

YAYIN SAHİBİ TEMSİLCİSİ / REPRESENTATIVE OF OWNER

Çocuk Dergisi sahibi adına temsilcisi: Prof. Dr. Gülbin GÖKÇAY (İstanbul, Türkiye)

Representative of Journal of Child on behalf of owner is Prof. Dr. Gülbin GÖKÇAY (Istanbul, Turkey)

DERGİ YAZI KURULU / EDITORIAL MANAGEMENT

ONURSAL EDİTÖRLER / HONORARY EDITORS

Prof. Dr. Işık YALÇIN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Gülbin GÖKÇAY, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı ve İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

BAŞ EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Ayper SOMER, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, *E-mail: ayper.somer@gmail.com*

EDİTÖRLER / EDITORS

Prof. Dr. Zeynep TAMAY, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, *E-mail: eztamay@yahoo.com*

Prof. Dr. Cevdet ÖZDEMİR, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, *E-mail: cevdet.ozdemir@istanbul.edu.tr*

Prof. Dr. Alev YILMAZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, *E-mail: alevyy@yahoo.com*

YARDIMCI EDİTÖRLER / ASSOCIATE EDITORS

Uzm. Dr. Özge KABA, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, *E-mail: ozgekabamd@gmail.com*

Uzm. Dr. Zeynep HIZLI DEMİRKALE, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, *E-mail: zeynep.hizli@istanbul.edu.tr*

Uzm. Dr. Ayşe Pınar GÖKSU ÇETİNKAYA, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, *E-mail: aysepınargoksu@gmail.com*

Uzm. Dr. Sevgi SİPAHİ ÇİMEN, SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye, *E-mail: sevgisipahi1983@gmail.com*

DİL EDİTÖRLERİ / LANGUAGE EDITORS

Elizabeth Mary EARL, İstanbul University, (İstanbul/Türkiye)

Alan James NEWSON, İstanbul University, (İstanbul/Türkiye)

Yazışma Adresi / Correspondence Address

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Turgut Özal Millet Cad., 34093, İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 414 20 00
E-mail: itfped@istanbul.edu.tr
<https://dergipark.org.tr/en/pub/jchild>

Yayıncı / Publisher

**İstanbul Üniversitesi Yayınevi /
İstanbul University Press**
İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,
34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul, Türkiye
Phone / Telefon: +90 (212) 440 00 00

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanan hakemli, açık erişimli ve uluslararası bilimsel bir dergidir.

This is an international, scholarly, peer-reviewed, open-access journal published, in April, August and December.

Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

The publication languages of the journal are Turkish and English.

ULAKBİM TR Dizin, Türk Atf Dizini (Turkish Citation Index) ve EBSCO Academic Search Complete tarafından indekslenmektedir.

Indexed in ULAKBİM TR Index, Türk Atf Dizini (Turkish Citation Index) and EBSCO Academic Search Complete.

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Arzu BAKIRTAŞ, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Indi BENARJEE, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK

Prof. Dr. Perran BORAN, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Ahmet ÇELEBİ, İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Feyza DARENDELLİLER, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Anibh Martin DAS, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Özlem DURMAZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Gülden GÖKÇAY, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Nadir Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Ateş KARA, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet Fatih OKCU, Baylor College of Medicine, Texas Children Hospital, Texas, USA

Prof. Dr. Nick SPENCER, Division of Mental Health and Wellbeing, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK

Prof. Dr. Mustafa SULEMANJİ, Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya

Ass. Prof. Ana Manuela Fernandes TEIXEIRA FRANÇA, Universitário do Porto, Porto, Portekiz

Prof. Dr. Ayşegül ÜNÜVAR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Ord. Pietro VAJRO, University of Salerno, Baronissi, Italy

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Harika ALPAY, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nur AYDINLI, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Firdevs BAŞ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Aile Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Seher BAŞARAN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK, Girne Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Girne, KKTC

Prof. Dr. Tiraje CELKAN, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Mine ÇALIŞKAN, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Salim ÇALIŞKAN, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Agop ÇITAK, Acıbadem Mehmet Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Asuman ÇOBAN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Immunolojisi ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Demet DEMİRKOL, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Aile Sağlığı Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Aygün DİNDAR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ, Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Ahmet ERGİN, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU, Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nermin GÜLER, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Bilim Dalı (Emekli öğretim üyesi), İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Zeynep İNCE, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Serap KARAMAN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Birsen KARAMAN, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Erbuğ KESKİN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Ayşe KILIÇ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Ahmet NAYIR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Kemal NİŞLİ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa ÖZÇETİN, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Aile Sağlığı Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Tülin ÖZDEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nuran SALMAN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı (Emekli öğretim üyesi), İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nihat SAPAN, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Feryal GÜN SOYSAL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Semra ŞARDAŞ, İstinye Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Engin TUTAR, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Oya UYGUNER, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Ayşegül ÜNÜVAR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet VURAL, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Doç. Dr. Nuray AKTAY AYAZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Fatmahan ATALAR, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Aile Sağlığı Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Leyla BİLGİN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Asuman GEDİKBAŞI, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Doç. Dr. Yasemin GÖKDEMİR, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Gonca KESKİNDEMİRCİ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Zerrin ÖNAL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Edibe PEMBEGÜL YILDIZ, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Deniz TUĞCU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Metin UYSALOL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Aylin YETİM, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Esra YÜCEL ÖZEK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Bağdagul AKSU, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı ve İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Melek YILDIZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- 83 Atopik Dermatit Tanılı Çocuklarda Banyo Alışkanlıkları ve Egzama Şiddetine Etkisi
Bath Habits in Children with Atopic Dermatitis and Its Effect on Severity of Eczema
Didem Yayla Karakurt, Esra Yücel, Deniz Özçeker, Ömer Faruk Beşer
- 89 Çocukluk Çağı Bruselloz Özellikleri ve Hastaneye Yatışta Laboratuvar Belirteçlerinin Tanısal Rolü
Features of Childhood Brucellosis and the Diagnostic Role of Laboratory Markers in Hospitalization
Ayşe Büyükcam
- 96 İdiyopatik Nefrotik Sendromda İlk Atakta Steroid Bağımlılığı Öngörülebilir mi?
Could Steroid Dependency Be Predicted at the First Attack in Idiopathic Nephrotic Syndrome?
Aysel Taktak, Neslihan Çiçek
- 100 Comparison of Risk Factors and Neonatal Outcomes in Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia
Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampside Risk Faktörleri ve Neonatal Sonuçların Karşılaştırılması
Özgül Bulut, Meryem Hocaoğlu, Nurgül Bulut, Selin Demirer, Abdulkadir Turgut, Fahri Ovalı

DERLEMELER / REVIEWS

- 107 Çocuklarda Kötü Ağız Alışkanlıkları ve Tedavi Yöntemleri
Bad Oral Habits and Treatment Methods in Children
İlayda Hünler Dönmez, Cengiz Haluk Bodur
- 115 GvHH Patogenezi ve Biyolojisi
Pathogenesis and Biology of Graft-Versus-Host Disease
Demet Kıvanç, Fatma Savran Oğuz

OLGU SUNUMLARI / CASE REPORTS

- 120 Evlat Edindim, Emzirmek İstiyorum: Olgu Sunumu
I Adopted, I Want to Breastfeed: A Case Report
Muhammet Fatih Sebirli, Gülçin Canbeyli, Nalan Karabayır
- 127 Kateter Enfeksiyonlarına Alternatif Çözüm: Kilit Tedavisi
Alternative Solution to Catheter Infections: Lock Therapy
Ayşenur Kardaş, Nazan Dalgıç, Dilek Güller, Sibel Değim İlgar, Banu Bayraktar, Ömer Naci Tabakçı

Atopik Dermatit Tanılı Çocuklarda Banyo Alışkanlıkları ve Egzama Şiddetine Etkisi

Bath Habits in Children with Atopic Dermatitis and Its Effect on Severity of Eczema

Didem Yayla Karakurt¹ , Esra Yücel² , Deniz Özçeker³ , Ömer Faruk Beşer⁴ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: D.Y.K. 0000-0003-1428-3550; E.Y. 0000-0003-3712-2522; D.Ö. 0000-0002-0032-6727; Ö.F.B. 0000-0003-1927-7256

Atf/Citation: Yayla Karakurt D, Yucel E, Ozceker D, Beser OF. Atopik dermatit tanılı çocuklarda banyo alışkanlıkları ve egzama şiddetine etkisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):83-88. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.778936>

ÖZ

Amaç: Atopik dermatit tanılı hastalarda banyo alışkanlıklarının ve nemlendirici kullanımının hastalığın şiddetine etkisinin saptanması ve ailelerin bu konudaki tutumlarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı kesitsel tipteki çalışmamızda Okmeydanı EAH Çocuk Alerji Polikliniğine başvuran atopik dermatit tanılı hastaların annelerine banyo sıklığı, yıkanma şekli, banyo süresi, banyoda kullanılan ürünler ve nemlendirici kullanımı ile ilgili soruları içeren anket uygulanarak veriler toplandı. Atopik dermatitin ağırlığını belirlemek için Atopik Dermatit skorlaması SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) skoru kullanıldı. Hastalara ait serum total immunoglobulin (Ig) E, eozinofil yüzdesi ve deri delme testi sonuçları hasta dosyasından elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya 6 ay- 15 yaş arası 49'u erkek ve 51'i kız hastanın annesi katılmıştır. SCORAD skoruna göre hastalar gruplandırıldığında 48 hastanın hafif, 49 hastanın orta ve 3 hastanın ciddi atopik dermatiti (AD) olduğu görüldü. Atopik dermatit ağırlığı SCORAD'a göre gruplanan hastalarda banyo ile yıkanma oranı duş almaya oranla yüksek saptandı ($p=0,001$). Kışın her gün yıkanma oranı SCORAD skor sonucu ağır dermatit ile uyumlu olanlarda; hafif ve orta olanlara (%22,45) göre daha yüksek saptandı ($p=0,034$). Nemlendirici kullanımı, sıklığı ve kullanılan ürünler ile AD ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: Banyo şeklinde yıkanmanın duş almaya göre daha etkili olabileceği tespit edilmiştir. Atopik dermatit tedavisinde nemlendirici kullanımı ve ilaç tedavisine ek olarak yıkanma şekli ve kullanılan ürünler önem taşıyabilir, bu durum ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, banyo, duş, egzama, SCORAD

ABSTRACT

Objective: This study, aimed to determine the effect of bathing habits and moisturizer use on the severity of atopic dermatitis in pediatric patients and determine the families' attitudes.

Material and Methods: In this descriptive cross-sectional study, data were collected by administering a questionnaire containing questions about bathing frequency, bathing duration, bathing methods, bath products used, and moisturizers used by mothers for children atopic dermatitis. The SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) score was used to determine the severity of atopic dermatitis. Serum total immunoglobulin (Ig) E, eosinophil percentage, and skin prick test results were obtained from the patient's health record.

Results: The study was attended by the mothers of 49 boys and 51 girls (age 6 months to 15 years old) with atopic dermatitis. When the patients were grouped according to the SCORAD score, 48 had mild, 49 had moderate, and three had severe atopic dermatitis. The frequency of washing with bath was high in patients grouped according to SCORAD ($p=0.001$). Patients with severe atopic dermatitis more often take a bath in the winter than those with mild and moderate atopic dermatitis (22.45%) ($p=0.034$). No significant relationship was found between moisturizer use, bathing frequency, and bath products used and severity of atopic dermatitis.

Conclusion: Bathing can be more effective than taking a shower. In the treatment of atopic dermatitis, the use of moisturizers, type of bathing, and bathing products used in addition to medications may be important and must be evaluated comprehensively.

Keywords: Atopic dermatitis, bath, shower, eczema, SCORing atopic dermatitis

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Esra Yücel E-mail: esraozek@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 10.08.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.09.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 15.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 03.11.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) özellikle çocuklarda sık görülen kronik, tekrarlayıcı, kaşıntılı ve enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2). Atopik dermatit sıklığı giderek artmakta olup; bu artıştan endüstriyel gelişimle birlikte yaşam tarzındaki değişiklikler, artmış çevre kirliliği ve sigara dumanı maruziyeti gibi çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (3,4). Genel ortalamaya bakıldığında Avrupa'da prevalans %14,2, Orta Amerika'da ise prevalans %18,2 bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda ise farklı sonuçlar bildirilmekle beraber çocukluk çağında anket yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda yaşam boyu ve son 12 aydaki AD sıklığının sırayla %10-20 ve %5-10 arasında değiştiği, çocuklarda doktor tanımlı AD ve fizik muayenede AD sıklığının %5'ten az olduğu söylenebilir (6).

Atopik dermatit genetik yatkınlık, immün disregülasyon, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşmaktadır (7-9). Patogenezde derinin bariyer yapısı ve fonksiyonundaki bozukluklar ile deride gelişen enflamasyon rol oynamaktadır (6). Bu nedenle atopik dermatitte cilt kuruluğu hayatın ilk günlerinden itibaren görülür ve AD'nin genel bulgularındandır (10-12). Bariyer fonksiyonu bozuk olan, kuru, aşırı duyarlı ve geçirgen olan derinin hidrasyonu, düzenli olarak nemlendirici/emolyentler ile desteklenmelidir (6,13). Cildin nemlendirilmesi atopik dermatitin idame tedavisindeki en önemli yaklaşımlardan biridir. Nemlendiriciler düzenli aralıklarla ve yeterli miktarda kullanıldığı zaman cilt bariyerini iyileştirir, cildin tahriş edici etkenlere duyarlılığını azaltır.

