scar formation and therefore chronic kidney damage. In this study, we aimed to evaluate the clinical course and prognosis of horseshoe kidney in pediatric patients.

MATERIALS and METHODS: Medical records of the patients with horseshoe kidneys followed in the pediatric nephrology department of University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital between January 2010 and December 2018 were retrospectively evaluated.

RESULTS: Twenty-two girls (36.7%) and 38 boys (63.3%) were included in this study. Mean age of the patients were 5.3±4.2 years and mean follow up time was 38.3±3.1 months. Three patients (%5) were diagnosed prenatally. Five patients (8.3%) had extrarenal malformations, 4 patients (6,6%) had genetic syndromes. There were no significant differences in terms of serum sodium, potassium, urea, uric acid levels and creatinine clearance between the time of diagnosis and the end of the follow-up ($p>0.05$). Mean serum creatinine levels of the patients increased significantly at the end of the follow-up ($p=0.02$). There were no significant differences in terms of serum sodium, potassium, urea, uric acid levels and creatinine clearance between girls and boys. Nine patients had ureteropelvic junction obstruction (UPJO). Among all 60 patients only one patient developed chronic renal failure. At the end of follow up period none of the patients had proteinuria or hypertension.

CONCLUSIONS: Horseshoe kidney require careful physical examination. Concomitant urinary system anomalies may require surgical intervention and may result in renal scar related chronic kidney disease. Patients with horseshoe kidneys should be monitored closely and carefully.

Key words: horseshoe kidney, children, patient

GİRİŞ

Atnalı böbrek anomalisi, her iki böbreğin sıklıkla alt polünün (%95) ince bir parankim, fibrotik bir band veya ortak vasküler ve toplayıcı sistem ile birlikte, orta hatta birleşmesi sonucu meydana gelen füzyondur. Bu anomali gebeliğin 4. haftasında birbirine komşu iki nefrojenik blastemin normal migrasyon ve rotasyonunun engellenmesiyle oluşur. Bu anomalinin insidansının 1/400 olduğu ve erkeklerde iki kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1,2). Hastaların çoğu asemptomatik olup prenatal veya başka nedenlerle çekilen abdominal ultrasonografi (USG) ile tanı alabileceği gibi enfeksiyon, obstrüksiyon, taş, hipertansiyon gibi sebeplerle de semptomatik hale gelip tanı alabilmektedir (3). Çoğunlukla üreterler, böbreğin malrotasyonundan dolayı pelvise yüksek girişli, lateral yerleşimlidir. Ek olarak bu anomalide veziköüreteral reflü (VUR), üreteropelvik (UP) bileşke obstrüksiyonu ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) bildirilmiştir (4). Renal atrofi, interstisyel fibrozis, glomerüloskleroz, medüller displazi ve ciddi böbrek hasarının görülebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca atnalı böbrek anomalisi ile santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve iskelet sistemi anomalilerinin eşlik edebileceği bilinmektedir (4). Bu konuda yayınlar bildirilmişse de renal prognoz ve bunu belirleyen faktörler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada atnalı böbrek anomalisi tanısı alan hastalar ve prognozları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya, 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2018 yıllarında arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji SUAM hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümü'nde 0-18 yaş arasındaki "Atnalı böbrek anomalisi" tanısı alan ve verilerine ulaşılan 60 hasta dahil edildi. Hastaların; eşlik eden hastalıkları ve anomali varlığı, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri, yapılan görüntüleme tetkikleri, uygulanan tedavi ve cerrahi gereksinimi bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Spot idrar protein/kreatinin oranının 0.2'den büyük olması proteinüri olarak kabul edilirken torba ile alınan idrar kültüründe 105 cfu/mL, orta akım idrarında 104 cfu/mL, sonda ile alınan idrarda 103 mikroorganizma üremesi İYE kabul edildi. Glomerüler filtrasyon hızını (eGFH) belirlemek için Schwartz formülü ile tahmini kreatinin klerensi hesaplandı. Kronik böbrek yetmezliği eGFH <90 mL/min/1.73m² olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen atnalı

böbrek tanılı hastalardan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 16.0 istatistik programında analiz edilmiştir. Ortalamaları karşılaştırmak için bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak ise $p < 0.05$ alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya atnalı böbrek anomalisi ile takip edilen 60 hasta dahil edildi. Hastaların 22'si kız (%36,7), 38'i (%63,3) erkek, yaş ortalaması $5,3 \pm 4,2$ yıldır. Atnalı böbrek anomalisi erkeklerde anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.01$).

Kızların yaş ortalaması $6,6 \pm 4,5$ yıl iken erkeklerin yaş ortalaması $4,6 \pm 3,7$ yıldır. Yaş ortalaması açısından kızlarla erkekler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

İzlem süresi ortalama $38,3 \pm 3,1$ ay (min:15 ay max: 7 yıl 8 ay) olan hastaların üçü prenatal dönemde tanı almışken 19 hasta İYE, 12 hasta karın ağrısı, üç hasta mikroskobik hematüri, bir hasta hipertansiyon açısından araştırılırken tanı almıştı. Diğer hastalara ise normal muayene sırasında yapılan görüntüleme yöntemi ile tanı konulmuştu.

Ayrıca hastaların 2'sinde (%3,3) Turner sendromu, birinde (%1,6) Holt Oram sendromu, birinde Cornelia de Lange sendromu tanısı mevcuttu. Bu sendromlar dışında hastaların birinde mikrosefali, ventriküler septal defekt, birinde aort koarktasyonu, birinde imperfore anüs, birinde hermafroditizm saptandı. Geriye kalan 51 (%85) hastada ise diğer sistemlerle ilgili herhangi bir bulguya rastlanmadı. 22 (%36) hastanın ise İYE öyküsü olduğu öğrenildi (Tablo1.)

Tablo 1. Atnalı böbrek anomalili hastaların demografik verileri ve eşlik eden üriner sistem bulguları

(n=60)	Ort±SD	Eşlik eden üriner sistem bulguları	n (%)
Cinsiyet (kız/erkek)	22/38	Pelviektazi	27 (45)
Tanı yaşı (yıl)	$5,3 \pm 4,2$	UP darlık	9 (15)
Kız hasta tanı yaşı	$6,6 \pm 4,5$	Çift toplayıcı sistem	2 (3,3)
Erkek hasta tanı yaşı	$4,6 \pm 3,7$	VUR	2 (3,3)
Takip süresi (ay)	$38,3 \pm 3,1$	Böbrek taşı	2 (3,3)
		Basit renal kist	1 (1,6)
		Hipospadias	1 (1,6)

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar incelemelerinde ortalama kan üre düzeyi $23,2 \pm 10$ mg/dL, kreatinin $0,44 \pm 0,15$ mg/dL, sodyum (Na) $137,4 \pm 2,7$ mEq/L, potasyum (K)

4,4±0,45mEq/L, ürik asit 4,1±0,89 mg/dL saptandı. Başvuru anındaki ortalama eGFH 124±22,3 ml/dk/1.73m² olarak hesaplanan hastaların takip sonundaki laboratuvar incelemelerinde ise ortalama kan üre düzeyi 24±8,8 mg/dL, kreatinin 0,61±0,16 mg/dL, sodyum (Na) 136,7±2,5 mEq/L, potasyum (K) 4,3±0,3 mEq/L, kan ürik asit 4,4±1 mg/dL saptandı.

Takip sonundaki eGFH ortalaması 118±19,7 ml/dk/1.73m² olan hastaların tanı anında ve son takipteki laboratuvar incelemelerindeki kan üre, Na, K, ürik asit değerleri ve eGFH anlamlı olarak değişmezken (p>0,05), kreatinin düzeyi son takipte anlamlı derecede artmıştı (p=0.02) (Tablo 2).

Tablo 2.Hastaların başvuru anında ve takip sonundaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Başvuru anında (n=60) (ort±SD)	Takip sonunda (n=60) (ort±SD)	P
Üre (mg/dL)	23,2±10	24±8,8	<i>p>0,05</i>
Kreatinin (mg/dL)	0,44±0,15	0,61±0,16	<i>p=0,02*</i>
Na (mEq/L)	137,4±2,7	136,7±2,5	<i>p>0,05</i>
K (mEq/L)	4,4±0,45	4,3±0,3	<i>p>0,05</i>
Ürik asit (mg/dL)	4,1±0,89	4,4±1	<i>p>0,05</i>
eGFH (ml/dk/1.73m²)	124±22,3	118±19,7	<i>p>0,05</i>

Kız ve erkek cinsiyete göre başvuru anındaki laboratuvar verileri değerlendirildiğinde; kız hastalarda ortalama kan üre düzeyi 22,1±8,2 mg/dL, kreatinin 0,47±0,15 mg/dL, Na 138,2±2,7 mEq/L, K 4,3±0,4 mEq/L, ürik asit 4,1±0,8 mg/dL saptanırken eGFH düzeyi 142±18,3ml/dk/1.73m² olarak hesaplandı. Başvuru anında erkek hastaların laboratuvar incelemelerinde ise, ortalama kan üre düzeyi 23,9±7,6 mg/dL, kreatinin 0,47±0,15 mg/dL, Na 136,9±2,9 mEq/L, K 4,5±0,4 mEq/L, ürik asit 4,1±0,9 mg/dL saptanırken eGFH 135±18,5 ml/dk/1.73m² olarak hesaplandı. Tanı anında kız ve erkek hastalar arasında ortalama kan üre, kreatinin, Na, K, ürik asit değerleri ve eGFH açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Takip sonunda ise kız hastalarda ortalama kan üre düzeyi 23,2±6,3 mg/dL, kreatinin 0,63±0,14 mg/dL, Na 136,1±2,1 mEq/L, K 4,3±0,3 mEq/L, ürik asit 4,2±0,8 mg/dL saptanırken erkek hastalarda ortalama kan üre düzeyi 24,5±7,2 mg/dL, kreatinin 0,60±0,17 mg/dL, Na137±2,7 mEq/L, K 4,2±0,2 mEq/L, ürik asit 4,4±1,1 mg/dL saptandı. Kızlarda takip sonunda eGFH 129±24 ml/dk/1.73m² olarak hesaplanırken erkek hastalarda 128±16

ml/dk/1.73m² olarak hesaplandı. Takip sonunda kız ve erkek hastalarda ortalama kan ürik asit, üre, kreatinin, Na, K değerleri ve eGFH açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Hastaların hiçbirinde ilk tanı anında ve izlem sonunda idrarda protein mevcut değildi. İzlemede hiçbir hastada kan basıncı yüksekliği saptanmadı.

Tüm hastaların üriner ultrasonografi değerlendirilmesinde hastaların 27'sinde (%45) pelviyektazi, 9'unda (%15) UP darlık, 2'sinde (%3,3) çift toplayıcı sistem, 2'sinde (%3,3) böbrek taşı, birinde (%1,6) basit renal kist saptandı. UP darlık saptanan 9 hastanın 4'ünde sol UP darlık, 5'inde ise sağ UP darlık mevcuttu. Sol UP darlık saptanan hastaların tamamına cerrahi müdahalede bulunulurken, sağ UP darlık saptanan hastaların sadece birine cerrahi girişim yapılmıştı. Böbrek taşı saptanan hastalardan birine ve hipospadiası olan hermafrodit olan hastaya cerrahi işlem uygulandı.

Tc-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) renal kortikal sintigrafi verileri olan toplam 54 hastanın 43'ünde skar saptanmazken 11 (%20,3) hastada renal skar mevcuttu. Voiding sistoüretrografi (VSUG) çekilen 31(%51) hastanın 29'unda vezikoüreteral reflü (VUR) saptanmazken, bir hastada iki taraflı evre 3 VUR, bir hastada solda evre 3, sağda evre 1 VUR saptandı. VUR saptanan bu iki hastaya cerrahi işlem uygulandı.

İzlem sonunda 60 hastanın 9'una (%15) cerrahi işlem uygulandı. Cerrahi işlemler, 9 hastanın 5'inde (%60) UP darlık nedeniyleydi. Bu 9 hastanın 6'sı erkek cinsiyete sahipken, 4'ünde tekrarlayan İYE öyküsü, 3'ünde renal skar mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3. Cerrahi işlem uygulanan hastaların özellikleri

Cerrahi işlem uygulama nedeni	Cinsiyet (E/K)	Tekrarlayan İYE (n) öyküsü	Renal Skar (n)
Sol UP darlık (n=4)	4/0	2	2
Sağ UP darlık (n=1)	1/0	0	0
VUR (n=2)	0/2	2	1
Böbrek taşı (n=1)	1/0	0	0
Hipospadias (n=1)	Hermafrodit	0	0

Renal skar mevcut olan 11 hastanın 3'ü kız 8'i erkek, mevcut yaş ortalaması 14±3,6 yıl olup son kontrol eGFH ortalaması 110±17.2 ml/dk/1.73m² saptandı. Renal skar saptanan hastalar ile skarı olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet ve eGFH açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Takip sonunda sadece bir kız hastada (Cornelia de Lange tanılı) kronik böbrek yetmezliği geliştiği görüldü.

TARTIŞMA

Atnalı böbrek anomalisi, böbreğin en sık görülen füzyon anomalisidir. İnsidansı genel popülasyonda 1/400 olup erkeklerde kızlardan iki kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (1,5,6). Atnalı böbrek anomalisinde diğer sistemleri içeren anomalilerin olabileceğini belirten birçok çalışma mevcuttur. Bulum ve ark. atnalı böbrek anomalisi tanı yaşını 2.8 (0.1–16.2) yıl olarak belirtmişken, Yavuz ve ark. 60 (2-192) ay olarak bildirmiştir. Yavuz ve ark.'nın çalışmasında prenatal tanı oranının %12,2 olduğu vurgulanmış olmasına rağmen tanının daha çok doğum sonrası diğer nedenlerle yapılan üriner sistem görüntülemelerinde saptandığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda atnalı böbrek anomalisi literatür ile uyumlu olarak erkek hastalarda anlamlı oranda yüksek saptandı. Erkek hasta sayısı kız hasta sayısının 1.7 katı idi. Atnalı böbrek anomalisinde tanı yaşı ise $5,3\pm 4,2$ yıl olarak saptandı ve hastalarda kız ve erkekler cinsiyet açısından tanı yaşı farklılığı olmadığı gösterildi. Ayrıca çalışmamızda sadece üç (%5) hastanın prenatal tanı almış olduğu görüldü. Bu durumun, hastanemiz hizmet bölgesinin sosyoekonomik düzeyi düşük bölge olmasına, hastaların hastaneye geç başvurusuna bağlı olabileceği düşünüldü.

Atnalı böbrek anomalili hastaların %28'inde diğer konjenital anomaliler ve sendrom birlikteliği olduğu bilinmektedir. Turner sendromunda %7 atnalı böbrek anomalisinin saptandığı belirtilmişken, Tirozomi 18, VACTERL, Klinefelter, Cornelia de Lange sendromları, Caudal displazi, Zelweger, CHARGE, Goldenhar, Rubinstein Taybi ve Holt-Oram sendromlarıyla da birliktelik bildirilmiştir. (4, 9,10,11,12). Çalışmamızda ise 9 (%15) hastada konjenital anomali ve sendrom tanısı mevcuttu. Bu hastaların 2'sinde (%3,3) Turner sendromu, birinde (%1,6) Holt-Oram sendromu, birinde Cornelia de Lange sendromu tanısı vardı.

Atnalı böbrek anomalisinde tekrarlayan İYE sıklığı daha önceki çalışmalarda %27-42 olarak bildirilmiştir (5,13). Yavuz ve ark. atnalı böbrek anomalisi tanısı konulmuş olan hastalarında İYE sıklığını %42, böbrek skarı mevcudiyetini %24 olarak bildirmiştir (8). Çalışmamızda ise 22 (%36) hastada tekrarlayan İYE öyküsü vardı, böbrekte skar oluşumu ise %20,3 oranında saptandı.

Atnalı böbrek anomalisinde kan üre, kreatinin, Na, K, ürik asit değerleri, eGFH ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanılamamakla beraber Yavuz ve ark. yaptığı çalışmada kronik böbrek hastalığı gelişiminin %7,3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (8). Çalışmamızda da tanı ve takip sonundaki kan üre, Na, K, ürik asit değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, kan

kreatinin düzeyinin son takipte anlamlı derecede artmış olduğu ancak eGFH'nin değişmediği görüldü. Bu durumun çocukların büyüme ve gelişme ile paralel olarak artan kas kitlesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastaların ortalama kan ürik asit, üre, Na, K, kreatinin ve eGFH değerlerinin tanı anında ve takip sonunda cinsiyete göre değişmediği de saptandı.

Atnalı böbrek anomalisi diğer üriner sistem anomalileri de eşlik edebilmektedir. Je BK ve ark. atnalı böbrek anomalisine %21,8 pelviektazi, %9,7 VUR, %1,6 UP darlık, %3,7 çift toplayıcı sistem, %2,9 böbrek taşı ve %1,8 basit renal kistin eşlik ettiğini vurgulamıştır (4). Çalışmamızda hastaların %45'inde pelviektazi, %15'inde UP darlık, %3,3'ünde çift toplayıcı sistem, %3'ünde böbrek taşı ve %1,6'sında basit renal kist saptandı. Atnalı böbrek anomalisinde; fibröz dokunun renal pelvise bası yapması, ureterin renal pelvise yüksek insersiyonu, istmusun vasküler yapılarının UP darlık oluşmasına katkı sağladığı ve eşlik eden bu UP darlığın atnalı böbrekte cerrahi gerektiren en sık üst üriner sistem anomalisi olduğu bildirilmiştir (14). Özellikle bu UP darlığın sol taraflı olduğu ve çoğunun cerrahi gereksinime ihtiyaç gösterdiğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur (4). Çalışmamızda 9 UP darlığı olan hastanın 5'inin cerrahi müdahaleye gereksinimi olmuş, bunların da 4'ü sol taraflıydı.

Uzun dönemde atnalı böbrek anomalili hastaların izlemlerinde proteinürinin %15, hipertansiyonun %10, kronik böbrek hastalığının %7,3 oranında geliştiği bildirilmiştir (8). Yavuz ve ark. yaptığı çalışmada atnalı böbrek anomalili çocuklarda kronik böbrek hastalığının hipertansiyon, proteinüri ve böbrek skarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise 60 hastanın hiçbirinde proteinüri ve hipertansiyon gelişmediği gözlemlendi. Skar tespit edilen 11 hastanın sadece birinin eGFH düşük diğer hastaların eGFH normal saptandı. Atnalı böbrek anomalisinin uzun süreli izleminde; hipertansiyon, proteinüri gibi klinik durumların ortaya çıkabilmesi bu hastaların uzun yıllar yakından izlenmesinin gerekli olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak atnalı böbrek anomalisi diğer sistem anomalileri, sendrom birlikteliği ile gidebilen bir klinik durumdur. Atnalı böbrek anomalisine eşlik edebilecek diğer üriner sistemin anomalilerinin, cerrahi düzeltme ihtiyacı gösterebileceği de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalar izleminde proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gelişebileceği için yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Bauer SB. Anomalies of the upper urinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., eds. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 3264-3304.
2. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK, Delvecchio FC, Raj G, Albala DM et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data at a single institution. J Urol 2003; 170(5): 1722-6.
3. Jain TK, Basher RK, Mittal BR, Bhatia A, Rao KL. Follow-up (99m) Tc Ec renal dynamic scintigraphy and DMSA-III Spect/CT in unmasking a masqueraded case of Horseshoe kidney. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2015; 34: 387-9.
4. Je BK, Kim HK, Horn PS. Incidence and spectrum of renal complications and extrarenal diseases and syndromes in 380 children and young adults with horseshoe kidney. AJR Am J Roentgenol. 2015; 205: 1306-14.
5. Khan A, Myatt A, Palit V, Biyani C. Laparoscopic heminephrectomy of a horseshoe kidney. Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons 2011; 15(3): 415-20.
6. Salas M, Gelet A, Martin X, Sanseverino R, Viquier JL, Dubernard JM. Horseshoe kidney: the impact of percutaneous surgery. Eur Urol 1992;21:134-7.
7. Bulum B, Tekcan D, Genç G, Özkaya O. Urinary Tract Infections in Children with Horseshoe Kidneys: A Single-Center with 5 Years Experience J Pediatr Inf 2015; 9: 108-13
8. Yavuz S, Kiyak A, Sander S. Renal outcome of children with horseshoe kidney: A single-center experience. Urology 2015; 85: 463-6.
9. Pranav Pandya, Ronald Wapner, Dick Oepkes, Neil Sebire. Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice . In Roland Devlieger, An Hindryckx Kidney and Urinary Tract Disorders (Third Edition), p. 351-72.
10. Tuncer A.A, Karavelioğlu A, Baskin E.D, Elmas M. Coexisting urogenital anomaly and duodenal atresia in two atypical Holt–Oram syndrome.J Indian Assoc Pediatr Surg. 2016 Oct-Dec; 21(4): 193–5.
11. Wick MR, Simmons PS, Ludwig J, Kleinberg F., Duodenal obstruction, annular pancreas, and horseshoe kidney in an infant with Cornelia de Lange syndrome. Minn Med. 1982 Sep;65(9):539-41.
12. Zondek LH, Zondek T. Horseshoe kidney and associated congenital malformations. Urol Int 1964; 18: 347-56.
13. Grainger R, Murphy DM, Lane V. Horseshoe kidney a review of the presentation, associated congenital anomalies and complications in 73 patients. Ir Med J. 1983 Jul;76(7):315-7
14. Yohannes P, Smith AD. The endourological management of complications associated with horseshoe kidney. J Urol 2002; 168(1): 5-8.

**KİSTİK FİBROZİS DIŞI BRONŞEKTAZİ
HASTALARINDA AĞIZ HİJYENİ, AĞIZ SAĞLIĞI
ve PERİODONTAL SAĞLIK**

**Oral Hygiene, Oral Health and Periodontal Health in
Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients**

Feyza Ustabas Kahraman(0000-0003-3842-7723)¹, Serife Ozdemir(0000-0003-4003-0530)², Hakan Yazan(0000-0002-7680-4000)¹, Erkan Cakir(0000-0002-1438-7854)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, kistik fibrosis dışı bronşektazi (KFDB) hastalığı olan ve herhangi bir hastalığı olmayan çocukların ağız hijyeni, ağız ve periodontal sağlığı ile ilgili parametreleri karşılaştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma Nisan 2015-Temmuz 2015 tarihleri arasında yapılan 0-16 yaş arası 151 çocuğun dahil olduğu kesitsel bir çalışmadır. Çalışma grubu 151 çocuktan (KFDB 111 çocuk, bronşektazi veya kronik hastalığı olmayan 40 çocuk) oluşturuldu. KFDB hastalarının tek seferlik oral muayenesi yapıldı ve panoramik radyografik incelemeler istendi. Bu hastalarda oral ve periodontal sağlık kriterleri iki grupta hesaplandı. Çocukların ebeveynlerinden 6 çoktan seçmeli soruyu cevaplamaları istendi.

BULGULAR: Süt dişi dolgu yüzeyi sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Molar diş sayısı ve sağlıklı diş sayısı kontroller için çalışma grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Diş sağlığı ile ilgili diğer parametreler açısından gruplar arasında fark bulunmadı. hipertansiyon saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ağız hijyeni parametrelerinin çoğunluğu açısından gruplar benzer olsa da, periodontal muayene ile tespit edildiği gibi diş sağlığının bozulmasının KFDB hastalarında anlamlı olarak daha yaygın olduğunu bulduk.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Bronşektazi, Periodontal Hastalıklar, Diş Hastalığı, Ağız Hijyeni

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Pediatri Bölümü,
İstanbul

2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi İstanbul

Sorumlu yazar yazışma adresi:

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

E-mail:

fezza.kahraman1980@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2020

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

Güncel Pediatri 2020;18(2):177-
193

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the study was to compare the parameters related to oral hygiene, oral and periodontal health of children with and without non-cystic fibrosis bronchiectasis (non-CF BE).

MATERIALS and METHODS: This is a cross-sectional study of 151 children aged between 0-16 years, conducted from April 2015 to July 2015. The study group consisted of 151 children (111 children with non-CF BE, 40 children who did not have bronchiectasis or any chronic disease). One-time oral examination of patients with non-CF BE was performed and panoramic radiographic examinations were requested. Oral and periodontal health criteria were calculated in these patients in two groups. The childrens' parents were asked to answer 6 multiple-choice questions.

RESULTS: Deciduous tooth filling surface count was higher in the study group than controls. Molar tooth count and healthy tooth count were significantly higher for controls than study group. No difference was found between the groups in terms of other parameters of dental health.

CONCLUSIONS: We have found that, although groups were similar in regard to the majority of oral hygiene parameters, deterioration of dental health as measured by periodontal examination was significantly more common in those with non-CF BE.

Key words: Child, Bronchiectasis, Periodontal Diseases, Tooth Disease, Oral Hygiene

INTRODUCTION

Bronchiectasis (BE) is characterized by irreversible dilatation of the respiratory tract associated with inflammatory destruction of bronchial and peribronchial tissue (1). In developed countries, the most important cause of clinical bronchiectasis is Cystic Fibrosis (CF) (2). Recurrent respiratory infections, immunodeficiency, foreign body aspiration, asthma, tuberculosis and primary ciliary dyskinesia are some of the factors that may be effective in the development of non-cystic fibrosis bronchiectasis (non-CF BE), which is common in developing countries (1). Improved hygiene and nutrition, broader vaccine coverage and early antibiotic therapy have been effective in reducing the prevalence of non-CF BE in developed countries which has reduced it to the “orphan disease” classification. However, in developing countries, non-CF BE remains as a major cause of respiratory morbidity (2).

Periodontal diseases are reported to significantly increase the risk for systemic diseases or alter the natural course of systemic conditions (3). There are several mechanisms that can potentially relate respiratory diseases to periodontitis. The most widely accepted one is the mechanical one. With this mechanism, aspiration of oral contents including microbial pathogens into the airway is followed by respiratory tract inflammation, adhesion, deterioration of immunity, colonization and the emergence of pulmonary infections. In patients with chronic health problems, aspiration of oral secretions containing bacterial pathogens may not always be resolved. In these cases, the periodontium may serve as a bacterial hotspot. For Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), recurrent infections causing exacerbations have been reported to increase the decline in lung function (4).

COPD is the most studied lung disease related to periodontal diseases (5). Treatment of periodontal diseases is reported to reduce the number of COPD exacerbations per year (6). The pathophysiology of bronchiectasis involves mucociliary changes resulting in bacterial colonization and subsequent chronic inflammation which damages the bronchi. Despite the clinical and pathophysiological similarities between COPD and bronchiectasis, there is no study in the literature evaluating the relationship between bronchiectasis development/progression and periodontal disease (5). Based on these data, the hypothesis we established is that oral hygiene, oral and periodontal health is worse in those with non-CF BE compared to healthy children. In order to confirm this, it is important to compare the oral and periodontal characteristics of those with and without non-CF BE. The aim of the current study

was to compare parameters related to oral hygiene and periodontal health in children with and without non-CF BE.

MATERIALS and METHODS

Study Population: This is a cross-sectional study of 151 children between the ages of 0-16 who applied to Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine and Faculty of Dentistry between April 1, 2015 and July 1, 2015.

The study group consisted of 111 children with non-CF BE who were followed at the Pediatric Pulmonology Clinic at Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine.

In terms of etiology, primary ciliary dyskinesia (PCD) was detected in 45 patients (40%), postinfectious BE in 17 (15%) patients, bronchiolitis obliterans in 10 (9%) patients, asthma in three (3%) patients, immunodeficiency in five (5%) patients, and idiopathic bronchiectasis in 31(28%) patients.

The control group consisted of 40 children who were admitted to the Department of Pedodontics of Bezmialem Vakıf University Faculty of Dentistry for routine check-up and did not have bronchiectasis or any other chronic disease.

Necessary permissions and ethics committee approval were obtained for conducting the research (Bezmi Alem University Clinical Research Ethics Committee, Date: 02.04.2014, No: 7/9). In order to conduct this study, patients were informed about the purpose and subject of the study. Children (and their caretakers) were told about the extent of the procedures they would undergo during the study and written consent was obtained from the families of the children who agreed to participate.

Inclusion Criteria: The criterion for patient inclusion was being aged under 18 years and attending regular follow-up at the Pulmonary Diseases Clinic of our Pediatrics department due to non-CF BE. For the control group, participants were selected among those with no bronchiectasis or other chronic disease (eg, Coronary Artery Disease, Diabetes Mellitus, Chronic Hepatic Failure, Chronic Renal Failure, Autoimmune Diseases, COPD, etc.). In addition, agreeing to participate in the study was determined as an inclusion criteria for both groups.

Exclusion criteria: Subjects who refused to participate in the study, those who were older than 18 years, and those who had bronchiectasis or chronic disease in the control group were excluded from the study group.

Clinical evaluation: Patients with non-CF BE who were referred from the pulmonary diseases clinic underwent panoramic radiographic imaging and a one-time oral examination. Clinical examinations were performed to determine the number of teeth affected by caries and other characteristics of oral hygiene. Oral and periodontal health criteria (number of caried teeth, number of filled teeth, number of healthy teeth, number of deciduous teeth, number of molar teeth, etc.) were recorded. In the control group, 40 patients who were admitted to the dentistry clinic underwent the same procedures and investigations.

Pulp calcification: Pulp calcification was defined as the presence of calcifying mass in the pulp, which can be seen in deciduous, permanent, healthy, and defective teeth. Radiography is the only method that can detect clinical and non-invasive calcification (7). Pulp calcification was evaluated by panoramic radiography.

Plaque index (PI): Plaque index calculations were performed by the evaluation of soft sediment deposition at the gingival margin and interproximal area. Patients' average PI was calculated as the mean value of all teeth. Plaque index classification was defined as follows:

- 0: Following air drying, plaque is not visible nor cannot be wiped off with an explorer
- 1: Following air drying, plaque is not visible but can be wiped off with an explorer
- 2: Plaque is visible along gingival margin, with or without air drying (no need to probe)
- 3: Thick plaque is visible along gingival margin (no need to probe) (8).

Gingival index (GI): GI was calculated based on the evidence of inflammation in gingival tissues characterized by redness, swelling and bleeding. Each of the four gingival areas of the tooth (buccal, caesal, distal, and lingual) were scored between 0-3 based on the Löe Gingival Index System. This classification is as follows:

- 0: Healthy gingiva
- 1: Slight inflammation, slight discoloration, edema, no bleeding on probing
- 2: Moderate inflammation, gingival shiny, red, edema, bleeding on probing
- 3: Severe inflammation, marked redness and edema, spontaneous bleeding means.

The GI score for the tooth was obtained by dividing values obtained from each tooth by the number of teeth examined(9).

The parents of the children were asked to complete a total of 6 multiple-choice questions that assessed whether children had appropriate access to oral care, dental health services and whether they received family support.

Statistical Analysis: All analyses were performed on SPSS v21 (IBM, Armonk, NY, USA). For the normality check, the Shapiro Wilk test was used. Comparison of continuous variables

were done by using the student's t-test or the Mann Whitney U test with regard to normality of distribution. Categorical variables were analyzed by Chi-square tests. $P < 0.05$ values were accepted to show statistically significant results.