Banyo yapmak cilt için gerekli hidrasyonu sağlar, ayrıca zararlı tahriş edici maddeleri ve alerjenleri giderir. Bununla birlikte fazla yıkanma, stratum korneum proteinleri ve esansiyel lipitleri ortadan kaldırılabılır, kullanılan ürünlere bağlı ciltte tahriş gelişebilir. Bu nedenle, cilt bariyer fonksiyonunu korumak ve egzama şiddetini en aza indirmek için gereken ideal banyo sıklığı ve süresinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada AD tanımlı hastalarda banyo alışkanlıklarının ve nemlendirici kullanımının hastalığın şiddetine etkisi ve ailelerin bu konudaki tutumlarının araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Seçimi

Eylül-Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Alerji ve İmmüno- loji polikliniğine ilk kez başvuran atopik dermatitli 6 ay-18 yaş aralığında çocuğu olan ve anketi doldurmaya gönüllü olan Türkçe okumayı ve yazmayı bilen tüm anneler çalışmaya dahil edildi.

Atopik Dermatit tanısı Hanifin- Rajka kriterlerine göre konuldu (14).

6 aydan küçük ya da 18 yaşından büyük hastaların anneleri, atopik dermatit dışında egzamatöz hastalığı ya da immün yetmezliği olan hastaların anneleri, anket doldurmayı kabul etmeyen anneler ile okur yazar olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Anket ve Verilerin Toplanması

Hastalara ait veriler ve yapılmış olan laboratuvar tetkikleri (serum total immunglobulin (Ig) E, eozinofil yüzdesi ve deri delme testi sonucu) hastane sisteminden elde edildi.

Annelere banyo sıklığı, yıkanma şekli, banyo süresi, banyoda kullanılan ürünler ve nemlendirici kullanımı ile ilgili ve ailenin demografik yapısı ile ilgili sorular (kardeş sayısı, evde yaşayan kişi sayısı vb.) içeren bir anket doldurtuldu. Çalışma öncesi rastgele seçilen on hasta annesine anket doldurularak soruların anlaşılabilir olduğundan emin olundu.

Atopik Dermatit Şiddetinin Değerlendirilmesi

Anketi doldurmayı kabul eden annelerin çocuklarının AD ağırlığını belirlemek amacı ile Scorad İndeks European TASK Force On Atopic Dermatitis (SCORAD) İndeksi belirlendi. SCORAD indeksi aynı araştırmacı tarafından A) Tutulum alanı; B) Etkilenme şiddeti; C) Kaşıntı ve uyku kaybı; Bu 3 ana bileşenden elde edilen skor $A/5 + 7B/2 + C$ olarak hesaplandı ve total SCORAD skoru elde edildi. Total SCORAD skoru 25'in altı hafif, 25-50 puan arası orta, 50 puanın üstü ise ağır AD olarak kabul edildi (6).

İstatistiksel Metot

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (non parametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken

Kruskal Wallis Testi kullanıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya AD'li 49 erkek ve 51 kız hastanın toplam 100 annesi alındı. Ankete katılan annelerin ortalama anne yaşı $31,80 \pm 7,35$ yıl idi. Ankete katılan annelerden sadece 7'si çalışırken diğerleri ev hanımı idi. Annelerin %32'si ilköğretim mezunu iken diğerleri lise/üniversite mezunu idi. Ortalama aylık gelir ise anket dolduran annelerin sadece %14'ünde 3000 lira ve üzerinde idi.

Çocukların yaş ortancası 3,5 yıl idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Çocukların banyo sıklıklarının kış aylarında azaldığı görülürken yaz aylarında çocukların %70'nin her gün düzenli banyo yaptığı görüldü. Hastalardan 13'ü hiç nemlendirici kullanmıyordu (Tablo 2).

Hastalar SCORAD skorlarına göre çocukların banyo ve nemlendirici kullanma alışkanlıkları karşılaştırıldığında yıkanma şekli ve kış aylarında yıkanma sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$, $p=0,034$) (Tablo 3).

Tablo 1: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=100)

	Ortalama±SD	Ortanca
Hasta yaşı (yıl)	4,16±3,11	3,50
Anne yaşı (yıl)	31,8±7,35	32,0
Yakınma başlangıç yaşı (yıl)	1,95±2,35	1,00
Teşhis edilme yaşı (yıl)	2,08±2,31	1,25
Kardeş sayısı	1,35±1,27	1,00
Evde yaşayan kişi sayısı	4,35±1,23	4,00
Kan eozinofil seviyesi (%)	5,04±2,79	5,05
Serum total Ig E düzeyi	546,25±1312,83	107,50
Total SCORAD skoru	27,40±11,07	25,20
	N	%
Eşlik eden ek alerjik hastalık	17	17
Ailede atopi varlığı	26	26
SCORAD skoru		
Hafif	48	48
Orta	49	49
Ağır	3	3
Deri delme testinde saptanan solunum alerjen duyarlılığı	28	28
Deri delme testinde saptanan besin alerjen duyarlılığı	12	12

TARTIŞMA

Bu çalışmada AD'in SCORAD skoruna göre ağırlığı ile banyo alışkanlıkları ve nemlendirici ürün kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildi. Benzer çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle beraber (15,16) bizim çalışmamızda SCORAD skoruna göre AD'in ağırlığı ile yıkanma şekli ve kış aylarında banyo sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Ağır egzaması olanların tamamı duş alma şeklinde yıkanırken, SCORAD skoru hafif olanların %14,5'i ve orta olanların ise %16,3'ünün duş alarak yıkandığı tespit edildi ($p=0,001$). Bulgularımıza göre duş almak yerine banyo yapmanın cildin daha iyi nemlenmesine ve hastalığın daha hafif olmasına yol açtığı düşünülebilir. Ancak ağır olgu sayısının az olması genelleme yapılmasını engellemektedir. Bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Bilindiği üzere yaz aylarında terlemenin de etkisi ile AD alevlenmeleri daha fazla görülmektedir ve birçok çalışma da yaz aylarındaki banyo alışkanlıklarını değerlendirmiştir (17-19). Japonya'da yaz aylarında yapılan bir çalışmada AD'li 58 çocuk değerlendirilmiş ve her gün banyo yapmanın özellikle ağır AD'si olanlarda daha çok iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (17). Başka bir çalışmada ise yaz aylarında her gün banyo yapanların SCORAD skorlarında daha anlamlı düşme olduğu bildirilmiştir (18). Ancak çalışmamızda farklı olarak yaz aylarındaki banyo sayısı ve sıklığı ile SCORAD ağırlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu durumun hastalarımızın yaz aylarında her gün banyo yapma sıklığının yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 2: Atopik Dermatitli çocukların banyo ve nemlendirici uygulama özellikleri

	n	%
Yıkanma şekli		
Banyo	82	(82,00)
Duş	18	(18,00)
Kış aylarında yıkanma süresi		
5 dk. kısa	12	(12,00)
5-15 dk. arası	82	(82,00)
15-30 dk. arası	6	(6,00)
Kış aylarında yıkanma sıklığı		
Haftada 1	22	(22,00)
Haftada 2-3	61	(61,00)
Her gün	17	(17,00)
Yaz aylarında yıkanma süresi		
5 dk. kısa	15	(15,00)
5-15 dk. arası	67	(67,00)
15-30 dk. arası	13	(13,00)
30 dk. fazla	5	(5,00)
Yaz aylarında yıkanma sıklığı		
Haftada 2-3	23	(23,00)
Her gün	70	(70,00)
Günde 1 den fazla	7	(7,00)
Yıkanma sırasında kullanılan banyo ürünü		
Bebek şampuanı	40	(40,00)
Kalıp sabun	8	(8,00)
Kozmetik içeren şampuan	4	(4,00)
Kozmetik içermeyen şampuan (sindet)	48	(48,00)
Banyo sonrası nemlendirici kullanımı		
Evet	87	(87,00)
Hayır	13	(13,00)
Nemlendirici kullanım sıklığı		
Haftada 1 ya da daha az	7	(8,04)
Haftada 2-3 kez	32	(36,70)
Her gün	37	(42,50)
Günde 1'den fazla	11	(12,60)
Nemlendirme amacıyla kullanılan ürün		
Bebe yağı	16	(18,39)
Kozmetik içerikli nemlendirici	2	(2,30)
Atopik ciltlere uygun nemlendirici	50	(57,47)
Vazelin	10	(11,49)
Zeytinyağı	5	(5,75)
Diğer	4	(4,60)

Tablo 3: SCORAD skoruna göre sınıflandırılan atopik dermatitli çocukların banyo ve nemlendirici uygulama özellikleri

	SCORAD skoru						p değeri
	Hafif (n=48)		Orta (n=49)		Ciddi (n=3)		
	n	%	n	%	n	%	
Yıkanma şekli							
Banyo	41	85,42	41	83,67	0	,00	0,001
Duş	7	14,58	8	16,33	3	100,00	
Kış aylarında yıkanma Süresi							
5 dk. kısa	6	12,50	5	10,20	1	33,33	0,814
5-15 dk. arası	39	81,25	41	83,67	2	66,67	
15-30 dk. arası	3	3	3	6,12	0	,00	
Kış aylarında yıkanma sıklığı							
Haftada 1	10	20,83	11	22,45	1	33,33	0,034
Haftada 2-3	34	70,83	27	55,10	0	,00	
Her gün	4	8,33	11	22,45	2	66,67	
Yaz aylarında yıkanma süresi							
5 dk. kısa	9	18,75	5	10,20	1	33,33	0,622
5-15 dk. arası	31	64,58	34	69,39	2	66,67	
15-30 dk. arası	7	14,58	6	12,24	0	,00	
30 dk. fazla	1	2,08	4	2,08	(8,16)	0	(,00)
Yaz aylarında yıkanma sıklığı							
Haftada 2-3	13	27,08	10	20,41	0	,00	0,736
Her gün	32	66,67	35	71,43	3	100,00	
Günde 1 den fazla	3	6,25	4	8,16	0	,00	
Banyoda kullanılan ürün							
Bebek şampuanı	17	35,42	20	40,82	3	100,00	0,435
Kalıp sabun	4	8,33	4	8,16	0	,00	
Kozmetik içeren şampuan	3	6,25	1	2,04	0	,00	
Kozmetik içermeyen şampuan (sindet)	24	50,00	24	48,98	0	,00	
Nemlendirici ürün kullanımı							
Evet	42	87,50	43	87,76	2	66,67	0,568
Hayır	6	12,50	6	12,24	1	33,33	
Nemlendirme amacıyla kullanılan ürün							
Bebe yağı	7	16,67	9	20,93	0	,00	0,726
Kozmetik içeren nemlendirici	0	,00	2	4,65	0	,00	
Atopik ciltlere uygun nemlendirici	26	61,90	22	51,16	2	100,00	
Vazelin	5	11,90	5	11,63	0	,00	
Zeytinyağı	1	2,38	4	9,30	0	,00	
Diğer	3	7,14	1	2,33	0	,00	
Nemlendirici kullanım sıklığı							
Haftada 1 den az	5	11,63	3	6,98	0	,00	0,787
Haftada 2-3	18	41,86	13	30,23	1	50,00	
Her gün	16	37,21	20	46,51	1	50,00	
Günde 1 den fazla	4	9,30	7	16,28	0	,00	

Çalışmamızda diğer araştırmalardan farklı olarak kış aylarındaki banyo alışkanlıkları da sorgulandı ve banyo sayısı ile SCORAD skoru arasında ters ilişki saptandı. Buna göre her gün banyo yapanların SCORAD skorları daha yüksek bulundu. Skoru yüksek olanlar cilt sorunları nedeni ile daha fazla banyo yapıyor olabilirler. Ayrıca araştırmamızda AD'li 3 hastadan 2'sinin her gün banyo yapıyor olması bu sonucu etkileyebilir. Kış aylarında banyo alışkanlığının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların çoğunluğunun kış aylarında sadece duş aldığını ve duş sıklığı ile AD ağırlığı arasında da herhangi bir ilişki tespit edilmediği bildirilmiştir (16,20).