RESULTS

Mean age was 10.66 ± 3.58 years in this study. There were no significant differences between our groups regarding age and gender. Deciduous tooth filling surface count was higher in the study group than controls ($p < 0.001$). Molar tooth count and healthy tooth count was significantly higher for controls than patients with bronchiectasis. There were no significant differences between our groups regarding other variables associated with dental health (Table 1)

Table 1. Summary of Patients' Characteristics Regarding Groups

	Bronchiectasis		Control		Total		P
	n	Descriptive	n	Descriptive	n	Descriptive	
Age	11	10.94 ± 3.93	4	9.9 ± 2.26	15	10.66 ± 3.58	0.116
Gender							
Female	62	55.86%	7	42.50%	79	52.32%	0.206
Male	49	44.14%	3	57.50%	72	47.68%	
Tooth	10	22 (0 - 28)	4	15 (0 - 28)	14	18 (0 - 28)	0.261
Milk Tooth	7	2 (0 - 20)	4	7 (0 - 20)	14	5 (0 - 20)	0.248
Caries	95	1 (0 - 14)	3	1 (0 - 4)	13	1 (0 - 14)	0.087
Caries Surface	95	1 (0 - 21)	3	1 (0 - 15)	13	1 (0 - 21)	0.113
Lost Tooth							
0	78	82.98%	9	100.00%	11	87.97%	0.056
1	12	12.77%	0	0.00%	7	9.02%	
2	1	1.06%	0	0.00%	1	0.75%	
3	3	3.19%	0	0.00%	3	2.26%	

Lost Surface							
			3		11		
0	78	82.98%	9	100.00%	7	87.97%	0.056
5	12	12.77%	0	0.00%	12	9.02%	
10	1	1.06%	0	0.00%	1	0.75%	
15	3	3.19%	0	0.00%	3	2.26%	
Filling							
			3		10		
0	73	65.77%	3	82.50%	6	70.20%	0.131
1 - 2	13	11.71%	3	7.50%	16	10.60%	
≥ 3	25	22.52%	4	10.00%	29	19.21%	
Filling Surface							
			3		10		
0	73	65.77%	3	82.50%	6	70.20%	0.139
1 - 2	10	9.01%	2	5.00%	12	7.95%	
≥ 3	28	25.23%	5	12.50%	33	21.85%	
Molar Tooth Caries							
			1				
0	43	45.26%	8	47.37%	61	45.86%	0.561
1	25	26.32%	3	34.21%	38	28.57%	
2	12	12.63%	5	13.16%	17	12.78%	
3	8	8.42%	1	2.63%	9	6.77%	
4	7	7.37%	1	2.63%	8	6.02%	
Molar Tooth Caries Surface							
			1				
0	43	38.74%	8	45.00%	61	40.40%	0.077
1 - 2	31	27.93%	6	40.00%	47	31.13%	
≥ 3	37	33.33%	6	15.00%	43	28.48%	
Molar Tooth Lost							
			3		12		
0	86	90.53%	8	100.00%	4	93.23%	0.277
1	7	7.37%	0	0.00%	7	5.26%	
2	1	1.05%	0	0.00%	1	0.75%	
3	1	1.05%	0	0.00%	1	0.75%	
Molar Tooth Lost Surface							
			3		12		
0	86	90.53%	8	100.00%	4	93.23%	0.277
5	7	7.37%	0	0.00%	7	5.26%	
10	1	1.05%	0	0.00%	1	0.75%	
15	1	1.05%	0	0.00%	1	0.75%	

Molar Tooth Filling							
			3		11		
0	80	84.21%	4	89.47%	4	85.71%	0.357
1	7	7.37%	2	5.26%	9	6.77%	
2	5	5.26%	1	2.63%	6	4.51%	
3	0	0.00%	1	2.63%	1	0.75%	
4	3	3.16%	0	0.00%	3	2.26%	
Molar Tooth Filling Surface							
			3		11		
0	80	72.07%	4	85.00%	4	75.50%	0.136
1 - 2	7	6.31%	3	7.50%	10	6.62%	
≥ 3	24	21.62%	3	7.50%	27	17.88%	
Milk Tooth Caries	66	2 (0 - 16)	4	2 (0 - 17)	6	2 (0 - 17)	0.751
Milk Tooth Caries Surface	66	3 (0 - 50)	4	3 (0 - 51)	6	3 (0 - 51)	0.556
Milk Tooth Filling							
			3		10		
0	60	90.91%	4	85.00%	94	88.68%	0.543
1	3	4.55%	3	7.50%	6	5.66%	
2	3	4.55%	2	5.00%	5	4.72%	
3	0	0.00%	1	2.50%	1	0.94%	
Milk Tooth Filling Surface							
			3		10		
0	60	54.05%	4	85.00%	94	62.25%	<0.001
1 - 2	2	1.80%	2	5.00%	4	2.65%	
≥ 3	49	44.14%	4	10.00%	53	35.10%	
Fissealant							
			3		13		
0	92	94.85%	9	97.50%	1	95.62%	0.554
1	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
2	3	3.09%	0	0.00%	3	2.19%	
3	1	1.03%	1	2.50%	2	1.46%	
4	1	1.03%	0	0.00%	1	0.73%	
Dental Pulp Calc							
Present	2	1.98%	0	0.00%	2	1.42%	0.915
Absent	99	98.02%	4	100.00%	9	98.58%	
Plaque Index	10		4		14		
	2	2.21 ± 0.53	0	2.29 ± 0.44	2	2.23 ± 0.5	0.398
Gingival Index	10		4		14		
	2	1.09 ± 0.4	0	1.17 ± 0.3	2	1.12 ± 0.38	0.255

Molar Tooth Surface							
0	45	40.54%	8	20.00%	53	35.10%	
1 - 2	33	29.73%	5	37.50%	48	31.79%	0.063
≥ 3	33	29.73%	7	42.50%	50	33.11%	
Molar Tooth							
0	38	40.00%	8	21.05%	46	34.59%	
1	22	23.16%	6	15.79%	28	21.05%	
2	14	14.74%	4	36.84%	28	21.05%	0.040
3	11	11.58%	5	13.16%	16	12.03%	
4	10	10.53%	5	13.16%	15	11.28%	
Tooth Surface							
0	38	34.23%	9	22.50%	47	31.13%	
1 - 2	30	27.03%	3	32.50%	43	28.48%	0.388
≥ 3	43	38.74%	8	45.00%	61	40.40%	
Tooth							
0	31	27.93%	9	22.50%	40	26.49%	
1 - 2	33	29.73%	8	45.00%	51	33.77%	0.215
≥ 3	47	42.34%	3	32.50%	60	39.74%	
Milk Tooth Surface							
0	40	36.04%	0	25.00%	50	33.11%	
1 - 2	19	17.12%	4	35.00%	33	21.85%	0.058
≥ 3	52	46.85%	6	40.00%	68	45.03%	
Milk Tooth							
0	40	36.04%	0	25.00%	50	33.11%	
1 - 2	20	18.02%	4	35.00%	34	22.52%	0.079
≥ 3	51	45.95%	6	40.00%	67	44.37%	
Healthy Tooth							
0	78	70.27%	0	0.00%	78	51.66%	
1	10	9.01%	0	0.00%	10	6.62%	<0.001
≥ 2	23	20.72%	0	100.00%	63	41.72%	

Caries Tooth							
			3		12		
0	88	90.72%	2	82.05%	0	88.24%	0.207
1	4	4.12%	2	5.13%	6	4.41%	
2	4	4.12%	2	5.13%	6	4.41%	
3	1	1.03%	3	7.69%	4	2.94%	
Milk Tooth Extraction							
0	59	88.06%	0	0.00%	59	88.06%	N.A
1	4	5.97%	0	0.00%	4	5.97%	
2	3	4.48%	0	0.00%	3	4.48%	
5	1	1.49%	0	0.00%	1	1.49%	
M							
0	84	86.60%	0	0.00%	84	86.60%	N.A
1	10	10.31%	0	0.00%	10	10.31%	
3	3	3.09%	0	0.00%	3	3.09%	

Data given as mean \pm standard deviation or median (minimum - maximum) for continuous variables regarding normality and percentage for categorical variables

The frequency of answer that "I don't know" to the question about their child's dental health was higher in the study group than the control group. No significant difference was found between the study group and control groups in terms of having a toothbrush, daily brushing count, receiving help during tooth brushing, dental visits and the causes of these dental visits of the child. (Table 2).

Table 2. Answers given to the 6-questionnaire with regard to study groups

	Bronchiectasis		Control		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
How is the oral health of the child?							
I don't know	34	31.48%	8	20.00%	42	28.38%	0.020
There is a few caries	31	28.70%	2 1	52.50%	52	35.14%	
There was caries but treated	33	30.56%	1	27.50%	44	29.73%	
Very well	10	9.26%	0	0.00%	10	6.76%	
Who has brushes at home?							
Nobody	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0.102
We use together	0	0.00%	1	2.50%	1	0.68%	
Some of us	5	4.63%	0	0.00%	5	3.38%	
Everyone	103	95.37%	3 9	97.50%	14 2	95.95%	
Do you help your child for brushing teeth?							
Yes	25	23.81%	1 2	30.00%	37	25.52%	0.582
No	80	76.19%	8	70.00%	10 8	74.48%	
Frequency of brushing teeth							
Twice a day	39	36.45%	8	20.00%	47	31.97%	0.056
Once a day	40	37.38%	2 1	52.50%	61	41.50%	
3 - 4 times weekly	17	15.89%	1	25.00%	27	18.37%	
Rarely	11	10.28%	0	2.50%	12	8.16%	
Frequency of visiting dentist							
Only when had toothache	59	55.14%	2 6	65.00%	85	57.82%	0.314
Once a year	10	9.35%	5	12.50%	15	10.20%	
Never	38	35.51%	9	22.50%	47	31.97%	
Reason of not visiting dentist							
Have no problem	27	71.05%	7	77.78%	34	72.34%	0.704
Economic reasons	4	10.53%	0	0.00%	4	8.51%	
Have no time	5	13.16%	1	11.11%	6	12.77%	
He / She afraids	2	5.26%	1	11.11%	3	6.38%	

DISCUSSION

In the current study, in non-CF-BE patients, it was found that the number of molar teeth and deciduous tooth filling surface count were higher and healthy teeth count was lower than the control group. The two groups were similar in terms of other oral and periodontal parameters. To our knowledge, this is the first study to evaluate the association between periodontal health and non-CF-BE in children. COPD is the most frequently studied lung disease with its association with oral and periodontal diseases (5). Although bronchiectasis and COPD have very similar systemic, clinical and immunological findings, to our knowledge, there have been no attempts to study the periodontal status of patients with bronchiectasis; indicating that there is a significant lack of information on this topic. Our study aimed to provide much-needed information on the relationship between periodontal disease and non-CF-BE.

Oral and dental health properties

There is increasing evidence that oral and periodontal diseases affect systemic diseases. If an individual has oral or periodontal disease, the pathogens present in oropharyngeal secretion may be dangerous when aspirated into the lungs, especially the lungs of a patient with chronic disease(s) affecting the lung. It has been stated in various studies that oral and periodontal diseases may cause or exacerbate the natural course of systemic diseases (3, 10-14). In this study, the number of healthy teeth was significantly lower in the bronchiectasis group. No difference was found between the groups in terms of caried tooth, filled tooth, missing tooth, or the number of extracted teeth. Furthermore, no difference was found between the bronchiectasis and control groups in terms of plaque index and gingival index, which is an important indicator of periodontal health. In a study examining the relationship between oral health status and COPD, the number of healthy natural teeth was reported to be higher than in non-COPD patients. On the other hand, tooth caries, tooth extraction, lack of any tooth were more common in COPD patients, and no difference was found between the two groups in terms of filled teeth (15). Scannapieco and Ho (16) reported decreased lung function associated with an increase in periodontal attachment loss. In the study of Liu et al. (17) PI increase was reported to be an effective factor on COPD exacerbations. In another study, PI and GI scores were found to be higher in COPD group than in the control group (18). However, we did not find any difference between the PI and GI scores of patients with and without non-CF-BE in the current study. Even so, the periodontal health of patients with non-CF-BE were found to be worse than those without non-CF-BE, which is similar to the study

by Wang et al. (19) in which patients with COPD had worse periodontal health measures than healthy controls. Community based studies also suggest similar results: in a community-based study in Spain, the prevalence of periodontal disease was reported to be higher in COPD patients than in non-COPD patients (15). In a community-based cohort study by Shen et al. (20) patients with COPD were found to have a higher risk of developing periodontal disease than the general population. Furthermore, treatment of chronic periodontitis was found to significantly reduce COPD exacerbations in a prospective study by Küçükcoşkun et al. (21). This trend is evident in many studies including major randomized controlled trials such as the pilot study by Zhou et al. (6) in which periodontal therapy was suggested to improve lung function and reduce exacerbation frequency in patients with COPD and chronic periodontitis and treatment was also associated with reduced risk of adverse respiratory events and mortality in patients with COPD (22). Additionally, according to a cohort study conducted in Japan, deterioration of periodontal health was reported as a risk factor that accelerates the decrease in lung function (23).

Finally, according to a metaanalysis on this topic, which examined 14 observational studies, periodontal diseases were found to be an independent risk factor for COPD progression (24). Furthermore, in a recent study evaluating 14 studies which evaluated the clinical characteristics of oral health, it was concluded that periodontal problems (deeper periodontal pockets, high level of clinical attachment loss, worse oral hygiene, more inflammation and bleeding in the gingival tissue, and lower number of remaining teeth) were worse in COPD patients compared to non-COPD patients (25).

Oral health behaviors and knowledge level

In the current study, no significant difference was found in the bronchiectasis and control groups in terms of having a toothbrush, daily brushing, receiving help from parents during brushing. The frequency of answer that "I don't know" to the question about their child's dental health was higher in the study group than the control group. In a study by Liu et al. (17) it was reported that the number of daily brushing was an effective factor on COPD exacerbations. In the study of Wang et al. (19) it was reported that daily brushing behavior and oral health knowledge levels were lower in patients with COPD than those without COPD. In a study by Bhavsar et al. (18) it was reported that the number of tooth brushing and oral hygiene scores were lower in COPD patients than controls. Two systematic reviews have been reported that improving oral hygiene is effective in reducing the progression and occurrence of respiratory diseases (14, 26). The current study was conducted with pediatric

patients with non-CF-BE, and during this period, tooth brushing behavior was evaluated according to family reporting and was not observed; thus the lack of any significant difference between our groups may have been caused by this factor. Nevertheless, improving tooth brushing behavior in all children, especially those with chronic lung disease, will undoubtedly benefit overall health.

Frequency of dentist visits and reasons for not visiting the dentist

In the current study, no significant difference was found between the bronchiectasis and control groups in terms of visits to dentists and reasons for not visiting. On the other hand, the most common reason for not visiting a dentist was found to be the lack of evident dental problems (toothache, bleeding, etc.) in both groups. In a community-based study, no difference was found between patients with and without COPD in terms of applying to a dentist within the prior 3 months of the study (15). Another study reported that patients with COPD had fewer visits to dentists than those without COPD (19). Children may show similar tendencies because children may find it difficult to recognize their dental health problems. Additionally, fear of the dentist is rather frequent among children, which may cause them to be unwilling to go to the dentist.

Limitations

The current research has several limitations. Our first limitation is associated with the study design; cross-sectional studies have low power in terms of explaining causality. The second most important limitation is that our study group did not undergo full-extent evaluations for the diagnosis of periodontal diseases. If such an examination was performed, we may have been able to analyze whether the frequency of periodontal disease was higher in non-CF-BE patients. However, general oral and periodontal findings were evaluated and showed important differences between patients with non-CF-BE and controls. Thirdly, study groups were comprised from patients that applied to a single center; it is quite evident that a community-based research could have provided more reliable results. Even so, to our knowledge, our study is the first to evaluate the relationship between periodontal health and non-CF-BE in pediatric patients; and therefore addresses an important gap in the literature.

Conclusion

This is the first study to evaluate the relationship between oral hygiene and periodontal health in patients with non-CF-BE. The most important result of this study was the finding that the number of healthy teeth was significantly lower in the bronchiectasis group than in the control

group. There were no significant differences between our groups regarding many other variables that are known to be associated with periodontal health.

In the future, larger clinical investigations and structured prospective studies are required to determine the extent of the relationship between oral hygiene and periodontal health and non-CF-BE. Randomized controlled trials to investigate the change in clinical characteristics of patients with bronchiectasis by correcting oral hygiene and periodontal health parameters may help to explain the relationships between these conditions. Improving parents' knowledge of dental care and oral health is important in the prevention and treatment of non-CF-BE in children. Therefore, it is the responsibility of all healthcare providers to help preserve oral health in individuals by providing the best available evidence to patients and their parents. Promoting opportunities for oral care and treatment, particularly in the context of oral and periodontal health protection, can be an effective strategy to reduce the burden of lung dysfunction leading to non-CF-BE.

Conflict of Interest: No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding: No funding was received.

REFERENCES

1. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration*. 2005;72(3):233-8.
2. Kapur, Nitin. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. PhD Thesis, Charles Darwin University, 2011.
3. Peter KP, Mute BR, Doiphode SS, Bardapurkar SJ, Borkar MS, Raje DV. Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a reality or just a dogma? *J Periodontol*. 2013;84(12):1717-23.
4. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1339.
5. Santos SR, Pinto EH, Longo PL, Dal Corso S, Lanza FC, Stelmach R, et al. Effects of periodontal treatment on exacerbation frequency and lung function in patients with chronic periodontitis: study protocol of a 1-year randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):23.

6. Zhou X, Han J, Liu Z, Song Y, Wang Z, Sun Z. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: A 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41(6):564-72.
7. Sezgin B, Cakan EF, Erdem TL. A Radiographic Assessment of The Prevalence and Distribution of Pulp Calcification. *Eur Oral Res*. 2011;45(2):49.
8. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22(1):121-35.
9. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21(6):533-51.
10. Pedersen PU, Uhrenfeldt L, Larsen P. Oral hygiene in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review protocol. *JBIC database of systematic reviews and implementation reports*. 2017;15(5):1236-41.
11. Pace CC, McCullough GH. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: review and recommendations. *Dysphagia*. 2010;25(4):307-22.
12. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):54-69.
13. Scannapieco FA. Pneumonia in nonambulatory patients: the role of oral bacteria and oral hygiene. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137:S21-S5.
14. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol*. 2006;77(9):1465-82.
15. Lopez-de-Andrés A, Vazquez-Vazquez L, Martinez-Huedo MA, Hernández-Barrera V, Jimenez-Trujillo I, Tapias-Ledesma MA, et al. Is COPD associated with periodontal disease? a population-based study in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3435.
16. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol*. 2001;72(1):50-6.
17. Liu Z, Zhang W, Zhang J, Zhou X, Zhang L, Song Y, et al. Oral hygiene, periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Periodontol*. 2012;39(1):45-52.
18. Bhavsar NV, Dave BD, Brahmhatt NA, Parekh R. Periodontal status and oral health behavior in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(Suppl 1):S93.
19. Wang Z, Zhou X, Zhang J, Zhang L, Song Y, Hu FB, et al. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol*. 2009;36(9):750-5.

20. Shen T-C, Chang P-Y, Lin C-L, Chen C-H, Tu C-Y, Hsia T-C, et al. Risk of periodontal diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study. *Medicine*. 2015;94(46).
21. Kucukcoskun M, Baser U, Oztekin G, Kiyani E, Yalcin F. Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Periodontol*. 2013;84(7):863-70.
22. Shen T-C, Chang P-Y, Lin C-L, Chen C-H, Tu C-Y, Hsia T-C, et al. Periodontal treatment reduces risk of adverse respiratory events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a propensity-matched cohort study. *Medicine*. 2016;95(20).
23. Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, Fukuyama S, Takeshita T, Ogata H, et al. Periodontal status and lung function decline in the community: the Hisayama study. *Sci Rep*. 2018;8(1):13354.
24. Zeng X-T, Tu M-L, Liu D-Y, Zheng D, Zhang J, Leng W. Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2012;7(10):e46508.
25. Shi Q, Zhang B, Xing H, Yang S, Xu J, Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health—Evidence from a Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:33.
26. Pedersen PU, Larsen P, Håkonsen SJ. The effectiveness of systematic perioperative oral hygiene in reduction of postoperative respiratory tract infections after elective thoracic surgery in adults: a systematic review. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*. 2016;14(1):140-73.

ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE İŞTAHSIZLIK ve KOKU DUYUSU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

The Association Between Loss Of Appetite And Sense Of Olfaction In Children With Iron Deficiency Anemia

Utku Aygüneş(0000-0001-9903-2923)¹, Ayla Uzun Çiçek(0000-0003-2274-3457)²

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocukluk çağında en sık görülen anemi türü olan demir eksikliği anemisi (IDA) varlığının koku alma davranışını ve IDA'lı hastalarda koku duyusunun iştah durumunu nasıl etkilediği hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; IDA'lı hastalarda koku duyusundaki değişiklikleri ve koku duyusu değişikliklerinin iştah üzerine etkisini ortaya koymaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya IDA tanılı 57 çocuk ile herhangi bir psikiyatrik bozukluğu ve anemisi olmayan, hasta grubuyla yaş, cinsiyet, sosyokültürel özellikler ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş 57 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Koklama fonksiyonu ölçümü için Sniffin koku duyusu çubukları kullanıldı. Değerlendirme, Sosyodemografik Veri Formu, Duyusal Bozukluklar için Kiddie Takvimi ve Okulda Yaşanan Çocuklar ve Yaşam Boyu Versiyon için Çocuk Şizofreni ve Çocuk Yeme Davranışı Anketi kullanılarak yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: IDA'lı hastalar, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bir eşik, ayrımcılık ve tanımlama değerine sahipti. Korelasyon analizi, toplam koku testi skorundaki artış ile iştah göstergeleri toplam skoru arasında anlamlı bir korelasyon gösterdi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: : Bu çalışmada IDA'lı çocuklarda, iştah azalmasına koku fonksiyonlarında bozulmanın eşlik ettiği görülmüştür. Koku işlev bozukluğunun, iştah azalması açısından önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir

Anahtar Kelimeler: İştah, çocukluk çağı, demir eksikliği anemisi, koku

1 SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Konya

2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı, Sivas

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Utku AYGÜNEŞ: SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Konya, Türkiye

E-mail: utkuayg@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.05.2020

Kabul tarihi/Accepted: 15.05.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):194-207

ABSTRACT

INTRODUCTION: IDA (iron deficiency anemia) is the most common type of anemia in pediatric patients and very little is known about the effect of IDA on the sense of smell and about the effects of smell on appetite. This study shows the effect of IDA on the sense of smell and about the effects of smell on appetite.

MATERIALS and METHODS: The study enrolled 57 IDA patients and 57 healthy subjects. Olfactory function was evaluated using the Sniffin' Sticks olfactory test. The evaluation was performed by using a semi-structured psychiatric interview using Sociodemographic Data Form, Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version and The Child Eating Behaviour Questionnaire.

RESULTS: Patients with IDA had a significantly lower threshold, discrimination, and identification value, and a lower threshold compared with the control group. Correlation analysis showed a significant correlation between an increase in the total olfactory test score and the total score for appetite indicators.

CONCLUSIONS: In this study, it was observed that decreased appetite in children with IDA was accompanied by impaired odor functions. It suggests that odor dysfunction may be a significant factor for decreased appetite.

Key words: Appetite, childhood, iron deficiency anemia, olfaction

INTRODUCTION

Anemia is defined as the decrease in hemoglobin concentration per millimeter cube, hematocrit, or erythrocyte number. The prevalence may exceed 50% in lower socioeconomic groups. Iron deficiency anemia is thought to represent the most common cause of anemia in all age groups in general, and in pediatric patients in particular [1].

Signs of symptoms of anemia include the general manifestations such as paleness, fatigue, tiredness in addition to psychological, neurological, and mental consequences such as irritability and agitation, attention deficit, learning difficulties, anxiety, and depression. Therefore, anemia may lead to both psychomotor and mental impairment in children [2,3].

Appetite is the psychological need and desire to eat that is probably a learned phenomenon associated with pleasant taste, smell, and satisfaction. On the other hand, loss of appetite is a common finding in anemia and therefore it has been recommended that anemia be investigated in children with reduced appetite [4]. Also, reduced appetite and nutritional problems may represent a clinical sign in many psychiatric disorders of childhood [5].

IDA is the most common type of anemia in pediatric patients and very little is known about the effect of IDA on the sense of smell and about the effects of smell on appetite. Our literature search has not revealed any studies examining the effect of IDA on the sense of smell and the effect of smell functions on appetite in pediatric and adolescent patients. However, two related studies were identified, one examining the effect of anemia on the sense of smell in rats [6], and the second in adult patients in 2016 [7]. In both studies, IDA was found to be associated with reduced and modified sense of smell. On the other hand, others have already suggested the presence of specific alterations in both appetite and sense function in some psychiatric disorders of the childhood such as depression, attention deficit hyperactivity disorder, and anxiety disorders [8].

Therefore, in this study we compared differences in smell function between the two following pediatric groups: 1) patient group (Group 1, n=57) with IDA but no psychiatric disorders; and 2) the control group (Group 2, n=57) consisting of healthy children and adolescents.

MATERIALS and METHODS

This cross-sectional study was carried out at the Pediatric Hematology Unit of Cumhuriyet University Hospital, Sivas, Turkey with the inclusion of outpatients diagnosed with anemia. Ethical approval was provided from the Human Research Ethics Committee of Cumhuriyet University, Sivas, Turkey before the study. Initially eighty one children diagnosed with IDA were included in the study. However there were 24 drop-outs: 8 parents refused to participate due to either parents' shortage of time, and sixteen patients were excluded because they did not meet the study inclusion criteria or either failed to understand or complete the task. So, fifty-seven children diagnosed with IDA but no psychiatric disorders (22 male, 35 female; mean age: 12.61 ± 2.3 years, min-max: 8-16 years) and 57 healthy children (22 male, 35 female; mean age 12.75 ± 2.41 years; min_max: 8-16 years) matched with the patient group in terms of age, gender, socioeconomic background, and education were included. All participants (n=138) were enrolled between March 2019 and July 2019. After the option to participate was offered and written informed consents were received, a total of 114 volunteers were included in the study. Exclusion criteria were any conditions known to cause olfactory dysfunction such as allergies or medications, acute and chronic diseases of the ear, nose or throat, cystic fibrosis, history of epilepsy, traumatic brain injury, drug or alcohol abuse, smoking.

We further excluded children with neurological findings such as motor dysfunction, difficulty in swallowing, irritability or any organic neurologic disorder, and comorbid psychiatric disorders including intellectual disability, cognitive dysfunction, somatization and depression, and all patients were untreated at the time of testing. Parental consent and patient assent were obtained from every family during the interview.

Initial assessment was performed by a pediatric hematology specialist. Then, participants and their parents underwent a face-to-face psychiatric interview in order to identify whether the child has any current and past psychiatric disorder. The evaluation lasted about 30 minutes and was performed by a certified child & adolescent psychiatrist using a semi-structured psychiatric interview [9, 10].

Data Collection and Tests Administered

Sociodemographic Data Form: This form was developed by the investigators to assess the sociodemographic characteristics of the study participants.

Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-

Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): K-SADS-PL is a semi-constructed diagnosis interview in order to identify previous and current psychopathologies in children and adolescents according to DSM III and DSM IV diagnosis criteria [9]. Validity and reliability in Turkish cohort was reported by Gökler et al [10]. K-SADS-PL evaluates previous and current symptoms as “absent”, “subthreshold” and “present” and do not inform about the severity of symptoms.

The Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ): CEBQ was designed by Wardle et al. to assess children's eating scale styles [11]. The reliability and validity studies of the Turkish version were carried out by Yılmaz et al. [12]. This is the most comprehensive measure to evaluate the eating styles and behaviour in children that comprises 35 items. It is made up of eight scales: Food responsiveness, Emotional over-eating, Enjoyment of food, Desire to drink, Satiety responsiveness, Slowness in eating, Emotional under-eating, and Food fussiness [12].

The extended version of the Sniffin' Sticks Test (SSET) (Burghart GmbH, Wedel, Germany): The Sniffin' Sticks extended test was administered as described in the literature [13]. Specifically, the three different tests were assessed in the following order: odor detection threshold; discrimination; and, identification. Odorless gloves were worn by the experimenter during the test.

a) Olfactory Detection Threshold Task: The olfactory detection threshold task includes 16 dilutions starting from 4% n-butanol solution (ratio 1:2 in deionized water). Prior to the test, study subjects were exposed to the pen stick with the highest n-butanol concentration. The investigator asked the participants to identify the pen stick containing the n-butanol in each of the trials. The test was terminated when a series of seven descending and ascending trials were completed. The mean of the last four trials was defined as the olfactory threshold. The scores could range between 16 (subjects who were able to detect the lowest concentration) and 1 (participants who were unable to detect even the highest concentration). *b) Odor Discrimination Task:* The odor discrimination task is based on a series of 16 triplets: two pen sticks containing the identical odor (non-target) while the last one has a different odor (the target). Subjects were asked to identify the target odor in each test round consisting of triplets. The stimuli was administered with 30 s intervals. Each of the trials was scored as correct (a score of 1) or incorrect (a score of 0). The total score (ranged between 0 and 16) for each patient was calculated as the sum of the correct discrimination responses.

c) Odor Identification Task: Odor identification was assessed by presenting a series of 16 pen sticks, containing odor stimuli consisting of natural scents. Participants were asked to identify

the odor from a list containing four possible choices (one target and three non-targets). Stimuli were administered with 20-30 s intervals. Each item was scored correct (score = 1) or incorrect (score = 0). The total score for each participant was based on the sum of the correct identifications. The total score ranged between 0 and 16 for each patient.

Threshold, Discrimination, and Identification Score: The threshold, discrimination, and identification (TDI) score represents the sum of odor detection threshold, discrimination, and identification values. This score ranges from a minimum of 1 to a maximum of 48.

Statistical Methods: The study data was assessed using SPSS 23.0 software pack. The normality of the data was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. The association between variables were determined with Pearson's correlation coefficient for parametric variables, and Spearman's correlation coefficient for non-parametric variables. The chi-square test was utilized for the evaluation of the categorical variables. The error of margin was set at 0.05.

RESULTS

Patient and control subjects did not have a significant age difference (12.61 ± 2.3 and 12.75 ± 2.41 years; $p=0.734$). As expected, IDA patients had lower Hb (mean 10.61 ± 0.99 g/dl), hematocrit (mean 34.24 ± 3.97), MCV (mean 71.13 ± 7.58) and serum iron levels (mean 32.05 ± 13.49) ($p=0.000$, for each). TIBC was elevated in the patient group (297.89 ± 60.82) ($p=0.000$) (Table 1).

Table 1. Basic statistical data for the patient and control groups.

	Patient group Median (Min-Max)	Control group Median (Min-Max)	<i>p</i>
Age	12.61 ± 2.3 (8-16)	12.75 ± 2.41 (8-16)	0.734
Hemoglobin	10.61 ± 0.99 (8.3-11.9)	14.58 ± 0.77 (13.5-16.7)	0.000
Hematocrit	34.24 ± 3.97 (25.6-42)	43.92 ± 2.77 (40.1-50.8)	0.000
MCV	71.13 ± 7.58 (54.9-87.3)	84.58 ± 4.65 (68.5-93.8)	0.000
Serum Iron	32.05 ± 13.49 (9-61)	99.22 ± 20.55 (61-157)	0.000
Ferritin	11.14 ± 6.58 (2-26)	29.48 ± 10.91 (14-53)	0.000
TIBC	424.89 ± 52.1 (308-575)	297.89 ± 60.82 (150-400)	0.000

MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; TIBC: total iron binding capacity.

Based on the CEBQ results, patients scored significantly lower in all appetite indicators (food enthusiasm, excessive enjoyment of food, extreme emotional overeating, drinking passion) as compared to controls. On the other hand, indicators of reduced appetite such as toughness enthusiastic, slowness in eating, emotional less eating, and food selectivity scores were significantly higher among the patients than in controls ($p=0.000$) (Table 2).

Table 2. The Child Eating Behaviour Questionnaire scores for the patient and control groups.

	<u>Patient group</u>	<u>Control group</u>	<i>p</i>
	Median	Median	
Excessive appetite indicators			
Food enthusiasm	25.08±2.06	16.24±3.4	0.000
Excessive enjoyment of food	6.29±1.55	8.5±2.63	0.000
Extreme emotional overeating	71.13±7.58	84.58±4.65	0.000
Drinking passion	7.22±1.37	9.29±2.03	0.000
Total score	38.45±5.48	50.61±9.74	0.000
Loss of appetite indicators			
Toughness enthusiastic	25.38±3.25	16.78±3.78	0.000
Slowness in eating	8.87±2.31	8.24±2.09	0.000
Emotional less eating	13.52±1.46	11.19±2.02	0.000
Food selectivity	7.17±0.96	9.61±2.16	0.000
Total score	55.33±5.8	45.03±5.81	0.000

Olfactory performance as measured by Sniffin sticks was lower in the IDA patients in all test subgroups (threshold, identification, discrimination) ($p=0.000$).

An assessment based on the Spearman's correlation analysis showed a significant correlation between an increase in the total olfactory test score and the total score for appetite indicators ($p<0.005$, $r=0.664$). Again, the same analysis showed a correlation between lower total olfactory scores and the total scores for loss of appetite ($p<0.005$, $r=0.580$) (Figures 1 and 2).

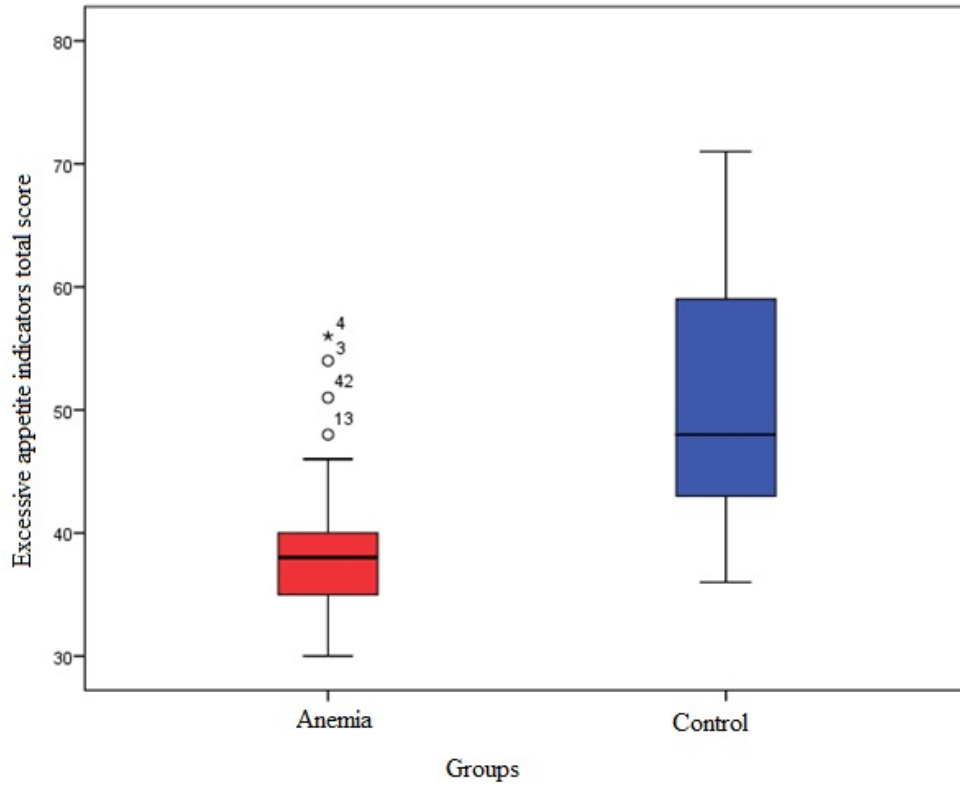


Figure 1. The comparison of excessive appetite indicators total score between the patient and control group.