Uluslararası rehberler AD'li hastalarda ideal banyo süresinin ortalama 5-15 dakika arasında olması gerektiğini belirtmektedir (21,22). Banyoda geçirilen süre ne kadar uzarsa, muhtemelen artan cilt hidrasyonuna bağlı olarak AD şiddetinde de azalma olacağı öne sürülmüştür. Ancak diğer taraftan da uzun süre suya maruz kalındığında ciltteki epidermis tabakasındaki *Filagrin* seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda ise banyo süresi ile AD ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamızda nemlendirici kullanımı, sıklığı ile AD ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu durum araştırmamızın kesitsel olması ve geriye dönük verilere dayanmasından kaynaklanabilir. Ancak biliyoruz ki, AD tedavisinin her basamağında derinin nemlendirilmesi gereklidir ve derinin düzenli olarak her gün nemlendirilmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır (6,13). Nemlendiriciler günde iki kez ve banyodan hemen sonra üç dakika içinde sürülmelidir. Nemlendirici seçimi hastanın yaşına, uyumuna, hastalık aktivitesine, ilaç etkinliğine, güvenlik verilerine ve tedavi maliyetine göre yapılmalıdır. Nemlendirici kullanımının AD şiddetini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (23-27). Ancak nemlendirici çeşidi, kullanma sıklığı ve miktarı ile ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Bir çalışmada üre bazlı preparatların birinci basamak tedavi olarak tercih edilebileceği bildirilmiştir (27). Çalışmamızda AD şiddeti ile ailenin tercih ettiği nemlendirici çeşitleri arasında fark saptanmamıştır ve %13 hastanın tedavinin ilk ve en önemli basamağı olan nemlendiriciyi kullanmadığı görülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılığı anket çalışması olması nedeni ile katılımcıların verdikleri cevapların doğrulanamaması ve çok geniş sayıda hastaya uygulanamamasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda banyo şeklinde yıkanmanın ağır olgularda daha sık olduğu tespit edilmiştir ancak banyo sıklığı, süresi, nemlendirici kullanımı, kullanılan nemlendirici çeşidi ve sıklığı ile AD ağırlığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Atopik dermatit tedavisinde etkin banyo alışkanlıklarının ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan alınmıştır. (984/2018)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.Y., D.Ö.; Veri Toplama- D.Y.K.; Veri Analizi/Yorumlama- E.Y., D.Ö., Ö.F.B.; Yazı Taslağı- D.Y.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.Y., D.Ö., Ö.F.B.; Son Onay ve Sorumluluk- D.Y.K., E.Y., D.Ö., Ö.F.B.; Malzeme ve Teknik Destek- D.Y.K.; Süpervizyon- E.Y., D.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was obtained from the Ethics Committee of Health Sciences University Okmeydanı Training and Research Hospital. (984/2018)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.Y., D.Ö.; Data Acquisition- D.Y.K.; Data Analysis/Interpretation- E.Y., D.Ö., Ö.F.B.; Drafting Manuscript- D.Y.K.; Critical Revision of Manuscript- E.Y., D.Ö., Ö.F.B.; Final Approval and Accountability- D.Y.K., E.Y., D.Ö., Ö.F.B.; Technical or Material Support- D.Y.K.; Supervision- E.Y., D.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al: Japanese guidelines for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-98.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387(10023):1109-22.
3. Morales Suárez-Varela M, García-Marcos L, Kogan MD, Lopis González A, Martínez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, et al. Parents' smoking habit and prevalence of atopic eczema in 6-7 and 13-14 year-old school children in Spain. *ISAAC phase III. Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36(6):336-42.
4. Wang IJ, Chen SL, Lu TP, Chuang EY, Chen PC. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43(5):535-43.
5. Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole D, Perez-Fernandez V, Brand PLP. The EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(4):359-366.
6. Harmancı K, Uysal P, Arga M, et al. Atopik dermatit tanı ve tedavisine yaklaşım: ulusal rehber 2018 ve ürtiker tanı ve tedavisine güncel durum raporu. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16(Suppl 2):1-95.
7. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(1):34-41.
8. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(5):993-9; discussion 1000.
9. Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10(3):207-15.
10. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012. *J Invest Dermatol* 2014;134(1):51-7.

11. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012;42(3):352-62.
12. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1347-58.
13. Ertam I, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Odyakmaz Demirsoy E, et al. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. *Türk Arch Dermatol Venereology* 2018;52:6-23.
14. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta DermatoVenereol* 1980;(Suppl 92):44-7.
15. Koutroulis I, Pyle T, Kopylov D, Little A, Gaughan J, Kratimenos P. The Association Between Bathing Habits and Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Clinical Pediatrics* 2016;55(2):176-81.
16. Koutroulis I, Petrova K, Kratimenos P, Gaughan J. Frequency of bathing in the management of atopic dermatitis: to bathe or not to bathe? *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53(7):677-81.
17. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mochizuki M, Koro O, Mihara S, Hiragun T, et al. Taking showers at school is beneficial for children with severe atopic dermatitis. *Arerugi* 2008;57(2):130-7.
18. Kim H, Ban J, Park M-R, Kim D-S, Kim H-Y, Han Y, et al. Effect of bathing on atopic dermatitis during the summer season. *Asia Pac Allergy* 2012;2(4):269-74.
19. Mochizuki H, Muramatsu R, Tadaki H, Mizuno T, Arakawa H, Morikawa A. Effects of Skin Care with Shower Therapy on Children with Atopic Dermatitis in Elementary Schools. *Pediatric Dermatology* 2009;26(2):223-5.
20. Hon KLE, Leung TF, Wong Y, So HK, Li AM, Fok TF. A survey of bathing and showering practices in children with atopic eczema. *Clinical and Experimental Dermatology* 2005;30(4):351-4.
21. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):295-9.
22. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(8):1045-60.
23. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res* 2017;15(3-4):75-87.
24. Kraft JN, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett* 2005;10(5):1-8.
25. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122(4):812-24.
26. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(5):341-59.

Çocukluk Çağı Bruselloz Özellikleri ve Hastaneye Yatışta Laboratuvar Belirteçlerinin Tanısal Rolü

Features of Childhood Brucellosis and the Diagnostic Role of Laboratory Markers in Hospitalization

Ayşe Büyükcamlı¹ 

¹Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Gaziantep, Türkiye

ORCID ID: A.B. 0000-0002-4015-4210

Atf/Citation: Buyukcam A. Çocukluk çağı bruselloz özellikleri ve hastaneye yatışta laboratuvar belirteçlerinin tanısal rolü. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):89-95. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.819575>

ÖZ

Amaç: İnsan brusellozu, birçok hastalığı taklit eden sistemik bir hastalıktır ve çocuklarda da teşhis edilmesi çok zor olabilmektedir. Çocukluk çağı brusellozu, ciddi klinik tablolarla karşımıza gelebilir ve komplikasyonlara neden olabilir. Bu çalışmada, çocukluk çağı bruselloz hastalarının özellikleri ile hastaneye yatışta laboratuvar belirteçlerinin tanısal rolünün araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Geriye dönük olarak 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında bruselloz tanısı alan 0-18 yaş 60 çocuk hasta değerlendirildi. Ayaktan ve hastaneye yatış verilerek izlenen bruselloz hastalarının demografik özellikleri ve klinikleri ile mikrobiyolojik ve diğer laboratuvar bulguları incelendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması, 9.3±4.3 yıldır ve %41,7'si kız, %58,3'ü erkek idi. Hastaların %83,3'ünde eklem tutulumu mevcuttu. Hastaların %33,3'ü yatırılarak izlendi. Kan serum eozinofil sayıları yatan hastalarda ortanca değeri 60/μL (10-90/μL) iken ayaktan hastalarda 110/μL (55-205/μL) değerleri arasında idi (p=0,022). Kan eozinofil sayısı kesme seviyesi ≤90/μL için; (CI %95, 54,4-93,9) duyarlılık %78,95 (CI %95, 54,4-93,9) ve özgüllük %60,00, (CI %95,43,3-75,1) olarak bulundu.

Sonuç: Çocukluk çağı brusellozu ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kan eozinofil düzeyleri, çocukluk çağı brusellozunda hastalık derecesini göstermede ve yatışa karar vermede bir role sahip olabilir ama bu ilişkinin daha iyi anlaşılması, özgüllük ve duyarlılığının değerlendirilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, çocuk, kan eozinofil sayısı

ABSTRACT

Objective: Human brucellosis is a systemic disease that mimics many diseases, and its diagnosis is extremely difficult in children. Childhood brucellosis may present with serious clinical pictures and cause complications. This study aimed to investigate the characteristics of childhood brucellosis and the diagnostic role of laboratory markers for hospitalization.

Material and Methods: Sixty children aged between 0 and 18 years who were diagnosed with brucellosis between January 1, 2018 and December 31, 2019 were evaluated retrospectively. The demographic characteristics and clinical, microbiological, and other laboratory findings of brucellosis patients who were followed up as outpatient and inpatient were examined.

Results: The median age of the patients was 9.3±4.3 years; 41.7% were girls and 58.3% were boys. Joint involvement was 83.3% of the patients. Total 33.3% patients were hospitalized. The median value of blood serum eosinophil counts was 60/μL (10-90/μL) in hospitalized patients and 110/μL (55-205/μL) in outpatients (p=0.022). For blood eosinophil count cut-off level ≤ 90/μL (confidence interval [CI] 95%, 54.4-93.9), sensitivity was 78.95% (CI 95%, 54.4-93.9) and specificity was 60%, (CI 95%, 43.3-75.1).

Conclusion: Childhood brucellosis remains an important public health problem for our country. Blood eosinophil levels may have a role in indicating the degree of disease and deciding hospitalization in childhood brucellosis. New studies with more patients are needed to understand this relationship better and to evaluate its specificity and sensitivity.

Keywords: Brucellosis, child, blood eosinophil count

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ayşe Büyükcamlı E-mail: dr.aysebuyukcam@gmail.com

Başvuru/Submitted: 01.11.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 20.11.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 21.11.2020 • **Kabul/Accepted:** 14.12.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Bruselloz, tüm dünyada en sık görülen zoonotik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir (1). Bruselloz, enfekte hayvanların (sığır, koyun, keçi, deve, domuz gibi) gıda ürünlerinin (pastörize edilmemiş süt ürünleri gibi) tüketilmesi veya doku/sıvıları ile temas yoluyla veya enfekte aerosol haline gelmiş damlacıkların inhalasyonu ile insanlara bulaşır (2-4). Ayrıca bruselloz, laboratuvarından edinilmiş en sık görülen enfeksiyonlardandır ve bulaşma kolaylığı nedeniyle Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından kategori B biyolojik silah olarak sınıflandırılmıştır (5). İnsanlarda görülen bruselloza, *Brucella* cinsi organizmalar neden olmaktadır. Dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden bruselloz (4) özellikle birçok gelişmekte olan ülkede sosyoekonomik problemlere de neden olmaktadır (1).

Yetersiz bildirim ve tanı nedeniyle hastalık prevalansına ilişkin net kestirimler olmamasına rağmen, dünya çapında yılda yaklaşık 500.000 yeni vaka görülmektedir. Çocukluk çağı brusellozu vakaların %10-30'unu oluşturur (4). Bruselloz için endemik bölgeler arasında Türkiye dahil olmak üzere Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Orta Asya, Çin, Hindistan Yarımadası, Sahra altı Afrika ve Meksika ile Orta ve Güney Amerika'nın bazı kısımları bulunur (6,7). Türkiye'de 2017 yılında morbidite hızı 100.000'de 7,99 olarak bildirilmiştir (8).

Brusella; küçük, zor üreyen, hareketsiz, spor oluşturmeyen, gram negatif kokobasillerdir ve doğal plazmidlerden yoksundur. Dış hücre zarı, dominant bir lipopolisakkarit (LPS) bileşenine sahip diğer gram-negatif basillere benzer (9). Daha önce çocuklarda brusellozun nadir veya hafif olduğu düşünülmekle beraber şimdi çocuk yaş grubu dahil tüm yaş gruplarında hastalık yaptığı bilinmektedir. Çocukluk çağı brusellozu daha çok *B. melitensis*'in enzootik olduğu yerlerde görülür ve ailelerde sıklıkla birden çok vaka ortaya çıkar (9). Bruselloz, çocuklarda teşhis edilmesi çok zor olabilen sistemik bir hastalıktır. Semptomlar, akut veya sinsi olabilir ve genellikle spesifik değildir. En yaygın semptomlar; artralji, kas ağrısı ve sırt ağrısıdır. Ayrıca endemik ülkelerde *Brucella spp.* küçük çocuklarda önemli bir gizli bakteriyemi nedenidir. Brusellozun ciddi klinik belirtileri arasında endokardit, menenjit, osteomyelit ve spondilit bulunur. Bruselloza bağlı ciddi sistemik tutulumlarda hastanın intravenöz (IV) tedavi ihtiyacı olması (4) ve yakın takibi nedeni ile hastaneye yatış endikasyonu ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı bruselloz tanısı alan, ayaktan ve hastaneye yatış verilerek izlenen çocuk hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerin değerlendirilmesi ve hastaneye yatışta laboratuvar belirteçlerinin tanısal bir rolünün olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve bruselloz tanısı alan 0-18 yaş 60 çocuk hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastanemizde tanı almış veya tanısı doğrulanmış ve takibe alınan henüz tedavi almamış ayaktan veya yatırılan akut bruselloz (< 8 hafta) (10) hastaları dahil edildi.

Bruselloz tanısı; eklem ağrısı, halsizlik, gece terlemesi gibi bruselloz semptomları (10) ile başvuran; pozitif Rose Bengal testi ve Brusella Coombs agglütinasyon testi $\geq 1/320$ (11,12) veya *Brucella* türlerinin kan gibi vücut sıvı örneklerinden izolasyonu ile konuldu. Bruselloz için endokardit, menenjit, osteoartiküler tutulum, nörobruselloz, bakteriyemi, genel durum bozukluğu gibi ciddi enfeksiyon bulguları nedeni IV antibiyotik ihtiyacı olma (4) yatış endikasyonu olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan ayaktan ve yatan hastaların; yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, klinik belirti ve bulguları ile mikrobiyolojik sonuçları ve tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), karaciğer enzim seviyeleri (aspartat aminotransferaz [AST], alanin aminotransferaz [ALT], laktat dehidrojenaz [LDH]) dahil laboratuvar bulguları ile Rose Bengal ve Brusella Coombs Agglütinasyon testlerinin sonuçları hastane elektronik kayıtlarından elde edildi ve ayaktan ve yatan bruselloz hastaları karşılaştırıldı. Dış merkezde takipli ve tedavi almakta olan bruselloz hastaları ile bruselloz dışında akut veya sistemik ilaç kullanımı gerektiren kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma süresi boyunca laboratuvar standart tüp aglütinasyon testi (STA) ve 2-merkaptolanol aglütinasyon testi rutin olarak yapılmadı. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13/11/2019 tarihinde 2019/442 numaralı kararla onaylandı.