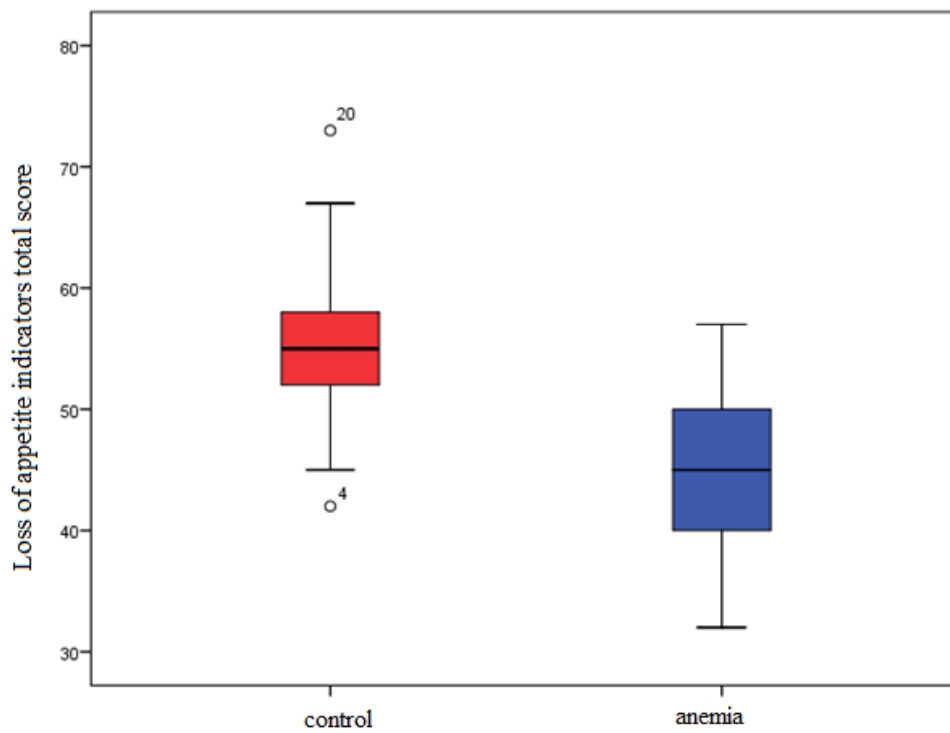


Figure 2. The comparison of loss of appetite indicators total score between the patient and control group.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to examine the association between olfactory functions and appetite in pediatric IDA patients.

This study was undertaken to evaluate the appetite, effect on olfactory functions, and the relationship between these two. Diseases preventing the transmission of signals to the olfactory area result in an impairment in the sense of smell. Although the effect of IDA on the olfactory system has not been clearly established in clinical studies, several systemic conditions such as the neurodegenerative Parkinson's or Alzheimer's disease are thought to affect the olfactory pathways through deposition of iron in the central nervous system [6,14-16]. However, there is certainly a need for further studies and the data on the effect of IDA on olfactory functions is scarce.

Iron deficiency anemia is a common condition characterized by low iron, ferritin, Hb, hematocrit, and MCV levels due to low serum iron concentrations, leading to increased total iron binding capacity (TIBC). Despite the lack of definitive data, the prevalence of IDA based on WHO 2008 data is 47.4% and 25.4% in pre-school and school children [17]. It also represents a major health problem in our country, with prevalence rates ranging between 1.4% and 62.5% in different provinces [18].

The relationship between IDA and the olfactory function: The physiology of the olfactory system is quite complex. Of the total airflow passing through the nostrils, approximately 50%, 35%, and 15% occur through the medial meatus, inferior meatus, and the olfactory region, respectively. Air passing through the olfactory region stimulates the olfactory cells found in the olfactory epithelium [19]. Air reaching the nasopharyngeal region has a temperature of approximately 25 °C and humidity of 90% [20]. During the passage at the nasal valves, the airflow pattern may transform into a turbulent flow in parallel with the increase in the airflow [21]. After the smell molecules reach the olfactory region, they need to come into contact with the mucus covering the receptor cells. Cilia is the cellular organelle in each olfactory cell that is responsible for responding to chemical smell stimuli [22].

Smell molecules contacting with the olfactory surface first penetrate into the mucus covering the cilia. Then, these molecules are bound to a receptor protein that projects from the ciliary membrane. This receptor is a long molecule that penetrates the membrane seven times by folding externally and internally throughout the membrane. The smell molecule binds to the external surface of the folded receptor, while the internal surface of the receptor is coupled to

a G-protein that is formed by the fusion of the lower unit. When the receptor is stimulated, cleavage of an alpha sub-unit occurs in the G-protein, and this subunit stimulates the adenylyl-cyclase bound to the inner surface of the ciliary membrane close to the receptor cell body. Activated cyclase then converts multiple adenosine triphosphate molecules into cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Finally, cAMP activates the “closed” sodium channel, which is another neighboring membrane protein, to allow the flow of sodium ions into the cell cytoplasm. Sodium ions create positive charge on the inner surface of the cellular membrane, stimulating the olfactory neuron. The resultant action potentials are transmitted to the central nervous system via the olfactory nerves [23].

Although IDA is a common clinical condition associated with multiple comorbidities, studies evaluating its effect on the olfactory function are limited. Our literature search has not revealed any studies in pediatric patients, while one study involved adult patients [7], and others involved animal models [6].

In our patients with IDA the odor threshold, odor discrimination, and odor identification test scores were significantly lower as compared to controls. This observation may be explained on the basis of the effects of iron molecule on the olfactory system. It has been already mentioned that the olfactory receptors belong to the G protein-coupled receptor family. Also, olfactory sensory neurons are in close association with the cilia. Several iron-dependent enzymes responsible for the transmission of olfactory stimuli play an active role in the olfactory physiology [6]. Neuronal nitric oxide synthase, tryptophan dioxygenase, indoleamine 2,3-dioxygenase, 3-hydroxyanthranilic acid oxygenase, and tyrosine hydroxylase represent the main enzymes involved in the transmission of olfactory stimuli. In experimental studies, rats with iron deficiency anemia were shown to have significant reduction in cranial and olfactory functions [6]. It has been hypothesized that the iron deficiency leads to a loss of function in iron-dependent enzymes, leading to impairment in olfactory signal transmission pathways, and consequently to impaired olfactory functions [24]. Furthermore, IDA may also cause olfactory dysfunction via the associated effects on the cognitive functions.

The association between IDA and reduced appetite

One of the most prominent clinical features of IDA is reduced appetite, although its mechanisms are unclear [18]. Although dysphagia, atrophic glossitis, angular stomatitis, Plummer-Vinson syndrome, and reduced cognitive performance are not listed in classical textbooks as potential causes of reduced appetite in IDA, we believe that these may play a major etiologic role. In our study, IDA patients scored significantly lower CEBQ scores as

compared to controls (Table 2). Furthermore, one previous study found a significant correlation between appetite and ferritin levels [25].

The association between reduced appetite and olfactory dysfunction: The taste is determined by the physical characteristics and quality of the food, as well as its odor. In our IDA patients exhibiting different levels of reduced appetite based on the CEBQ test, significantly more severe impairment in the olfactory functions was also observed (Figures 1, 2). As such, the Sniffing odor test results also showed significant loss of olfactory function in IDA patients. In subjects with lower olfactory test scores, a parallel decrease in CEBQ scores was observed, suggesting a direct link between olfactory functions and appetite in IDA patients. This was supported by the significant correlations observed in the correlation analysis. Taste of food items cannot be accounted for only on the basis of sweetness. Smell improves the taste and stimulates the appetite by augmenting the taste or flavor of the food [26]. In the same study, an ortho-nasal affect has been described that occurs when the smell of food reaches the ortho-nasal region. This was clearly shown in the study by Bonfill et al. that involved patients with anosmia [27]. On the other hand, the sense of smell has also been reported to augment the taste effect via an increase in salivation [28]. In one study by Rolls and Bayliss, a specific area in the caudo-lateral orbito-frontal cortex of monkeys has been shown to be responsible for both sense of smell and taste perception [29].

In other studies on the same subject, it has been shown that the appetite may be improved by a cephalic phase, in which the smell of food may stimulate the insulin secretion as well as by the stimulation of gastric acid secretion [30]. In one study by Small et al., this was explained on the basis of neuronal mechanisms associated with the integration of the smell and taste [31]. And Seubert et al. studied 2234 older adults and also found olfactory dysfunction to be associated with both a BMI < 18 and poor appetite [32]. Dramatic decrease in appetite associated with conditions that impair the sense of smell, such as the common cold, seem to lend a support to this notion.

Strengths of our study: Exclusion of patients with pediatric psychiatric disorders associated with reduced appetite and impaired olfactory functions is one of the strengths of our study. Furthermore, our sample size is larger compared to other previous studies. Our study is the first to examine both the olfactory functions and the association between sense of smell and appetite in children with IDA.

Limitations of our study: Administration of olfactory tests only prior to the treatment phase represents one limitation of our study, precluding an assessment of a change in olfactory

functions after treatment. Also, another limitation is the absence of a comparison between IDA patients with or without reduced appetite in terms of olfactory functions.

In conclusion, it was observed that decreased appetite in children with IDA was accompanied by impaired odor functions. It suggests that odor dysfunction may be a significant factor for decreased appetite. Our study is the first of its kind, in analyzing the relationship between olfactory functions and appetite in children with IDA. While neurological, chemical, molecular, and psychological mechanisms can be proposed as physiological explanations for this relationship, further studies are warranted to shed more light on its pathophysiology.

Conflict of Interest: No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding: No funding was received.

REFERENCES

1. Lanskovsky P. Classification and diagnosis of anemia in children. In: P. Lanskovsky (ed). Manual of pediatric hematology and oncology, 5th ed, Academic Press, London, 2011:1-86.
2. Pala E, Erguven M, Guven S, Erdogan M, Balta T. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron deficiency anemia. Food Nutr Bull 2010;31(5):431-5.
3. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anemia in infancy and early childhood. Arch Dis Child 1997;76:549-54.
4. Küçük Ö, Göçmen AY, Biçer S. Prevalence of Iron Deficiency Anemia in Children with Poor Appetite. Bozok Med J. 2013;2:(37-41).
5. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozukluklar. Ankara: Nobel Kitabevi, 2001.
6. Ruvim Kumara VM. Influence of Iron Deficiency on Olfactory Behavior in Weanling Rats. J Behav Brain Sci 2012;02:167-175.
7. Dinc ME, Dalgic A, Ulusoy S, Dizdar D, Develioglu O, Topak M. Does iron deficiency anemia affect olfactory function? Acta Otolaryngol. 2016;136(7):754-7.
8. Schecklmann M, Schwenck C, Taurines R, Freitag C, Warnke A, Gerlach M, et al. A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. J Neural Transm (Vienna). 2013;120(1):121-30.

9. Kaufman Birmaher B, Brent D (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 980-8.
10. Gokler B, Unal F, Pehlivan Türk B (2004) The Validity and Reliability of Turkish version of Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children- Present and Lifetime Version. *Child and Youth Mental Health Journal* 11: 109-16.
11. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the children's eating behaviour questionnaire. *J Child Psychol Psyc* 2001;42:963-70.
12. Yılmaz R, Erkorkmaz Ü. Adaptation study of the Turkish children's eating behavior questionnaire. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2011;12:287-94.
13. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G 'Sniffin' Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
14. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:329-39.
15. Fusetti M, Fioretti AB, Silvagni F, Simaskou M, Sucapane P, Necozone S, Eibenstein A. Smell and Preclinical Alzheimer Disease: Study of 29 Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2010;39(2):175-81.
16. Kovacs T. Mechanisms of Olfactory Dysfunction in Aging and Neurodegenerative Disorders. *Ageing Research Reviews*. 2004; 3(2):215-32.
17. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli, Mary Cogswell. Geneva World Health Organization.
18. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(1):11-19.
19. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvag SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:442-59.
20. Probst R, Grevers G, Iro H. Basic Physiology and Immunology of the Nose. In: *Basic Otolaryngology*. Stuttgart. New York. Thime; 2006;10-13.
21. Drake L A. Scott Brown's Otolaryngology, 6.th.ed. Oxford, Butterworth Heinemann; 1997.p.1/6/1-16.
22. Karasalihoğlu AR. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002:97-114.
23. Guyton AC. Olfactory physiology. *Text Book of Medical Physiology*. Guyton AC, Hall CE (ed). 10's edn. W.B. Saunders company. 2001: 616-9.
24. Kuriyan M, Carson JL. Anemia and clinical outcomes. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23:315-25.

25. Topaloğlu AK, Hallioğlu O, Canim A, Düzovalı Ö, Yilgor E. Lack of association between plasma leptin levels and appetite in children with iron deficiency. *Nutrition* 2001;17(7-8):657-9.
26. Prescott J. Flavour as a psychological construct: implications for perceiving and measuring the sensory qualities of foods. *Food Qual Prefer* 1999;10:349–56.
27. Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. Distorted odorant perception: analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:107– 12.
28. Rogers PJ, Hill AJ. Breakdown of dietary restraint following mere exposure to food stimuli: interrelationships between restraint, hunger, salivation, and food intake. *Addict Behav* 1989;14:387–97.
29. Rolls ET, Bayliss LL. Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 1994;14:5437-52.
30. Feldman M, Richardson CT. Role of thought, sight, smell, and taste of food in the cephalic phase of gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 1986;90:428–33.
31. Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res* 2005;166:345-57
32. Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, Hummel T, Fratiglioni L, Backman L, et al. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72:1072-9.

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ ve TROMBOSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the Mean Platelet Volume and Platelet Distribution width in Children with Familial Mediterranean Fever

Fatma Duksal(0000-0001-6067-3424)¹, Ahmet Sami Güven(0000-0002-6085-1582)¹, Mesut Arslan(0000-0002-4450-6295)¹, Melih Timucin Dogan(0000-0003-3565-8606)¹, Utku Aygüneş(0000-0001-9903-2923)²

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Trombosit aktivasyonu ateroskleroz sürecinde anahtar rol oynamaktadır. Ateroskleroz riski ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığında artmıştır. Ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği ve trombosit sayısı, trombosit aktivasyonunda önemlidir. Çalışmanın amacı ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği ve trombosit sayılarıyla ataksız dönemdeki AAA'lı çocukların mutasyon tipinin arasındaki ilişkiyi incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği ve trombosit sayıları, yaş, cinsiyet ve mutasyon tipleri, hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük incelenerek kaydedilmiştir. Çalışmaya atak döneminde olmayan 368 AAA'lı çocuk hasta ve 379 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir.

BULGULAR: Ortalama trombosit hacmi (MPV), hastalarda kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p<0.001$). Fakat trombosit dağılım genişliği kontrol grubuna göre daha yüksektir ($p<0.001$). Trombosit sayıları açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Homozigot, heterozigot, birleşik mutasyonlar 368 hastanın sırasıyla 51, 267 ve 51'inde saptanmıştır. OTH; homozigot mutasyonlu ($p=0.029$) ve heterozigot mutasyonlu hastalarda ($p=0.041$) birleşik mutasyonlu hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Homozigot mutasyonlu hastalarla, heterozigot mutasyonlu hastalarda ortalama trombosit hacmi açısından fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca, trombosit dağılım genişliği ve trombosit sayılar açısından heterozigot, homozigot ve birleşik mutasyonlar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). En sık görülen mutasyonlar M694V (131), E148Q (82), M680I, (37), and V726A (32) olarak saptanmıştır. Bu mutasyonlar arasında MPV, trombosit dağılım genişliği ve trombosit sayıları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

2 SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Konya

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Fatma DUKSAL: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas Türkiye

E-mail: fatmaduksal@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 26.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 18.05.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):208-219

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ateroskleroz riski yüksek MPV değerlerinde artmış olsa da, şimdiki çalışmada bu ilişkiyi bulamadık. Bu, belki de tüm hastaların kolşisin tedavisi altında olduğundan kaynaklanmış olabilir. Diğer yandan PDW değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. PDW ve MPV arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: çocuk, ailevi Akdeniz ateşi, ortalama trombosit hacmi, mutasyon, trombosit dağılım genişliği

ABSTRACT

INTRODUCTION: Platelet activation plays a key part in the process of atherosclerosis. The risk of atherosclerosis increased in familial Mediterranean fever (FMF). Mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and platelet counts are important in platelet activation. The aim of present study was to evaluate the relationship between the MPV, PDW, PLT counts and mutation types of FMF in children in attack free period.

MATERIALS and METHODS: PLT counts, MPV, PDW, age, sex and mutation types of patients were recorded retrospectively from medical records of patients. Three hundred sixty-eight children with FMF in attack-free period and 379 healthy children were included in the study.

RESULTS: MPV of the patients were lower than those of control ($p<0.001$). However PDW counts of the patients were higher than those of control groups ($p<0.001$). The PLT counts were not different between patients and control subjects ($p>0.05$). Of 368 patients; homozygous, heterozygous, and compound mutations were seen, respectively, in 51, 267, and 51 patients. The MPV of patients with homozygous ($p=0.029$) and heterozygous($p=0.041$) mutations were found higher than that of patients with compound mutations. There was no difference between heterozygous and homozygous mutation in terms of MPV ($p>0.05$). In addition, there was no difference between heterozygous, homozygous and compound mutations in terms of PDW and PLT counts ($p>0.05$). The most common mutations were M694V ($n=131$), E148Q ($n=82$), M680I, ($n=37$), and V726A ($n=32$). There wasn't seen significant difference among these mutations in terms of MPV, PDW and PLT counts ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: Although, atherosclerosis risk is increased in high MPV levels, we couldn't find this relationship in current study. It may be due to all the patients were under colchicine treatment. On the other hand PDW levels were found higher in patients than control group. To verify this relationship between PDW and MPV values, further investigations are needed.

Key words: children, familial Mediterranean fever, mean platelet volume, mutation, platelet distribution width

INTRODUCTION

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive and autoinflammatory disease, characterized by recurrent fever and serositis (e.g., abdominal, articular and pleural attacks) symptoms [1]. FMF results from point mutations in the Mediterranean Fever (MEFV) gene which is located on the short arm of chromosome 16. This gene encodes pyrin/marenostrin [2] that plays an important role in the regulation of apoptosis, inflammation and cytokines [3]. FMF is observed especially in the Mediterranean region and surrounding regions and it is seen mostly in Turkish, Armenian, Jewish and Arabic communities [3, 4]. The most commonly seen mutations in the Middle Eastern region are E148Q, M680I, M694V, M694I and V726A mutations [5].

Platelets are considered to be essential in proinflammatory environments, including atherosclerosis. Platelet activation plays a key part in the process of atherosclerosis. To begin with, high MPV associates with low-grade inflammatory conditions and cardiovascular/cerebrovascular disorders. High MPV value is a reliable indicator of increased platelet activity and an indicator of possibility of atherosclerosis [6].

On the other hand low levels of MPV, associates with high-grade inflammatory diseases, such as attacks of familial Mediterranean fever and active rheumatoid arthritis [7]. In addition, it was reported that large platelets were used during inflammation, and surviving smaller platelets lead to reduction in MPV [8]. And inflammation in FMF leads to endothelial dysfunction increasing the risk of systemic complications including atherothrombosis and amyloid deposition in organs [6, 9].

Platelet distribution width (PDW) represents the variation in platelet size. For the second indicator of platelet activity, PDW [10], it can be said that an increase in platelet activity is usually considered as a vascular risk factor which is important in the pathophysiology of thrombosis and atherosclerosis. The degree of platelet activation has been demonstrated to be correlated with platelet distribution width. Large PDW can be an indicator of prothrombotic status. In addition, platelets also induce inflammation [11].

Recently it has been shown that the risk of atherosclerosis increased in patients with FMF [11-13]. Platelet (PLT) number, MPV and PDW measurements can be easily obtained from routine complete blood count (CBC). The relations between these parameters and the various diseases were shown in many studies [14-21]. There are a few studies investigating the relationship between these parameters and patients with FMF [2,11,22-26]. However, these

studies have reported conflicting results. To clarify this issue, there is a need of studies with a large group of patients. In addition, we did not find any study that examined these parameters according to mutation types in children with FMF.

In the current study, it was aimed to investigate the interrelationship between PLT number, MPV and PDW in a large group of children with FMF. In addition, the comparison between these parameters and mutation types were also studied.

MATERIALS and METHODS

Medical records of 368 children with FMF who were followed up by our pediatric immunology and allergy department were evaluated retrospectively. In addition, 379 healthy controls participated to the study. Diagnosis of FMF was made according to Tel Hashomer criteria [27]. Patients were taken into the study during attack free period. According to the study; it was observed that patients were in attack free period if physical examination and levels of acute phase reactants were normal for at least 2 weeks from the end of an FMF attack period [28]. All patients were under colchicine treatment. Information of patients for current study was obtained retrospectively from their medical records. PLT counts, MPV and PDW values, age, sex and mutation types of patients were recorded. PLT counts, MPV and PDW values are easily obtained from routine CBC test. Patients with additional systemic diseases were excluded from the study. This study was conducted at the Cumhuriyet School of Medicine, Cumhuriyet University in between 2010-2013.

FMF patients and control groups were compared between each other in terms of PLT counts, MPV and PDW values. In addition, FMF patients were divided into 3 subgroups according to the type of mutation; homozygous, heterozygous and compound mutations. And these mutations were also compared between each other in terms of PLT counts, MPV and PDW values.

Statistical Analysis: The statistical evaluation was conducted by using the SPSS software version 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Categorical data were presented as numbers and percentages and continuous data were expressed as means± standard deviation. Student T test was used to compare FMF patients and control groups. ANOVA test was used to compare the means of more than two samples and Tukey HSD test was used for post-hoc analysis. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Ethical disclosures: The current study was approved by the ethics committee of the Cumhuriyet School of Medicine, Cumhuriyet University.

RESULTS

Patient and control subjects did not have a significant age difference (12.61 ± 2.3 and 12.75 ± 2.41 years; $p=0.734$). As expected, IDA patients had lower Hb (mean 10.61 ± 0.99 g/dl), hematocrit (mean 34.24 ± 3.97), MCV (mean 71.13 ± 7.58) and serum iron levels (mean 32.05 ± 13.49) ($p=0.000$, for each). TIBC was elevated in the patient group (297.89 ± 60.82) ($p=0.000$) (Table 1). According to these results, MPV of the patients (8.50 ± 1.26 fl) were lower than those of control (9.04 ± 1.02 fl) ($p<0.001$). However, PDW counts of the patients ($23.99 \pm 15.01\%$) were higher than those of control ($16.13 \pm 4.095\%$) ($p<0.001$). The PLT counts were not different between patients and control subjects ($p>0.05$).

Table 1: Demographic characteristics, MPV, PDW and PLT counts of patients and control groups

Parameters	Patients with FMF (n=368)	Control (n=379)	<i>p</i>
Age (year)	10.97 ± 3.46	10.65 ± 3.35	>0.05
Female (n%)	192 (52)	186(48)	>0.05
MPV (fl)	8.50 ± 1.26	9.04 ± 1.02	<0.001
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	308.52 ± 83.30	310.72 ± 79.55	>0.05
PDW (%)	23.99 ± 15.01	16.13 ± 4.095	<0.001

FMF: familial Mediterranean fever; MPV: mean platelet volume; PDW: platelet distribution width, PLT: Platelet

Patients were divided into 3 subgroups according to mutation types; homozygous mutations ($n=51$), heterozygous mutations ($n=267$), and compound mutations ($n=51$). The MPV of patients with homozygous ($p=0.029$) and heterozygous ($p=0.041$) mutations were found higher than that of patients with compound mutations. There was no difference between heterozygous and homozygous mutation in terms of MPV ($p>0.05$). In addition, there was no difference between heterozygous, homozygous and compound mutations in terms of PDW and PLT counts ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2: MPV, PDW, PLT counts of patients with FMF according to mutation types

Parameters	Homozygous (n=51)	Heterozygous (n=267)	Compound (n=51)	p	p for homozygous and heterozygous	p for homozygous and compound	p for heterozygous and compound
MPV(fl)	8.71±1.35	8.54±1.23	8.08±1.24	0.023*	>0.05	0,029*	0,041*
PDW (%)	20.83±12.22	24.24±15.35	25.82±15.56	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
PLT($\times 10^3/\text{mm}^3$)	307.39±73.92	25.82±15.56	311.72±80.28	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

FMF: familial Mediterranean fever; MPV: mean platelet volume; PDW: platelet distribution width, PLT: Platelet

In the current study, the most common mutations (M694V, n=131; E148Q, n=82; M680I, n=37; and V726A, n=32) were also compared among each other in terms of MPV, PDW and PLT counts. According to these results, there was no significant difference between these mutations ($p > 0.05$).

DISCUSSION

In the current study, it was revealed that MPV levels were lower while PDW levels were higher in FMF patients in attack free period as compared to controls one. Mean platelet volume has been investigated recently in studies as an indicator of thrombosis and atherosclerosis [10]. MPV is associated with platelet function and activity [10, 29]. The risk of atherosclerosis increases with larger platelets [24]. Similar to MPV, PDW is also a marker for showing platelet activation [10]. Together, they can give an idea for the development of atherosclerosis [13]. Increased and decreased MPV levels have been reported in various inflammatory diseases [30]. For example, an increase in MPV was observed in metabolic syndrome, myocardial infarction, atrial fibrillation, acute ischemic stroke, Alzheimer's disease, diabetes mellitus, pulmonary tuberculosis, congestive heart failure and hydatid cyst disease [14-21]. But, a reduction in MPV was observed in inflammatory bowel disease, rheumatic arthritis, ankylosing spondylitis, acute pancreatitis and appendicitis [31-34].

Bakan et al [35] investigated MPV values and their association with proteinuria in patients with amyloidosis and amyloidosis secondary to FMF. They found negative correlation between MPV and thrombocyte count in all groups, In another study, MPV levels were found

significantly high during acute attack when compared with the control group. However, they showed no statistically significant difference between acute attack and attack-free period [36]. It is known that megakaryocyte and platelet number was regulated by IL-1, IL-6, trombopoetin and cytokines during inflammatory process [8, 37-39]. These cytokines may be even elevated during the subclinical inflammation at the attack-free periods in FMF patients, resulting in increased MPV and increased risk of atherosclerosis [6]. Subclinical inflammation may also induce development and progression of atherosclerosis [36].

In the current study, MPV level was found decreased in FMF patients as compared to the control group. FMF is an inflammatory disease and inflammation can affect MPV level [1, 30]. It is not clear why the MPV values decreased during inflammation. It was reported that large platelets were used during inflammation, and surviving smaller platelets lead to reduction in MPV [8].

Subclinical inflammation can be seen in FMF even in attack free remission period [40-42]. And inflammation in FMF leads to endothelial dysfunction increasing the risk of systemic complications including atherothrombosis and amyloid deposition in organs [6, 8]. Therefore, it seems important to represent subclinical inflammation in FMF patients [36].

Arıca et al [23] studied the MPV and platelet values in children with FMF patients during attack (n=53) and during attack-free periods (n=64). They found that the MPV values in the FMF both in attack and attack free period were higher than those in healthy children. They suggested that MPV value may be used as an early indicator of atherosclerosis in children with FMF. However, in another study, although MPV was found lower in FMF patients during attack period (n=48) than attack free period time, it was found similar in attack free patients (n=63) and healthy controls [24]. Cetin et al [40] studied the relationship between MPV and FMF in 89 adult patients and they reported that low level of MPV was associated with subclinical inflammation in FMF patients during attack free period. Similar to previous studies, in the current study also it was found that MPV levels of FMF patients in attack free period were lower than that of control participants while PDW levels of FMF were higher than that of controls. There was no significant difference between the control and the patient in terms of PLT count. In addition, MPV level in heterozygous and homozygous mutations was higher than that of compound mutations. But no difference was found between the most common mutations in terms of MPV level.

Ozkayar et al [10] reported that MPV level was significantly higher in FMF patients than in healthy control. But it was lower in FMF patients with secondary amyloidosis than in the

FMF and healthy control groups [10]. In the study of Uluca et al [13], MPV and PDW values were studied in FMF patients in attack and attack free period and in healthy control group. They found no significant difference between groups. In another study, MPV was found higher in FMF patients in the attack-free group than the control group [26]. In the current study, all patients were in attack free period, and MPV levels of patients were found lower than that of the control. Patients with FMF were under colchicine treatment. Perhaps, different results in different studies may be due to this situation.

Platelet distribution width level was also studied in FMF patients. And in one study, PDW level in FMF was found similar to PDW level in the control group [13]. In the current study, although MPV levels were lower in FMF patients than that of control, PDW level was also found higher in FMF patients than that of control and PLT levels were similar between two groups. In addition, similar to previous studies [10, 13]. PLT levels was not found different between patients and the control. So, we suggest that MPV and PDW levels were inversely affected due to inflammation in FMF.

In the current study, when the patients were divided into 3 subgroups according to the type of mutation, it was seen that MPV levels of compound mutations were lower than that of heterozygous and homozygous mutations. But it was similar between heterozygous and homozygous mutations. In addition PDW and PLT counts were similar in 3 subgroups.

In the current study, it was also aimed to compare the most common mutations (M694V, E148Q, M680I, V726A) in terms of MPV, PDW and PLT levels and there was no difference between these mutations in terms of these levels.

The risk of atherosclerosis increased in FMF as well as in other inflammatory disorders [23,24, 43]. MPV is an indicator of platelet function and is considered to have a bridge function between inflammation and thrombosis [44]. The importance of MPV in the atherosclerosis has been emphasized in several diseases and in FMF with conflicting results [2, 10, 21-25, 45-47]. In order to prevent these contradictory results, a large amount of patients was taken to the current study. In the current study, it was tried to investigate the relationship between FMF and atherosclerosis by looking MPV, PDW and PLT levels of all patients. Although, atherosclerosis risk is increased in high MPV levels, we couldn't find this relationship in current study. It may be due to all the patients were under colchicine treatment. This current study suggests that although MPV is an early atherosclerosis marker, it is not elevated in pediatric FMF patients on colchicine treatment.

Our results showed that PDW levels were higher in patients than control group. To verify this relationship between PDW and MPV values, further investigations are needed.

Conclusions: The current study was carried out with a large group of children with FMF in attack free period. Therefore, we think that results of this study will contribute positively to the literature. A decrease in MPV and an increase in PDW were observed in patients but this study did not reveal a difference between patients and control in terms of PLT number. In conclusion, FMF is an autoinflammatory disease and all FMF patients should be closely monitored in terms of atherosclerosis.

Limitation of study: Patients with FMF were under colchicine treatment. Perhaps different results in different studies may be due to this situation. In a further study, newly diagnosed patients with FMF and patients under colchicine treatment can be compared in terms of MPV, PDW and PLT for the risk of atherosclerosis for more meaningful results.

Conflict of Interest: No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding: No funding was received.

REFERENCES

1. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Autoinflammatory syndromes. In: Woo, P, Laxer, RM. and Sherry, DD. Eds., Pediatric Rheumatology in Clinical Practice, Springer, London, 2007; 123-36
2. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84: 1–11
3. Sarı I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *Eur J Rheum*. 2014; 1: 21-33.
4. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006; 26: 489-96
5. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 1447-53
6. Marzouk H, Lotfy HM, Farag Y, Rashed LA, El-Garf K. Mean platelet volume and splenomegaly as useful markers of subclinical activity in Egyptian children with familial Mediterranean fever: A Cross-Sectional Study. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:152616. doi: 10.1155/2015/152616.

7. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
8. Wang X, Meng H, Xu L, Chen Z, Shi D, Lv D. Mean platelet volume as an inflammatory marker in patients with severe periodontitis. *Platelets.* 2015;26:67-71.doi: 10.3109/09537104.2013.875137.
9. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology.* 2011; 7: 105-12.
10. Ozkayar N, Piskinpasas S, Akyel F, Dede F, Yildirim T, Turgut D, et al. Evaluation of the mean platelet volume in secondary amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 2555-9.
11. Oral A, Sahin T, Turker F, Kocak E. Evaluation of plateletcrit and platelet distribution width in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A Retrospective Chart Review Study. *Med Sci Monit.* 2019 Dec 23;25:9882-9886. doi: 10.12659/MSM.920172.
12. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Platelets.* 2008; 19: 405-8.
13. Uluca Ü, Ece A, Şen V, Karabel D, Yel S, Güneş , et al. Usefulness of mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio for evaluation of children with Familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit.* 2014. 5; 20: 1578-82.
14. Ekiz F, Gürbüz Y, Basar O, Aytekin G, Ekiz Ö, Sentürk ÇŞ, et al. Mean Platelet Volume in the Diagnosis and Prognosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013. 19: 441-4.
15. Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1009-13.
16. Küçükbayrak A, Oz G, Fındık G, Karaoğlanoğlu N, Kaya S, Taştepe I. Evaluation of platelet parameters in patients with pulmonary hydatid cyst. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2010; 14; 2:e2010006.
17. Kodiatt TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HK. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians.* 2012; 4: 5-9
18. Sahin Balcik O, Bilen S, Ulusoy EK, Akdeniz D, Uysal S, Ikizek M. Thrombopoietin and Mean Platelet Volume in Patients With Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19: 92-5
19. Yesil Y, Kuyumcu ME, Cankurtaran M, Kara A, Kilic MK, Halil M. Increased mean platelet volume (MPV) indicating the vascular risk in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55: 257-60
20. Mayda-Domaç F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010; 19: 66-72

21. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume: an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122:284-90
22. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets.* 2013; 24: 320–3
23. Arica S, Ozer C, Arica V, Karakuş A, Celik T, Güneşçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 3559–63
24. Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 975–8
25. Karakurt Arıtürk Ö, Üreten K, Sarı M, Yazıhan N, Ermiş E, Ergüder İ. Relationship of paraoxonase-1, malondialdehyde and mean platelet volume with markers of atherosclerosis in familial Mediterranean fever: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013; 13: 357–62
26. Sakallı H, Kal O. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1185–90
27. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1879-85
28. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Associated with Subclinical Inflammation and Amyloidosis in Patients with Familial Mediterranean Fever? *Biomed Res Int.* 2013, 2013:185317. doi: 10.1155/2013/185317
29. Dursun I, Gok F, Babacan O, Sarı E, Sakallıoglu O. Are mean platelet volume and splenomegaly subclinical inflammatory marker in children with familial mediterranean fever? *Health.* 2010; 2: 692-695 doi: 10.4236/health.2010.27105
30. Ozturk ZA, Saymer H, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Saymer ZA. Mean Platelet Volume in Assessment of Brucellosis Disease. *Biomed Res- India.* 2012; 23: 541-6
31. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanik A. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011; 17: 362-6
32. Yüksel O, Helvacı K, Basar O, Köklü S, Caner S, Helvacı N. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets.* 2009; 20: 277-81
33. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008; 75: 291-4
34. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36: 162-8
35. A.Bakan A, Oral A, Alışır Ecder S, Şaşak Kuzgun G, Elçioğlu ÖC, Demirci R, et al. Assessment of mean platelet volume in patients with AA Amyloidosis and AA

- amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever: A Retrospective Chart - Review Study. *Med Sci Monit.* 2019;25:3854-9. doi: 10.12659/MSM.914343.
36. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Koşar A, Yetkin E, Oztürk M. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2001; 24: 405-8.
 37. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clin Rheumatol.* 2019 ;38:701-7. doi: 10.1007/s10067-018-4338-1.
 38. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res.* 1983; 32: 443-60.
 39. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 802-7
 40. Yildirim Cetin G, Gul O, Metin Kesici F, Gokalp I, Sayarlıoglu M. Evaluation of the Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width in FMF: Are They Related to Subclinical Inflammation or Not? Hindawi Publishing Corporation, International Journal of Chronic Diseases. 2014; 2014:127426. doi: 10.1155/2014/127426
 41. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 509–14
 42. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 746–50
 43. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 47–58.
 44. Li B, Liu X, Cao ZG, Li Y, Liu TM, Wang RT. Elevated mean platelet volume is associated with silent cerebral infarction. *Intern Med J.* 2014; 44: 653-7.
 45. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med.* 2012; 44: 805–16.
 46. Turhan O, Coban E, Inan D, Yalcin AN. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. *Med Sci Monit.* 2010; 16: CR202–5.
 47. Bostan F, Coban E. The relationship between levels of von Willebrand factor and mean platelet volume in subjects with isolated impaired fasting glucose. *Med Sci Monit,* 2011; 17: PR1-4.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ ve DİSMORFOLOJİNİN İNCELENMESİ

Investigation of Risk Factors and Dismorphology in Patients with Autism Spectrum Disorders

Dilşad Yıldız Miniksar (0000-0002-6389-4377)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızda Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısına sahip çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri, prenatal-postnatal öyküleri, dismorfik bulguları ve olguların annelerinin gebelik öykülerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu prospektif tanımlayıcı çalışmaya OSB tanısı alan yaşları 5-17 arasında olan 74 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Bu çocukların zeka düzeyini belirlemek için Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC –R) kullanılmıştır. Otistik semptomların şiddetini değerlendirmek için Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS) kullanılmıştır. Olguların annelerinin gebelik öyküsü, olguların prenatal ve postnatal öyküleri, varsa o zamanın görüntüleme raporları ile birlikte aile anamnezi ve epikriz kayıtları değerlendirilmiştir. Olguların fizik muayene ile baş çevresi ölçülmüş ve dismorfik bulguları Minör Konjenital Anomaliler için Yüzey Değerlendirme ölçeği kullanılarak belirlenmiştir.

BULGULAR: Olguların annelerinin gebelik öyküleri, olguların prenatal-postnatal risk faktörleri ve dismorfoloji ASD etyolojisinde etkili bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: OSB etyolojisi karışık ve tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, çalışmamızdaki verilerle bu spektrumun risk faktörleri değerlendirilmiş, etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sunulmuş ve OSB'nin önlenabilir risk faktörleri belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: OSB, risk faktörleri, dismorf

1 Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yozgat

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Dilşad Yıldız MİNİKSAR: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yozgat

E-mail:

dr_dilsad1984@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 07.07.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):220-236

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the current study was to investigate the sociodemographic characteristics, prenatal and postnatal history, and dysmorphic findings of children and adolescents diagnosed with Autism spectrum disorder (ASD) and the pregnancy history of the mothers of these cases.

MATERIALS and METHODS: The prospective descriptive study included 74 children and adolescents aged 5-17 years, diagnosed with ASD. The Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC)-R was used to determine intelligence level of these children. Childhood Autism Rating Scale (CARS) was used to evaluate the severity of autistic symptoms. The cases were evaluated in respect of the pregnancy history of the mothers, the prenatal and postnatal histories of the cases, family anamnesis with any imaging reports of that time if available, and epicrisis records. In the physical examination of the cases, head circumference was measured, and dysmorphic findings were determined according to the Surface Evaluation for Minor Congenital Anomalies scale.

RESULTS: Prenatal, postnatal risk factors, dysmorphology and pregnancy history of mothers were found to be effective in the etiology of ASD in children with ASD.

CONCLUSIONS: Although the etiology of ASD is complex and has not been fully elucidated, the data obtained in this study from the evaluation of the risk factors of this spectrum have contributed to the clarification of the etiopathogenesis, and identified the preventable risk factors of ASD.

Key words: ASD, risk factors, dysmorphia

INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterised by deficiencies in social interaction, delayed communication skills, and repeated behaviours ignoring the social norms (1). Prevalence has been determined to be approximately 16.8/1000, and it has been reported to be seen 3-4-fold more in males than females (2). Using the criteria of DSM-5, Brown et al. (3) reported IQ (intelligence quotient) prevalence and indicated that about 40% of the ASD population are likely to present ID. Although the etiology of ASD has not been fully elucidated, it is thought to be a multifactorial hereditary disease. A recently suggested theory of ASD etiology is the older age of the parents at the time of pregnancy (4). McGrath et al also found that the children of older fathers were at a higher risk of mental disability, schizophrenia and ASD (5). Apart from the older age of the parent, a greater age difference between the mother and father has also been reported to be a high risk factor for ASD (6). In terms of psychiatric diseases, ASD is one of the most important diseases with genetic transmission, and the hereditary rate has been reported to be 90% in data obtained from family, children and twin studies (7). Concordance has been reported as 36%-96% in monozygotic twins, 0-27% in dizygotic twins, and 16% in non-twin siblings (8). Clinical studies have revealed a higher rate of psychiatric disorders in the relatives of children with ASD (9).

Several medical disorders may accompany ASD, the most common of which is epilepsy, seen in individuals with ASD at a rate 10-30-fold higher than that of the general population (10). Although the gene-environment interaction is accepted as important in the etiology of ASD, the increasing frequency of the disease demands a more detailed examination of the environmental factors. Environmental toxins, maternal diseases, pregnancy-related factors, prenatal and postnatal factors explain the heterogenous clinical table in the etiology of ASD (11,12).

The neurodevelopmental model of ASD accepts that the etiological roots of the disease can be seen up to prenatal events. As both the face and the brain develop from the neuroectoderm, which is the same embryological layer, this warrants close examination of the craniofacial anomalies which can be seen in neurodevelopmental disorders (13).

In this study , by identifying the risk factors of the disease, it was aimed to contribute to the clarification of ASD etiology, emphasize the importance of early diagnosis, and increase the possibility of preventing the disease.

MATERIALS and METHODS

Subjects: Patients were selected from those who presented at the Child and Adolescent Psychiatry Department of Bozok University Hospital between October 2019 and November 2019, and had not started treatment. The study included 74 children and adolescents aged 5-17 years, diagnosed with ASD according to DSM-5 diagnostic criteria. Patients were excluded from the study if they had severe intellectual disability (ID). Informed consent was obtained from parents and children and adolescents to participate.

Instruments for Assessment of Children and Adolescents

Structured interview form, was prepared by the researchers and from the data collected, cases were evaluated in respect of sociodemographic characteristics, family data, comorbidities, pregnancy-related factors of the mother, prenatal and postnatal history of the child, and whether or not there were any dysmorphic characteristics.

The Childhood Autism Rating Scale (CARS) consists of 15 items and all the items contribute equally to one total score. Each item is rated by half scoring between 1 and 4 (14). 15–29 points represent the child does not have autism, 30–36.5 points represent mild-moderate autism, and 37–60 points represent severe autism. For the Turkish version of the scale, item analysis shows that all items (except item 14) differentiate children with mild to severe autism (15). According to CARS total score, children with ASD were divided into two groups: children with mild-moderate ASD and children with severe ASD.

Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised, which is the revised form of WISC developed by Wechsler in 1949, was re-edited in 1974 (16). Turkish standardization and validity and reliability studies were performed (17). The severity of intellectual disability was defined according to the international criteria proposed by the American Association on Intellectual and Developmental Disabilities: mild intellectual disability (IQ 50–69), moderate intellectual disability (IQ 35–49), severe intellectual disability (IQ 20–34) (18).

Surface Evaluation for Minor Congenital Anomalies Scale was developed by Samuel Zinner in 2000 to evaluate dysmorphic findings of children with birth defects or genetic problems. In the 6th edition of Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, it was accepted that there are normal standards of body measurements, and a deviation of <4% (not causing a functional or cosmetic problem) is accepted as a minor anomaly, >4% not causing functional or cosmetic problems as a variant of normal, and >4% causing significant functional or cosmetic problems as a major anomaly (19).

Procedure: CARS was administered to 74 of the children and adolescents diagnosed with ASD. WISC-R was used to assess the intellectual disability in patients with ASD. The patients were assessed using the family anamnesis, imaging reports if available, and epicrisis records from that time. In the physical examination of the cases, head circumference was measured, and dysmorphic findings were determined according to the Surface Evaluation for Minor Congenital Anomalies scale.

Statistical Analysis: The results are stated in the tables as number and percentage, mean and standard deviation values. The Independent Samples t-test was used to assess the difference in the mean age of the mothers and fathers. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The study included 74 children and adolescents diagnosed with ASD, comprising 57 (77%) males and 17 females (23%), with a mean age of 8.89 ± 3.43 years (range, 5-17 years). The sociodemographic characteristics of the cases are shown in Table 1.

Table 1. The findings related to the sociodemographic characteristics of the children and adolescents diagnosed with ASD (n:74)

Demographics	n	%
Gender		
Female	17	23.0
Male	57	77.0
Mean age (mean±SD)	8.89±3.43	
Maternal age		
≤35 years	36	48.6
≥35 years	38	51.4
Maternal mean age (mean±SD)	36.21±6.44	
Paternal age		
≤35 years	12	16.2
≥35 years	62	83.8
Paternal mean age (mean±SD)	41.54±7.90	
Mean number of siblings (mean±SD)	2.25±0.95	
Birth order status		

1st child	30	40.5
2nd child	27	36.5
3rd child	12	16.2
4th child	3	4.1
5th child	1	1.4
6th child	1	1.4
Parental consanguinity		
Present	5	6.8
Absent	69	93.2
Diseases concomitant to ASD		
Present	19	25.7
Absent	55	74.3
Diseases concomitant to ASD (n:19)		
Epilepsy	13	17.6
Other Diseases	6	8.1
History of Medication Use		
Used	7	9.5
Not used	67	90.5
Familial History of Psychiatric Disease		
Present	20	27.0
Absent	54	73.0
Psychiatric Diseases seen in the Family (n:20)		
ASD	7	9.5
Epilepsy	1	1.4
Panic attack	1	1.4
Cerebral Palsy	1	1.4
Mental retardation	5	6.8
Depression	2	2.7
Schizophrenia	3	4.1

1. Findings related to the sociodemographic data: Age >35 years was determined in 51.4% of the mothers and 83.8% of the fathers of the children and adolescents with ASD. The mean age of the fathers was determined to be statistically significantly higher than that of the mothers ($p<0.001$). The mean difference between the ages of the parents was 5.32 ± 4.22 years (Table 2). The mean number of siblings was 2.25 ± 0.95 and 40.5% of the cases were the first-born child.

In 25.7% of the children, a concomitant organic disease was determined and epilepsy constituted 17.6% and 8.1% the other diseases (lactose intolerance 1.4%, hearing loss 1.4%, hydronephrosis 1.4%, obesity 1.4%, congenital hypothyroidism 1.4%, subarachnoid cyst 1.4%) of this rate. In 7 (9.5%) cases, there was a history of medication; 2, taking risperidon, and 5, anti-epileptic drugs (carbamazepin, fenobarbital, topiramate, levetiracetam, valproic acid). There was determined to be a psychiatric disease in a first-degree relative of 27% of the children, with ASD in a sibling of 9.5%, followed by mental retardation in a sibling at the rate of 6.8%.

Table 2. The ages of the mothers and fathers of the children and adolescents diagnosed with ASD (n:74)

Item	mean \pm SD	Min-Max	Test
Maternal age	36.21 \pm 6.44	26.00-57.00	$p=0.000$
Paternal age	41.54 \pm 7.90	29.00-66.00	$t^*:-4.492$
Age Difference between the mother and father	5.32 \pm 4.22		

*Independent Samples *t* test

2. Findings related to the Intelligence Quotient (IQ) score and The Childhood Autism Rating Scale (CARS) score; All the children with ASD had the moderate form (IQ 35–49), The mean number of IQ score was 44.6 ± 3.5 . Symptoms of children with ASDs were evaluated with CARS. Mean number of CARS in this group was 44.6 ± 3.5 . According to the cars total score, all children in this study had severe autism (Table 3).

Table 3. Characteristics Of The Children with ASD Included In The Study (mean \pm SD)

Item	ASD (n=74)	
	mean \pm SD	Min-Max
Total CARS score	44.4 \pm 5.5	37.00-55.00
Total IQ Score	44.6 \pm 3.5	35.00-49.00

3. *Pregnancy-related findings of the mothers of the children and adolescents diagnosed with ASD;* There were found to be negative factors related to the pregnancy of 33.8% of the mothers, with gestational diabetes in 6.8%, followed by pre-eclampsia in 5.4% and gestational hyperthyroidism in 5.4%. Psychiatric medical treatment had been taken during pregnancy by 2 (2.7%) mothers. The other negative factors include; radiation exposure 1.4%, hyperemesis gravidarum 1.4%, factor 5 leiden mutation 1.4%, non-steroid anti-inflammatory drug use 1.4%, traffic accident 1.4%, heart failure 1.4%, myoma uteri 1.4%, assistive reproductive techniques treatment 1.4%, active measles infection in pregnancy 1.4%, abnormal vaginal bleeding in pregnancy 1.4%. Of the total 74 mothers, 62.2% gave birth by caesarean section, and 37.8% by the normal spontaneous vaginal route (Table 4).

4. *Findings related to the prenatal and postnatal risk factors of the children and adolescents diagnosed with ASD;* Prenatal risk factors were found in 9.5% of the children with ASD, and 4.1% of these were determined to have a history of large for gestational age (LGA), 5.6% the other prenatal risk factors (abortus risk 1.4%, oligohydroamnios 1.4%, cord prolapse 1.4%, retarded intrauterine development 1.4%). Postnatal risk factors were determined in 31.1%, with neonatal jaundice in 12.2%, followed by hypoxia at 9.5%. The other postnatal risk factors include; premature birth 2.7%, macrosomic infant 2.7%, low birth weight 1.4%, meconium aspiration syndrome 1.4%, neonatal hypoglycaemia 1.4%. There was a history of postnatal hospitalisation in 22 (29.7%) of the 74 cases with ASD (Table 4).

Table 4. Findings related to the prenatal and postnatal periods of the children and adolescents diagnosed with ASD

Item	n	%
Negative factors in pregnancy		
Yes	25	33.8
No	49	66.2
Negative factors experienced (n:25)		
Gestational diabetes	5	6.8
Gestational hyperthyroidism	4	5.4
Pre-eclampsia	4	5.4
Use of Psychiatric Medication in Pregnancy	2	2.7
Other negative factors	10	14
Manner of Birth		
Caesarean section	46	62.2
Normal Spontaneous vaginal birth	28	37.8
Prenatal Risk Factors		
Present	7	9.5
Absent	67	90.5
Prenatal Risk Factors (n:7)		
Large for Gestational Age (LGA)	3	4.1
Other prenatal risk factors	4	5.6
Postnatal Risk Factors		
Present	23	31.1
Absent	51	68.9
Postnatal Risk Factors (n:23)		
Neonatal jaundice	9	12.2
Neonatal Hypoxia	7	9.5
Other postnatal risk factors	7	9.5
Postnatal Hospitalisation		
Yes	22	29.7
No	52	70.3

5. Findings related to the dysmorphic characteristics of the children and adolescents diagnosed with ASD; Dysmorphic findings were determined in 25 (33.8%) of the 74 children. Macrocephaly (head circumference >97th percentile) was seen in 13.5% of all cases, and ear anomalies in 12.2% of all cases (low placed ear, preauricular tag, asymmetric ears, large ears, small ears) (Table 5).

Table 5. The dysmorphic findings of the children and adolescents diagnosed with ASD (n:74)

Item	n	%
Dysmorphic findings		
Present	25	33.8
Absent	49	66.2
Dysmorphic findings (n:25)		
Macrocephaly	10	13.5
Short palpable fissure	1	1.4
Ear anomaly	9	12.2
Umbilical hernia	1	1.4
Microcephaly	1	1.4
Epicantal fold	2	2.7
Ptosis	1	1.4

DISCUSSION

It has been reported in literature that ASD is seen 3-4-fold more in males than females (2). Similarly in the current study, the children and adolescents diagnosed with ASD comprised 77% males and 23% females. The effect of gender difference on the disease may be related to the developing fetal brain being exposed to a high level of testosterone. A low 2nd finger to 4th finger ratio has been found to be related to high fetal testosterone levels compared to oestrogen levels (20). There are also studies in literature that have used the 2nd finger to 4th finger ratio as a biomarker in ASD (21). In the current study, 51.4% of the mothers and 83.8% of the fathers were aged over 35 years, and in all the studies related to ASD, “advanced parental age” is accepted as the most consistent data (22). In addition to the older age of the parents, the greater age difference between the parents was an interesting finding, with the

mean age difference between the mother and father determined to be 5.32 ± 4.22 ($p < 0.001$). The effect of the older age of the father is responsible for increased de novo mutations in gametogenesis and for hereditary characteristics (7). It was determined that 40.5% of the cases were the firstborn child, but no data could be found in literature related to this. However, in a study by Lyall et al, the risk of ASD was seen to be reduced by preconceptional folic acid supplementation (23). This could be associated with the mother having less experience in the first pregnancy and neglecting vitamin support. In 25.7% of the current study ASD cases, a history of another medical disease was determined, and epilepsy comprised 17.6% of these. Although epilepsy was seen to be the most common medical condition accompanying ASD, in literature the rate of epilepsy has been reported as 20% in ASD cases with mental disability and 8% in ASD cases with normal mental status (10). The findings of the current study were seen to be consistent with the literature. Like ASD, epilepsy is a brain disease, the etiopathogenesis of which is multifactorial, including genetic and environmental factors, just as in ASD (24). There was seen to be a psychiatric disease in a first-degree relative of 27% of the children in the current study, of which 9.5% comprised ASD in a sibling. This rate of presence of ASD in a sibling was lower than rates reported in literature. This can be explained by the small sample size of our study. The second most common psychiatric disease in the family was mental retardation. 60% of individuals diagnosed with ASD are under 50 and 50 in IQ tests (25), 20% between 50 and 70 (26), 20% above 70 and 70 score points (27). All patients in our study had moderate mental retardation. ASD and severe ID share diagnostic features, such as deficits in social behavior, and problems with communication and stereotypies (28). Therefore, children and adolescents with severe ID were excluded from the study to avoid diagnosis confusion. All children and adolescents in our study according to CARS scores have severe ASD. ASD diagnoses sometimes change due to misdiagnosis, maturation, or treatment. In longitudinal studies of small clinic-based samples of children diagnosed with ASD at two years of age, 18% (29) and 37% (30) of the children did not show signs of autism two years later. Early and intensive therapy is one mechanism by which a child may be able to achieve optimal outcome and lose his or her ASD diagnosis (31). The fact that all cases in our study have severe ASD may be related to the age range being over 5 years old. Probably those who lost their diagnosis until the age of 5 years were eliminated and were not included in our study group. When the pregnancies of the mothers of the children and adolescents with ASD in this study were studied, pregnancy-related negative factors were determined in 33.8%, and this included

gestational diabetes at the rate of 6.8%. The results obtained from previous studies which have examined the frequency of gestational diabetes in the mothers of children with ASD have been inconsistent, but a recent meta-analysis showed that gestational diabetes is an additional risk factor for ASD (32). Maternal hyperglycemia has been associated with increased free radical production, and oxidative stress in the cord blood and placental tissue results in an impaired anti-oxidant defence system (33). In the current study, gestational hyperthyroidism and pre-eclampsia were seen to be the second most commonly experienced negative events in pregnancy (5.4% for both). There is a need for normal thyroid hormone production for there to be brain development in the fetus. In the early and mid gestation periods, the fetus is completely dependent on the mother for thyroid hormone. Low thyroid-stimulating hormone (TSH) measured in mid pregnancy and low neonatal TSH have been associated with an increased risk of ASD (34). In the current study, pre-eclampsia was seen in 5.4% of the mothers of children with ASD. In a study of a Swedish population of 1216 ASD cases born between 1987 and 2002 and a healthy control group of 6080 subjects, pre-eclampsia was determined to have increased the risk of ASD by 50% (35). As oxygenation of the placenta is disrupted in pre-eclampsia, retarded intrauterine development, fetal death, fetal thrombocytopenia, bronchopulmonary dysplasia, neurodevelopmental defects and low birth weight may be seen (36). Severe pre-eclampsia can cause the development of primary hyperthyroidism (37). Similarly, there has been reported to be a higher risk of pre-eclampsia in pregnancies with gestational diabetes compared to normal pregnancies (38). This could be the case in the current study as hyperthyroidism was found to be both associated with pregnancy and was found at a higher rate than normal in those with gestational diabetes.

The infant was born by caesarean section to 62.2% of the mothers in the current study and by normal spontaneous vaginal route in 37.8%. Previous studies have associated an impairment in cognitive functions and an increase in the frequency of ASD with caesarean section delivery (39). On the other hand, just as the increase in cesarean deliveries can be explained by medical reasons, it can also be because of a lack of communication between the doctor and the patient, the fears of women, and the influence of social and cultural beliefs. When the findings related to the prenatal and postnatal risk factors of the children and adolescents with ASD in this study were examined, there were found to be prenatal risk factors in 9.5% of the cases, and 4.1% of this rate was determined to be LGA infants. Previous studies have found a relationship between maternal hyperglycemia and several negative complications such as

LGA infant, primary caesarean rate, neonatal hypoglycemia, pre-eclampsia and birth trauma (40).

Postnatal risk factors were determined in 31.1% of the cases, of which 12.2% were seen to have neonatal jaundice. The most important neuropathological finding of neurotoxicity caused by bilirubin is cerebellar damage progressing with loss of purkinje cells (41). Similarly, one of the most repeated findings in postmortem studies in autism is the reduction of purkinje cells in the cerebellum (42). Neonatal jaundice is seen as a postnatal risk factor in ASD cases. The second most common postnatal risk factor was determined to be a history of hypoxia in 9.5% of the 74 cases. Although neonatal hypoxia has the potential to damage the central nervous system, as hypoxia also increases dopaminergic activity, it has been shown that there could be a link between this condition and the excessive dopamine activation determined in ASD (43). In 22 of the 74 cases with ASD in the current study, there was a history of postnatal hospitalisation in 22 (29.7%). Of these, 9 were determined with neonatal jaundice, and phototherapy was applied to all the infants with neonatal jaundice. Seven cases were hospitalised because of neonatal hypoxia.

When the relationship with dysmorphic findings was examined in children and adolescents diagnosed with ASD, there were determined to be dysmorphic findings in 25 (33.8%). Of these cases, macrocephaly (head circumference >97th percentile) was determined in 13.5% of all cases. In children with ASD with a normal or small head circumference measurement at birth, there is thought to be normal growth in the brain or it occurs within the first 2 years after birth (44). Especially between the ages of 2 and 4 years in ASD, there is excessive growth of the frontal lobe, temporal lobe, and amygdala, but this is not seen in the occipital lobe. The pathological growth of areas of the brain that play a role in cognitive, social and emotional functions and language development may contribute to the understanding of the functional deficits clinically observed in ASD (45-47). An ear anomaly (low placed ears, pre-auricular tag, asymmetric ears, large ears, small ears) was determined in 12.2% of all cases of the cases with dysmorphia (33.8%). Development of the craniofacial area and the central structures of the brain responsible for the etiopathogenesis of ASD, occurs simultaneously in early fetal morphogenesis (48). When the embryonal development of the face is examined, the outline of the auricle starts to develop at the end of the 5th week, which is in the organogenesis period, 4-16 weeks after implantation (49). Exposure to teratogens in this period of the pregnancy or more different risk factors, can affect the pregnancy and increase the risk of ASD.

In conclusion, while the familial characteristics determined in these cases can be seen to contribute to the genetic aspect of ASD, the prenatal and postnatal factors, and the pregnancies of the mothers contribute to the environmental aspect.

Limitations of this study can be said to be the low number of the sample, and the prenatal and postnatal risk factors were defined from the family anamnesis, imaging reports if available, and epicrisis records from that time. Further studies of more extensive groups would be useful to strengthen the results obtained in this study.

Conflict of Interest: No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding: No funding was received.

Ethical Standarts: The author asserts that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guidelines on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008, and has been approved by the institutional committees. Ethics approval for the study was obtained from the Bozok University Ethics Committee (Ref. No. 2017-KAEK-189_2019.11.13_18).

REFERENCES

1. Crowley DM. Autism Spectrum Disorders (ASD) diagnosis, therapies and their perceived effectiveness-extract from a report of a parent survey. *ACNEM Journal*. 2009;28:11-6.
2. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics Journal*. 2006;118:139-50.
3. Brown AC, Chouinard PA, Crewther SG. Vision research literature may not represent the full intellectual range of autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017;11:57.
4. Mathews TJ, Hamilton BE. Delayed child bearing: more women are having their first child later in life. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics. NCHS data brief. 2009;2:1-8.

5. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):301–9.
6. Janecka M, Mill J, Basson MA, Goriely A, Spiers H, Reichenberg A. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms. *Translational Psychiatry*. 2017;7:1-9.
7. Hebebrand J, Scherag A, Schimmelmann BG, Hinney A. Child and adolescent psychiatric genetics. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;19:259–79.
8. Bohm HV, Stewart MG, Healy AM. On the Autistic Spectrum Disorder concordance rates of twins and non-twin siblings. *Medical Hypotheses*. 2013;81(5):789-91.
9. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(4):557-63.
10. Tuchman R. Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(2):214-8.
11. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2014;44:277–318.
12. Kalagiri RR, Carder T, Choudhury S, Vora N, Ballard AR, Govande V, et al. Inflammation in complicated pregnancy and its outcom. *American Journal of Perinatology*. 2016;33:1337–56.
13. Rodier PM, Bryson SE, Welch JP. Minor Malformations and Physical Measurements in Autism: Data from Nova Scotia. *Teratology*. 1997;55:319–25.
14. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1980;10:91–103.
15. Sucuoğlu B, Öktem F, Gökler B. A study about childhood autism scales. *Journal of Psychiatry Psychology Psychopharmacology*. 1996;4:117–21.
16. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*. New York: Psychological Corporation; 1974.
17. Savaşır I, Şahin N. *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R) Handbook*. Ankara: Turkish Psychological Association Publications; 1995.
18. Remschmidt H, Walter R. Psychological symptoms in school children. An epidemiologic study. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 1990;18:121–32.
19. Jones KL. *Genetics, genetic counseling, and prevention*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
20. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. “The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen.” *Human Reproduction*. 1998;13(11):3000–4.

21. Mackus M, De Kruijff D, Otten LS, Kraneveld AD, Garssen J, Verster JC. The 2D : 4D Digit Ratio as a Biomarker for Autism Spectrum Disorder. *Hindawi Autism Research and Treatment*. 2017;2017:1-5.
22. Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0-36 Months of Age. *Maternal and Child Health*. J 2015;19(8):1783-90.
23. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(2):443-64.
24. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism–epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *European Journal of Neuroscience*. 2018;47:534–48.
25. Cody H, Pelphrey K, Piven J. “Structural and functional magnetic resonance imaging of autism”. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2002;20(3-5): 421-38.
26. Mesibov GB, Shea V. *The Culture of Autism: From Theoretical Understanding to Educational Practice*, Developmental Neuropsychiatry Meetings – I; 2003 Sep 29- Oct 1; İstanbul, Turkey.
27. Schopler E. “On confusion in the diagnosis of autism”. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*. 1978;8:137-61.
28. Srivastava AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: Causal genes and molecular mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;46:161–74.
29. Suter S, Pandey J, Esser EL, Rosenthal MA, Wilson LB, Barton M, et al. Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007;37(1):98–107.
30. Turner LM, Stone WL. Variability in outcome for children with an ASD diagnosis at age 2. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007;48:793–802.
31. Fein D, Barton M, Eigsti I, Kelley E, Naigles L, Schultz RT, et al. Optimal outcome in individuals with a history of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(2):195–205.
32. Wan H, Zhang C, Li H, Luan S, Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: a systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:2.
33. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal Diabetes and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014;44(4):766–75.
34. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;18(2):225–48.

35. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity?. *Pediatrics*. 2009;124:817-25.
36. Carl HB, Kara M, Pamela M, Leandro C, Craig N, Peter G. Maternal preeclampsia and neonatal outcome. *Journal of Pregnancy*. 2011;21:46-65.
37. Kaba M. Pregnancy and Thyroid Hormones. *Kocatepe Medicine Journal*. 2013;14(3):160-6.
38. Batmaz G, Molla F, Karaca N, Karasu A, Dane B. Can gestational diabetes screening predict preeclampsia?. *Perinatol Journal*. 2016;24(1):6-10.
39. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-10.
40. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358:1991–2001.
41. Ahdab-Barmada M, Moossy J. The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: Diagnostic problems. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1984;43(1):45–56.
42. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, et al. Development of the brain stem and cerebellum in autistic patients. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1995;25:1–18.
43. Previc FH. Prenatal influenced on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical Hypotheses*. 2007;68(1):46–60.
44. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 2007;56:399–413.
45. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years. *Archives of General Psychiatry*. 2005;2:1366–76.
46. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 2002;2:184–92.
47. Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biological Psychiatry*. 2005;2:126–33.
48. Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2003;358(1431):459–73.
49. Moore KL. *Clinically oriented anatomy*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992 .

GENETİK DEĞİŞTİRİCİLERİN BETA TALASEMİ MAJOR VE INTERMEDIA KLİNİĞİNE ETKİLERİ**Effects of Genetic Modifiers on Clinics of Beta****Thalassemia Major and Intermedia**

Yöntem Yaman(0000-0002-9710-8653)¹, Özgür Cartı(0000-0002-7604-6481)³, Gulcihan Özek(0000-0001-7111-4214)⁴, Huseyin Onay(0000-0002-0584-8866)⁵, Berna Atabay(0000-0003-2830-0964)², Canan Vergin(0000-0002-4995-3852)¹

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Türk toplumunda β Talasemili hastalarda klinik iyileştirici; temel olarak α/α olmayan zincirler arasındaki dengesizliği düzelterek kliniği iyileştiren genetik faktörleri değerlendirmek.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi ve Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi çocuk hematoloji kliniğinde β -Talasemi Major (TM) ve β -Talasemi Intermedia (TI) tanıları ile takip edilen 84 hasta alındı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri (β talasemi mutasyonları dahil) retrospektif olarak dosyalarından tarandı. Xmn1 polimorfizmi için tüm, α talasemi mutasyonu için sonucu olmayan hastaların testleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapıldı.

BULGULAR: Yirmi altı TI hastasında Xmn1(+/+), Xmn1(+/-) polimorfizmleri, α talasemi mutasyonları ve ılımlı $\beta+$ aleller sırasıyla 10, 1, 5, 6 olarak saptandı. Talasemi intermedialı 26 hastadan 21'i (%80,8) bir veya daha fazla iyileştirici genetik faktöre sahipti. Elli sekiz TM hastasında ise Xmn1(+/+), Xmn1(+/-) polimorfizmleri, α talasemi mutasyonları ve ılımlı $\beta+$ aleller sırasıyla 1, 3, 4, 5 olarak saptandı. Talasemi Major olarak takip edilen 58 hastadan 11'i (%18,9) 'u 1 veya daha fazla genetik iyileştirici genetik faktöre sahipti. Çalışmada homozigot $\beta 0$ mutasyonu olup TI kliniğiyle takip edilen bütün vakalarda hastaların Xmn1 (+/+) polimorfizmine sahip olduğu görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma $\beta 0$ mutasyonu bulunan talasemilerde en önemli genetik iyileştirici faktörün Xmn1 polimorfizmi olduğunu, $\beta+$ mutasyon durumunda ise en önemli genetik iyileştirici faktörlerin β mutasyon tipi ve α mutasyonu olduğunu göstermektedir.

1İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji, İzmir, Türkiye

2Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji, İzmir, Türkiye

3Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

4Ege Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

5Ege Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:
Yöntem YAMAN. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji, İzmir, Türkiye

E-mail:yontemyaman@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.05.2020

Kabul tarihi/Accepted: 24.06.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):237-51

Anahtar Kelimeler: Beta Talasemi Major, Beta Talasemi İntermedia, Xmn1 polimorfizmi, α , talasemi mutasyonu, $\beta 0$ talasemi mutasyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Main purpose of this study is to evaluate the effects of some genetic modifiers; especially by correcting the imbalance between α /non α chains on clinical severity of Turkish β Thalassemia patients.

MATERIALS and METHODS: Eighty-four patients diagnosed as β Thalassemia Major (TM) or β Thalassemia Intermedia (TI) were recruited from pediatric hematology clinics of Dr. Behçet Uz Children's Hospital and Tepecik State Hospital. The clinical and demographic characteristics (including β Thalassemia mutations) of patients were retrospectively reviewed from patients' records. Genetic analysis of patients for Xmn1 Polymorphism and α thalassemia mutations were done at Aegean University, Faculty of Medicine Department of Medical Genetics.

RESULTS: Xmn1 (+/+) genotype, Xmn1 (+/-) genotype, α thalassemia gene deletion, mild β^+ alleles were found in 10,1,5,6 of TI patients respectively. One or more positive genetic modifiers were found in 21 patients out of 26 TI (80,8%) patients. Xmn1 (+/+) genotype, Xmn1 (+/-) genotype, α thalassemia gene deletion, mild β^+ alleles were found in 1, 3, 4,5 of TM patients respectively. One or more positive genetic modifiers were found in 11 patients out of 58 TM (18,9%) patients. In the study, all TI patients having β^0 mutations had Xmn1 (+/+) genotype.