İstatistik Analiz: Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılmayan veriler için 2 bağımsız grubu karşılaştırmak için Mann Whitney U testi, normal olmayan verileri üç grupta karşılaştırmak için Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi araştırmak için ki-kare testi uygulandı ve sayısal değişkenler arasındaki korelasyonları değerlendirmek için Spearman sıra korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bazı sayısal ölçümlerin tanısal değerlerini belirlemek için ROC eğri analizi yapıldı. İstatistiksel analiz Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) for Windows 24.0 sürümü ile yapıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya hastanemizde bruselloz tanısı alan 60 çocuk hasta katılmıştır. Bunların %41,7'si (n=25) kız, %58,3'ü (n=35) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $9,3 \pm 4,3$ yıl ve yaş ortancası 9,7 (minimum-maksimum: 1-17,9 yıl) yıldı. Hastaların %83,3'ünde (n=50) eklem tutulumu ve %11,7 (n=7)'sinde ateş yakınması vardı. İki hastanın bruselloz tanısı ile birlikte nörolojik bulguları (dengesiz yürüme, çift görme, baş ağrısı ve yavaş konuşma) mevcuttu. Hastaların %33,3'ü (n=20) yatırıldı. Yatırılan hastalara; eklem tutulumuna bağlı yürüyememe (n=16), nörolojik bulguların olması (n=1), yüksek ateş ve genel durum bozukluğu (n=2) olması ve ateş, nörolojik bulgular ve yürürken zorlanma (n=1) nedeni ile yatış verildi. Ayaktan ve yatan hastaların ayrıntılı demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yatan ve ayaktan takip edilen hastaların cinsiyet, yaş ve Brusella Coombs Agglütinasyon test dağılımları benzerdi. Yatan üç hastanın kan kültüründe *Brucella melitensis* üremesi oldu.

Tablo 1: Ayaktan izlenen ve yatan çocuk bruselloz hastalarının demografik ve klinik özellikleri.

		YATIŞ				p
		Evet (n=20)		Hayır (n=40)		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	9	45	16	40	0,711
	Erkek	11	55	24	60	
Yaş Grupları	5 yaş ve altı	6	30	9	22	0,817
	6-9 yaş	6	30	13	32,5	
	10 yaş ve üstü	8	40	18	45	
Brusella Coombs Aglutinasyon Testi	1/1280	15	78,9	22	55	0,156
	1/640	3	15,8	9	22,5	
	1/320	1	5,3	9	22,5	
Eklem Tutulumu	Evet	17	85	33	82,5	0,252
	Hayır	3	15	3	7,5	
	Bilinmiyor	0	0	4	10	
Ateş	Evet	3	15	4	10	0,526
	Hayır	17	85	34	85	
	Bilinmiyor	0	0	2	5	
Brusella pozitifliği ve nörolojik bulgular	Evet	2	10	0	0	0,081
	Hayır	18	90	38	95	
	Bilinmiyor	0	0	2	5	

Yatış verilen hastalar ile ayaktan tedavi verilen hastaların tanı anındaki tam kan sayımında; beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, trombosit sayıları ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri ile kan serum biyokimya değerlerinde

LDH, ALT, AST, CRP ve ayrıca ESH değerleri karşılaştırıldı (Tablo 2). Tüm hastalarda *Brucella* dışında başka bir mikrobiyolojik etken gösterilmedi ve paraziter hastalık açısından bilinen bir yakınmaları yoktu. Hastaların sürekli ağzından ilaç kullanımını

Tablo 2: Ayaktan izlenen ve yatan çocuk bruselloz hastalarının laboratuvar değerleri.

	YATIŞ				p
	Evet (n=20)		Hayır (n=40)		
	n	Ortanca Değer (minimum-maksimum)	n	Ortanca Değer (minimum-maksimum)	
CRP* (0,01-6 mg/L)	(20)	2,96 [1,05 -9,56]	(36)	1,89 [0,5 -8,5]	0,278
LDH (U/L)	(16)	285,5 [262 -412]	(32)	271,5 [215 -322,5]	0,099
ALT (U/L)	(18)	30 [20 -50]	(38)	27 [16 -36]	0,229
AST (U/L)	(18)	38 [28 -56]	(38)	34 [23 -46]	0,079
Beyaz küre (/µL)	(19)	8670 [6680 -9590]	(40)	8345 [7425 -9640]	0,554
Nötrofil (/µL)	(19)	3760 [2600 -4990]	(40)	3145 [2595 -4455]	0,808
Lenfosit (/µL)	(19)	3060 [2560 -4720]	(40)	4050 [2970 -4910]	0,168
Monosit (/µL)	(19)	680 [510 -860]	(40)	665 [550 -745]	0,955
Eozinofil (/µL)	(19)	60 [10 -90]	(40)	110 [55 -205]	0,022*
Trombosit (/µL)	(19)	319000 [230000 -394000]	(40)	300500 [259000 -362500]	0,752
MPV (fL)	(18)	9,35 [8,7 -9,9]	(40)	9,2 [8,75 -9,6]	0,495
ESH** (2-20 mm/saat)	(15)	30 [18 -36]	(40)	26,5 [17 -36]	0,495

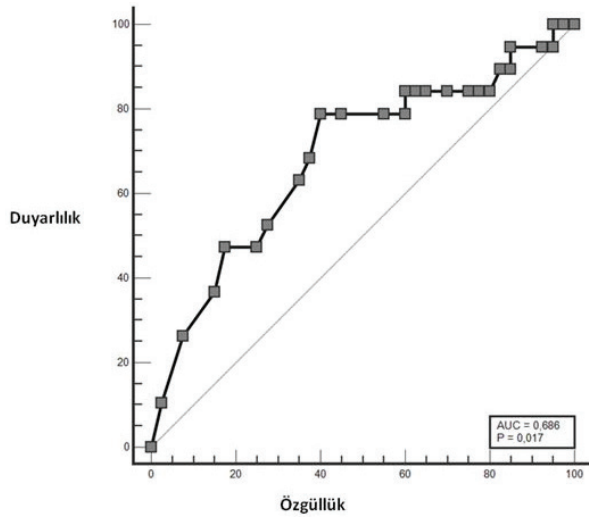
*CRP: C-reaktif protein

**ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

gerektiren bir kronik hastalığı yoktu. Bir hastanın hafif şiddette astımı, bir hastanın skolyozu, bir hastanın kasıkta inguinal hernisi ve bir hastanın sedef hastalığı vardı ve hiçbiri ağızdan ilaç kullanmıyordu. Ayaktan ve yatan bruselloz tanısı almış çocuk hastaların beyaz küre ($p=0,554$), nötrofil ($p=0,808$), lenfosit ($p=0,168$), monosit ($p=0,955$), trombosit ($p=0,752$) sayıları ve MPV ($p=0,495$) değerleri benzerdi. Ayrıca LDH ($p=0,099$), ALT ($p=0,229$), AST ($p=0,079$), CRP ($p=0,278$) ve ESH ($p=0,495$) değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2).

Kan serum eozinofil sayıları yatan hastalarda ortanca değeri $60/\mu\text{L}$ ($10-90/\mu\text{L}$) iken ayaktan hastalarda $110/\mu\text{L}$ ($55-205/\mu\text{L}$) değerleri arasında ve daha yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,022$). ROC analizi ile parametrelerin analizine dayalı olarak kan eozinofil sayısının, bruselloz için yatan hastalarda istatistiksel olarak farklı olduğu gösterilmiştir.

Ayaktan ve yatan hastaların eozinofil sayıları için ROC analizinde ROC eğrisi altındaki alan $0,686\pm 0,07$ ve $p=0,0171$ saptandı. Kesme seviyesi $90/\mu\text{L}$ ve altı için (CI %95, 54,4-93,9) duyarlılık (sensivite) %78,95 (CI %95, 54,4-93,9) ve özgüllük (spesifite) %60,00, (CI %95, 43,3-75,1) olarak bulundu (Şekil 1).



Şekil 1: Kan eozinofil değeri ROC analiz eğrisi.

TARTIŞMA

İnsan brusellozu, diğer birçok hastalığı taklit eden sistemik bir hastalıktır. Yanlış tanı nedeniyle artan morbiditeye yol açabilir (13). Hastalar genellikle geniş bir semptom yelpazesine sahiptir (1). Brusellozun, çocuklarda teşhis edilmesi de çok zor olabilmektedir. En yaygın fiziksel yakınmalar; artralji, kas ağrısı ve sırt ağrısıdır. Yetişkin vakaların çoğunda yorgunluk, terleme, titreme, iştahsızlık, baş ağrısı, kilo kaybı ve halsizlik gibi sistemik semptomlar bildirilir, ancak çocuklarda bu semptomlar daha az görülür. Brusellozun ciddi tabloları arasında endokardit, menenjit, osteomyelit ve spondilit bulunur (4).

Klinik örneklerden *Brucella spp.* kültür ve etkenin tanımlanması tanıda altın standart yöntemdir ama her zaman mümkün olmamaktadır ve vakaların çok az bir kısmında üreme olmaktadır. Akut

ve konvalesan faz serum numunelerinden ≥ 2 hafta aralarla elde edilen *Brucella* antikor titrelerinde dört kat veya daha fazla artış olduğunun gösterilmesi tanı için kullanılan diğer bir yöntemdir. Bununla birlikte tüm serolojik sonuçların hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ışığında yorumlanması gerektiğini unutmamak önemlidir (3,4). Ayrıca biyokimyasal testlerde CRP, ESH gibi inflamatuvar belirteçlerin ve AST, ALT ve GTT gibi karaciğer enzimlerinin artmış seviyelerinin tanıyı destekleyebileceği bildirilmiştir. Bununla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (14). Arapović ve ark., sistemik tutulumu olmayan bruselloz hastalarında CRP veya ESH ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksek değerlerini tespit etmişlerdir (15). Olt ve ark. ise bruselloz tanısı alan erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada kan nötrofil/lenfosit oranının bruselloz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (16). Çocukluk çağı brusellozunda ise Bozdemir ve ark., artmış nötrofil/lenfosit oranının inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (17). Kazanmaz ve ark.'nın 332 çocuk bruselloz hastasında yaptığı çalışmalarında ise bruselloz tanısı ile kontrol grupları arasında medyan kan beyaz küre, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit değerleri açısından anlamlı fark bulunmazken, medyan AST, ALT, GGT, CRP ve ESH değerleri bruselloz tanısı alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, bu belirteçlerin ayırıcı tanıdaki rolü, düşük özgüllükleri ve duyarlılıkları nedeniyle sınırlı olduğu belirtilmiştir (14).

Brucella spp. retikuloendotelial sistemin santral (kemik iliği) ve periferik (dalak) organlarına özel tropizme sahiptir (18). Hematolojik anormallikler brusellozda yaygındır; trombositopeni, lökopeni, anemi veya pansitopeni meydana gelebilir (4). Çocukluk çağı brusellozunda hematolojik anormalliklerin sıklığı ve çeşitliliği hakkında nispeten az veri bildirilmiştir (18). Hipersplenizm, hemofagositoz ve kemik iliğinin granüloamatöz lezyonları, periferik kandaki bu anormalliklerin meydana gelmesinde rol oynayan faktörler arasındadır (19). Bununla birlikte birden fazla mekanizmanın sorumlu olması daha olası görülmektedir (20). Ancak hematolojik parametrelerdeki değişikliklerin tanısal değeri yoktur ve bruselloz tedavisi ile hızla normal değerlere dönmektedirler (17).

MPV, trombosit aktivasyonu ve üretiminin bir göstergesidir. Daha önce yapılan çalışmalar, MPV ile inflamatuvar hastalık arasında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. MPV değerinin bruselloz hastalarında trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilceği düşünülmüştür (21). Brusellozda interferon- γ , tümör nekroz faktörü α , interlökin 1 (IL-1) ve IL-12'nin gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı trombositlerin olgunlaşmasını etkileyebilir ve bruselloz enfeksiyonu sırasında trombosit boyutunda bir azalmaya neden olabilir. Bununla birlikte MPV ve bruselloz ilişkisi ile ilgili literatürdeki yayınlarda farklı sonuçlar bulunmuştur (21). Bozdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 60 brusellozlu çocukta MPV'yi 55 sağlıklı kontrol çocukla karşılaştırdıklarında anlamlı ve daha düşük bulunmuştur ($p=0,049$) (17). MPV değeri bruselloz vakalarında tedavi sonrası diğer hematolojik parametreler gibi düzeldiği gösterilmiştir (22,23).