CONCLUSIONS: This study showed that in cases of TI with β^+ mutations most common genetic modifier factors are the type of mutation and presence of α thalassemia, while in cases of β^0 mutations the most common genetic modifier is the presence of Xmn1 (+/+) genotype.

Key words: Beta Thalassemia Major, Beta Thalassemia Intermedia, Xmn1 polymorphism, α , thalassemia mutation, β^0 thalassemia mutation

GİRİŞ

Talasemiler en sık görülen tek gen ilişkili hastalıklardır (1). Ülkemizde saptanan β -talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1'dir ve düzenli transfüzyon gerektiren 4.500-5.000 civarında β -Talasemi Major (TM) hastası vardır (2,3). β -talasemi kliniği çok değişkendir. Transfüzyon bağımlılığı olmayan talasemi intermedialı (Tİ) hastalardan, ciddi transfüzyon bağımlı anemiye kadar değişen heterojen bir hastalık gidişi görülebilir. Hastalığın fenotipindeki değişikliklerin farklı globin genlerinin çeşitliliğine (birincil genetik değiştiricilere) bağlı olduğu düşünölmektedir (4). Mutasyonlar sonucu, mutant β talasemi alellerinin bir kısmında hiç β globin sentezi yapılamazken (β^0), bir kısmında minimal eksiklik olabilmektedir (β^+ , sessiz talasemi). Hastaların β globin zincirindeki mutasyonun cinsi fenotipi ortaya çıkaran genetik değiştiricilerin en önemlisidir. α/α olmayan zincirler arasındaki dengesizlik, inefektif eritropoezin artmasına yol açar ve β talasemi sendromlarının patolojisindeki temel belirleyicilerden sayılır (5). Bu yüzden α talasemi taşıyıcılığı hastalığın fenotipine ılımlı etkide bulunur. Artmış hemoglobin F üretim kapasitesi de hastalığın fenotipini değiştiren önemli değiştiricilerdendir. Gama zincir yapımının devamı sonucunda yüksek HbF üretimi üç ana bölge tarafından denetlenmektedir (6). (Tablo 1). Bunlar 11p15.4 üzerinde HBG2: γ -158C>T (Xmn 1), 6q23.3 üzerindeki HBS1L-MYB intergenik bölgesi ve 2p16.1 üzerindeki BCL11A'dır (7). Bu üç bölge, Kuzey Avrupalı insanların HbF artışının yaklaşık %50'sinden sorumlu bulunmuştur (8).

Talasemi hastalarında genetik paternin belirlenmesinin, genetik danışma verilmesinde ve bu hastaların takibinin düzgün şekilde yapılabilmesinde önemli olduğu düşünölmektedir. Bizim amacımız, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi ve Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesinde izlenen TM ve Tİ hastalarında β talasemi mutasyonlarının tipi, Xmn 1 polimorfizmi ve α talasemi taşıyıcılığı durumlarını belirlemek suretiyle; moleküler patolojiye göre klinik seyrin, hastalığın tespit edilme aşamasında öngörölmesinde klinisyene yardımcı olabilmek, hastalığa önlem alma stratejilerine ve programlarına katkıda bulunabilmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak çalışılmıştır.

Temmuz 2012 - Eylül 2012 tarihleri arasında, üç ay sürede yapılan çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde TM ve Tİ tanısı ile izlenen, bir kısmı düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan yaşları 17 ay ile 27 yaş arasında değişen 84 hasta alındı. 18 yaşından büyük olan hastalar çalışmaya katılmayı kabul ettiklerini gösteren onamları kendileri imzalarken, 18 yaşından küçük hastaların onamları velilerinden alındı. Çalışmaya katılan hastaların 26'sı Tİ, 58'i ise TM olarak değerlendirildi. Hastaların çalışmaya katıldıkları merkezlerdeki tanıları da göz önüne alınıp 2 yaş altı transfüzyon başlanan ve düzenli transfüzyon alan gruplar TM grubunda değerlendirilmiştir. Tİ grubundaki hastalarda ilk transfüzyon sırasında yaşı en küçük olan 24 aylıkken transfüze edilmişti. Kırksekiz aya kadar 8 kez ve üzerinde transfüzyon alan Tİ hastası yoktu. Her iki hasta grubunun yaş, tanı hemogram, tanı yaş, ilk transfüzyon yaşı, hemoglobin elektroferez, beta talasemi mutasyon tipi, splenektomi durumu, yıllık eritrosit transfüzyon miktarı (ünite/yıl), transfüzyonel demir yükü (mg/kg/gün), kullanılan şelatör tipi, ferritin değerleri ile karaciğer, dalak büyüklükleri retrospektif olarak dosyalarından tarandı. Hastaların β talasemi için bakılan strip testleri ve gereken hastalarda bakılan gen sekansı sonuçları dosyalarından çıkarıldı. Düzenli transfüzyon yapılan hastaların kanları transfüzyon için geldiklerinde, düzenli transfüzyon yapılmayanların ise randevu tarihlerinde alındı. Testler çalışılma kadar -20 C'de saklandı. Alfa talasemi mutasyonu olmayan hastaların α talasemi mutasyonu için strip testleri ve Xmn 1 polimorfizmi için genetik testler EUTF Tıbbi Genetik bölümünde yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17.0 for Windows ve medcalc 12 istatistik programları kullanılarak yapıldı. Çalışma gruplarının sayısal verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılış test edilerek t-test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Oranlar arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Ki Kare ve Fisher's Exact testinde anlamlılık saptanan parametreler çok değişkenli analize dahil edilerek anlamlılık ve odds oranları saptandı. Hastalara taşıdıkları alellere göre skor verilerek yapılan değerlendirmeye ait grafikler çizildi. Bu grafiklerde skor 1'de hastaların taşıdıkları her ılımlı β^+ mutasyonu için 1 puan verildi. β^+ olmasına rağmen ılımlı mutasyon kabul edilmeyen IVS I-110 (G>A) ve IVS II

745 (C>G)'e puan verilmedi. α talasemi gen mutasyonu için her alel için 1 puan, Xmn 1 (-/+ için 1 puan (+/+ için 2 puan verildi. Skor 2'de ılımlı FSC-8 (-AA), FSC-6 (-A), IVSII-1 (G>A) β^0 mutasyonlarına ayrıca puan verildi. Hastalarda ılımlı ve sessiz β mutasyonları tablo 1 'de gösterilmiştir (6). Ayrıca oluşturulan skorların Tİ belirleyiciliğini saptamak için "Receiver Operating Characteristics" (ROC) eğrisi ve bununla ilişkili "area under the curve" (AUC) değeri saptandı. Ayrıca skorların cut off değerlerindeki (en yüksek youden index) duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Ayrıca her iki skor AUC değerleri arasındaki ilişki DeLong ve arkadaşları metodu ile araştırıldı. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 1. İlimli ve sessiz β talasemi mutasyonları (6)

Sessiz β Talasemi Mutasyonları	İlimli β^0 Mutasyonları	İlimli β^+ Mutasyonlar
Transkripsiyonel Mutasyonlar	Çerçeve Kayması	Transkripsiyonel Mutasyonlar
CACCC kutusu	Cd 6 (-A)	CACCC kutusu
-101(C>T)	FSC-8 (-AA)	-90 (C>T)
-92(C>T)	Splicing Noktası	-88 (C>T)
5' UTR	IVSII-1 (G>A)	-88 (C>G)
+1' (A>C)		-86 (C>T)
Alternatif splicing		-86 (C>G)
cd27 (G>T) (Hb Knossos)		TATA kutusu
3' UTR		-31 (A>G)
+6 C>G		-29 (A>G)
Poli(A) Bölgesi		-30 (T>A)/
AATAAG		5' UTR
IVSII-844 (T>C)		+22(G>A)
		+33 (C>G)
		Alternatif splicing noktası
		Cd 19 (A>C)
		Cd 24 (T>A)
		Cd 27 (G>T)
		Konsensus splicing noktası
		IVSI-6 (T>C)
		Poli (A) Bölgesi
		AACAAA /
		AATGAA

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan seksen dört hastanın 43'ü (%51,2) kız, 41'i (%48,8) erkekti. Hastaların en küçüğü 17 aylık, en büyüğü 27 yaşında olup, yaş ortalaması $139,5 \pm 54$ ay olarak bulundu. TM ve TI olarak çalışmaya alınan grupların çalışmaya alındığı yaşlar açısından farklılık saptanmadı ($p=0,082$). TM ve Tİ olarak takip edilen hastaların ortalama tanı hemoglobin değerleri sırasıyla $5,7 \pm 1,1$ g/dl ve $7,5 \pm 1,5$ g/dl bulundu, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). TM ve Tİ olan hastaların ortanca ferritin değerleri sırasıyla 1194,5 ng/dl (minimum 320 - maksimum 4678) ve 450 ng/dl (minimum 119 - maksimum 3250) olarak saptandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). TM ve Tİ hastalarında ortanca transfüzyonel demir yükü sırasıyla 0,35 (minimum 0,23 - maksimum 0,65) ve 0,11 mg/kg/gün (minimum 0 - maksimum 0,44) olarak saptandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). TM ve Tİ için ortanca tanı yaşları sırasıyla 10 ay (minimum 2 - maksimum 42 ay) ve 55 aydı (minimum 24 - maksimum 112 ay). TM ve Tİ için ortanca ilk transfüzyon yaşları sırasıyla 10 ay (minimum 2-maksimum 42 ay) ve 57 aydı (minimum 24 - maksimum 112 ay). Ortanca tanı yaşları ve ilk transfüzyon yaşları her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tanı yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) hastaların bir kısmında çeşitli sebeplerle ilk transfüzyon öncesinde alınmadığı vakalar dışlandıktan sonra kalan 60 hastada değerlendirildi. TM ve Tİ olan hastaların ortalama HbF değerleri sırasıyla $67,9 \pm 18,5$ ve $80,2 \pm 14,1$ olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,03$). TM hastalarından hepsi düzenli transfüzyon grubundayken, Tİ grubunda 8 hasta hayatı boyunca 2 veya daha az transfüze olmuştu, 8 hasta yılda 3 defadan daha az transfüze ediliyordu, 10 hastaya ise çeşitli nedenlerle düzenli kan tranfüzyonu uygulanıyordu. TM grubunda 7, TI grubunda 10 hastaya splenektomi uygulanmıştı. Şelatör kullanan hasta TM grubunda 57 (%98,3), TI grubunda 14 (%53,8) kişiydi.

Bu verilerin bizim genetik çalışmamızın sonuçları üzerine direk etkisi olmasa da talaseminin iki ayrı grubunun verilerini kıyaslama amacıyla belirtilmiştir.

TM'lu hastalarımızda en sık gördüğümüz mutasyon % 39,7 ile IVSI-110(G>A) homozigot mutasyonuydu. Tİ hastalarımızda ise en sık görülen homozigot mutasyon %19,2 ile FSC-8 (-AA) homozigot mutasyonu idi. Hastalarımızda görülen talasemi mutasyonları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastalarda görülen β -talasemi mutasyonları.

β talasemi mutasyonu	TM	TI	TM+TI
IVSI-110(G>A) homozigot	23(%39,7)	3 (%11,5)	26 (%30,9)
IVSII-745(C>G) homozigot	4 (%6,9)	0	4 (%3,4)
FSC-8 (-AA) homozigot	3 (%5,2)	5 (%19,2)	8 (%6,7)
IVSI-110(G>A)+IVSI-6(T>C)	3 (%5,2)	3 (%11,5)	6 (%5,0)
Cd 39 (C>T) homozigot	2 (%3,4)	1 (%3,8)	3 (%2,5)
IVSII-1 (G>A) homozigot	2 (%3,4)	3 (%11,5)	5 (%4,2)
IVSI-5(G>C) homozigot	2 (%3,4)	0	2 (%1,7)
IVSI 110 (G>A) / FSC-8 (-AA)	2 (%3,4)	1 (%3,8)	3 (%2,5)
IVSI-110(G>A) / IVSI-1(G>A)	2 (%3,4)	0	2 (%1,7)
IVSI-110(G>A) / Codon 39(C>T)	2 (%3,4)	0	2 (%1,7)
Cd 15 (G>A) homozigot	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
IVSI-6(T>C) homozigot	1 (%1,7)	2 (%7,7)	3 (%2,5)
FSC-8 (-AA)/ FSC-5 (-(-/+))	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
IVSI-110(G>A) / FSC-74/75(-C)	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
IVSI-110(G>A)/-88 (C>A)	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
IVSI-110(G>A) / IVSII-745(C>G)	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
IVSI-110(G>A) / IVSII-1(G>A)	1 (%1,7)	1 (%3,8)	2 (%1,7)
IVSI-5(G>C) / IVSI-1 (G>A)	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
IVSI-1(G>A) / IVSII-1 (G>A)	1 (%1,7)	1 (%3,8)	2 (%1,7)
IVSII-1(G>A) /-30 (T>A)	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
β nt-28 (A > G) homozigot	1 (%1,7)	1 (%3,8)	2 (%1,7)
Codon 39 (C>T) / FSC-6 (-A)	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
FSC-44 (-C) homozigot	1 (%1,7)	0	1 (%0,8)
FSC-8 (-AA) / -30 (T-A)	0	1 (%3,8)	1 (%0,8)
IVSII-745(C>G) / Cd 22 (G>A)	0	1 (%3,8)	1 (%0,8)
FSC-8/9 (+G) / bilinmeyen	0	1 (%3,8)	1 (%0,8)
FSC-44 (-C) / -30 (T>A)	0	1 (%3,8)	1 (%0,8)
IVSI-110(G>A) / FSC-44 (-C)	0	1 (%3,8)	1 (%0,8)
Toplam	58	26	84

Hastalarda taranan 22 değişik α talasemi mutasyonundan sadece α (3.7) tek gen delesyonu saptanmıştır. Hastaların α -talasemi mutasyonları ve birliktelik gösterdikleri fenotip tablo 3’de görülmektedir.

Tablo 3. Hastalarda saptanan α talasemi mutasyonları.

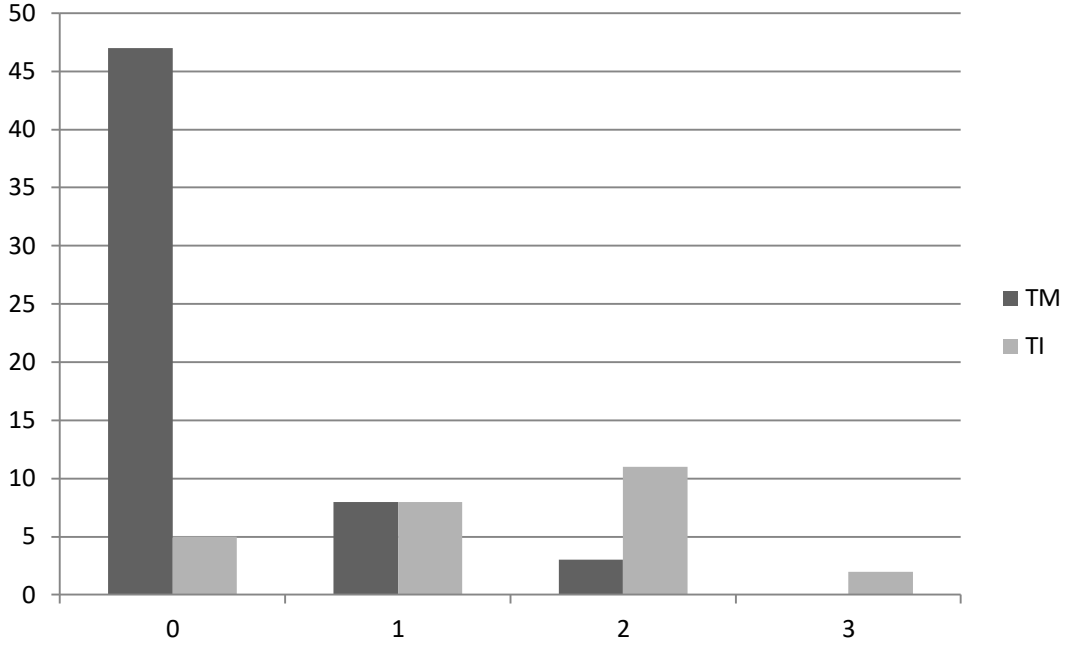
Mutasyon tipi	TM		TI		P
	N	%	N	%	
Homozigot α (3.7) tek gen delesyon	2	3,4			
Heterozigot α (3.7) tek gen delesyon	2	3,4	5	19,2	
Toplam	4		5		0,037

Hastaların Xmn 1 polimorfizmleri ve birliktelik gösterdikleri fenotip tablo 4'te görülmektedir.

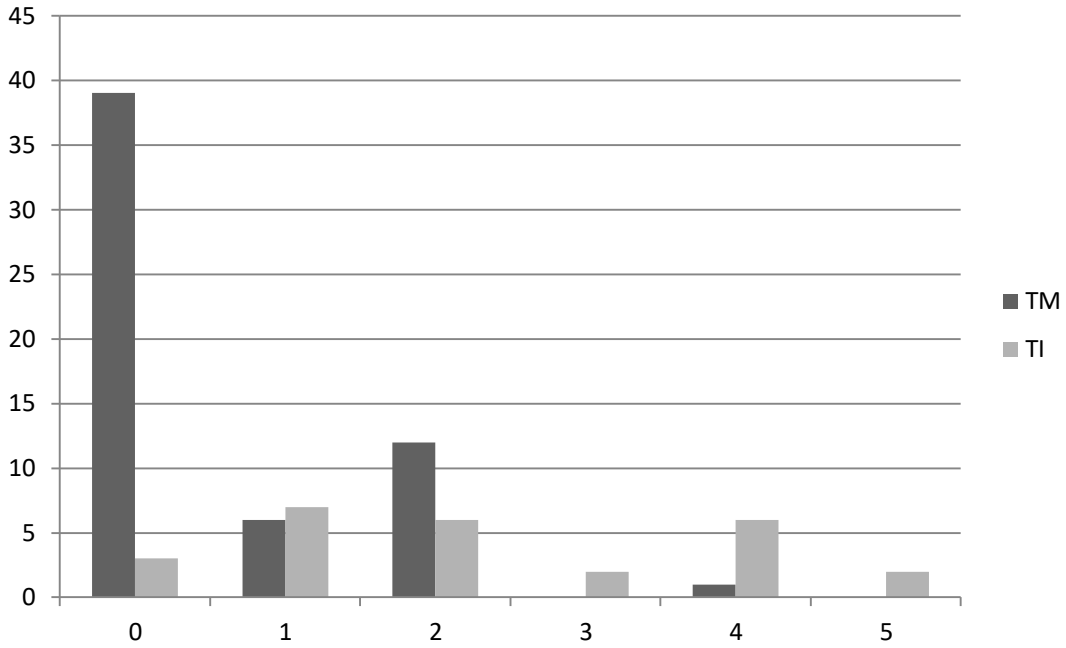
Tablo 4. Hastalarda saptanan Xmn 1 polimorfizmleri.

Polimorfizm	TM		TI		TM+TI	
	N	%	N	%	N	%
Xmn 1 (-/-)	54	93	15	58	69	82,2
Xmn 1 (-/+)	3	5,3	1	3,8	4	4,7
Xmn 1 (+/+)	1	1,7	10	38,2	11	13,1

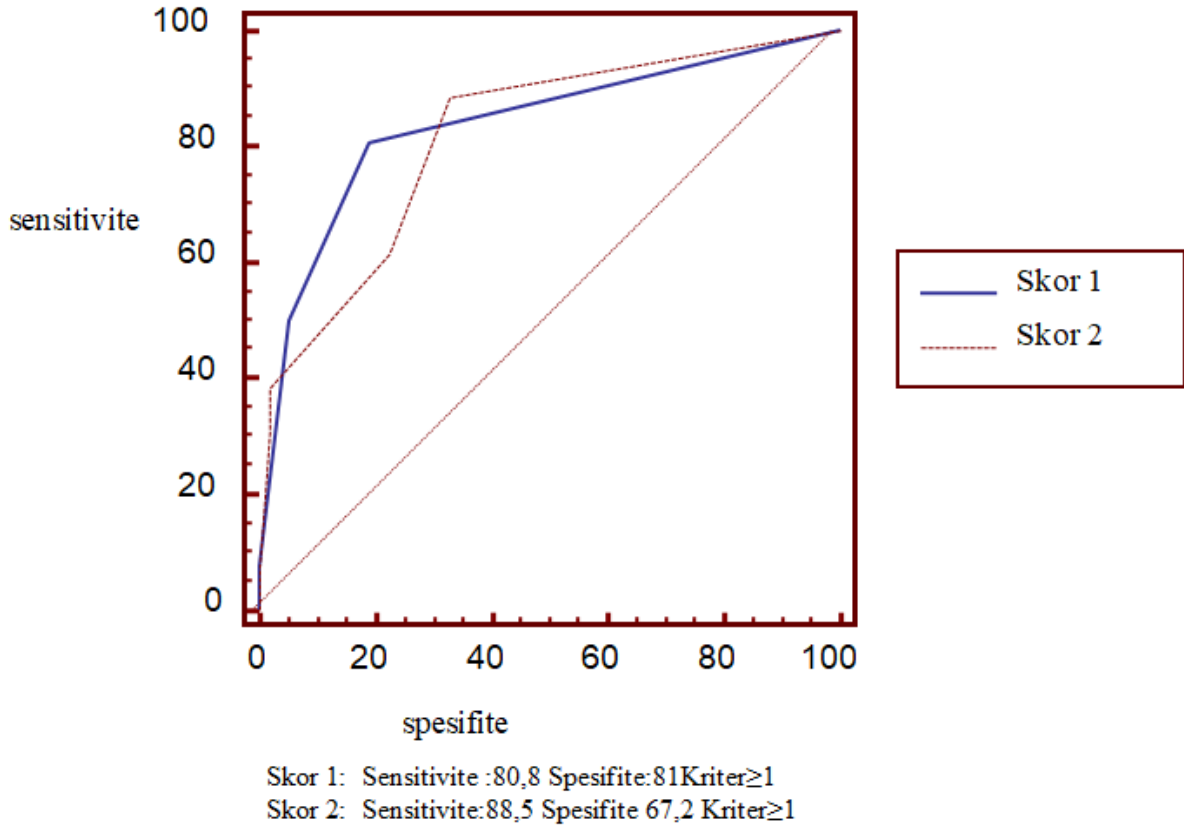
Hastalara taşıdıkları alellere göre skor verilerek yapılan değerlendirmeye ait grafikler Şekil 1'de ve Şekil 2'de gösterilmektedir. Ayrıca hastalarda Tİ'yı öngörebilebilmek açısından her 2 puanlamaya göre skorlamalar ROC (Receiver operating characteristics) yöntemi ile değerlendirildi. Her iki skorun Tİ tahmin ediciliği açısından yapılan ROC değerlendirmesi ile AUC (area under curve) değerleri skor 1, skor 2 için sırasıyla 0,838 ve 0,818 olarak anlamlı saptanmıştır. Her iki ROC eğrisinin DeLong yöntemi ile karşılaştırılması sonucunda iki eğri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,58). Her iki skor için youden indekse göre saptanan cut off değeri 1 olup bu değer için sensitivite ve spesifite değerleri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 1. TM ve Tİ hastalarında etkilenen düzeltici allel sayısına göre dağılım (skor 1).



Şekil 2. Talasemi major ve talasemi intermedia hastalarında etkilenen düzeltici allel sayısına göre dağılım (ılımlı β° 'lar dahil)



Şekil 3. Talasemi intermediayı öngörmeye skorlamaların ROC yöntemi ile karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Talasemi major hastalarında en sık görülen ilk üç mutasyon IVSI-110 (G>A), FSC-8 (-AA), IVSII-745 (C>G), Tİ hastalarında IVSI-110 (G>A), FSC-8 (-AA), IVSII-1 (G>A), tüm grupta ise IVSI-110 (G>A), FSC-8 (-AA), IVSII-1 (G>A) olarak saptandı. Talasemi major hastalarında en sık görülen üç mutasyon Altay ve ark'nın yaptığı çalışmada IVSI-110 (G>A), IVSI-1(G>A), IVSII-745 (C>G); Nişli ve ark'nın yaptığı çalışmada IVSI-110 (G>A), IVSI-6 (T>C) ve IVSI-1; Başak'ın çalışmasında ise IVSI-110 (G>A), IVSI-6 (T>C), FSC-8 (-AA) olarak saptanmıştı (9,10,11). Talasemi intermedia hastalarında ise Altay'ın çalışmasında en sık görülen 3 mutasyon IVSI-6 (T>C), IVSII-1 (G>A), -30 (T>A) olarak saptanmıştı. Bu üç mutasyondan sadece IVSII-1 (G>A) mutasyonu bizim çalışmamızda sık görülen mutasyonlardan biri olarak saptandı. Sonuçta asırlardan bu yana birçok medeniyete ev sahipliği yapan ülkemizde genetik çeşitliliğe bağlı olarak en çok görülen 6 mutasyon diğer pek çok

ülkede olduğu gibi mutasyonların %90-95'ini kapsamamakta bölgesel olarak mutasyonlarda değişiklikler görülebilmektedir, ayrıca küçük hasta serilerinde sonuçlar grubun boyutundan dolayı farklılık gösterebilmektedir.

İran, İtalya ve Hindistan'dan yapılan bir çok çalışmada, Xmn 1 polimorfizmi ciddi β talasemilerde kliniği iyileştiren ana faktör olarak gösterilmiştir (5,64,70,71,72,78). Bu çalışmalarda Xmn 1 polimorfizmi FSC-44 (-C), IVS I-5 (G>C), IVS II-1 (G>A), -87 (C>G), FSC-8 (-AA) IVS I-130, IVSII-745, codon 39 (C>T), IVSI-6 (T>C), IVSI-1 (G>A), IVSI-110 (G>A) mutasyonlarıyla ilişkili saptanmıştır (4,12,13,14,15). Bahadır ve arkadaşlarının Denizli'de yaptığı çalışmada ise IVSII-1 (G>A), FSC 44 (-C), -87 (C>G), IVSI-5 (G>C), IVS I-130, IVSII-745, FSC-8 (-AA), codon 39 (C>T), IVSI-6 (T>C), IVSI-1 (G>A), IVSI-110 (G>A) mutasyonu taşıyan kromozomlarda saptadıkları Xmn 1 (+)'liği sırasıyla %89, %75, %66, %50, %50, %42, %40, %30, %17, %14, %13 bulunmuştur (16). Daha önce yapılan bir çok çalışmada anemik olmayan toplumlarda sıklığı % 13 - % 35 arasında saptanan bu polimorfizm, ülkemizde şu ana kadar önemli hasta sayısı yapılan bir çalışmada sağlıklı grupta % 21,5, talasemi taşıyıcılarında % 17,6, TM hastalarında % 7,4 oranında saptanmıştır (16). Thadmouri ve ark. ülkemizde β TM'lu hastalar üzerinde kısıtlı hasta sayısı yapılan bir başka çalışmada Xmn 1 alelinin sıklığını %16,1 olarak saptamışlardır (17). Bizim çalışmamızda da tüm hasta grubunda Xmn 1 alelinin görülme sıklığı % 15,4, TM hastalarında %3,12, Tİ hastalarında ise % 40,4 olarak saptandı. Daha önce yapılan çalışmaların büyük kısmında çalışmamızda olduğu gibi, Xmn 1 polimorfizmi Tİ hastalarında TM hastalarından anlamlı olarak farklı olarak saptanmıştır. Çalışmamızda Xmn 1 polimorfizmini homozigot taşıyan birey sayısı, Tİ'lı grubun % 38,5'ünü oluşturmakta olup, bu rakam % 3-26 arasında sonuçları olan pek çok çalışmaya göre daha fazla saptanmıştır, buna karşın İran'dan yapılan çalışmalarda bu oran % 60'ları bulmaktadır (18,19). Bu farklılık Xmn 1 (++) olan bireylerin FSC-8 (-AA) ve IVSII-1 (G>C) olan hastalarda daha sık saptanması ve bizim hasta grubumuzda bu iki grubun yoğun olması; İran'daki hastalarda ise IVSII-1 (G>C) mutasyonunun yoğun olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Talasemi intermedia kliniği ile takip edilen hastalarda β globin genotipiyle Xmn 1 polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde, Xmn 1 (++) ve (-/+) olan hastalar, β +/ β + genotipindeki hastaların % 0'ını, β +/ β 0 genotipindeki hastaların % 60'ını, β 0/ β 0 genotipindeki hastaların % 66,6'sını oluştururlar. Benzer sonuçlar diğer yazarlar tarafından da gösterilmiştir (20,21). Verma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Xmn 1 (++) ve (-/+) olan hastalar, β +/ β + genotipindeki hastaların % 8,8'ini, β +/ β 0 genotipindeki hastaların % 42,9'unu, β 0/ β 0

genotipindeki hastaların % 87,3'ünü oluşturmaktaydı (21). Görüldüğü gibi β^0 talasemi mutasyonu olan Tİ'li hastalarda Xmn 1 (+/+) ve (-/+) daha fazla görülmektedir. Bu veriler Xmn1 (+/+), (-/+) polimorfizminin, özellikle β^0 mutasyona sahip hastalarda fenotipi iyileştirici rolü olduğunu göstermektedir.

Talasemi intermedia grubunda α talasemi mutasyonu saptanan bireyler çıkarılıp normal α globin geni olan hastalar dikkate alındığında, Xmn 1 (+/+) ve (-/+) olan hastalar β^+/β^+ genotipindeki hastaların % 0'ını, β^+/β^0 genotipindeki hastaların % 50'sini, β^0/β^0 genotipindeki hastaların % 60'ını oluşturmaktaydı. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu olup, sonuçların β^0 mutasyonu olan hastalarda G γ promoter bölgesinin polimorfizminin kliniği iyileştirici etkisi olduğunu göstermektedir (20,21).

Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada, α talasemi taşıyıcılığı oranı %2,9 ve %7,5 olarak son derece farklı bulunmuştur (22,23). Çalışmamıza katılan hastaların 9'unda (%10,7)'sinde α talasemi mutasyonu saptandı. Çalışmamızda Türkiye'de görülen mutasyonlardan 3.7 single gen delesyonu 7 hastada heterozigot, 2 hastada ise homozigot olarak bulundu. Talasemi intermedia kliniği ile takip edilen hastalarda β globin genotipiyle α talasemi mutasyonu birlikte değerlendirildiğinde, heterozigot 3.7 single gen delesyonu olan hastalar β^+/β^+ genotipindeki hastaların % 33'ünü, β^+/β^0 genotipindeki hastaların % 0'ını, β^0/β^0 genotipindeki hastaların % 16,7' sini oluşturdular. Bu sonuçlardaki dağılım diğer çalışmalardakilerine benzer bulundu (18, 21, 24). Çalışmamızda α gen mutasyonu saptanan hastaların oranı, Tİ grubunda %19,2 (5/26) iken TM hastalarında % 6,9 (4/58) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan bu farklılık diğer çalışmalarda da mevcuttu (21,25).

Çalışmamızda Tİ grubunda en sık görülen 4 alelin talasemi fenotipine olan etkileri tek tek değerlendirildi. IVSI-6 (T>C) β talasemi alellerinin ılımlı aleller olduğu, homozigot ve birleşik heterozigotluk durumlarında bilinen diğer düzeltici faktörler olmadan da Tİ kliniğine yol açabileceği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (6,12). Bizim çalışmamızda da IVSI-6 (T>C) homozigot saptanan hasta sayısı 3'tü. Bunun dışında da 6 hastada IVSI-110 (G>A)/IVSI-6 (T>C) birleşik heterozigotluk saptandı. IVSI-6 A homozigot saptanan 3 hastadan 2'si Tİ, biri TM kliniğiyle takipliydi. Birleşik heterozigot saptanan 3 hasta TM, 3 hasta Tİ olarak takipteydi IVSI-110 (G>A) homozigot olması durumunda Xmn 1 polimorfizminin tek iyileştirici faktör olduğunu öngören çalışmalara karşın, bizim Tİ hasta grubumuzda IVSI-110 (G>A) homozigot olup Xmn 1 (+/+) veya Xmn 1 (-/+) hasta yoktu (6, 27). Buna karşın Tİ kliniği ile takip edilen 3 hastamızın 2'sinde heterozigot 3,7 single gen delesyonu tespit edildi. IVSI-110 (G>A) homozigot olan ve TM grubunda takip edilen diğer 23 hastamızda ise, düzeltici genetik

değişiricilerden homozigot 3.7 tek gen delesyonu 2 hastada, heterozigot 3.7 tek gen delesyonu 1 hastada saptandı. Bu durumun benzeri Ratip ve arkadaşlarının çalışmasında da görülmüştür (25). Yazarlar bu durumu 3.7 α gen delesyonunun etkisinin tutarlı olmamasına bağlamışlarsa da, Xmn 1 polimorfizmi olmamasına rağmen değişik fenotipler oluşmasının sebebi bilinmemektedir. FSC-8 (-AA) bizim çalışma grubumuzda 5 hastada homozigot olarak, 1 hastada -30 (T>A) bir hastada IVSI-110 (G>A) ile birlikte görüldü. IVSI-110 (G>A) ile birlikte görüldüğü hastada ve homozigot görüldüğü bütün hastalarda aynı zamanda Xmn 1 (+/+) saptandı. ılımlı β^+ mutasyon olan -30 (T>A) ile birliktelik gösterdiği vakada Xmn 1 (-/-) idi. Türkiye’de daha önce Altay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Tİ’de en sık görülen mutasyon homozigot FSC-8 (-AA) saptanmıştı. Bizim çalışmamızda Xmn 1(+) saptanan 26 kromozomdan 15’i (%57,8) FSC-8 (-AA) homozigot ya da heterozigot olan grupta görülmüştü. Çalışmamızda FSC-8 (-AA) homozigot saptanan Xmn 1 (-/-) hastaların hepsi TM kliniği göstermekteydi. FSC-8 (-AA)/IVSI-110 (G>A) birleşik heterozigotluğu olan hastalar birlikteliğinde Xmn 1 (-/+) olması durumunda TM kliniği verirken, Xmn 1(+/+) ile birliktelik gösteren bir hastada Tİ kliniği görülmüştür. Çalışmamızda IVSII-1 (G>A) homozigot olup Xmn 1 (+/+) saptanan 3 hasta da Tİ kliniğiyle takip edilirken, Xmn 1 (-/-) saptanan 2 hasta TM kliniğiyle takipliydi. IVSII-1 (G>A)/IVSI-110 olan 2 hastadan birinde TM, diğerinde Tİ kliniği vardı. Tİ kliniği veren hastada XmnI (-/+) saptanmıştı. IVSII-1/ -30 (T>A) birlikteliği saptanan bir hasta ise Tİ kliniği ile takip edilmekteydi. IVSII-1 (G>A) alleli taşıyan hastalar, çalıştığımız genetik değişiricilerden herhangi birini taşıdıklarında (eşlik eden ılımlı β^0 mutasyonu, α talasemi mutasyonu veya Xmn 1(+/+)), Tİ olarak takipli oldukları görülmüştür.