Brucella enfeksiyonu vücuttaki herhangi bir organı veya dokuyu tutabilir. Etkilenen en yaygın sistemler lokomotor,

gastrointestinal, genitoüriner, hematolojik, kardiyovasküler, solunum ve merkezi sinir sistemleridir (24). *Brucella spp.*, fakültatif hücre içi patojenler olduğu için hücre içi öldürmeyi sağlayan ajanlar, Brusella enfeksiyonlarının ortadan kaldırılması için gereklidir. Monoterapi ile relaps riski nedeniyle, genellikle kombinasyon tedavisi önerilir. Çocuklarda, rifampisin ile kombinasyon halinde doksisisiklin veya trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) sıklıkla komplike olmayan enfeksiyonlar için kullanılır. Çocuk hastalarda, ciddi enfeksiyonlarda (örn., endokardit, menenjit, osteoartiküler) üçlü ilaç tedavisi önerilir. Doksisisiklin veya TMP-SMX ve rifampisin ile birlikte ilk 7-14 gün bir aminoglikozid (streptomisin, gentamisin) uygulanması önerilir (4) ve çoğunlukla IV tedavi alacak hastalara yatış verilir. Çalışmamızda bruselloz için endokardit, menenjit, osteoartiküler tutulum, nörobruselloz, bakteriyemi, genel durum bozukluğu gibi ciddi enfeksiyon bulguları ile birlikte IV antibiyotik ihtiyacı olma yatış endikasyonu olarak kabul edildi. Ayaktan oral bruselloz tedavisi ile izlenen hastalar ile ciddi enfeksiyon bulguları nedeni ile yatış ihtiyacı olan çocuk hastaların beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayıları ve MPV değerleri ile LDH, ALT, AST, CRP ve ESH değerleri karşılaştırıldığında bir fark olmadığı görüldü. Bununla birlikte eozinofil sayıları yatan hastalara göre ayaktan hastalarda daha yüksekti.

Eozinofiller, morfolojileri, ürünleri ve spesifik hastalıklarla ilişkileri açısından diğer lökositlerden ayrılır. Eozinofiller, yaklaşık 8 µm çapında ve çift loblu bir çekirdeğe sahip bölünmeyen, tamamen farklılaşmış hücrelerdir. T hücre türevi interlökin-3 (IL-3), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve özellikle IL-5'in kontrolü altında kemik iliğindeki kök hücre öncülerinden farklılaşırlar (25). Periferik kan eozinofil yüksekliğine (≥500 eozinofil/mikroL) alerjik, enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik bozukluklar dahil olmak üzere çok sayıda durum neden olabilir (26,27).

Hastaların tanı, prognozu veya izlenmesi için eozinofil sayısını değerlendiren çok sayıda yayın vardır (28). 1893'ten beri eozinopeni, bakteriyel enfeksiyon teşhisine yardımcı olan biyolojik bir testtir. Literatürde çeşitli yayınlar bu hipotezi özellikle yoğun bakım, pediatri birimlerinde yapılan çalışmalar ile doğrulamıştır. Ayrıca bu belirtecin değeri vasküler serebral hastalıklarda ve koroner bypassta da tespit edilmiştir (29). Enfeksiyonu olan hastalarda; eozinopeni, nötrofil ve lenfopeni yaygın olarak görülmektedir. Akut enfeksiyon eozinopenisinin; enfeksiyon bölgesinde eozinofillerin sekestrasyonunun bir sonucu olduğu düşünülse de, adrenal kortikosteroidler ve epinefrinin aracılık ettiği diğer stres tepkileri de eozinopeni ile sonuçlanabilir (28). Gil ve ark. yaptıkları çalışmada, 40/µl'den daha düşük bir eozinofil sayısının, yüksek CRP değerine neden olan enfeksiyöz olmayan nedenlerin enfeksiyon kaynaklı nedenlerden ayırt etmesinde çok spesifik bir belirteç olduğunu bulmuşlardır (<40/µl'lik bir kesim eozinopeni değeri için, duyarlılık %56, özgüllük %92) (30). Efstathiou ve ark., eozinofil sayısının <40/µl'lik değeri için (CRP>6 mg/dl ve ferritin<500 µg/l ile kombinasyonu ile birlikte) kaynağı bilinmeyen ateşi olan hastalarda iyi bir bağımsız enfeksiyon belirteci olduğunu bulmuşlardır (%91,4 duyarlılık, %92,3 özgüllük) (31). Debray ve ark.'nın bakteriyel ve viral menenjitli çocuk hastalarda yaptıkları çalışmalarında, ortalama eozinofil sayısı belgelenmiş bakteriyel menenjit grubunda 15±34/

mm³ iken aseptik menenjit grubunda 132±167/mm³ (p<0,0001) bulunmuştur. Bakteriyel menenjit tanısı için en iyi eşik değeri; %80 duyarlılık ve %73 özgüllük ve 2,9 olasılık oranı ile eozinofil sayısı <5/mm³ olarak bulunmuştur (32). Lavoignet ve ark., acil serviste beyaz küre sayımı içinde eozinopeninin, idrar ve safra yolu enfeksiyonu tanısı için en etkili parametre olduğunu belirtmişlerdir (33).

Akut enfeksiyonda, eozinopeninin altta yatan mekanizma(ları) tam olarak anlaşılmamıştır. Kemik iliğinde eozinofillerin mobilizasyonunun/üretimünün azalması ve/veya dokulara artan yönlendirmenin bir rol oynayıp oynamadığı açık değildir. Hassani ve ark., doğal bağışıklıkta meydana gelen dolaşımdaki eozinopeninin nedeninin eozinofillerin dokulara CD49d aracılı dönüşünün aracılık etmesi ile ilgili olabileceğini belirtmektedirler (34).

Literatürde bruselloz ve eozinofil ilişkisi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Galanakis ve ark. yaptığı çalışmada 52 brusellozlu çocuğun %19'unda eozinofili tespit edilmiştir (35). Parlak ve ark.'nın yaptığı 426 bruselloz tanılı çocuk hastada yaptığı çalışmada ise hastaların %5'inde eozinofili tespit edilmiştir (36). Bruselloz, proliferasyon yapan kemik iliği hücreleri üzerinde doğrudan bir inhibitör etki gösterirler, parazitleşmiş makrofajları indükleyebilir ve pansitopeninin bir nedeni olarak hematopoezi inhibe eden mediyatörleri serbest bırakmak için lenfositleri aktive edebilirler (20). Bununla birlikte sistem tutulumu olan, daha ağır bir klinik tablosu olan, yatış gereksinimi olan bruselloz tanısı alan hastalarımızda neden kan eozinofil değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu konusunda literatürde ışık tutacak bir çalışma yoktur. Akut enfeksiyonda eozinopeni görülebilmesi yukarıda belirtildiği gibi bilinen bir bulgu olmakla birlikte çocukluk çağı brusellozunda hastalığın şiddeti ile olası ilişkisi çalışmamızda ilk kez gösterilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda vaka sayısı kısıtlıdır ve eozinofil ile bruselloz ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamız; bulguları ağır seyreden, IV tedavi ihtiyacı olan, yatış gerektiren çocuk bruselloz hastaları ile kan eozinofil düzeyi arasında bir korelasyon olduğunu desteklemektedir ve çocukluk çağı bruselloz hastalarında hastalık derecesini göstermede ve yatışa karar vermede bir role sahip olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Gaziantep Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (tarih: 13.11.2019 no: 2019/442)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım-A.B.; Veri Toplama- A.B.; Veri Analizi/Yorumlama- A.B.; Yazı Taslağı- A.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.B.; Son Onay ve Sorumluluk- A.B.; Malzeme ve Teknik Destek- A.B.; Süpervizyon- A.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was obtained from the Ethics Committee of Gaziantep University Medical Clinic. (date: 13.11.2019 no: 2019/442)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.B.; Data Acquisition- A.B.; Data Analysis/Interpretation- A.B.; Drafting Manuscript- A.B.; Critical Revision of Manuscript- A.B.; Final Approval and Accountability- A.B.; Technical or Material Support- A.B.; Supervision- A.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bukhari EE. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. *Saudi Med J* 2018 Apr;39(4):336-41.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005 Jun 2;352(22):2325-36.
3. CDC. Brucellosis reference guide: Exposures, testing, and prevention. 2017 [cited 2020]; Available from: <https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosis-reference-guide.pdf>.
4. Downes KJ. Brucella. In: Robert M. Kliegman M, Joseph W. St Geme III M, Nathan J. Blum M, Samir S. Shah M, MSCE, Robert C. Tasker M, MD, Karen M. Wilson M, MPH, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 ed. p. 6199-206.
5. Hanefi C. Gul, Erdem H. Brucellosis (Brucella Species). In: John E. Bennett MD, Raphael Dolin MD, MD MJB, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, . 9 ed2020. p. 2753-8.e2.
6. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol* 2010 Jan 27;140(3-4):392-8.
7. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006 Feb;6(2):91-9.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Bruselloz İstatistik Verileri. 2017 [cited 2020]; Available from: hsgm.saglik.gov.tr/zoontikvektorel-bruselloz/istatistik.
9. Young EJ. Brucellosis. In: James D. Cherry MD M, Gail J. Harrison MD, Sheldon L. Kaplan MD, William J. Steinbach MD, Peter J. Hotez MD P, editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8 ed2019. p. 1156-9.e3.
10. Erdem H, Elaldi N, Ak O, Gulsun S, Tekin R, Ulug M, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. *Clinical microbiology and infection: The official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014 Nov;20(11):O847-53.
11. Klinik, Bakterioloji, Tanı, Standartları, Çalışma, Grubu. Brusellozun Mikrobiyolojik tanısı. 2015 [cited 2020]; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/UMS_LabTaniRehberi_Cilt_1.pdf.
12. CDC. Brucellosis-Serology. 2012 [cited 2020]; Available from: <https://www.cdc.gov/brucellosis/clinicians/serology.html>.
13. al-Eissa Y, al-Zamil F, al-Mugeiren M, al-Rasheed S, al-Sanie A, al-Mazyad A. Childhood brucellosis: a deceptive infectious disease. *Scand J Infect Dis* 1991;23(2):129-33.
14. Kazanas H, Geter S. Investigation of the sensitivity and specificity of laboratory tests used in differential diagnosis of childhood brucellosis. *Cureus*. 2020 Jan 23;12(1):e6756.
15. Arapovic J, Spicic S, Ostojic M, Duvnjak S, Arapovic M, Nikolic J, et al. Epidemiological, clinical and molecular characterization of human brucellosis in Bosnia and Herzegovina - An ongoing brucellosis outbreak. *Acta Med Acad* 2018 May;47(1):50-60.
16. Olt S, Ergenc H, Acikgoz SB. Predictive contribution of neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosis of brucellosis. *Biomed Res Int* 2015;2015:210502.
17. Bozdemir ŞE, Altıntop YA, Uytun S, Aslaner H, Torun YA. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. *Korean J Intern Med* 2017 Nov;32(6):1075-81.
18. Aypak A, Aypak C, Bayram Y. Hematological findings in children with brucellosis. *Pediatr Int* 2015 Dec;57(6):1108-11.
19. Tanir G, Tufekci SB, Tuynun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int* 2009 Feb;51(1):114-9.
20. Citak EC, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. Hematologic manifestations of brucellosis in children: 5 years experience of an anatolian center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010 Mar;32(2):137-40.
21. Okan DH, Gökmen Z, Seyit B, Yuksel K, Cevdet Z, Deniz A. Mean platelet volume in brucellosis: correlation between brucella standard serum agglutination test results, platelet count, and C-reactive protein. *Afr Health Sci* 2014 Dec;14(4):797-801.
22. Küçükbayrak A, Taş T, Tosun M, Aktaş G, Alçelik A, Necati Hakyemez I, et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? *Med Glas (Zenica)* 2013 Feb;10(1):35-9.
23. Aktar F, Tekin R, Bektas MS, Güneş A, Köşker M, Ertuğrul S, et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. *Ital J Pediatr* 2016 Jan 11;42:3.
24. Okur M, Erbey F, Bektaş MS, Kaya A, Doğan M, Acar MN, et al. Retrospective clinical and laboratory evaluation of children with brucellosis. *Pediatr Int* 2012 Apr;54(2):215-8.
25. Downes KJ. Brucella. In: Robert M. Kliegman M, Joseph W. St Geme III M, Nathan J. Blum M, Samir S. Shah M, MSCE, Robert C. Tasker M, MD, Karen M. Wilson M, MPH, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 ed2020. p. 6199-206.
26. Benjamin L. Wright, Vickery BP. Eosinophils. In: Robert M. Kliegman M, Joseph W. St Geme III M, Nathan J. Blum M, Samir S. Shah M, MSCE, Robert C. Tasker M, MD, Karen M. Wilson M, MPH, et al., editors. *Nelson Text Book*. 21 ed2020. p. 4739-48.
27. O'Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015 Aug;35(3):493-522.
28. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol* 2017 Feb;176(4):553-72.
29. Karakonstantis S, Kalemaki D, Tzagkarakis E, Lydakis C. Pitfalls in studies of eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio. *Infect Dis (Lond)* 2018 Mar;50(3):163-74.
30. Gil H, Bouldoires B, Bailly B, Meaux Ruault N, Humbert S, Magy-Bertrand N. L'éosinopénie en 2018 [Eosinopenia in 2018]. *Rev Med Interne* 2019 Mar;40(3):173-7.

31. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond JL. Valeur de l'eosinopenie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires: un "vieux" marqueur revisite [Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited]. *Rev Med Interne*. 2003 Jul;24(7):431-5.
32. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva, II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med* 2010 Apr;21(2):137-43.
33. Debray A, Nathanson S, Moulin F, Salomon J, Davido B. Eosinopenia as a marker of diagnosis and prognostic to distinguish bacterial from aseptic meningitis in pediatrics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019 Oct;38(10):1821-7.
34. Lavoignet CE, Le Borgne P, Chabrier S, Bidoire J, Slimani H, Chevrolet-Lavoignet J, et al. White blood cell count and eosinopenia as valuable tools for the diagnosis of bacterial infections in the ED. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Aug;38(8):1523-32.
35. Hassani M, Leijte G, Bruse N, Kox M, Pickkers P, Vrisekoop N, et al. Differentiation and activation of eosinophils in the human bone marrow during experimental human endotoxemia. *J Leukoc Biol* 2020 Nov;108(5):1665-71.
36. Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 1996 Jan;155(1):1-6.
37. Parlak M, Akbayram S, Dogan M, Tuncer O, Bayram Y, Ceylan N, et al. Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in Van, Turkey. *Pediatr Int* 2015 Aug;57(4):586-9.