Çalışmamızdaki 3 genetik değişiriciyi kullanarak her bir değişirici allel için 1 puan vererek değerlendiren Ratip ve ark çalışmalarında 2 veya daha fazla genetik değişirici alel olması durumunda TI fenotipinden şüphelenilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Buna karşın bizim çalışmamızda tek değişirici alelde bile TI gelişiminden şüphelenmek gerektiği düşünülmüştür (25). Badens ve arkadaşları ise, bizim çalışmada kullandığımız genetik değişiricilere ek olarak BCL11A’da 2 SNP, HBS1L-cMYB’de 2 SNP de çalışmışlardır. Çalışmanın sonucunda hastalarda genetik değişirici alellerin skorlarına göre skoru 0 olan bütün bireylerin TM olduğunu, skoru 5 ve 6 olanların ise hepsinin talasemi intermedia olduğunu saptamışlardır (26). Bizim çalışmamızda da ılımlı β^0 mutasyonlar dahil edildiğinde skor 3’ün üzerinde olan hastaların neredeyse tamamının TI fenotipinde olduğu gözlenmiştir. Yaptığımız çalışmada youden indekse göre saptanan ‘cut off’ değerinin 1 olmasıyla Tİ’nin tahmin edilebilirliği % 80,8 sensitivitede ve % 81 spesifitede bulunmuştur. Skorlamaya ılımlı β^0 ’ları dahil edince ve

her $\beta 0$ alele 1 puan verildiğinde yine 'cut off' değeri 1 olunca Tİ tahmin edilebilirliği açısından sensitivite % 88,5 spesifite % 67,2 olarak saptanmıştır. Bu sonuç da tek bir alel bile ılımlı fenotipi desteklediğini de Türk talasemi hastalarında talasemi intermedia fenotipi olma ihtimalinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Genotip-fenotip ilişkisini belirleyen testler hastalığın seyri açısından bugün için ön fikir verebilmektedir. β talasemiye yol açan genetik değiştiricilerin daha ekonomik olarak saptanabileceği ve daha fazla değişkenin değerlendirilebileceği testlerin bulunması ile hastalığın genotipini ve genotip ilişkili fenotipini saptamak böylece talaseminin gidişatını öngörebilmek ve buna uygun stratejilerle hastalığı yönetmek daha uygun olacaktır.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ. Eds; Clegg. The Thalassemia syndromes JB. Historical perspectives. 4th Ed.Oxford; Blackwell Scientific UK, 2001: 1-55.
2. Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. Ed: Günçağ D. Klinik Hematoloji. İstanbul; Nobel Matbaacılık, 2003: 137-47.
3. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Tanı ve Tedavi. Antalya; Retma Matbaacılık , Şubat 2007: 11-9.
4. Galanello R, Perseu L, Satta S, et al. Phenotype-genotype correlation in β -thalassemia. Thalassemia reports 2011;1:16-20.
5. Thein SL. Genetic modifiers of the Beta haemoglobinopathies. Brit J Haematol 2008;141;357-66.
6. Cao A, Galanello R. Beta-Thalassemia. Gene Reviews-NCBI bookshelf. Last update 2010.
7. Danjou F, Anni F, Perseu L et al. Genetic modifiers of beta thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. Haematologica 2012;97:989-93.
8. Menzel S, Garner C, Gut I, et al. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. Nature Genetics 2007;39:1197-9.
9. Altay Ç. The frequency and distribution pattern of β thalassemia mutations in Turkey. Turk J Haematol. 2002;19:309-15.
10. Başak AN. The Molecular Pathology of β -Thalassemia in Turkey: The Boğaziçi University Experience. Hemoglobin 2007;31:233-41.

11. Nişli G, Kavaklı K, Aydmok Y, et al. Beta Thalassaemia Alleles in Aegean Region of Turkey: Effect on clinical severity of disease. *Pediatr Hematol Oncol.* 1997;14:59-65.
12. Thein SL. Genetic insight into the clinical diversity of beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;124:264-74.
13. Neishabury M, Azarkeivan A, Najmabadi H. Frequency of positive XmnI Gamma polymorphism and coinheritance of common alpha thalassaemia mutations do not show statistically difference between thalassaemia major and intermedia cases with homozygous IVS II-1 mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;44:94-9.
14. Agouti I, Badens C, Abouyoub A, et al. Genotypic correlation between six common β thalassaemia mutations and Xmn 1 polymorphism in the Moroccan population. *Hemoglobin*;31:141-9.
15. Aditya R, Verma IC, Saxena R, et al. Relation of Xmn 1 polymorphism and five common Indian mutations of thalassaemia with phenotypic presentation in β thalassaemia. *JK Sci.* 2006;8:139-43.
16. Bahadır A, Atalay EO. Frequency of G γ promoter -158 (C>T) Xmn 1 polymorphism in Denizli, Turkey. *Int J Physic Sciences* 2012;7:1927-31.
17. Thadmouri GO. b-Thalassaemia in Turkey: Distribution, diversity, evolution and phenotype-genotype correlations. Doktora tezi. İstanbul 1999.
18. Nadkarni A, Gorashaker AC, Lu CY, et al. Molecular pathogenesis and clinical variability of β thalassaemia syndromes among Indians. *Am J Hematol* 2001;68:75-80.
19. Oberoi S, Das R, Panigrahi I, et al. Xmn1-G γ polimorphism and clinical predictors of severity of disease in β -thalassaemia intermedia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1025-8.
20. Mastropietro F, Modiano G, Cappabianca MP et al. Factors regulating HbF synthesis in thalassaemic patients. *BMC blood dis.* 2002;2:1-7.
21. Verma IC, Kleanthous M, Saxena R, et al. Multicenter study of the molecular basis of thalassaemia intermedia in different ethnic populations. *Hemoglobin* 2007;31:439-52.
22. Kılınc Y, Kümi M, Gürgey A, et al. Adana bölgesinde doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile alfa talasemi, G6PD enzim eksikliği ve HbS sıklığının araştırılması. *Doğa Tr Tıp Ecz D.* 1986;10:162.
23. Güvenç B, Yıldız SM, Tekinturhan F, et al. Molecular characterization of alpha thalassaemia in Adana, Turkey: A single center study. *Acta Haematol.* 2010;123:197-200.
24. Colah R, Nadkarni A, Gorakshakar A, et al. Impact of β globin gene mutations on the clinical phenotype of β thalassaemia in India. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;33:153-7.
25. Ratip DR S, Petrou H, Old JM, et al. Relationship between the severity of β - thalassaemia syndromes and the number of alleviating mutations. *Europ J Hematol.* 1997;58:14-21.
26. Badens C, Joly P, Agouti I, et al. Variants in genetic modifiers of β thalassaemia can help to predict the major or intermedia type of disease. *Haematologica* 2011;96:1712-5.
27. Kaddah N, Rizk S, Kaddah AM, et al. Study of Possible Genetic Factors Determining the Clinical Picture of Thalassaemia Intermedia. *J med Sci.* 2009;9:151-5.

TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞI

Incidence of Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Type 1 Diabetes

Edip Unal (0000-0002-9809-0977)¹, Meliha Demiral (0000-0002-0535-4954)¹,
Murat Öcal (0000-0001-7190-075X)², Birsen Baysal (0000-0001-7995-7347)³,
Mehmet Nuri Ozbek (0000-0002-3203-741X)¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

Sorumlu yazar yazışma adresi:
Edip ÜNAL. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

E-mail: edip76@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 24.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 01.04.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):251-62

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, kliniğimizde tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanısıyla izlenen çocuk ve ergen hastalarda otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) sıklığının belirlenmesi ve diğer parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Son 10 yıldır tip 1 DM tanısıyla izlenen 722 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ortalama HbA1c, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobülin(anti-Tg) düzeyi, vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 722 hastanın 607'sine en az bir kez tiroid otoantikörleri bakılmış ve 72'sinde (% 11,9) anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği saptanmıştı. Bu hastaların 57'si (% 79,2) ötiroid, 7'sinde (% 9,7) aşikar hipotiroidi, 5'inde (% 6,9) subklinik hipotiroidi ve 3'ünde (% 4,2) hipertiroidi mevcuttu. Hashimoto tiroiditi(HT) olguların 48'i (% 66,7) pubertal iken, 24'ü (% 33,3) prepubertal idi. OİTH'li olguların 50'si (% 69,4) kız, 22'si (% 30,6) erkek idi. Ayrıca OİTH tespit edilen 72 hastanın 12'sinde (% 16,6) çölyak hastalığı(ÇH) mevcut idi. Ki-kare analizine göre OİTH kızlarda (p: 0,01) ve ÇH'si olanlarda (p: 0,02) daha fazla görülmekteydi. Yaş ve diyabet süresi uzadıkça OİTH prevalansı artmaktaydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: T1DM'li hastalarda yaş ve diyabetin süresi arttıkça HT sıklığı artmaktadır. Hashimoto tiroiditi özellikle kız cinsiyette ve pubertal dönemde daha sık görülmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda çölyak varlığı HT riskini artırmaktadır. Tiroid disfonksiyonun metabolik kontrol,

büyüme ve gelişme üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından belli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörlerin bakılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabet, Çocuk ve adölesan

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, it was aimed to determine the frequency of autoimmune thyroid disease (OITH) in children and adolescent patients who were followed-up with type 1 diabetes mellitus(T1DM) and to evaluate its relationship with other parameters.

MATERIALS and METHODS: The files of 722 patients who have been followed up with the diagnosis of T1DM for the last 10 years were reviewed retrospectively. Age, gender, mean HbA1c, thyroid stimulating hormone(TSH), free thyroxine(fT4), anti-thyroid peroxidase(anti-TPO) and anti-thyroglobulin(anti-Tg) level, weight standard deviation score(SDS), height SDS and body mass index(BMI) SDS values were recorded.

RESULTS: Of the 722 patients, 607 had thyroid autoantibodies examined at least once and 72(11.9%) had anti-TPO and/or anti-TG positivity. Of these patients, 57(79.2%) had euthyroid, 7(9.7%) had obvious hypothyroidism, 5(6.9%) had subclinical hypothyroidism and 3(4.2%) had hyperthyroidism. While 48(66.7%) of the patients with Hashimoto thyroiditis(HT) were pubertal, 24(33.3%) were prepubertal. Fifty (69.4%) of the OITH cases were female and 22(30.6%) were male. In addition, 12(16.6%) of 72 patients with OITH had celiac disease (CD). According to the chi-square analysis, OITH was more common in girls(p: 0.01) and those with CD(p: 0.02). As the age and duration of diabetes prolonged, the prevalence of OITH increased.

CONCLUSIONS: As a result; In patients with T1DM the frequency of HT increases with increasing age and duration of diabetes. Hashimoto thyroiditis is more common in female gender and pubertal period. The presence of celiac increases the risk of HT in patients with T1DM. In order to prevent the negative effects of thyroid dysfunction on metabolic control, growth and development, thyroid function tests and autoantibodies should be checked periodically.

Key words: autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes, child and adolescent

GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitusu (T1DM) olan çocuk ve ergenler, genel popülasyondaki yaşlılarına kıyasla otoimmün hastalıklar için yüksek risk altındadır. Otoimmün tiroid hastalığı (OİTH), T1DM'li hastalarda en sık görülen komorbid otoimmün hastalıktır ve bunu çölyak hastalığı (ÇH) izlemektedir (1). Çölyak ve OİTH dışında, primer adrenal yetmezlik, otoimmün hepatit, otoimmün gastrit, dermatomyozit ve miyastenia gravis gibi diğer otoimmün durumlar da T1DM hastalarında daha sık görülmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı ve ÇH gibi yaygın görülen komorbid durumların belli aralıklarla taranması önerilirken, daha az görülen diğer otoimmün hastalıkların ise semptom varlığında taranması önerilmektedir (2). Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroid disfonksiyonun erken tanınması ve tedavi edilmesi daha iyi bir büyüme ve glisemik kontrol ile sonuçlanacaktır.

Graves hastalığı (GH) ve Hashimoto tiroiditini (HT) içeren OİTH, genel popülasyonun yaklaşık %5'ini etkiler ve en yaygın otoimmün hastalıklardan birisidir (3). Graves hastalığında hipertiroidi, HT'de ise daha çok hipotiroidizm görülmektedir. Her iki hastalık da tiroid antijenlerine karşı antikor gelişimi ve histolojik olarak tiroid bezinde T ve B lenfositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir (4). Otoimmün tiroid hastalığının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (3). Çocuk ve ergenlerde OİTH'nin görülme sıklığı %0,3-1,1 iken, bu oranın T1DM'li çocuklar için yaklaşık %3-8 olduğu tespit edilmiştir (5,6). Otoimmün tiroid hastalığının prevalansı yaşla birlikte yaklaşık %20'ye kadar artmakta olup, hastaların çoğunda hipotiroidizm gelişmektedir (1).

Amerikan Diyabet Birliği'nin mevcut kılavuzuna göre, T1DM tanısı konulduktan hemen sonra "çocuk ve ergenlerin antitroid peroksidaz (anti-TPO), antitiroglobulin antikorları (anti-Tg) ve glisemik kontrol sağlandıktan sonra tiroid uyarıcı hormon (TSH) bakılması önerilmektedir. Eğer TSH normal ise her 1-2 yılda bir, ancak tiroid disfonksiyonu bulguları, tiromegali, anormal büyüme hızı ve açıklanamayan glisemik varyasyon var ise daha kısa sürede tekrar edilmesi önerilmektedir (2). En son 2018 tarihinde yayınlanan Uluslar Arası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği kılavuzuna göre de diyabet tanı esnasında TSH ve anti-TPO bakılması ve daha

sonra asemptomatik kişilerde her 2 yılda bir bakılması önerilmektedir. Eğer semptom varsa, guatr ve tiroid otoantikör pozitifliği mevcut ise daha sık aralıklarla değerlendirme yapılması önerilmektedir (7).

Bu çalışmadaki amacımız; öncelikle kliniğimizde T1DM tanısıyla izlenen çocuk ve ergen hastalarda OİTH sıklığının belirlenmesi ve büyüme, glisemik kontrol, yaş, cinsiyet, çölyak varlığı ve puberte gibi parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde son 10 yıldır (2009-2019) T1DM tanısıyla izlenen toplam 722 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Dosya kayıtlarından hastaların başvuru yaşları, cinsiyeti, izlem süresince ortalama HbA1c düzeyi, TSH, serbest tiroksin (sT4), anti-TPO ve anti-Tg bakılıp bakılmadığı, ayrıca tiroid otoantikörlerinin ne kadar sıklıkla bakıldığı kaydedildi. Hasta dosyalarından ilk ve son başvuru esnasındaki vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerleri kaydedildi. Çalışmamıza tip 2 DM, monogenik diyabet, steroid kullanımına bağlı DM ve sendromik DM tanısı olan hastalar dahil edilmedi. Hashimoto tiroiditi tanısı, tiroid otoantikörlerinden anti-TPO ve/veya anti-Tg'nın pozitif olması ile konuldu. Bu hastalardan; TSH ve sT4 düzeyleri normal olanlar ötiroidi, TSH yüksek ve sT4 düşük olan hastalar aşikar hipotiroidi, TSH yüksek ve sT4 düzeyi normal olan hastalar subklinik hipotiroidi (8,9) , TSH düzeyi baskılı ve sT4 düzeyi artmış olan hastalar hipertiroidi olarak kabul edildi. Graves hastalığının tanısı; hipertiroidi ile birlikte TSH reseptör stimulan antikör pozitifliği ile konuldu. Laboratuvarımızın TSH için normal aralığı 0,35-4,94 µIU/ml, sT4 için 0,70-1,48 ng/dl, anti-TPO için 0-34 IU / ml, anti-Tg için 0-115 IU / ml idi.

İstatistiksel Değerlendirme: Sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SD) ile kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Verilerin normal dağılımını tespit etmek üzere Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren; hasta ve kontrol grupları verilerinin karşılaştırmasında Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı kategorik değişkenler ile bağımsız kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler olarak mevcut yaş, diyabet takip süresi, cinsiyet ve çölyak varlığı ile bağımlı değişken olarak tiroid otoantikör varlığı için bir lojistik regresyon modeli oluşturuldu

ve $p < 0,05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler R versiyon 3.5.1 (R İstatistiksel Yazılım, İstatistik ve Matematik Enstitüsü, Viyana, Avusturya) ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya 382'i (%52,9) kız, 340'ı (%47,1) erkek olmak üzere toplam 722 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $103,55 \pm 49,81$ ay (6-204) idi. Ortalama takip süresi $54,52 \pm 40,65$ ay ve izlem süresince ortalama HbA1C düzeyi $9,08 \pm 1,90$ idi.

Çalışmaya alınan 722 hastanın 607'sine en az bir kez anti-TPO ve anti-Tg antikorları bakılmıştı. Çalışma süresince tiroid otoantikorları bakılma sıklığı ortalama 38 ayda bir olarak tespit edildi. Tiroid otoantikorları bakılan 607 hastanın 72'sinde (%11,9) anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği mevcut idi. Otoimmün tiroid hastalığı tanısı konulan 72 hastanın 57'si (%79,2) ötiroid, 7'sinde (%9,7) aşikar hipotiroidi, 5'inde (%6,9) sublinik hipotiroidi ve 3'ünde (%4,2) hipertiroidi mevcuttu. Çalışmamızda OİTH tespit edilen 72 hastanın 29'unda (%40,3) T1DM tanı esnasında, 43'ünde (%59,7) tanıdan sonraki ortalama 58,7 ayda otoantikor pozitifliği tespit edilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı saptanan 72 hastanın 71'ine (%98,6) HT'i, 1'ine (%1,4) GH tanısı konuldu. Hipertiroidi tespit edilen üç hastanın ikisinde TSH reseptör stimulan antikor negatif iken, bir hastada pozitif idi. TSH reseptör stimulan antikor pozitif olan hasta GH olarak değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditi tanısı konulan hastalardan 48'si (%66,7) pubertal iken, 24'ü (%33,3) prepubertal idi. Otoimmün tiroid hastalığı olan 72 hastanın 50'si (%69,4) kız, 22'si (%30,6) erkek idi. Ayrıca OİTH'ı tespit edilen 72 hastanın 12'sinde (%16,6) aynı zamanda ÇH mevcut idi. Ki-kare analizine göre OİTH kızlarda ($p: 0,01$) ve ÇH'si olanlarda ($p: 0,02$) daha fazla görülmekteydi.

Tiroid otoantikorları pozitif saptanan grup ile negatif olan grubun verileri karşılaştırıldığında; ortalama HbA1C düzeyi, tanı ve son başvuru esnasındaki vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS ve sT4 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak yaş ve diyabet süresi uzadıkça OİTH prevalansının arttığı ve OİTH grubunda TSH düzeyinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Otoimmün tiroid hastalığı olanlar ile olmayan hastaların antropometrik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	OİTH pozitif (N:72)	OİTH negatif (N: 535)	P değeri
Tanı yaşı (ay)	107.87± 52.41	102.11 ± 48.62	0.35
Son başvuru yaşı (ay)	174.69 ± 48.18	156.22 ± 53.07	0.006
Takip süresi (ay)	66.81 ± 42.84	55.54 ± 40.81	0.03
Ortalama HbA1C (%)	9.30 ± 1.64	9.12 ± 1.94	0.48
Tanıda ağırlık SDS	-0.64 ± 2.36	-0.81 ± 1.62	0.83*
Tanıda boy SDS	-0.23 ± 4.03	-0.31 ± 1.90	0.32*
Tanıda BMI SDS	-2.58 ± 13.54	-0.32 ± 1.1	0.04
Son başvuru ağırlık SDS	-1.34 ± 1.72	-0.55 ± 1.41	0.71*
Son başvuru boy SDS	-1.38 ± 1.53	-0.45 ± 1.62	0.42*
Son başvuru BKİ SDS	-0.10 ± 1.15	-0.16 ± 1.11	0.76
TSH (µIU/mL)	10.93 ± 25.78	1.83 ± 0.90	0.00
ft4 (ng/dl)	1.02 ± 0.35	1.04 ± 0.36	0.56

OİTH: Otoimmün tiroid hastalığı, BKİ: Beden kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru, ft4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon. *:Mann-Whitney U test

Otoimmün tiroid hastalığı tespit edilen 72 hastanın 20'sine anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru bakıldı ve bunların %65'inde pozitif olduğu görüldü.

Çalışmamızda OİTH için 4 tane aday prediktör ile multiple lojistik regresyon kullanılarak bir model oluşturuldu. Modelden elde edilen risk oranları (OR) ve %95 güven aralıkları Tablo 2'de özetlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı ile iki prediktör güçlü bir şekilde ilişkili idi (Çölyak hastalığı (OR: 2,2), cinsiyet (OR: 2,01).

Tablo 2. Tip 1 DM’li çocuk ve adölesan hastalarda tiroid otoantikor pozitifliği ile ilişkili faktörler için multible lojistik regresyon modeli

Değişkenler		OR, 95% güven aralığı	P-value
Son başvuru yaşı		1[1-1.01]	0.009
Cinsiyet		2.01[1.2-3.16]	0.012
Diabet süresi		1.01[1-1.02]	0.0009
Çölyak hastalığı		2.2[1.1-4.6]	0.024

TARTIŞMA

Çalışmamızda T1DM’li çocuk ve adölesan hastalarda OİTH sıklığı ve diğer parametrelerle olan ilişkisi araştırıldı. Tip 1 DM’li çocuklarda OİTH sıklığının yaş, diyabetin süresi, cinsiyet, çölyak varlığı ve puberte durumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda OİTH prevalansı %11,9 olarak tespit edildi. Ülkemizde çok merkezli olarak Şimşek ve arkadaşları (10) tarafından yapılan çalışmada HT sıklığının %12, Hatun ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada ise %6,2 olduğu tespit edilmiştir. Türkiye dışında T1DM’li çocuklarda yapılan çalışmalarda ise OİTH sıklığının %7,3 ile %21,6 arasında değiştiği rapor edilmiştir (1,12-16). Çalışmamızdaki OİTH sıklığının hem ulusal hem de Türkiye dışındaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Tip 1 DM’li çocuklarda HT sıklığının araştırıldığı bazı çalışmalarda hipo-hiper ve ötiroidi durumunun belirtilmediği (1,11,13,17), bazı çalışmalarda da subklinik ve aşikar hipotiroidi ayırımının yapılmadığı görülmektedir (13,16,18). Birçok çalışmada HT saptanan olgularda aşikar hipotiroidi saptanmadığı (12,15,19-21), subklinik hipotiroidi prevalansının ise %8,3 ile %60 arasında değiştiği gösterilmiştir (14,15,19-21). Çalışmamızda HT tanısı konulan hastaların çoğu ötiroid idi. Ancak olguların %16,6’sında L-tiroksin tedavisi gerektiren aşikar veya subklinik hipotiroidi mevcuttu (%9,7’si aşikar hipotiroidi, %6,9’u subklinik hipotiroidi). Hashimoto hastalarının çoğu asemptomatik olmasına rağmen, çocukluk çağında aşikar hipotiroidi gelişmesi halinde büyümede duraksama ve okul başarısında azalmaya yol açabilir. Bu nedenle özellikle TSH yüksekliği olan hastaların L-tiroksin ile tedavi edilmesi önerilmektedir (22).

Daha önce T1DM'li çocuklarda HT sıklığının araştırıldığı birçok çalışmada otoantikör pozitifliği ile büyüme paterni arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir (1,12-15,17-21). Çalışmamız tiroid otoantikörleri pozitif ve negatif olan hastaların boy ve VKİ SDS değerlerinin karşılaştırıldığı nadir çalışmalardan biridir. Kordonouri ve arkadaşlarının (16) çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda da tiroid otoantikörleri pozitif ve negatif olan hastaların boy ve VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda tiroid otoantikörleri pozitif olan aşikar ve subklinik hipotiroidi saptanan tüm hastalara L-tiroksin tedavisi başlanmıştı. Tiroid hormonlarının büyüme üzerindeki olumlu etkileri göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda gruplar arasında fark saptanmamasının zamanında başlanan L-tiroksin tedavisi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Engler ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi ile ilgili yaptıkları prospektif bir çalışmada; izole TSH yüksekliği olan hastalarda 10 yıl sonra aşikar hipotiroidi gelişme riski %22 iken, TSH yüksekliği ile birlikte otoantikör pozitifliği olanlarda ise bu risk %63 olduğu görülmüştür (23). Daha önce T1DM'li hastalarda subklinik hipotiroidi tespit edilen ve özellikle TSH >10 olan hastalarda bazal büyüme hızının düşük olduğu ve L-tiroksin tedavisinin özellikle prepubertal çocuklarda büyüme hızını artırdığı gösterilmiştir (24).

Tip 1 DM'li çocuklarda HT sıklığı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu retrospektif olarak yapılmıştır ve otoantikör pozitifliğinin zamanı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Ancak Kochummen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tiroid otoantikörü pozitif saptanan olguların %25'i (6/24) tanı esnasında, %75'i (18/24) ise tanıdan ortalama 3,96 yıl sonra tespit edilmiştir (14). Lorini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise olguların %37,5'inde (6/16) tanı esnasında, %62,5'inde (10/16) ise 3-10 yıllık izlem sırasında antikör pozitifliği tespit edildiği raporlanmıştır (25). Çalışmamızda da olguların %40,3'ünde (29/72) tanı anında, %59,7'sinde (43/72) tanıdan sonraki ortalama 58,7 ayda otoantikör pozitifliği tespit edilmiştir. Hem çalışmamızda hem de yukarıda bahsedilen çalışmalarda gösterildiği gibi HT'li olguların yaklaşık %60'ından fazlası tanıdan sonraki zamanlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle belli aralıklarla otoantikörlerin bakılması ve HT tanısının erken konulması hipo-hipertiroidi gibi komplikasyonların önlenmesi açısından son derece önem arz etmektedir.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda T1DM'li çocuklarda GH prevalansının HT'ye göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde Şimşek ve arkadaşlarının 1032 hastayı içeren çalışmalarında GH prevalansının %0,1 olduğu gösterilmiştir (10). Ülkemiz dışında yapılan birçok çalışmada GH sıklığının %0,4-1,3 arasında değiştiği rapor edilmiştir (14,26-28). Çalışmamızda toplam 3 hastada (3/72, %0,41) hipertiroidi saptandı. Bu üç hastanın ikisinde

TSH reseptör stimulan antikor negatif olup, anti-TPO antikoru pozitif idi. Bu iki olguda da HT'ine bağlı hipertiroidi düşünüldü. Bir olguda anti-TPO pozitifliği ile birlikte TSH reseptör stimulan antikor da pozitif idi ve bu olgu GH olarak değerlendirildi. Böylelikle çalışmamızdaki GH prevalansı %0,14 (1/722) olarak değerlendirilmiştir.

Tip 1 DM'li çocuklarda yapılan birçok çalışmada tiroid otoantikor sıklığının kızlarda belirgin olduğu gösterilmiştir (1,12,13,15,16,18). Yine önceki çalışmalarda HT'nin daha çok puberte başladıktan sonra ortaya çıktığı raporlanmıştır (12,13). Çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde HT tespit edilen olguların çoğu kız ve midpubertal dönemde idi. Çalışmamızda ayrıca yaş ve diyabet süresi arttıkça HT prevalansının daha yüksek olduğunu görülmüştür. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde tiroid otoantikor sıklığının yaş ve diyabetin süresi ile arttığı rapor edilmişti(16,18). Kadınlarda HT ve diğer otoimmün hastalıkların erkeklerden daha sık görüldüğü uzun süredir bilinmesine rağmen, altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekte, genetik yatkınlık ile birlikte çevresel faktörler ve kadın hormonların rolü olduğu düşünülmektedir (29).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda T1DM'li çocuklarda anti-GAD pozitifliğinin tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(7,15). Bizim çalışmamızda OİTH tespit edilen 72 hastanın sadece 20'sine (%27,8) anti-GAD bakılmıştı ve anti-GAD'ın 13 hastada (%65) pozitif olduğu tespit edilmişti. Bu nedenle biz de her ne kadar çalışmamızda anti-GAD bakılan hasta sayısı az olsa da anti-GAD pozitifliğinin tiroid otoimmünitesini artırdığını düşünüyoruz.

Tip 1 DM'li hastalarda diğer otoimmün hastalıklarda artış olduğu gibi ÇH sıklığı da artmaktadır. Genel popülasyonda ÇH prevalansının %0,3 ile %1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (30). Tip 1 DM'li hastalarda ortak genetik yatkınlık nedeniyle ÇH prevalansının çocuk ve ergenlerde %1 ile %10 arasında değiştiği rapor edilmiştir (31-34). Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda T1DM'li çocuklarda ÇH varlığının OİTH riskini artırdığı rapor edilmiştir (34-37). Çalışmamızda da T1DM ile birlikte ÇH olanlarda OİTH riskinin 2,2 kat kadar arttığı gösterilmiştir.

*Sonuç olarak;*T1DM'li hastalarda yaş ve diyabetin süresi arttıkça HT sıklığı artmaktadır. Hashimoto tiroiditi özellikle kız cinsiyette ve pubertal dönemde daha sık görülmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda çölyak varlığı HT riskini artırmaktadır. Hashimoto tiroiditli olguların yaklaşık %60'ı T1DM tanısından sonraki dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Tiroid disfonksiyonun metabolik kontrol, büyüme ve gelişme üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından belli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorların bakılması gerekmektedir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB. Autoimmune diseases children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4931-7.
2. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41(9):2026-44
3. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:82-90
4. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2003;13:761-4. [PubMed: 14558919]
5. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2170-5.
6. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(2):126-35.
7. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:275-286. doi: 10.1111/pedi.12740
8. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94. doi:10.1159/000362597. Epub 2014 Jun 7.
9. Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Nov;27(11-12):1049-57. doi: 10.1515/jpem-2014-0089.
10. Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):20-6. doi: 10.4274/Jcrpe.893. Epub 2013 Feb 19.
11. Hatun Ş, Demirbilek H, Darcan Ş, Yüksel A, Binay C, Şimşek DG, et al. Turkish Pediatric Diabetes Research Group. Evaluation of therapeutics management patterns and

glycemic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;119:32-40

12. Muhame RM, Mworozzi EA, McAssey K, Lubega I. Thyroid autoimmunity and function among Ugandan children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pan Afr Med J.* 2014;19:137. doi: 10.11604/pamj.2014.19.137.5115. eCollection 2014
13. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):411-4.
14. Kochummen E, Marwa A, Umpaichitra V, Perez-Colon S, Chin VL. Screening for autoimmune thyroiditis and celiac disease in minority children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;28;31(8):879-885. doi: 10.1515/jpem-2017-0254.
15. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res.* 2009;71(4):201-6. doi: 10.1159/000201108. Epub 2009 Mar 4.
16. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1346-50.
17. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1211-1213. doi: 10.2337/dc10-1756. Epub 2011 Mar 23.
18. Riquetto ADC, de Noronha RM, Matsuo EM, Ishida EJ, Vaidergorn RE, Soares Filho MD, et al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):e9-e11. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.003 Epub 2015 Jul 17.
19. Soyucen E, Yilmaz S, Çeltik C, Vatansever U, Öner N, Karasalıhoğlu S. Seroprevalence of autoimmune thyroiditis and celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus in the Thrace region of Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(3):231-5.
20. Karagüzel G, Simşek S, Değer 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(2):238-243. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.007 Epub 2008 Jan 31.
21. Ergür AT, Oçal G, Berberoğlu M, Adıyaman P, Sıklar Z, Aycan Z, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease in children with type 1 diabetes mellitus: clinical and HLA-genotyping results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(4):151-4.
22. Fatourechi V. Demystifying autoimmune thyroid disease. *Postgrad Med* 2000;107:127-34.
23. Engler H, Staub JJ, Kunz M, Althaus B, Ryff A, Viollier E, et al. Does isolated TSH elevation need treatment? Study of risk factors for the development of manifest hypothyroidism. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122:66-9.
24. Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med.* 1990;7(4):299-303.

25. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(Suppl 1):89–94.
26. Bilimoria KY, Pescovitz OH, DiMeglio LA. Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1111–7.
27. Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, Bollow E, Karges B, Böckmann A, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015;84:190–8.
28. Lombardo F, Messina MF, Salzano G, Rabbone I, Lo Presti D, Calcaterra V, et al. Prevalence, presentation and clinical evolution of Graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2011;76:221–5.
29. Skarpa V, Kousta E, Tertipi A, Anyfandakis K, Vakaki M, Dolianiti M, et al. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)*. 2011;10(3):207-14.
30. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013;47:121–6.
31. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008;9: 354–9.
32. Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B & Cicognani A. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46:612–4.
33. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK & Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabetic Medicine* 2012;286–9.
34. Fröhlich-Reiterer EE, Huber J, Katz H, Suppan E, Obermayer- Pietsch B, Deutschmann A, et al. Do children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a higher frequency of parietal cell antibodies than healthy controls? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011;52: 558–62.
35. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine*. 2013;43(1):108-11. doi: 10.1007/s12020-012-9718-8
36. Lenzi L, Mirri S, Generoso M, Guasti M, Barni F, Pepe R, et al. Thyroid autoimmunity and type 1 diabetes in children and adolescents: screening data from Juvenile Diabetes Tuscany Regional Centre. *Acta Biomed*. 2009;80(3):203-6.
37. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW; German Working Group for Pediatric Diabetology. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatr*. 2004;145(6):790-5.

HEMOFİLİK ÇOCUKLARDA KAS İSKELET SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN ve İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Assessment of Musculoskeletal Changes and Related Factors in Children with Hemophilia

1Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana
Bilim Dalı, Erzurum

2Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim
Dalı, Erzurum

3Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum

4Sakarya Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Hematoloji-
Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya

Sorumlu yazar yazışma adresi:
Mustafa BÜYÜKAVCI. Sakarya
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,
Sakarya, Türkiye

E-mail: buyukavci@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 05.05.2020

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

Güncel Pediatri 2020;18(2):263-75

Büşra Demir(0000-0001-7957-8734)¹, Zuhâl Keskin Yildirim(0000-0001-8689-4014)², Suat Eren(0000-0002-7379-6922)³, Mustafa Büyükcavcı(0000-0002-9054-3134)⁴

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, hemofili tanısı ile takip edilen hastaların kas-iskelet sistemindeki hasarlanmayı ve bununla ilişkili olan faktörleri saptamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Araştırmaya hemofili tanılı 35 hasta dahil edildi. Bunlardan hedef eklemi gelişmiş olan hastalar saptanarak fizik muayene, kanama ve radyolojik skorlamalar ile bu eklemlerin hasarlanma düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca olguların tedavi şekilleri, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve serum D vitamini düzeylerinin hem hedef eklem gelişmesindeki rolü hem de eklemlerdeki hasarlanma düzeyiyle ilişkileri araştırıldı.

BULGULAR: Hastalarımızın 12'sinde (%34,2) hedef eklem gelişmiş olduğu gözlemlendi. Hedef eklemi olan ve olmayan gruplar arasında KMY, serum D vitamini düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu. Hedef eklemi olan hastaların %50'sinde serum D vitamini düzeyi normalden daha düşükken %17'sinde KMY Z-skoru -2'nin altında idi. KMY ile fizik muayene skorlaması, radyolojik skorlama ve D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Aynı zamanda D vitamini düzeyi ile fizik muayene skorlaması ve radyolojik skorlama arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak fizik muayene ve radyolojik skorlamalar birbiriyle anlamlı düzeyde ilişkiliydi. KMY ve serum D vitamini düzeyinin hastaların yaşı, hemofilin türü ve hastalığın ağırlığından etkilenmediği tespit edildi. Hiçbir hastamızda demir eksikliği anemisi gözlemlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hemofilik olgularımızın yaklaşık 1/3'ünde hedef eklem geliştiği gözlemlendi. Ayrıca bu eklemlerde farklı düzeylerde

hasarlanmanın olduğu fiziksel ve radyolojik olarak saptandı. Hepsisi ağır hemofili tanısıyla izlenen bu olgularda hedef eklem gelişmesi ve artropatinin derecesiyle KMY ve serum D vitamini düzeyinin bir ilişkisi olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: hemofili, hedef eklem, kemik mineral yoğunluğu, D vitamini

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to investigate the musculoskeletal changes and related factors in children with hemophilia.

MATERIALS and METHODS: Thirty-five children with hemophilia enrolled the study. Joint damage and its stage were evaluated by using physical examination, hemorrhage and radiological scoring in patients with target joints. In addition, the role and association of the treatment modalities, bone mineral density (BMD) and serum vitamin D levels of the patients in both target joint development and the stage of the damage were evaluated.

RESULTS: Target joint was detected in 34.2% of the patients. BMD and serum vitamin D levels were similar in both groups with and without target joints. Vitamin D levels were lower than normal in 50% of the patients and BMD values were lower than normal (Z-score<-2) in 17% of the patients with target joint. No significant correlation was determined between BMD and physical examination scoring, radiological scoring or serum vitamin D levels. At the same time, there was no significant correlation between the serum vitamin D level and physical examination or radiological scoring. However, physical examination and radiological scorings were significantly correlated. BMD and vitamin D levels were not affected by patient's age, type of hemophilia or severity of disease. No iron deficiency anemia was observed in patients.

CONCLUSIONS: Target joint was detected in approximately 1/3 of the children with hemophilia. Different stages of the injuries were detected in these joints by physical and radiological examinations. BMD and serum vitamin D levels had no association in development of target joint and the stage of the damage in these patients with severe hemophilia.

Key words: hemophilia, target joint, bone mineral density, vitamin D

GİRİŞ

Hemofili A ve B; X kromozomu ile ilişkili resesif kalıtım gösteren hastalıklar olup, en sık görülen ve en fazla kas-iskelet sistemi problemine yol açan konjenital koagülasyon faktör eksiklikleridir [1-3]. Hemofilide en yaygın kanama kas-iskelet sistemi içine olmaktadır. Kanamalar sonucu oluşan artropati bu hastalıkta en yaygın görülen komplikasyondur [4]. Faktör seviyesi ≤ 1 olan hastaların %90'ında kronik dejeneratif değişikliklerin oluştuğu bilinmektedir [5]. Dirençli intraartiküler kanama eklemlerde ve kemikte progresif değişiklikler sonucu hemofilik artropatinin oluşmasına yol açmaktadır [6]. Erken yaşta başlanan profilaktik tedavi, düzenli takip ve rehabilitasyon uygulamalarına rağmen hemofilik artropatinin gelişiminin önüne geçilemediği tespit edilmiştir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, zamanında ve yeterli tedavi edilmeyen hemofili olgularının engellilik yönünden yüksek potansiyele sahip oldukları aşikardır [7]. Hemofilik artropati, hastalarda fiziksel sorunların yanı sıra ekonomik ve psikolojik anlamda da problemlerin görülmesine neden olmaktadır. Hastalarda ağır eklem deformiteleri, eğitimlerindeki aksamalar, iş gücü kayıpları, sportif aktivitelerde seçici davranma ve yüksek maliyet gerektiren tedaviler gibi nedenlerle bazı psikolojik sorunlar da gözlemlenmiştir [8].

Biz bu çalışmada, hemofili tanısıyla takip edilen hastaların kas-iskelet sistemindeki hasarlanmayı retrospektif olarak değerlendirerek, bu hasarlanmayla ilişkili olan faktörleri saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, hemofili A veya hemofili B tanısıyla izlenen toplam 35 hasta dahil edildi. Kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak planlanan çalışmada hastaların yaşı, faktör düzeyi, aile öyküsü, tanı esnasındaki klinik bulgusu, en sık görülen klinik bulgusu, operasyon geçirip geçirmediği, radyoaktif sinovektomi öyküsü ve inhibitör olup olmadığı hasta dosyasındaki kayıtları incelenerek değerlendirildi.

Altı ay içinde üç kez veya daha fazla sayıda aynı eklemlerde kanama oluşmuşsa o eklem 'hedef eklem' olarak kabul edildi [9]. Hedef eklemler, Dünya Hemofili Federasyonu'nun Kas-İskelet

Sistemi Komitesi tarafından geliştirilen fizik muayene ve radyolojik skorlama parametreleri kullanılarak değerlendirildi [10, 11].

Hedef eklemi olan hastalarda fizik muayene skorlaması aynı kişi tarafından yapıldı. Bu değerlendirmede aksiyel deformite (vücudun uzunlamasına eksenindeki deformite) ve fleksiyon kontraktürünün boyutlarının belirlenmesinde goniometre kullanıldı. Transvers ekseninde (yere paralel geçen eksen) normal eklem hareket açıklığı (EHA) değeri diz için 135°, dirsek için 150° ve ayak bileği için 70° (20° dorsifleksiyon ve 50° plantar fleksiyon) olarak kabul edildi. Eklem hareket açıklığındaki kaybı % cinsinden belirlemek için aşağıdaki formülden yararlanıldı [11].

Hareket kaybı (%) = (Ölçülen eklem hareket açıklığı/ Normal eklem hareket açıklığı) x 100

Hastaların hedef eklemine yönelik çekilmiş olan direk grafilerinin radyolojik skorlamaya uygun olarak değerlendirilmesi aynı radyolog tarafından yapıldı.

Hastalarımızda iskelet sistemi yapısal değişikliklerini değerlendirmek için kemik mineral yoğunluğu (KMY) kullanıldı. Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğu L1-L4 lumbal vertebradan DEXA yöntemiyle Hologic Discovery 85555 QDR serisi cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümlerin sonuçları total Z skoruna göre değerlendirilmiştir.

Yirmibeş hidroksi vitamin D (25-OH vit D3) düzeyleri için ölçümler, chemiluminescent yöntemi ile Cobas E 601 Japon menşeli otoanalizörde yapıldı. 25-OH vit D3 vitamini düzeyi 20-32 ng/ml yeterli düzeyde ve <20 ng/ml ise eksiklik olarak kabul edildi [12].

Tedavi şekline göre hastalar “kanadıkça tedavi uygulanan” ve “profilaksi alan” olmak üzere 2 grupta incelendi. Profilaksi tedavisi de primer ve sekonder olmak üzere 2’ye ayrıldı. İki yaşından önce olmak üzere ilk eklem kanamasından sonra başlanan ve uzun süreli (yılda en az 46 hafta) düzenli aralıklarla (haftada bir-üç) tedavi uygulanan hastalar primer profilaksi; bu kriterlerin tamamına uymayan ancak uzun süreli (yılda en az 46 hafta) düzenli aralıklarla (haftada iki-üç) faktör replasmanı uygulanan hastalar da sekonder profilaksi olarak kabul edildi [13].

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında “student-t” testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise “Ki-Kare” testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık p < 0.05 düzeyinde değerlendirildi. Çalışma öncesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, hemofili tanısı almış toplam 35 hastanın (34 erkek, 1 kız) bulguları değerlendirildi. Olguların tanı yaşı 1-192 ay arasında (ortanca yaş 40 ay) olup değerlendirme sırasındaki yaşları 11 ay ile 240 ay arasında (ortanca yaş 120 ay) idi. Ortalama izlem süresi 48 ay (1-180 ay arasında) idi. On iki olgunun (%34,3) soy geçmişinde hemofili tanılı birey bulunurken, 23'ünde (%65,7) aile öyküsü yoktu. Hastaların çoğunluğu Hemofili A tanısı almış ağır hemofilik çocuklardı (Tablo 1).

Tablo 1. Hemofili Tipi ve Ağırlığına Göre Hastaların Dağılımı

Hemofili Tipi	Sayı (%)
Hemofili A	29 (82,9)
Hafif	1 (2,9)
Orta	6 (17,1)
Ağır	22 (62,9)
Hemofili B	6 (17,1)
Hafif	1 (2,9)
Orta	2 (5,7)
Ağır	3 (8,6)

Olguların %62,9 (22 olgu) gibi önemli bir kısmı düzenli olarak faktör replasmanı yapılan yani profilaksi alan çocuklardı. Bunların 4'ü (%11,4) primer profilaksi, 18'i (%51,4) ise sekonder profilaksi almaktaydı. Profilaksi alan hastaların ikisi (%5,7) haftada bir gün, 15'i (%42,9) haftada iki gün ve 5'i (%14,3) haftada üç gün şeklinde profilaksi almaktaydı. On üç hastaya (%37,1) ise kanadıkça tedavi verilmekteydi.

Hastalarımızın ağır hemofilik olan 12'sinde (%34,2) hedef eklem gelişmiş olup yapılan fizik muayene değerlendirme skorlaması 0 ile 8 arasında değişmekteydi. Sekiz olgu 5 ve üzerinde skorlama almıştı. Bir olgumuz kontrollere gelmediği için değerlendirilemedi. En çok etkilenen eklem ayak bileği iken (5 olgu), bunu dirsek (4 olgu) ve diz (3 olgu) eklemleri izlemekteydi. Hedef eklemi olan 12 olgunun verileri incelendiğinde 3 (%25) olgunun Hemofili B, 9 (%75) olgunun ise Hemofili A tanısıyla takip edildiği görüldü. Hedef eklemi olan hastalarımızın %8'inde profilaksi tedavisine rağmen yeni hedef eklem gelişimi tespit edilirken geri kalan %92

hastamızda ise yeni hedef eklem oluşmadı. Hedef eklemi olmayan hastalarımızın ise %43'ü düzenli profilaksi alırken %57'sine kanadıkça faktör tedavisi uygulanmaktaydı.

Hedef eklemi olan hastaların D vitamini %50'sinde normaldi. KMY ise hastaların %50'sinde Z-skoru>-1, %33'ünde Z-skoru -2<Z<-1 ve %17'sinde ise Z-skoru<-2 idi. Hedef eklemi olan ve olmayan hastalar arasında KMY ve D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında, hem KMY (p=0,890) hem de D vitamini düzeyinde (p=0,960) anlamlı bir fark yoktu.

Hedef eklemi olan hastalar incelendiğinde KMY ile fizik muayene skorlaması (p=0,740) ve radyolojik skorlama (p=0,190) arasında anlamlı bir ilişki yoktu. KMY ve D vitamini düzeyi (p=0,550) arasında da bir ilişki tespit edilemedi. D vitamini düzeyi ile fizik muayene skorlaması (p=0,100) ve radyolojik skorlama (p=0,300) arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak fizik muayene ve radyolojik skorlamalar arasında pozitif bir korelasyon (p=0,07, r=0,75) mevcuttu. Beş olguda hedef eklemeye yönelik radyoaktif sinovektomi tedavisi uygulanmıştı. Bir olguda da takip sırasında geçici yüksek titreli inhibitör gelişmişti. Olgularda hedef eklem saptanmasıyla fizik muayene ve radyolojik skorlamaların yapıldığı değerlendirme arasında ortalama 61 ay olduğu (1-144 ay) gözlemlendi. Bu 12 olgunun hepsi sekonder profilaksi almaktaydı. Dört hasta sekonder profilaksi için rekombinant ürün kullanmaktaydı. Üç (%25) olgu haftada üç kez profilaksi alırken 9 (%75) olgunun haftada iki kez profilaksi aldığı belirlendi. (Tablo 2).

Tablo 2. Hedef Eklemi Olan Hastaların Özellikleri

No	Yaş (ay)	Hemofili Tipi	Tedavi	Haftada Kaç Gün Profilaksi Alıyor	Kullandığı Faktör Türü	Radyoaktif Sinoviktomi	İnhibitör	FMS	RS	KMY (Z-skor)	D Vit* (ng/ml)	Hedef Eklem
1	180	B	S	3	P	H	N	6	5	-1,0	18,3	Sol dirsek
2	216	A	S	2	K	H	N	5	6	-0,9	24	Sağ dirsek
3	180	B	S	2	P	H	N	5	12	0,5	18,9	Sol ayak bileği
6	132	A	S	2	K	E	N	8	8	-2,7	4,6	Sağ diz
7	156	A	S	2	K	H	N	5	7	-0,1	35,7	Sol ayak bileği
8	156	A	S	3	K	H	P*	4	7	-0,6	21,8	Sağ diz
9	180	B	S	2	P	E	N	2	2	-1,2	31,2	Sol diz
13	204	A	S	3	K	E	N	?	?	-2,0	20,2	Sağ ayak bileği
14	168	A	S	2	1*	E	N	7	8	-0,9	4,3	Sol ayak bileği
19	48	A	S	2	1*	H	N	0	3	-1,4	27,8	Sağ ayak bileği
27	96	A	S	2	1*	E	N	8	9	-2,0	16,8	Sağ dirsek
31	240	A	S	2	2*	H	N	6	5	-2,1	10,3	Sağ dirsek

A; Hemofili A, B; Hemofili B, D Vit*; D vitamini düzeyi, E;Evet, FMS; Fizik muayene skorlaması, H; Hayır, K; Karışık, KMY; Kemik mineral yoğunluğu, N; Negatif, P; Plazma kaynaklı, P*; Pozitif, RS; Radyolojik skorlama, S; Sekonder profilaksi, 1*; 1. kuşak rekombinant, 2*; 2. kuşak rekombinant

Olgularımızda KMY'nin ortalama Z-skor değeri -1,1 (-4,2 ile 1,8) idi. Beş hastada (%14,3) Z-skoru <-2, 13'ünde (%37,1) Z-skoru -2 ile -1 arasında ve 17'sinde (%48,6) ise Z-skoru >-1 idi. Düşük kemik mineral yoğunluğuna (Z-skoru <-2) sahip 5 hastanın üçünde D vitamini düzeyi normalden düşüktü. Ağır Hemofili A tanısı ile takip edilmekte olan bu olguların ikisi kanadıkça tedavi alırken diğer 3 olguya düzenli profilaksi uygulanmaktaydı. D vitamini düzeyi normalin altında olan olgulardan ikisinde hedef eklem mevcuttu. Olguların hiç birinde kırık öyküsü yoktu.

Sol kolda kırık olan bir hastanın KMY'sine bakıldığında Z-skoru -2 iken, femur proksimalinde kırık olan hastanın ise -1,9 idi. D vitamini sol kolda kırık olan hastada 20,2 ng/ml iken diğer hastada 11,9 ng/ml ile normalden düşüktü.

Kemik mineral yoğunluğuna göre hastalar Z-skoru<-1 ve Z-skoru>-1 olarak 2'ye ayrıldığında bu iki grup arasında ortalama yaş ve serum D vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Ağır hemofilik olguların oranları da her iki grupta benzerdi (Tablo 3).

Tablo 3. Kemik Mineral Yoğunluğuna (Z-skoru) Göre Hastaların Sınıflandırılması

	Z-skoru <-1 n=18	Z-skoru >-1 n=17	p değeri
Yaş (Ay), Ort±SD	110,7±69,87	138,8±54,38	0,19
(min-maks.)	(11 -240)	(20-216)	
D vit (ng/ml), Ort±SD	25,80±14,64	18,80±9,06	0,1
(min-maks.)	(3-58,7)	(3- 35)	
Ağır Hemofili, Sayı (%)	12 (66,6)	13(76,5)	0,6

Bu bulgular KMY'nin, serum D vitamini düzeyi, yaş ve hemofilinin ağırlığından etkilenmediği şeklinde yorumlandı. Olgularımızın ortalama serum D vitamini düzeyi 22,4±12,5 ng/ml (3-58,7) idi. On sekiz (%51,4) hastamızda serum D vitamini düzeyi normal sınırlarda iken 17 (%48,6) olguda eksiklik (<20 ng/ml) vardı. Her iki grubun yaş ortalamaları benzerdi. D vitamini düzeyi düşük ve yüksek olan grupların ortalama KMY değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktu. D vitamini düzeyi düşük olan gruptaki 3 (%17,6) hastada KMY Z-skoru değeri <-2 iken, D vitamini düzeyi normal olan olguların 2'sinde (%11,1) Z-skoru değeri <-2 idi (Tablo 4). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, serum D vitamini düzeyleri ile KMY Z-skoru arasında anlamlı bir ilişki yoktu (r=-0,20, p=0,230).

Tablo 4. D vitamini Düzeyine Göre Olguların Karşılaştırılması

	Normal (>20 ng/ml) n=18	Düşük (<20 ng/ml) n=17	p değeri
Yaş (Ay), Ort±SD (min-maks.)	107±71,7 (11-216)	141±49,7 (48-240)	0,11
KMY (Z-skor), Ort±SD (min-maks.)	-1,4±1,0 (-4,2-0)	-0,85±1,18 (-2,7-1,8)	0,3
Ağır Hemofili, Sayı (%)	13 (72,3)	12 (70,6)	0,51

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hemofili tanısı ile takip edilen hastaların kas-iskelet sistemindeki hasarlanmayı değerlendirerek, bu hasarlanmayla ilişkili olan faktörleri saptamayı amaçladık. Hasarın olup olmadığını ve derecesini değerlendirmek amacıyla hemofilik çocuklarda artropati (hedef eklem) varlığını ve bu eklemlerin fonksiyonlarını fizik muayene ve radyolojik skorlama ile değerlendirdik. Ayrıca kemik yapısını değerlendirmek amacıyla KMY'yi ve bunu etkileyen faktörlerden biri olan serum D vitamini düzeyini ölçtük.

Hemofilik artropatinin önlenmesi düzenli olarak faktör replasmanı yapılmasıyla (profilaksi) mümkün olmakta, kanadıkça tedavi verilmesi hemofilik artropati gelişmesini engellemektedir [14, 15]. Bizim olgularımızın %62,9 gibi önemli bir kısmı düzenli olarak faktör replasmanı yapılan yani profilaksi alan çocuklardı. Bunların %11,4'ü primer profilaksi, %51,4'ü ise sekonder profilaksi almaktaydı. Profilaksi alan hastaların çoğunluğu (%68) haftada iki gün şeklinde profilaksi almaktaydı.

Hemofilik artropati ilerleyici ve dejeneratif bir hastalık olmakla birlikte düzenli faktör infüzyonları ile bu hasar önlenilmekte hatta gerileyebilmektedir [16]. Haje ve ark. primer profilaksinin eklem hasarı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, düzenli replasman kullanan hastaların %82'sinin eklemlerinde radyolojik ve klinik olarak bozulma tespit edilmediğini bildirmişlerdir [17]. Gringeri ve ark. ağır Hemofili A tanılı çocuklarda düzenli uygulanan profilaksi tedavisinin etkilerini prospektif olarak değerlendirmişler ve profilaksi alan olgularda hemartroz sıklığının ve radyolojik artropati (düz grafi ile değerlendirilen) varlığının kanadıkça faktör alan hastalara göre önemli oranda az olduğunu saptamışlardır [18]. Özellikle

36 ayın altında profilaksi başlanan çocuklarda bu etki çok daha belirgindir. Biz hastalarımızda prospektif bir değerlendirme yapmadık. Ancak primer profilaksi alan hastalarımızdan hiçbirinde hedef eklem gelişmemiştir ve hedef eklem saptadığımız olguların hepsi de hedef eklem tanısı aldıktan sonra sekonder profilaksi başlanan olgulardır. Bu 12 hastanın fizik muayene değerlendirme skorlaması 0 ile 8 arasında (max: 12) değişmekteydi ve sekiz olgu 5 ve üzerinde skorlama almıştı. Hemofilik hastalarda sekonder profilaksinin hemartroz sıklığını azaltmakla birlikte eklem hareket açıklığını düzeltmediği ve yeni hedef eklem gelişimini de önlemediğini gösteren çalışmalar da vardır [19].

Biz hedef eklemi olan olgularımızdaki artropatiyi değerlendirirken Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiş olan fizik muayene skorlama sistemini kullandık. Feldman ve ark. Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirdiğinden farklı bir skorlama sistemi olan "Hemophilia Joint Health Score" (HJHS) sisteminin, özellikle profilaksi alan hastalardaki hafif artropatilerin tespitinde daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir [20]. Groen ve ark. 226 hemofili hastasının (%68'i ağır hemofili ve bunların da %91'i profilaksi alıyor) eklem sağlığını ve fonksiyonlarını HJHS fizik muayene skorlamasına göre değerlendirmişler ve ortalama skorun 5 (aralık:1-12) olduğunu belirtmişlerdir [21]. Bizim olgularımızda da ortalama skor 5 bulunmasına karşın, biz sadece hedef eklemi olan hastaların eklem fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz için bu çalışmayla kıyaslanması doğru olmayacaktır. En çok kanamanın ayak bileğinde gözleendiği yukarıdaki çalışmayla paralel bir şekilde bizim hastalarımızda da en çok etkilenen eklem ayak bileği idi.

Mekanizması tam olarak ortaya konulmamakla birlikte, hemofilik hastalarda osteoporozdan esas olarak fiziksel aktivite azlığı ve D vitamini eksikliği sorumlu tutulmaktadır [22]. Alioğlu ve ark. ağır Hemofili A hastalarında serum 25 hidroksi vitamin D3 düzeyi ve KMY ile total fizik muayene skoru arasında önemli düzeyde ters korelasyon olduğunu gözlemişlerdir [23]. Çalışmamızda hedef eklemi olan hastalarda D vitamini ile fizik muayene skoru ve radyolojik skorlama arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Aynı zamanda D vitamini ile KMY arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

Gürçay ve ark. hemofilik artropatili çocukta klinik ve radyolojik (Pettersson) skorlar arasında pozitif korelasyon olduğunu, fakat klinik değerlendirme ile yaş arasında böyle bir korelasyonun olmadığını ifade etmişlerdir [24]. Biz de artropatili olan olgularımızda fizik muayene skoru ile radyolojik skorlamalar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. Ancak her iki skorlama ile KMY ve D vitamini arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Özellikle ağır hemofilik hastalarda KMY belirgin şekilde azalmaktadır. Bu azalmanın daha çok fiziksel aktivitenin az olması, hemofilinin ağırlığı, artropati varlığı ve yüksek CRP düzeyi gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [22, 25-27]. Bu hastalarda eklem harabiyetinin derecesi arttıkça KMY düşmektedir [28-30]. Erken dönemde başlanan ve uygun bir şekilde uygulanan uzun süreli profilaksi ile erişkin dönemde KMY korunabilmesine rağmen çocuklarda profilaksinin belirgin etkisi görülmemektedir [31, 32]. Biz olgularımızda, yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine artropati ile KMY arasında bir ilişki saptamadık. Bunun bir nedeni önceki çalışmaların büyük bir kısmının erişkinlerde yapılmış olması olabilir. Yaş ilerledikçe artropatiye bağlı fiziksel aktivite azalacağı için KMY'nin daha çok etkilenmesi mümkündür. İkinci ve bizim çalışmamızın da kısıtlılığını oluşturan daha önemli bir neden ise kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerin alınmış olmasıdır. Biz ise artropatisi olan hastaları artropatisi olmayan hemofilik çocuklarla karşılaştırdık. Artropatisi olmasa bile hemofilik çocukların fizik aktivitelerinin hastalıkları nedeniyle kısıtlanmış olması beklenen bir durumdur. Çocuklarda osteoporoz tanısı için KMY Z-skorunun <-2 ile birlikte kırık hikâyesinin de bulunması gerekmektedir [12]. Bu açıdan bakıldığında Z-skoru <-2 olan beş hastamızdan hiç birinde kırık öyküsü yoktu. Kırık öyküsü bulunan iki hastamızın da KMY Z-skoru -2 üzerinde idi. Ranta ve ark. hemofilik çocuklarda KMY'nin düşük olmasına karşın kırık oranında önemli bir artış olmadığını rapor etmişlerdir [33].

Erişkin ve çocuk hemofili hastalarında yapılan çalışmalar, KMY ve D vitamini düzeylerinin birbiriyle korelasyon içinde ve sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde düşük olduğunu göstermektedir [23, 34, 35]. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmamakla birlikte KMY Z-skoru <-1 olan 18 hasta ile diğerlerinin ortalama serum D vitamini düzeyleri arasında bir fark yoktu. Diğer yandan D vitamini düzeyi düşük ve normal olan olguların ortalama KMY değerleri de benzerdi. Ancak hastalarımızın %48,6'sında D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) mevcuttu. Hâlbuki Ranta ve ark. yaptıkları farklı çalışmalarda hemofilik çocukların sadece %7-8'inde ağır D vitamini eksikliği (<25 nmol/L) saptamışlardır [33, 36]. Bu çalışmaların, profilaktik tedavinin erken dönemde başladığı ve düzenli olarak kontrollerin yapıldığı bir ülke olan Finlandiya'da yapılmış olduğu göz önüne alınırsa, aradaki bu farkın beslenme alışkanlığı ve D vitamini suplementasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak hemofilik olguların yaklaşık 1/3'ünde hedef eklem geliştiği ve bu eklemlerde farklı düzeylerde hasarlanmanın olduğu fiziksel ve radyolojik olarak saptandı. Hepsi ağır hemofili tanısıyla izlenen bu olgularda hedef eklem gelişmesi ve artropatinin derecesiyle KMY

ve serum D vitamini düzeyinin bir ilişkisi olmadığı belirlendi. Ancak uygulanan tedavi türünün bu olaya etkisi değerlendirilemedi.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Tander B, Cantürk F. Hemofili rehabilitasyonu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi. 2006;23(3):106-12.
2. Bertnorp E, Shapiro DA. Modern haemophilia care. The Lancet. 2012;379:1447-56.
3. Atilla B, Pekmezci M, Tokgözoğlu M, Alpaslan M. Hemofilide kas-iskelet sistemi problemleri ve ortopedik tedavi girişimleri. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2003;2:102-9.
4. Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24:181-98.
5. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. HSS J. 2010;6:37-42.
6. DiMichele D, Neufeld EJ. Hemophilia. A new approach to an old disease. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12(6):1315-44.
7. Buzzard BM. Physiotherapy fort he prevent of articular contraction in hemophilia. Hemophilia. 1999;5(1):10-5.
8. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. Hemophilia. 1995;1:2-10.
9. Türk Hematoloji Derneği. Hemofili tanı ve tedavi kılavuzu, 1. baskı, 2011:3-23. <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kilavuz-1.pdf>
10. Malhotra R, Gulati MS, Bhan S. Elbow arthropathy in hemophilia. Arch Orthop Trauma Surg. 2001;121:152- 7.
11. Gilbert MS. Prophylaxis: Musculoskeletal evaluation. Semin Hematol 1993; 30: 3-6.
12. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report-bone densitometry in children and adolescents. Pediatrics. 2011;127:189-94.
13. Coppola A, Capua MD, Simone CD. Primary prophylaxis in children with haemophilia. Blood Transfus. 2008;6:4-11.
14. Aznar JA, Marco A, Yuste WJ, Fontecha EF, PeRez R, Soto I, et al. Spanish Haemophilia Epidemiological Study Working Group. Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia? Haemophilia. 2012;18:738-42.

15. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost.* 2012;10:359–67.
16. Pergantou H, Platokouki H, Matsinos G, Papakonstantinou O, Papadopoulos A, Xafaki P, et al. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia.* 2010;16:124–9.
17. Haje DP, Ono F, Oliveira GB, Almeida J, Paula J, Neto LV, et al. Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia.* 2011;17:228–32.
18. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, Mantovanı L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700–10.
19. Gupta S, Siddiqi AA, Soucie JM, Johnson MM, Kulkarni R, Lane H, et al. The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. *Br J Haematol.* 2013;161:424–33.
20. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, Vandernet J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international hemophilia prophylaxis study group: Validity of the Hemophilia Joint Health Score. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(2):223-30.
21. Groen W, Vandernet J, Bos K, Abad A, Bergstrom BM, Blanchette VS, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. *Haemophilia.* 2011;17:783–90.
22. Anagnostis P, Karras S, Paschou SA, Goulis DG. Haemophilia A and B as a cause for secondary osteoporosis and increased fracture risk. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(6):599-603.
23. Alioğlu B, Ozsoy H, Koca G, Sakaogulları A, Selver B, Ozdemir M, et al. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia.* 2010;16:932–6.
24. Gürçay E, Ekşioğlu E, Ezer U, Tuncay R, Çakıcı A. Functional disability in children with hemophilic arthropathy. *Rheumatol Int.* 2006;26:1031-5.
25. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010;103:596-603.
26. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Peña AM, Jiménez SI, Salazar LA, Ochoa ME, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia.* 2018;24(4):e222-9.
27. Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, Tostado-Rabago N, Esparza-Flores MA, Lopez-Guido B, Orozco-Alcala J. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. *Br J Haematol.* 2008;140:562–7.
28. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, et al. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics.* 2004;114:177-81.

29. El-Mikkawy DME, Elbadawy MA, Abd El-Ghany SM, Samaha D. Serum sclerostin level and bone mineral density in pediatric hemophilic arthropathy. *Indian J Pediatr.* 2019;86(6):515-9.
30. Abdelrazik N, Reda M, El-Ziny M, Rabea H. Evaluation of bone mineral density in children with hemophilia: Mansoura University children hospital (MUCH) experience, Mansoura, Egypt. *Hematology.* 2007;12:431-7.
31. Khawaji M, Akesson K and Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia.* 2009;15:261-6.
32. Culha V, Akpınar Tekgündüz S, Yaralı HN, Tuğ B, Özbek NY. Impact of prophylaxis on bone mineral metabolism in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(2):121-3.
33. Ranta S, Viljakainen H, Makiperna A, Makitie O. Hypercalciuria in children with haemophilia suggests primary skeletal pathology. *Br J. Haematol.* 2011;153:364–71.
34. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15:559-65.
35. Eldash HH, Atwa ZT, Saad MA. Vitamin D deficiency and osteoporosis in hemophilic children: an intermingled comorbidity. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(1):14-8.
36. Ranta S, Vatla H, Viljakainen H, Makitie O, Makiperna A. Hypercalciuria and kidney function in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2013;19:200-5.