İdiyopatik Nefrotik Sendromda İlk Atakta Steroid Bağımlılığı Öngörülebilir mi?

Could Steroid Dependency Be Predicted at the First Attack in Idiopathic Nephrotic Syndrome?

Aysel Taktak¹, Neslihan Çiçek²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi, Hatay, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: A.T. 0000-0001-7724-9160; N.Ç. 0000-0002-5859-4177

Atf/Citation: Taktak A, Cicek N. İdiyopatik nefrotik sendromda ilk atakta steroid bağımlılığı öngörülebilir mi? Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):96-99. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.807529>

Öz

Amaç: İdiyopatik nefrotik sendrom (İNS) çocuklarda en sık görülen glomerüler hastalık olup, %80'i steroidde duyarlıdır. Steroide duyarlı nefrotik sendrom (SDNS) hastalarının yaklaşık yarısı steroid bağımlı nefrotik sendromudur (SBNS). Bu çalışmanın amacı ilk atakta başvuran SDNS hastalarında, steroid bağımlılığını tedavi öncesi öngörebilecek risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çocuk Nefroloji Kliniğimize Eylül 2016-Eylül 2018 tarihleri arasında ilk atak İNS ile başvuran ve steroid tedavisine yanıtı hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, poliklinik kan basıncı ölçümü, kan albümin ve kreatinin değeri, beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit/beyaz küre oranı, spot idrar protein/kreatinin oranı, steroid tedavisi başlanmasını takiben remisyona girme süresi ve atak başlatıcısı kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 23'ü SDNS, 16'sı SBNS tanısı aldı. Başvuru yaşı ortalaması SDNS grubunda 77,34±32 ay, SBNS grubunda 73,62±27,32 ay idi (p=0,690). İki grup arasında kan albümin, kreatinin, lenfosit sayısı ve lenfosit/beyaz küre oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. Atak başlatıcısı SBNS grubunda daha fazla görüldü (p=0,001) ve en sık tespit edilen atak başlatıcısı üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Spot idrar protein/kreatinin oranı, kan beyaz küre seviyesi SBNS grubunda anlamlı yüksek saptandı (p=0,014, p=0,004) ve remisyona girme süresi SBNS grubunda daha uzundu (17,5 güne 9 gün) (p=0,000).

Sonuç: İdiyopatik NS'de, üst solunum yolu enfeksiyonuyla ilk atığın tetiklenmesi, başvuru anında ağır proteinüri saptanması ve geç remisyona girme süresi SBNS gelişmesi açısından risk faktörleri olabilir. Bu hastalarda steroid ayırıcı tedavilerin daha erken gündeme alınması, steroid tedavisinin istenmeyen uzun dönem yan etkilerinden koruyacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik Sendrom, steroid tedavisi, steroid bağımlı nefrotik sendrom, çocuk

ABSTRACT

Objective: Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most common glomerular disease in children. Approximately 80% of INS is steroid sensitive (SSNS), and half of SSNS patients are steroid dependent (SDNS). This study determines the risk factors that may predict steroid dependence in patients with SSNS.

Material and Method: Patients with SSNS who followed in our Pediatric Nephrology clinic between September 2016 and September 2018 were retrospectively evaluated. The demographic characteristics, albumin, creatinine values, blood pressure, white blood cell, lymphocyte count, lymphocyte/white blood cell ratio, urine protein-creatinine ratio, time to remission, and triggers of the attack were recorded.

Results: Twenty-three patients were diagnosed as SSNS and 16 as SDNS. The mean age at presentation was 77.34±32 months in the SSNS group and 73.62±27.32 months in the SDNS group (p=0.690). No significant difference was observed between the two groups in terms of blood albumin, creatinine, lymphocyte count, and lymphocyte/white blood cell ratio. Trigger initiating the attack was more common in the SDNS group (p=0.001). The most common trigger was upper respiratory tract infection. Urine protein/creatinine ratio and white blood cell levels were significantly higher in the SDNS group (p=0.014, p=0.004, respectively), and the time to remission was also longer in the SDNS group (p=0.001).

Conclusion: Upper respiratory tract infection may be a trigger, and severe proteinuria and late remission time may be risk factors for the development of SDNS in INS. Early use of steroid-sparing agents in these patients can prevent long-term adverse effects of steroid therapy.

Keywords: Nephrotic syndrome, steroid treatment, steroid depended nephrotic syndrome, child

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Aysel Taktak E-mail: aysel.taktak@gmail.com

Başvuru/Submitted: 10.08.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.09.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 15.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 03.11.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) masif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize klinik bir tablodur (1). İdiyopatik NS (İNS) ise nefrotik sendrom ve spesifik olmayan histopatolojik bulguların birlikteliği olarak tanımlanır. Bu histopatolojik bulgular, minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve diffüz mezengiyal proliferasyon (DMP) şeklinde olabilir. Çocukluk çağında görülen NS'ların %90'ı İNS'dir (2). Nefrotik sendrom tedavisinde temel hedef proteinürinin ortadan kaldırılması veya mümkün olan en düşük seviyeye getirilmesidir, bu amaçla tedavide kullanılan ilk seçenek steroidlerdir. İdiyopatik NS'de prognoz altta yatan histopatolojik bulgu ve steroid tedavisine yanıt ile yakından ilişkilidir. Çocukluk çağı İNS'lerinin %80'i steroid tedavisine yanıtlıdır, ancak steroide duyarlı NS (SDNS) hastalarının yaklaşık %70'inde tedavi kesimi sonrası ilk 12 ayda relaps gelişir. Hastaların yaklaşık %50'sinde ise steroid bağımlı NS (SBNS) görülür (1,3). Bu hastalar yüksek doz ve uzun süre steroid tedavisinin olası yan etkileri olan Cushing sendromu, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi, enfeksiyonlar ve büyüme geriliği gibi ciddi sorunlar açısından risk altındadır (4). Steroid bağımlı NS hastalarının erken tespit edilmesi, bu hastalarda vakit kaybedilmeden steroidden kurtarıcı tedavilerin başlanması, hastaların renal sağ kalımlarına olumlu etki etmenin yanı sıra uzun süre, yüksek doz steroid tedavisinin istenmeyen yan etkilerinden de koruyacaktır.

Bu çalışmanın amacı ilk atak ile başvuran steroid tedavisine yanıtlı İNS hastalarında, steroid bağımlılığını tedavi öncesi ön-görebilecek risk faktörlerini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk Nefroloji Kliniğimize Eylül 2016-Eylül 2018 tarihleri arasında ilk atak İNS ile başvuran ve steroid tedavisine yanıtlı hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, kan basıncı, başvuru anında kan albümin değeri, kan kreatinin değeri, lenfosit sayısı, beyaz küre sayısı, lenfosit/beyaz küre oranı, spot idrar protein/kreatinin oranı, steroid tedavisi başlanmasını takiben remisyona girme süresi,

SBNS olup olmadığı ve tüm hastalarda atak başlatıcısı kaydedildi. Klinik olarak ödem, proteinüri (spot protein/kreatinin >2), hipoalbuminemi (kan albümin <2,5 g/dL) olan hastalar NS olarak değerlendirildi. İkincil nefrotik sendromu düşündürecek hikâye, fizik bakı ve laboratuvar sonucu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Steroid tedavisi başlanmasını takiben birbirini izleyen üç gün idrar daldırma çubuğu ile proteinürinin eser/negatif olması ve kan albümin değerinin $\geq 2,5$ g/dL olması remisyon olarak değerlendirildi. Steroid tedavisi gün aşırı iken ve/veya tedavi kesimini takiben 14 gün içerisinde en az 2 relaps olan hastalar SBNS olarak tanımlandı (2). Tüm hastalarda steroid tedavisi 2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) olacak şekilde dört hafta tam doz verildi. Daha sonra 1,5 mg/kg/gün gūnaşırı doza geçildi ve kademeli olarak azaltılarak beş aya tamamlandı. Gūnaşırı steroid tedavisi altında olup relaps gelişen SBNS hastalarında tedavi remisyon sağlanıncaya kadar günlük olarak verildi ve daha sonra azaltılma şeması uygulandı.

Çalışma Helsinki Bildirisine uygun yerel etik kurulca 24/09/2020 tarihli 11 numaralı toplantıda 15 numaralı karar ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı 21.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin dağılım homojenitesi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca (çeyrekler arası aralık-ÇAA) olarak verildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında t-test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi uygulandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada İNS tanısı konulmasını takiben en az bir yıl süreyle izlenen 39 hasta değerlendirildi. Yirmi üç hasta (%59) SDNS 16 (%41) hasta ise SBNS tanısı almıştı. SDNS grubunu oluşturan hastaların 12'si erkek (%52,2) 11'i kızdı (%47,8). SBNS grubunu oluşturan hastaların ise 11'i erkek (%68,8) 5'i kızdı (%31,2), her

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları.

	SDNS (n=23)	SBNS (n=16)	p
Cinsiyet n (%)			0,300
Erkek	12 (%52,2)	11 (%68,8)	
Kız	11 (%47,8)	5 (%31,2)	
Yaş (ay)	77,34 ± 32	73,62 ± 27,32	0,69
Atak tetikleyici faktör			0,001
Var	2 (%8,7)	9 (%56,3)	
Yok	21 (%91,3)	7 (%43,7)	
Serum albümin (g/dL)	1,55 ± 0,48	1,49 ± 0,53	0,71
Serum kreatinin (mg/dL)	0,39 ± 0,08	0,40 ± 0,07	0,56
Lenfosit/BK	0,42 ± 0,10	0,35 ± 0,15	0,149
Kan lenfosit (mm ³)	3440	3315	0,96
Kan beyaz küre (mm ³)	7600	9720	0,004
İdrar protein/kreatinin	7,57 ± 4,53	12,39 ± 6,27	0,014
Remisyona girme (gün)	9	17,5	0,001

SDNS: Steroide duyarlı nefrotik sendrom, SBNS: Steroide bağımlı nefrotik sendrom, BK: beyaz küre.

iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,300$). Steroide duyarlı NS grubunda yaş ortalaması $77,34\pm 32$ ay iken SBNS grubunda yaş ortalaması $73,62\pm 27,32$ aydı ($p=0,690$). Çalışmaya alınan her iki grup atak başlangıcı kan albümin, kan kreatinin değerleri, kan lenfosit sayısı, lenfosit/beyaz küre oranı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Atak başlatıcısının olup olmaması açısından karşılaştırıldığında SBNS hastalarında anlamlı şekilde tetikleyici faktör olduğu görüldü ($p=0,001$). Steroide duyarlı NS hastalarının ise %91,3'ünde öykü ve fizik muayene ile tetikleyici bir unsur tespit edilmedi. Tetikleyici faktör olarak en sık tespit edilen durum üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ($n=6$) idi. Diğer tetikleyiciler aşı ($n=1$) ve travma sonrası kol kemiğinde kırık ($n=2$) idi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda teknik nedenlerle 24 saatlik idrar çalışılmadı ancak tüm hastalarda spot idrar protein/kreatinin oranı hesaplandı ve bu nedenle hastalarda proteinürinin değerlendirilmesi bu parametre üzerinden yapıldı. Steroide duyarlı NS hasta grubunda tanı anında spot idrar protein/kreatinin oranı $7,57\pm 4,53$ iken, SBNS hasta grubunda $12,39\pm 6,27$ olarak tespit edildi. Steroid bağımlılığı geliştiren hastalarla, geliştirmeyen hastalar karşılaştırıldığında başlangıç kan albümin değerleri açısından anlamlı fark göstermezken SBNS hastalarının başlangıç proteinüri değerleri daha yüksekti ($p=0,014$). Bir diğer parametre olan başlangıç kan beyaz küre seviyeleri SBNS hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). Çalışmaya alınan hastaların karşılaştırıldığı son parametre ise steroid tedavisi başlanmasını takiben remisyona girme süreleriydi. Steroide duyarlı NS hastaları tedavi sonrası ortalama 9 günde remisyona girerken SBNS hastalarında bu süre ortalama 17,5 gündü ($p=0,0001$). Hastaların karşılaştırmalı verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

İdiyopatik NS ile takip edilen çocuk hastalarda steroid bağımlılığının gelişmesi takip ve tedavide aile ve klinisyeni zorlayan önemli bir konudur. Bu hastalarda uzun dönem yüksek doz steroid tedavisine bağlı yan etki görülme riski yüksektir. İdiyopatik NS tanısı alan hastalarda steroid bağımlılığını tedavi başlangıcında işaret edebilecek ipuçları, bu hastalarda daha erken dönemde steroidden ayırıcı tedaviler başlanmasında ve steroid ilişkili yan etkilerin azaltılmasında faydalı olabilir.