**CANDIDA ÖZOFAJİTİ İLE PREZENTE OLAN
EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİTLİ BİR ÇOCUK HASTA:
OLGU SUNUMU**

**A Pediatric Patient with Eosinophilic Esophagitis
Presenting with Candida Esophagitis: Case Report**

Melike Arslan(0000-0002-0107-4699)¹, Necati Balamtekin(0000-0001-8665-5611)¹,
Armağan Günel(0000-0000-0000-0000)²

1Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

2Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi
Patoloji Bilim Dalı, Ankara

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Melike ARSLAN. Gülhane Tıp
Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji
Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: melikearslan190@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 31.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 18.05.2020

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

Güncel Pediatri 2020;18(2):276-84

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Eozinofilik özofajit, özofagus disfonksiyonu ve özofageal biyopsi örneklerinde eozinofilik inflamasyon ile karakterize klinikopatolojik bir tanıdır. Klinik bulgular yaş gruplarına göre değişmekle birlikte irritabilite, gıda reddi, büyüme geriliği, kusma, regürjitasyon, göğüs-karın ağrısı, katı gıda disfajisi ve mide yanmasını içerir. Eozinofilik özofajitli hem çocuk hem yetişkin hastalarda sıklıkla eşlik eden alerjik hastalıklar (örneğin astım, egzama, besin alerjisi, alerjik rinit) bulunur. Kandida özofajiti, özofagusun kandidiyal enfeksiyonu olup çocukluk çağında çoğunlukla immün yetmezliği olan hastalarda bildirilmektedir. İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda çok nadir görülen bir klinik durum olup tedavi edilmeyen kronik gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

OLGU SUNUMU: Yedi yaşında, inek sütü protein alerjisi ile takipli, dispeptik yakınmalar ve reflü semptomları başlaması nedeniyle özofagogastroduodenoskopi yapılan ve candida özofajiti ile eozinofilik özofajit tanısı alan erkek bir hasta sunulmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Özofagus mukozasının kronik hasarlanmasıyla giden hastalıklarından eozinofilik özofajit ve immün yetmezliği olmayan kişilerde genellikle sağlıklı özofagus mukozası zemininde fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkan candida özofajiti literatürde ilk kez birlikte bildirilmişlerdir. Klinisyenlerin eozinofilik özofajitli hastalarda candida özofajitinin de olabileceğini akılda tutmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik özofajit, Candida özofajiti, inek sütü protein alerjisi, çocuk

ABSTRACT

INTRODUCTION: Eosinophilic esophagitis is a clinicopathological diagnosis characterized by eosinophilic inflammation in esophageal biopsy specimens and esophageal dysfunction. Clinical findings vary according to age groups, but includes irritability, food rejection, failure to thrive, vomiting, regurgitation, chest-abdominal pain, solid food dysphagia and heartburn. Both children and adult patients with eosinophilic esophagitis frequently present with concomitant allergic diseases (eg, asthma, eczema, allergic rhinitis). Candida esophagitis is a candidial infection of the esophagus and is often reported in patients with immunodeficiency in childhood. It is a very rare clinical condition in children without immune deficiency and is reported may to be associated with untreated chronic gastroesophageal reflux disease.

CASE REPORT: A 7-year-old male patient, who was followed up with cow's milk protein allergy, underwent esophagogastroduodenoscopy for dyspeptic complaints and reflux symptoms, was diagnosed as candida esophagitis and eosinophilic esophagitis and in this article is presented.

CONCLUSIONS: Eosinophilic esophagitis, one of the diseases associated with chronic damage of the esophageal mucosa and candida esophagitis, which usually occurs as an opportunistic infection on the ground of unhealthy esophageal mucosa in people without immunodeficiency, has been reported together for the first time in the literature. Clinicians should keep in mind that patients with eosinophilic esophagitis may also have candida esophagitis.

Key words: hemophilia, target joint, bone mineral density, vitamin D

GİRİŞ

Eozinofilik özofajit (EoE) disfaji, yutma sırasında takılma hissi, retrosternal yanma hissi gibi reflü benzeri semptomlarla seyreden ve özofagus mukozasında yoğun eozinofil infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. EoE, 1993'ten önce nadiren tarif edilirken günümüzde en sık görülen eozinofilik gastrointestinal hastalıktır ve gastroözofageal reflü hastalığından sonra özofajitin ikinci ana nedenidir. Eozinofilik özofajit hem yetişkinlerde hem de çocuklarda güçlü bir erkek cinsiyet baskınlığı göstermektedir ve erkek/kız oranı genellikle 2,5:1 ile 3:1 arasındadır. Pediyatrik popülasyonda, ortalama tanı yaşı tipik olarak 6 ila 10 yaş arasındadır (1).

Eozinofilik özofajitte klinik bulgular yetişkinler ve çocuklar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Klinik tablodaki farklılıklar hastanın yaşına ve hastanın özofagus disfonksiyonu ile ilişkili semptomları anlatabilme yeteneğine göre ortaya çıkar (1). Bu nedenle, disfajiyi tanımlayamayan bebekler ve küçük çocuklar, gastroözofageal reflü hastalığına benzer şekilde, irritabilite, yiyecekte kaçınma, gelişme geriliği, kusma, göğüs ve karın ağrısı ile başvururlar. Onbir yaş ve üstü çocuklar, yetişkinlere benzer şekilde disfaji ve gıda takılması semptomları ile başvururlar. Fizik muayenede oskültasyonda hırıltı, alerjik rinit veya ekzematöz cilt bulguları gibi atopik hastalık belirtileri saptanabilir. Abdominal muayene birçok hastada normaldir (1). Endoskopik incelemede tipik olarak, ödemli mukoza, vasküler işaretlerin kaybı, beyaz eksüdalar ve uzunlamasına oluklar gibi inflamatuvar bulgular söz konusudur (2). Eozinofilik özofajit, özofagus epitelinde disfonksiyon ile sonuçlanan eozinofilden baskın ciddi inflamasyon ile karakterizedir. Tanı için biyopsi örneğinin mikroskopik incelemesinde, büyük büyütmede en az 15 adet eozinofil bulunması gereklidir (3).

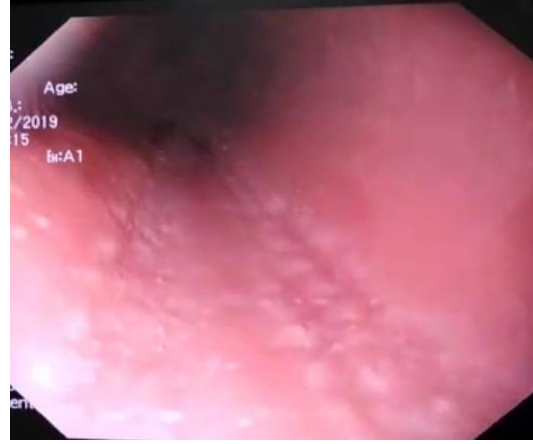
Kandida özofajiti, esas olarak malignite, kronik metabolik, enfektif hastalık veya immünsüpresif ilaç tedavisine bağlı immun supresyonu olan çocuklarda görülür (4). Kandida özofajiti tipik olarak disfaji ve odinofaji ile kendini gösterir. Epigastrik ağrı diğer bir yaygın özelliktir. Mide ekşimesi ve mide bulantısı gibi belirtiler de görülebilir. Klasik endoskopik bulgusu, tipik olarak üzeri beyaz eksuda ile örtülü mukozal plak benzeri lezyonlardır. Diğer makroskopik bulguları ülserasyonlar, eritem ve erozyonlardır (5).

Bu makalede eozinofilik özofajit zemininde gelişmiş bir kandida özofajitli çocuk hasta sunulmuş ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında erkek hasta, son 1 yıldır olan midede ağrı ve yanma hissi, ağza acı-ekşi su gelmesi, göğüs ön tarafında ağrı ve özellikle büyük lokmaları yutmada güçlük şikayetleriyle çocuk gastroenteroloji polikliniğine getirildi. Özgeçmişinde, 6 aylıkken inek sütü protein alerjisi tanısı aldığı ve son 6 aya kadar eliminasyon diyeti uygulandığı öğrenildi. Son altı ay içinde fırınlanmış süt ürünlerini tüketmeye başlamasıyla birlikte hastanın şikayetlerinde artış olduğu belirtildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 25 kg (50-75 persentil), boy 123 cm (50-75 persentil) idi. Sistem muayenelerinde epigastrik hassasiyet saptandı. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde Hb 14,1 gr/dL, beyaz küre 13.200/mm³ (eozinofil oranı %5,5), trombosit 273.000/mm³ idi. Rutin biyokimyasal belirteçleri normaldi. Dışkıda Helicobacter pylori antijeni saptanmadı.

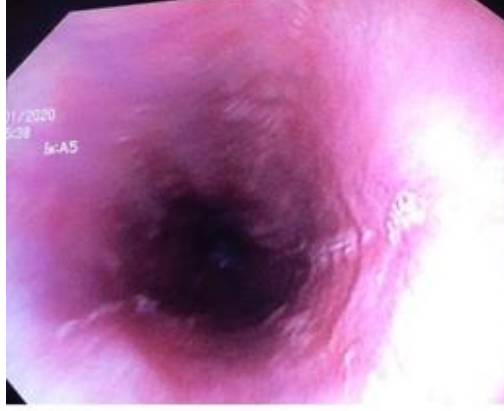
Hastanın şikayetleri çok belirgin olduğu için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Endoskopik incelemede, özofagusun 1/3 üst segmenti distalinden başlayan ve alt özofageal sfinktere kadar uzanan bölümünde kandida özefajitini düşündüren beyaz renkli noktasal lezyonlar ve özofagusta longitudinal oluklanma görüldü (Resim 1-2).



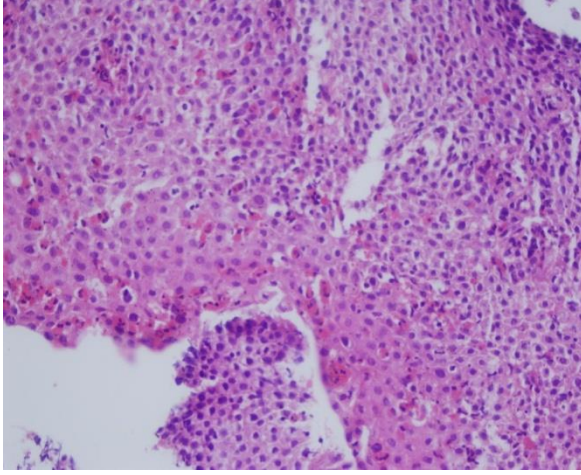
Resim 1:Özofagusta beyaz noktasal lezyonlar **Resim 2:** Özofagusta longitudinal oluklanma

Antrum mukozası hiperemik, postbulber bölge mukozası ödemliydi. Alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi sonucunda, bir büyük büyütme alanında 15'ten fazla sayıda ve yer yer mikroabseler oluşturan eozinofilik inflamasyon ile karakterize aktif eozinofilik özofajit görüldü (Resim 3), özofagusta çok az sayıda ve mantar hifi olduğu

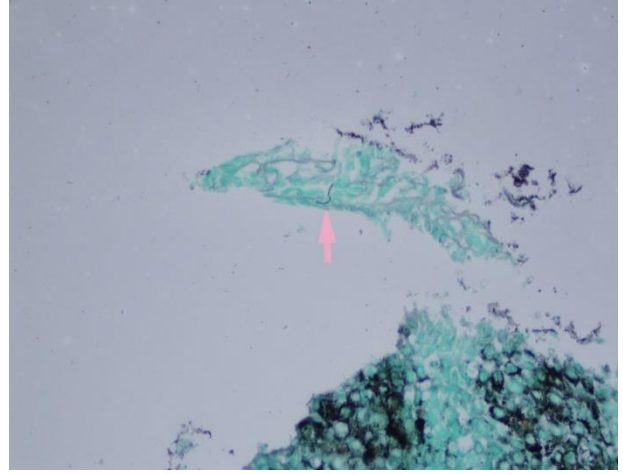
düşünülen parçacık kandida özofajiti olarak yorumlandı (Resim 4), ek olarak inflamasyon şiddeti hafif derecede olan kronik gastrit saptandı.



Resim 3: Tedavi sonrası normal özofageal mukoza



Resim 3: Özofagus skuamöz epiteli içinde yoğun eozinofil lökosit infiltrasyonu (H&E x400)



Resim 4: Histokimyasal boyada gösterilebilen skuamöz epitelyum içine yerleşmiş mantar hifi olduğu düşünülen partiküller

Histopatolojik incelemede de *Helicobacter pylori* görülmedi. Hastaya 200 mg/gün flukonazol, 2000 mg/gün sükralfat, 1 mg/kg/gün lansoprazol tedavisi başlandı. Eozinofilik özofajit tanısı alan hasta Çocuk Alerji Bilim Dalı'na konsülte edildi, son 6 aydır diyeti açılan ve fırınlanmış süt ürünleri tüketmeye başlanan hastada deri prick testi uygulandı ve inek sütüne karşı 8 mm pozitif reaksiyon saptandı. Bunun üzerine hastada tekrar inek sütü proteini eliminasyonuna geçildi. Tedavinin ikinci haftasında hastanın şikayetleri belirgin geriledi. Flukonazol tedavisi ikinci haftanın sonunda, sükralfat ise dört hafta sonunda kesildi. Lansoprazol tedavisi sekiz haftanın sonunda azaltılarak kesildi. Sekiz haftalık tedavi sonrasında hastaya kontrol özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Özofagus ve mide mukozası normal görünümde saptandı (Resim 3), özofagustan alınan kontrol biyopsinin histopatolojik incelemesinde seyrek

eozinofilik lökosit varlığı saptandı. Şikayetleri tamamen düzelen hastada tedaviye inek sütü eliminasyon diyeti ile devam edildi. Hasta halen çocuk gastroenteroloji ve çocuk allerji bölümlerince aylık kontrollerle takip edilmektedir ve tedavinin 4. ayında olan hastada şikayetlerinde tekrarlama gelişmemiştir.

TARTIŞMA

Eozinofilik özofajit (EoE), özofagusa sınırlı kronik immun/antijen-aracılı bir hastalık olarak tanımlanır ve özofageal disfonksiyon semptomları ve özofageal biyopside eozinofil baskın inflamasyonla karakterizedir. PPI (proton pompa inhibitörü) tedavisine duyarlı özofageal eozinofili (PPI-REE) olarak adlandırılan yeni bir hastalık fenotipi 2011'den itibaren tanımlanmıştır. PPI-REE, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkili olmasa da, PPI tedavisine tamamen yanıt veren ve eozinofilik özofajitin klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerini gösteren hastaları ifade eder (6). Çoğunlukla yetişkin hastalardan 2011'den bu yana elde edilen sağlam kanıtlar, PPI-REE ve EoE' nin genetik düzeyde bile birbirinden ayırt edilemez olduğunu ve GÖRH' den çok farklı olduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, güncel kılavuzlarda PPI-REE teriminin geri çekilmesi ve PPI tedavisinin EoE için bir tanı kriteri olarak değil, bir terapötik ajan olarak düşünülmesi savunulmaktadır. EoE'yi düşündüren klinik ve histolojik özelliklerin, PPI tedavisi, topikal steroidler veya eliminasyon diyetleri ile tedavi edilebileceği belirtilmektedir (6). EoE'li yetişkin hastalarda 2011' de yapılan ilk büyük prospektif çalışmada, 8 haftalık PPI tedavisinden sonra hastaların % 50 oranında yanıt verdiği bildirilmiştir (7). Çocuk hastalarda yapılan ilk prospektif çalışmada ise PPI tedavisi ile % 47 oranında histolojik remisyona gösterilmiştir (8). Yetişkinlerde önerilen PPI dozları günde iki kez 20-40 mg omeprazol veya eşdeğerleridir, çocuklarda ise 1-2 mg / kg omeprazol veya eşdeğerleridir (6). EoE için farmakolojik tedavi kesildiğinde, semptomlar ve / veya özofageal eozinofili tipik olarak 3-6 aylık bir süre içinde tekrar eder. Bununla birlikte, farmakolojik tedaviler için uzun süreli terapötik strateji ve en iyi idame dozları henüz tanımlanmamıştır. Dozun, hastalığın remisyonunda kalmasını sağlayan en düşük doza kademeli olarak düşürüldüğü bir yaklaşım, daha fazla veri elde edilene kadar makul görünmektedir (6).

Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan 11 randomize çalışma, EoE hastalarında histolojik remisyon için topikal steroid tedavisinin etkinliğini doğrulamaktadır. Sistemik yan etkilerinden dolayı, sistemik steroid ciddi semptomları olan nadir EoE olguları dışında önerilmemektedir (6). Gıda alerjisi testine (spesifik IgE veya deri prick testi) dayalı eliminasyon diyeti, yetişkin

hastaların üçte birinden daha azında histolojik remisyona neden olur. Bu oran çocuk hastalarda daha yüksektir. Çocuk hastalarda yapılan bir meta analizde, deri prick testi sonucuna göre uygulanan eliminasyon diyeti ile EoE hastalarının % 49' unda klinik ve histolojik remiyon sağlandığı gösterilmiştir (9). Gıdaların tetiklenmesinden uzun süre kaçınılması, EoE'nin ilaçsız sürekli klinik ve histolojik remiyonunu sağlayabilir. EoE'de elemental diyetin, sadece uygun şekilde yapılan tıbbi tedavi ve / veya eliminasyon diyetinin başarısız olması durumunda düşünülmesi gereken sınırlı bir yeri vardır. Elemental diyet, pediatrik ve yetişkin EoE hastalarının % 90' ına kadarında histolojik remiyonu sağlar (6). Özofageal kandidiyazis tedavisi içinse flukonazol önerilir. Bir haftalık tedaviden sonra flukonazole refrakter olan belgelenmiş özofagus kandidiyazisi olan hastalar için, vorikonazol veya posakonazol önerilir (10). Bizim hastamızda deri prick testinde inek sütü protein alerjisi saptandığı için PPI ve eliminasyon diyeti eş zamanlı başlandı. Candida özofajiti için 2 hafta flukanazol tedavisi uygulandı. Tedavinin 8.haftasında klinik ve histopatolojik iyileşme saptanan hastada PPI kesilerek, eliminasyon diyeti ile tedaviye devam edildi.

EoE hastaları genellikle rinit, astım ve egzama dahil olmak üzere çok sayıda eşlik eden atopik bozukluktan muzdariptir. Olguların % 50-60' ında EoE tanısı öncesinde kişisel atopi öyküsü saptanır. Çoğu EoE hastası, serum IgE ölçümleri veya deri prick testleri ile tanımlanan aeroalerjenlere veya gıda alerjenlerine karşı hassastır (11). Gıda alerjisini teşhis etmek için kullanılan alerji testleri EoE hastalarında kullanıldığında; EoE hastalarının % 15-43' ünde IgE aracılı gıda alerjileri bulunmuştur ve hatta EoE hastalarında yüksek anafilaksi prevalansı belgelenmiştir, bu da IgE aracılı gıda alerjisinin varlığının yetişkin ve pediatrik hastalarda EoE'nin gelişimi için öngürücü bir faktör olabileceğini göstermektedir. Besinler içerisinde en yaygın duyarlılıklar süt, soya fasulyesi, buğday, yumurta ve kuruyemişe karşı saptanmıştır (11). Bizim hastamızda EoE' e eşlik eden inek sütü protein alerjisi vardı.

EoE tanısında kullanılacak özgün bir serum testi yoktur. Çocuk ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalar, hastaların %40-50'sinde dolaşımdaki eozinofillerin sayısında hafif artış (>300-350/ mm³) olduğunu göstermektedir (12). Alerjik hastalıklarda sık kullanılan bir başka belirteç olan serum total IgE düzeylerinin eozonofilik özofajitli çocuk ve erişkin hastalarda arttığı (>114 kU/ L) birkaç çalışmada bildirilmiştir. Total IgE artışının, EoE'ye çoğunlukla eşlik eden atopik hastalıklarla ilişkili olduğu, EoE'nin bir tanısal kriteri olmadığı bildirilmektedir. Serum total IgE düzeyinin histolojik inflamasyonu veya tedaviye yanıtı öngörebileceğine dair yeterli veri olmaması nedeniyle rutin olarak bakılması önerilmemektedir (13).

Literatürde eozinofilik özofajit ve kandida özofajitinin beraber bulunduğu hasta bulunmamaktadır. Yapılan endoskopik çalışmalarda, eozinofilik özofajitli hastalarda kandidiazise benzer beyaz papüller veya eksüdalara görüleceği belirtilmektedir. Kesin tanı için endoskopik görüntünün yeterli olmayıp patoloji sonucunun takip edilmesi önerilmektedir (14). Hastamızın patoloji sonucunda hem özofagusta çok az sayıda mantar hifi olduğu düşünülen parçacık (kandida özofajiti) hem de yoğun eozinofilik infiltrasyon (eozinofilik özofajit) saptanmıştır. Bu bakımdan literatürde iki klinik durumun birlikte görüldüğünü bildiren ilk olgu olduğu görülmektedir. Özofagus mukozasının kronik hasarlanmasıyla giden hastalıklarından eozinofilik özofajit ve immün yetmezliği olmayan kişilerde genellikle sağlıklı özofagus mukozası zemininde fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkan kandida özofajiti birlikteliği, literatürde ilk olarak bildirilmektedir. Bu makale, eozinofilik özofajit zemininde kandida enfeksiyonu gelişebileceğini; klinisyenlerin bu gerçeği de göz önüne alarak eozinofilik özofajitli hastalarda kandida özofajitinin de olabileceğini akılda tutmaları gerektiğini göstermektedir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Markowitz JE, Clayton SB. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018; 28(1):59-75.
2. Liacouras C, Furuta G, Hirano I, Atkins D, Attwood S, Bonis P et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128(1):3-20.
3. Quan M, Nhu, Fouad J, Moawad. New Developments in the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019 Mar; 17(1): 48–62.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Reboli AC et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4): 1-50.
5. Patel NC, Caicedo RA. Esophageal infections: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(5):642-8.

6. Lucendo A, Infante J.M, Arias A, Arnim U, J Bredenoord A, Busmann C. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology J* 2017, Vol. 5(3) 335–58.
7. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110–7.
8. Junquera G.C, Fernandez S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:704–10.
9. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–48.
10. 4. Young C, Chang MH, Chen JM. Fungal esophagitis in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1993 Nov-Dec;34(6):436-42.
11. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. The association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asth Immunol* 2017 May;118(5):582-590.e2.
12. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Schwimmer J, Bastian JF. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41(3): 252-6.
13. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104(6): 496-502.
14. Yamazaki K, Kojima K, Iwata H, Kushima R. Eosinophilic Esophagitis Mimicking Candida Esophagitis. *Intern Med*. 2019 Mar 15;58(6):887.

**ÇOCUK OLGUDA GASTROİNTESTİNAL KORUZİF
HASARA NEDEN OLAN NADİR BİR ETKEN:
SİRKE RUHU**

**A Rare Cause of Gastrointestinal Corrosive Damage in
a Child Case: Spirit Vinegar**

Muharrem Çiçek (0000-0002-8619-2722)¹, Tuğba Kanar(0000-0003-3877-0839)¹,
Günsel Kutluk(0000-0002-9719-4352)²

1 Kanuni Sultan Süleyman Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye

2 Kanuni Sultan Süleyman Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk
Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul,
Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:
Muharrem ÇİÇEK, Kanuni Sultan
Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği, İstanbul,
Türkiye

E-mail:gekutluk@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 15.04.2020

Kabul tarihi/Accepted: 21.04.2020

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

Güncel Pediatri 2020;18(2):285-89

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Koruzif maddelerin kazara yutulması çocuklukta sık görülür ve ülkemizde halen ciddi bir halk sağlığı problemidir. Vakaların çoğu, koruzif maddelerin etiketsiz kaplardan yanlışlıkla içilmesi sonucu gerçekleşmektedir. Bu olguda, halk arasında sirke ruhu olarak bilinen ve turşu hazırlamak için kullanılan maddenin yutulması nedeniyle özofagus ve mide hasarı gelişen beş yaşında bir erkek çocuk sunulmakta ve ebeveynlerin turşu yapımında kullanımı nedeniyle tehlikeli görmediği bir ürün olan sirke ruhuna dikkat çekilmesi hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: koruzif madde alımı, sirke ruhu, çocuk

ABSTRACT

INTRODUCTION Accidental ingestion of corrosive materials is very common in childhood and a serious public health problem in our country. Most cases are happening as a result of accidental ingestion of corrosive materials from unlabeled containers In this report, a 5-year-old boy is presented with esophageal and gastric burn due to the ingestion of a substance used to prepare pickles that known as spirit vinegar among the people. So, it is aimed to draw attention about spirit vinegar which is a product that parents do not see as dangerous due to its use in making pickle.

Key words: corrosive ingestion, spirit vinegar, child

GİRİŞ

Korozif maddelerin çocukluk çağında kazara içilmesi, adolesanlarda ise intihar amacıyla alınması sıklıkla karşılaşılan pediatrik gastroenterolojik acillerdendir ve ülkemizin önemli halk sağlığı problemlerinden birisidir. Kolay ulaşılabilirliği nedeniyle evde kullanılan temizlik ürünleri, en sık içilen korozif maddelerdir ve özellikle boş içecek şişelerinde saklanan bu maddelerin kasıtlı ya da yanlışlıkla içilmesi özofagus ve midede hem histolojik hem de fonksiyonel hasarlara neden olabilmektedir (1-4). Bu sunumda, diğer korozif ürünlerin aksine turşu yapımında kullanılması nedeniyle ebeveynlerin tehlikeli görmediği bir ürün olan sirke ruhuna ve içimi sonucu özofagus ve midede ciddi korozif hasar gelişen çocuk olguya dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Beş yaşında erkek hasta, turşu yapımında kullanılmak üzere boş su şişesi içine doldurulan sirke ruhu adlı ürünün oral alımı sonrasında, kusma ve karın ağrısı nedeniyle ailesi tarafından çocuk acile götürülmüş ve anamnezinde ailesi tarafından çocuklarının sirke içtiği belirtildiği için hastanın fizik muayenesinde ve yapılan tetkiklerinde özellik saptanmaması üzerine önerilerle taburcu edilmiş. Hasta çocuk acile ilk başvurusundan iki gün sonra ağzından sızıntı şeklinde kan gelmesi, dudaklarda şişlik ve ağız kenarından salya akma şikayeti ile kurumumuz çocuk acil polikliniğine getirildi. Hastanın bilinci açık, koopere ve oryanteydi. Dudaklarda ödem ve eritem, ağız içi ve orofarenkste hiperemi, yer yer mukozal hasara bağlı kanama odaklarının olduğu, yutkunmada zorlandığı ve hafif kanlı salyasının ağız kenarından aktığı görüldü. Hastanın öyküsü detaylı sorgulandığında, sirke içtiği belirtilen hastanın aslında sirke ruhu isimli üründen aldığı saptandı. Batında hassasiyet olmayan hastanın akciğer grafisi normaldi. Hemogram, biyokimya ve koagülasyon tetkikleri normal olan hastanın, oral alımı kesilip, damar içi (iv) sıvı ve proton pompa inhibitörü (PPI) başlandı. Taniya yönelik yapılan üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi sonucunda Grade 2B korozif özofajit ve midede yaygın korozif hasar saptanması üzerine hasta takip ve tedavi amacıyla çocuk gastroenteroloji servisine yatırıldı. Ağızdan beslenmesi kesilen hastaya iv PPI, üç gün yüksek doz iv metilprednizolon, antibiyotik ve total parenteral nutrisyon başlandı. Takiplerinde hematemez ve melana görülmedi. Yatışının ve tedavilerinin 15. günü kontrol üst GİS endoskopi sonucunda

midede yer yer hiperemi ve fundusta lineer erozyonlar saptandı. Genel durumu iyi olan, ağızdan beslenmeyi tolere edebilen, aktif şikayeti olmayan, ağız içi lezyonları tamamen gerileyen hasta, yatışının 16. gününde oral PPI ve sukralfat tedavisi, sıvı ağırlıklı diyet önerisiyle 2 hafta sonra çocuk gastroenteroloji poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Hastanın korozif madde alımını takiben bir ay sonra yapılan kontrolünde herhangi bir yakınması yoktu, beslenmesi iyiydi ve çekilen özofagus-mide-duodenum grafisinde özofagusta herhangi bir daralma bulgusu gözlenmedi.

TARTIŞMA

Açıkta veya çocuklar tarafından kolay ulaşılabilen yerde bırakılan korozif maddelerin kazara içimi önemli bir halk sağlığı sorunu olarak güncelliğini korumaktadır. Literatürde genellikle asit ya da alkali ev temizlik ürünlerinin, en sık olarak da çamaşır suyunun çocuklar tarafından kazara içildiği gösterilmiştir. Asit maddelerin tadı acıdır, alımında koagulasyon nekrozu oluşur ve skar formasyonu ile derin doku penetrasyonu kısmen sınırlandırılır. Tatsız, kokusuz ve asitlere göre daha visköz yapıda olan alkali maddelerin ise özellikle özofagus dokusuna temas süresi asitlere göre daha uzundur; likefaksiyon nekrozu, damarlarda tromboz ve sonrasında iskemiye neden olarak dokuda çok daha ağır hasara neden olurlar (3- 5). Olgumuzda, en sık içilen ev temizlik ürünlerinin aksine yüksek asetik asit içeriğine sahip; turşu yapımında kullanılan sirke ruhu içimine bağlı korozif hasar gelişmiştir.

Asit veya alkali ürünlerin sindirim sistemi yolu ile alınması ağız içerisinde, özofagusta, midede, hatta duodenumda yüzeysel yanıktan perforasyona kadar farklı düzeylerde hasara yol açabilir. Asit içeriği yüksek korozif maddelerin genel olarak mideye zarar verdiği kabul edilse de son zamanlarda literatürde asit alımından sonra ciddi özofagus hasarı ve hatta perforasyonu gelişebileceği bildirilmiştir (6). Bundan dolayı özellikle tükürüğünü yutamayan hastalarda ideal olarak 12-48. saatler arasında üst gastrointestinal sistemdeki mukozal hasarın endoskopik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (4, 7). Hastamızın ilk acil başvurusunda içtiği maddenin net olarak ifade edilememesi ve aile tarafından sadece sirke içimi olarak tariflenmesi, fizik muayenesinde bir özellik saptanmayıp taburcu edilmesi nedeni ile endoskopisi ancak ikinci günün sonunda yutma güçlüğü, dudaklarda şişlik ve ağız içinde kanama odakları gibi yakınmalar gelişmesi ile yeniden acile başvuru sonrasında 48-72.saatler arasında yapılabilmiş ve özofagus ile midede ciddi korozif hasar saptanmıştır.

Literatürde korozif madde içimi sonucu hastaneye başvuran çocukların genellikle 6 yaş altında ve çoğunun erkek olduğu görülmektedir ve bu yaş gurubunda erkek çocuklarda madde içiminin daha çok görülmesinin nedeni daha hareketli ve meraklı olmalarına bağlanmıştır (2). Evlerde bulunan korozif maddelerin, satıcılardan büyük kaplarda alınması ve bu ürünlerin kullanımlarını kolaylaştırmak için özellikle su-meşrubat şişesi, cam kavanoz, su bardağı gibi kaplara alınması, özellikle çocukların orijinal kaplarında olmayan bu tür ürünleri yanlışlıkla besin maddesi ya da su gibi düşünülerek içmeleri sıklıkla rapor edilmektedir (2, 8). Tüm bu veriler ile uyumlu olarak beş yaşındaki erkek olgumuz da, turşu yapımında kullanılmak üzere su şişesine konulan ve mutfakta tutulan sirke ruhunu rengi ve bulunduğu kap nedeni ile su zannederek yanlışlıkla içmiştir.

Temizlik ve turşu yapımında kullanılan sirke ruhu %5 oranında asetik asiti içeren standart sirkenin aksine, %75 gibi yüksek konsantrasyonlarda asetik asit içerir. Konsantre asetik asitin cilt, solunum yolları ve üst gastrointestinal sistemde lokal olarak korozif etkilere sebep olduğu bilinmektedir. Asetik asit konsantrasyonu arttıkça lokal etkilerden, sistemik etkilere kadar farklı klinik tablolarla karşılaşılabilir (1). Literatürde sirke ruhu içimi sonrası sindirim sisteminde korozif hasar gelişen sınırlı sayıda olgu sunulmuştur (1, 8). Sistemik bulgusu olmamakla birlikte ciddi sindirim sistemi korozif hasarı olan hastamız da bu açıdan literatüre katkı sağlamaktadır.

Sonuç: Ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde, korozif madde içiminin engellenmesine yönelik ambalajsız satılan ürünlerin alınmaması, yiyecek-içecek kaplarına konmaması, çocukların erişemeyeceği uygun alanlarda ve şartlarda saklanması, korozif madde içilmesi durumunda acilen en yakın sağlık kuruluşuna başvurulması konusunda toplum bilinçlendirilmeli ve ailelere eğitimler verilmelidir. Ayrıca, ev temizlik ürünlerinin aksine korozif etkisi yaygın olarak çok bilinmeyen ve gıda yapımında kullanılması nedeniyle de ailelerin tehlikeli görmediği sirke ruhunun hekimlerce anamnezde ayrıntılı sorgulanması ve standart sirke ile ayrımının iyi yapılması pediatrik vakalarda mortalite - morbidite açısından erken tanı ve tedavide yol gösterici olacaktır.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Tuncer AA, Karavelioğlu A, Bayraktaroğlu A, Embleton DB. Evlerdeki gizli tehlike; turşu kur içmeye bağlı özofagus korozyonu. Kocatepe Tıp Dergisi. 2015;16(2):167-71.
2. Efe E, Altaş N, Dikmen Ş, Melikoğlu M. Korozif madde alımı nedeniyle yatırılan 139 olgunun retrospektif değerlendirilmesi: Epidemiyolojik çalışma. Güncel Pediatri. 2013;11(3):107-13.
3. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. World J Gastroenterol. 2013;19(25):3918-30.
4. Altay D, Doğan Y. Önlenemeyen halk sağlığı sorunu: Çocuklarda koroziv madde içimi. Fırat Tıp Dergisi. 2018;23(1):28-31.
5. Doruk D, Narcı A, Korkmaz M, Koltuksuz U, Özkaraca E. Korozif madde cinsinin ve hasta yaşının özofagus yanığı derecesi üzerine etkisi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2007;8(3):9-14.
6. Arévalo-Silva C, Eliashar R, Wohlgelernter J, Elidan J, Gross M. Ingestion of caustic substances: a 15-year experience. Laryngoscope. 2006; 116: 1422-6
7. Gökalp G, Anıl M, Berksoy E, Bardak Ş, Demir G, Demir Ş. Birden çok sistemi etkileyen kostik yanığı. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi. 2019(6):35-7.
8. Kasap E, Özütemiz Ö. Pet şişedeki tehlike: koroziv özefajit. Güncel gastroenteroloji. 2006;10:29-35.