Çalışmamızda SDNS hastalarında %40 oranında seyreden steroid bağımlılığı literatürde bildirilen İNS hastalarında %22-61 arasında değişmektedir (5,6). Bu geniş aralık çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının değişkenliği, tedavide kullanılan steroid rejimlerine bağlı olabilir. Çalışmamızda SDNS olup SBNS olarak seyreden ve seyretmeyen hastalarımızı cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşları açısından karşılaştırdığımızda anlamlı fark görülmedi. Steroid bağımlılığı ve/veya sık relaps üzerinde cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşının değerlendirildiği çalışmalarda karşıt sonuçlar mevcuttur. Andersen ve ark. (7) erkek cinsiyetin steroid bağımlılığı ve sık relaps üzerinde bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir, ancak risk üzerindeki erkek cinsiyet baskınlığı erkeklerde artmış İNS insidansı ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte yine bu çalışma erken tanı yaşının da steroid bağımlılığında bir risk faktörü olduğunu belirtmektedir. Kabuki

ve ark. (8) ise steroid bağımlılığının yaş ile birlikte arttığını belirtmişlerdir. Çalışmamız steroid bağımlılığının yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğunu belirten Abdel-Hafez ve ark. (9)'nın çalışmasıyla uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda steroid bağımlılığını öngörmeye karşılaştırılan diğer parametrelerden ikisi başvuru anında kan kreatinin ve albümin seviyeleri idi. Steroid bağımlı NS olan ve olmayan grupta başlangıç kan kreatinin ve albümin değerlerinde anlamlı fark gösterilmedi. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçları Dakşyani ve ark. (10)'nın sonuçları ile uyumluydu. Ancak SBNS olan ve olmayan hastalar başvuru proteinüri değerleri açısından karşılaştırıldığında SBNS olan hastalarda başvuruda proteinürinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Abdel-Hafez ve ark. (9)'nın yapmış olduğu çalışmada başlangıç proteinüri düzeyi steroid bağımlılığında bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çalışmamızda SBNS olan ve olmayan grupta anlamlı proteinüriye eşlik eden anlamlı albümin düşüklüğü beklenirken sonuçlarımız bu yönde değildi. Bu durum SBNS grubunda hastaların erken başvurusu ile açıklanabilir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir parametre ise başvuru anında total beyaz küre, lenfosit ve beyaz küre/lenfosit oranları idi. Steroid bağımlı NS gelişen hastalarda başvuruda beyaz küre sayısının anlamlı olarak yüksek olduğunu ancak SBNS olan ve olmayan gruplar arasında lenfosit ve beyaz küre/lenfosit oranları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Literatürde steroid bağımlılığını öngörmeye bu parametreleri karşılaştıran bir çalışma görülmedi. Rai ve ark. (11) 2-10 yaş arası NS tanılı hastalarda steroid tedavisine erken ve geç yanıt veren hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada, başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı, yüzdesi ve tedavi ile CD4+ T lenfosit (%) artışını steroid erken ve geç yanıt veren hastalarda karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada steroid tedavisine erken yanıt veren hastalarda (<10 gün) CD4+ T hücre (%) ve artışı istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Nefrotik sendromda başta ÜSYE olmak üzere enfeksiyonların relapsı tetiklediği bilinmektedir. Enfeksiyonların relaps ile sonuçlanmasındaki patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte bu durumun T hücre upregülasyonu ve sitokin salınımlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (9,12). Takahashi ve ark. (13) relaps sırasında eş zamanlı ÜSYE'nin sık relaps ve SBNS'de bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmaya farklı bir açıdan bakıldığında NS'de ilk atağın enfeksiyon ile tetiklenmesinin de hastalık seyrinde SBNS gelişmesinde risk faktörü olabileceği söylenebilir. Çalışmamızda SBNS olarak seyreden ve seyretmeyen hastalar ilk ataklarında atak başlatıcısının olup olmamasına göre değerlendirildiğinde SBNS hastalarında öykü ve fizik muayene bulguları ile anlamlı şekilde atak başlatıcısının olduğu görüldü. Steroid bağımlı NS olarak seyreden hastalarda başvuru beyaz küre sayısının da anlamlı yüksek olması bu sonucu desteklemektedir. Tetikleyici faktörler değerlendirildiğinde ise en sık etken ÜSYE idi.

İlk atak NS'de steroid tedavisi başlanmasını takiben geç remiyon görülmesi SBNS için bir risk faktörü olarak literatürdeki birçok çalışma ile desteklenmiştir. Letavernier ve ark. (14) tedavi başlanmasını takiben 20 gün içerisinde remisyona girmeyen hastalarda SBNS gelişme riskini anlamlı derece yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda SBNS gelişen hastaların daha uzun sürede remisyona girdiği görüldü. Sonuçlarımız bu açıdan literatür ile uyumlu bulundu.

Sık relaps ve SBNS hastalarında hastalığı kontrol altında tutmayı sağlayan birikimli steroid dozu yüksektir, ancak İNS'de hastalık aktivitesinin zamanla azaldığı, en ağır SBNS hastalarının genellikle 5 yaş altında olduğu düşünülürse bu dönemde steroid ayırıcı tedavilerde gecikme olmaması ile steroid maruz kalma ve tedavinin toksik etkileri mümkün olan en düşük düzeyde tutulabilir (15,16).

Sonuç olarak İNS'de ÜSYE ile ilk atağın tetiklenmesi, başvuru anında ağır proteinüri saptanması, steroid tedavisi başlanmasını takiben geç remisyon gözlenmesi hastalık seyriinde SBNS gelişmesine ilişkin risk faktörleri olabilir. Steroid ayırıcı tedavilerin daha erken gündeme alınması, steroid tedavisinin istenmeyen uzun dönem yan etkilerinden koruyacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Yerel Etik Kurul'dan alınmıştır. (tarih 24/09/2020 toplantı no:11/no:15)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.T.; Veri Toplama- A.T.; Veri Analizi/Yorumlama-N.Ç.; Yazı Taslağı- A.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-N.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- A.T., N.Ç.; Malzeme ve Teknik Destek- A.T.; Süpervizyon- A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Local Ethics Committee. (date 24/09/2020 meeting no:11/no:15)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.T.; Data Acquisition- A.T.; Data Analysis/Interpretation- N.Ç.; Drafting Manuscript- A.T.; Critical Revision of Manuscript- N.Ç.; Final Approval and Accountability- A.T., N.Ç.; Technical or Material Support- A.T.; Supervision- A.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003 Aug 23;362(9384):629-39.

2. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects in a textbook of pediatric nephrology. In: Avner D et al. (eds). 7th ed; 2016. pp. 839-82.
3. Kang HG, Cheong HI. Nephrotic syndrome: what's new, what's hot? *Korean J Pediatr* 2015 Aug;58(8):275-82.
4. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009 Aug;124(2):747-57.
5. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr* 2011 Aug;54(8):322-8.
6. Sinha A, Hari P, Sharma PK, Gulati A, Kalaivani M, Mantan M, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2012 Nov;49(11):881-7.
7. Dawman L, Mehta A, Sharawat IK, Yadav R. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome in India. *Indian J Pediatr* 2016 Mar;83(3):261.
8. Andersen RF, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Rittig S. Early age at debut is a predictor of steroid-dependant and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 Jul;25(7):1299-304.
9. Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998 Aug;12(6):467-70.
10. Abdel-Hafez MA, Abou-El-Hana NM, Erfan AA, El-Gamasy M, Abdel-Nabi H. Predictive risk factors of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *J Nephropathol* 2017Jul;6(3):180-6.
11. Dakshayani B, Lakshmana M, Premalatha R. Predictors of frequent relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Turk Pediatri Ars* 2018 Mar 1;53(1):24-30.
12. Rai VK, Awasthi S, Venkatesh V. Prediction of early response to steroids in nephrotic syndrome patients aged between 2 and 10 years. *Clin Epidem and Glob Health* 2017 Dec;5(4):203-8.
13. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986 Mar;108(3):378-82.
14. Takahashi S, Wada N, Murakami H, Funaki S, Inagaki T, Harada K, et al. Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 Feb;22(2):232-6.
15. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, Baudet-Bonneville V, Bensman A, Ulinski T. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008 Dec;23(12):2221-6.
16. Niaudet P. Long-Term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Oct;4(10):1547-8.
17. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003 Mar;41(3):550-7.

Comparison of Risk Factors and Neonatal Outcomes in Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia

Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampside Risk Faktörleri ve Neonatal Sonuçların Karşılaştırılması

Özgül Bulut¹ , Meryem Hocaoglu² , Nurgul Bulut³ , Selin Demirel⁴ , Abdulkadir Turgut² , Fahri Ovalı¹ 

¹Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey

²Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital Department of Obstetrics and Gynecology Clinic, Istanbul, Turkey

³Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Istanbul, Turkey

⁴Istanbul University, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, Department of Genetics, Istanbul, Turkey

ORCID ID: Ö.B. 0000-0001-9939-7375; M.H. 0000-0002-1832-9993; N.B. 0000-0002-7247-6302; S.D. 0000-0002-5888-0835; A.T. 0000-0002-3156-2116; F.O. 0000-0002-9717-313X

Citation/Atf: Bulut O, Hocaoglu M, Bulut N, Demirel S, Turgut A, Ovalı F. Comparison of risk factors and neonatal outcomes in early-onset and late-onset preeclampsia. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):100-106. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.809801>

ABSTRACT

Objective: To compare the maternal risk factors and early neonatal outcomes in early-onset and late-onset preeclampsia.

Material and Methods: In our hospital, patients diagnosed with preeclampsia were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups as early onset preeclampsia (≤ 34 weeks) and late onset preeclampsia (> 34 weeks). Statistical analyses were used to compare demographic data, maternal risk factors and neonatal outcomes between the two groups.

Results: Out of 92 patients, 45 (49%) were in the early onset preeclampsia and 47 (51%) were in the late onset preeclampsia groups. Cesarean delivery and intrauterine growth retardation (IUGR) rates were significantly higher in the early onset preeclampsia group ($p=0.01$, $p=0.025$). High body mass index was an independent risk factor for late onset preeclampsia in the logistic regression analysis ($p=0.012$). Neonatal morbidities and hospitalization rates in the neonatal intensive care unit (NICU) were significantly higher in the early onset preeclampsia group ($p<0.05$, $p=0.005$, respectively). In addition, in the logistic regression analysis, it was found that early onset preeclampsia significantly increased the risks of IUGR (OR 2.96; 95% CL: 1.12–7.81), being small for gestational age (OR 2.5; 95% CL: 1.05–5.95), respiratory distress syndrome (OR 15.35; 95% CL: 3.06–76.99), patent ductus arteriosus (OR 11.43; 95% CL: 1.36–96.16) and hospitalization in the NICU (OR 2.48; 95% CL: 1.06–5.77).

Conclusion: Early-onset preeclampsia was found to be an important risk factor for adverse neonatal outcomes while high body mass index during pregnancy was associated with late-onset preeclampsia.

Keywords: Early-onset, late-onset, preeclampsia, risk factors, neonatal outcomes

ÖZ

Amaç: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampside maternal risk faktörleri ve erken dönem neonatal sonuçların karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde preeklampsisi tanısı almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar erken başlangıçlı preeklampsisi (≤ 34 hafta) ve geç başlangıçlı preeklampsisi (> 34 hafta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında demografik data, maternal risk faktörleri ve neonatal sonuçları karşılaştırmak için istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Preeklampsisi tanısı alan 92 hastanın, 45 (%49)'i erken başlangıçlı preeklampsisi ve 47 (%51)'si geç başlangıçlı preeklampsisi idi. Erken başlangıçlı preeklampsisi grubunda, sezaryen doğum ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) oranları anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.01$, $p=0.025$). Lojistik regresyon analizinde, gebelikte yüksek vücut kitle indeksinin geç başlangıçlı preeklampsisi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı ($p=0.012$). Erken başlangıçlı preeklampsisi grubunda, neonatal morbidite ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatış oranları anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.05$, $p=0.005$, sırasıyla). Bunun yanında, lojistik regresyon analizinde erken başlangıçlı preeklampsinin, İUBK (OR 2.96; 95% CL: 1.12–7.81), SGA (OR 2.5; 95% CL: 1.05–5.95), respiratuar distress sendromu (OR 15.34; 95% CL: 3.06–76.99), patent ductus arteriosus (OR 11.43; 95% CL: 1.36–96.16) ve YDYBÜ'ne yatış (OR 2.48; 95% CL: 1.06–5.77) riskini anlamlı şekilde artırdığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, erken başlangıçlı preeklampsisi, olumsuz neonatal sonuçlar için önemli bir risk faktörü olarak bulunurken, gebelikte yüksek vücut kitle indeksi geç başlangıçlı preeklampsisi ile ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Erken başlangıç, geç başlangıç, preeklampsisi, risk faktörleri, neonatal sonuçlar

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Özgül Bulut E-mail: ozgulbulut@yahoo.com

Submitted/Başvuru: 13.10.2020 • Revision Requested/Revizyon Talebi: 28.10.2020 • Last Revision Received/Son Revizyon: 03.11.2020 • Accepted/Kabul: 24.11.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

INTRODUCTION

Preeclampsia is a pregnancy-related multisystemic disorder seen after the 20th week of pregnancy characterized by high blood pressure and proteinuria (1, 2). Preeclampsia affects 3-5% of pregnancies worldwide and is the primary cause of maternal-fetal and neonatal mortality (3). If the symptoms of the disease are seen before the 34th week of pregnancy, it is called early-onset preeclampsia (EOP); if manifestations present on or after the 34th week of pregnancy, it is called late-onset preeclampsia (LOP) (2). Early- and late-onset preeclampsia are the consequences of different underlying pathophysiologic conditions. Placental defects, which are attributable to defective syncytiotrophoblast invasion and abnormal remodeling of the spiral arteries, are associated with early-onset disease. On the other hand, LOP usually occurs in the presence of maternal endothelial dysfunction, which is associated with more favorable neonatal outcomes than EOP. Briefly, EOP seems to be a placental disorder, whereas LOP is typically linked to maternal factors (4,5). Although the diagnostic criteria are the same in these two different phenotypes of preeclampsia, different maternal and neonatal clinical and laboratory results were reported between EOP and LOP (6,7). While EOP is considered as a high risk for both mother and the fetus, LOP shows less severe clinical outcomes (7). Besides, there are still uncertainties about the maternal and fetal results of early and late-onset preeclampsia (8,9). Therefore, in this study, we aimed to determine the maternal risk factors and early neonatal results between early- and late-onset preeclampsia.

MATERIAL AND METHODS

Mothers who gave birth at the Department of Obstetrics and Gynecology between January 2017–January 2019 and were diagnosed with preeclampsia (PE) were included in this retrospective cohort study. The study was approved by the Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital's ethics committee (2020/0011).

PE was diagnosed as stated below-according to the report of American College of Obstetricians and Gynecologists: (i) after the 20th gestational week, a recent onset hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) in a patient previously normotensive; and (ii) proteinuria (≥ 300 mg/24 hours or dipstick ≥ 1); or (iii) end-organ symptoms/findings (thrombocytopenia, altered serum creatinine level, increased liver transaminases, pulmonary edema, or cerebral or visual symptoms). Patients who were diagnosed with preeclampsia before the 34th gestational week were classified as the EOP group, and those who were diagnosed on or after the 34th gestational week were classified as the LOP group (2).

The demographic features, clinical findings, and laboratory data of the mothers and infants were obtained from the files of the Department of Obstetrics and Gynecology and Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Maternal age, gravidity, parity, abortus, intrauterine death, intrauterine growth retardation

(IUGR), nulliparity, blood pressure measurements, body mass indices (BMI) before and during pregnancy, weight before and during pregnancy, PE history, PE hypertension history, smoking status, liver and kidney function tests, lactate dehydrogenase (LDH), albumin, and complete blood count results were recorded. Neonatal demographic features such as gestational age, birth weight, Apgar scores at the 1st and 5th minutes, sex, and the mode of delivery were recorded. Morbidities including respiratory distress syndrome (RDS), transient tachypnea of the newborn (TTN), patent ductus arteriosus (PDA), necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhage (IVH) and sepsis were added into the data. Additionally, history of NICU hospitalization, days of stay in NICU, mortality rate, and first postnatal-day neutrophil and thrombocyte counts and hemoglobin levels were also recorded. The gestational age was calculated using the last menstruation date and the crown-rump length during the first trimester. Neonates with a birth weight less than the 10th percentile were classified as small for gestational age (SGA). Pregnancies with chronic diseases, babies with congenital anomalies, and cases with incomplete medical data were excluded from the study.

Statistical Analysis

The statistical analyses of the data were performed with SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) software. By depending on the assumption that 60% of a difference between early and late-onset PE would be clinically significant, 5% type I error (double-sided) and 45 women subjects with 80% power were estimated to be adequate. The descriptive values of the data were calculated as mean, \pm standard deviation, median [IQR], and number (%). The compatibility of the data to normal distribution was assessed with the Kolmogorov Smirnov test. The changes in numeric features for the normally distributed data in terms of EOP and LOP groups were analyzed with student t-test; the ones who are not normally distributed were analyzed with the Mann Whitney-U test. Categorical variables in terms of both groups were analyzed with the Pearson Chi-Square test or Fisher Exact test. Logistic regression was conducted to estimate the relationship between maternal and pregnancy parameters and composite results. Maternal age, BMI, parity, nulliparity, pregestational weight, PE and hypertension history, aspartate aminotransferase (GOT), alanine transaminase (GPT), creatinine, platelet count, and LDH levels were included. Additionally, logistic regression analysis was carried out to assess the relationship between EOP and LOP and the neonatal outcomes. Statistical significance criteria were taken as $p < 0.05$.

RESULTS

Out of the 92 patients included in our study, 45 (49%) were diagnosed as EOP, while 47 (51%) were diagnosed as LOP. In the EOP group, 23 (51%) were mild PE, 22 (49%) were severe PE. In the LOP group, 24 (51%) were mild, 23 (49%) were severe PE. In the EOP group, the data from 2 cases (an abortus and a stillbirth) were excluded from the study before analysis. The demographic features and laboratory findings of the mothers are shown in Table 1. In the EOP group, IUGR and cesarean

rates were found to be significantly higher compared to the LOP group ($p=0.025$, $p=0.01$, respectively). Other clinical features and laboratory findings were similar between the two groups. In the multiple logistic regression analysis to identify the risk factors in the EOP and LOP groups, it was found that high BMI during pregnancy was an independent risk factor for LOP (OR 1.362, 95% CL: 1.070–1.732, $p=0.012$).

Upon analyzing the neonatal results in the EOP and LOP group, gestational age, birth weight, cord pH, and Apgar scores at the 1st and 5th minutes were found to be significantly lower in the EOP group than those of the LOP group ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.048$, $p=0.004$, $p=0.002$, respectively). Furthermore, in the EOP group, the incidence of SGA, RDS, PDA, NEC, and the rates of hospitalization in the NICU were significantly high ($p=0.036$, $p=0.001$, $p=0.009$, $p=0.017$, $p=0.005$, respectively). Also, the days of stay in the NICU was significantly higher than the LOP group ($p=0.001$). Neonatal mortality was not encountered in either group. In the hematologic assessment, the neutropenia and anemia rates in the EOP group were

found to be significantly higher than the LOP group ($p=0.003$, and $p=0.034$, respectively) (Table 2). In the logistic regression analysis, it was found that EOP significantly increases the risks of IUGR (OR 2.96; 95% CL: 1.12–7.81), SGA (OR 2.50; 95% CL: 1.05–5.95), RDS (OR 15.346; 95% CL: 3.06–76.99), PDA (OR 11.43; 95% CL: 1.36–96.16), and hospitalization in the NICU (OR 2.48; 95% CL: 1.06–5.77) (Table 3).

DISCUSSION

Our results showed that early-onset preeclampsia had greater adverse effects on the infant than late-onset disease. In our study, gestational age and birth weight were found to be lower, and the SGA ratio was higher in the EOP group than the LOP group. Similarly, in previous studies, they reported that the gestational age and birth weight were found to be lower in the EOP group, while SGA and IUGR ratios were found higher than the LOP group (10,11). It is well known that in preeclampsia, uteroplacental ischemia is one of the basic problems that affect the fetus and consequently the neonate. Severe placental failure causes intrauterine hypoxemia, thus,

Table 1: Baseline maternal characteristics and prenatal screening results according to the onset of preeclampsia.

Variables	Early-onset preeclampsia (n=45)	Late-onset preeclampsia (n=47)	p
Maternal age, year	31±5.4	29±5.8	0.124
Age >35 years, n (%)	10 (22)	8 (17)	0.530
Age >40 years, n (%)	1 (2.2)	1 (2.1)	0.999
Gravidity	2.6±1.37	2.38±2.33	0.079
Parity	1.09±1.20	0.96±1.28	0.456
Nulliparity, n (%)	14 (31)	22 (46.8)	0.123
Pre-pregnancy bodyweight (kg)	70±13.5	68±13.6	0.478
Pregnancy bodyweight (kg)	79.55±12.41	81.30±13.26	0.418
Pre-pregnancy BMI, (kg/m ²)	27±5.2	26±5	0.474
Pregnancy BMI, (kg/m ²)	30.48±4.90	31.11±5.22	0.551
SBP (mm/Hg)	150±15.6	153±15.7	0.527
DBP (mm/Hg)	93±9.7	93±10	0.589
IUGR, n (%)	17 (38)	8 (17)	0.025
Primiparity, n (%)	14 (31)	22 (47)	0.123
Previous PE, n (%)	6 (13.3)	6 (12.8)	0.936
Family history of PE, n (%)	7 (15.6)	9 (19)	0.64
Family history of hypertension, n (%)	10 (22)	8 (17)	0.53
Smoking, n (%)	8 (17.8)	6 (12.8)	0.503
Platelets, (10 ³ /μL)	222±72	198±62	0.088
GPT, (U/L)	52±145	29±20	0.083
GOT, (U/L)	55±163	25±31	0.824
LDH, (U/L)	296±299	267±94	0.373
Creatinine, (mg/dL)	0.57±0.1	0.58±0.16	0.766
Albumin, (g/dL)	3.2±0.37	3±0.5	0.117

BMI: Body Mass Index, SBP: systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, IUGR: Intrauterine growth retardation, PE: Preeclampsia, GOT: Aspartate aminotransferase, GPT: Alanine transaminase, LDH: Lactate dehydrogenase. Data were expressed as mean ± SD, $p<0.05$

Table 2: Neonatal demographics and outcomes according to the onset of preeclampsia.

Variables	Early-onset preeclampsia (n=45)	Late-onset preeclampsia (n=47)	p
Gestational age (weeks)	34 ±4	37.6 ±2.4	0.001
Birth weight (g)	1927±927	2777 ±752	0.001
Cesarean delivery, n (%)	37 (82)	27 (57)	0.01
Male, n (%)	21 (46.7)	18 (38.3)	0.417
Preterm delivery, n (%)	30 (66.7)	13 (27.7)	0.001
SGA n (%)	22 (49)	13 (27.7)	0.036
Cord pH	7.29 ±0.10	7.33 ±0.05	0.048
1- min Apgar score	6±2.1	7±1.7	0.004
5-min Apgar score	8±1.2	9±1.1	0.002
RDS	21 (62)	2 (9.5)	0.001
PDA	12 (36.4)	1 (4.8)	0.009
NEK	8 (24.2)	0 (0.0)	0.017
TTN	6 (18)	7(33)	0.183
ROP	5 (15.2)	1 (4.8)	0.386
BPD	8 (24.2)	1 (4.8)	0.075
IVK	2 (5.9)	1 (4.8)	0.999
Sepsis	4 (12.1)	3 (14.3)	0.999
Hospitalization, n (%)	33 (73)	21(45)	0.005
Hospital stay (days)	35±33	7.8±6.4	0.001
Hemoglobin, (g/dL)	16.2±2.5	17.9±2.9	0.034
Neutrophils, (10 ³ /μL)	3126±2449	5988±3593	0.003
Platelets, (10 ³ /μL)	172393 ±91537	204933 ±72815	0.179

SGA: Small for gestational age, RDS: Respiratory distress syndrome, PDA: Patent ductus arteriosus, NEC: Necrotizing enterocolitis, TTN: Transient tachypnea of newborn, ROP: Retinopathy of Prematurity, BPD: Bronchopulmonary dysplasia, IVH: Intraventricular hemorrhage. p<0.05

Table 3: Risk of Neonatal Morbidity in Early Onset vs Late Onset Preeclampsia.

Neonatal outcomes	Risk ratio (95% confidence interval) Early-onset PE vs Late-onset PE
SGA	2.5 (1.05-5.95)
RDS	15.4 (3.1-76.99)
PDA	11.429 (1.36-96.16)
Hospitalization in NICU	2.48 (1,06-5,77)

SGA: Small for gestational age, RDS: Respiratory distress syndrome, PDA: Patent ductus arteriosus, NICU: Neonatal intensive care unit.

IUGR and premature birth might happen (12). Lisonkova et al. (13) reported a stronger association between early-onset disease and occurrence of SGA infant (as compared with late-onset disease and SGA), because of the profound effects of poor placental perfusion early in gestation and differences in disease severity. Moreover, in other studies, gestational age and birth weight were found to be lower in the EOP group than the LOP group, while no significant difference between the two groups was found in terms of SGA rates (14).

In our study, the RDS rate was found to be higher in the EOP group compared to the LOP group. No certain inference could be made about the RDS rate of the infants of preeclamptic mothers. In Soliman et.al.'s (15) study, which included late preterm babies, the RDS rate was found to be higher in the EOP group compared to normotensive cases and the LOP group. In Weitzner et.al.'s (11) study, no significant difference was found between the EOP and LOP groups. In preeclampsia, the stress hormones secreted by the fetus who encounters intrauterine stress might have an accelerating effect on fetal lung maturation; however, it is thought that RDS risk may be increased due to the damage to type II pneumocytes due to intrauterine hypoxemia caused by uteroplacental ischemia (16). Moreover, in RDS pathophysiology, an increase in the levels of antiangiogenic factors, like soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFit-1) and soluble Endoglin, and a decrease in the levels of angiogenic factors, like vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factors may play an important role in increasing the risk of RDS (17,18). In an animal test, VEGF was found to increase alveolar growth and surfactant level (18).

In our study, the NEC rate was found to be significantly higher in the EOP group than the LOP group. When the NEC rates of

infants of EOP and LOP mothers were assessed, some studies showed NEC rates were higher in infants of EOP mothers (6,7), whereas other studies demonstrated no relationship between the infants of EOP and LOP mothers (10). In preeclampsia, the risk of NEC is thought to increase due to both fetal hypoxemia based on insufficient placental blood flow and reduction in blood flow to the gastrointestinal system due to the reorganization of fetal blood flow due to hypoxemia (19). The VEGF is also thought to influence NEC pathology (20).

Another finding in our study showed that the PDA rate was higher in the EOP group. There have been very few studies researching the frequency of PDA in infants of preeclamptic mothers. Withagen et. al.'s (21) study reported that the PDA rate was increased in the infants of preeclamptic mothers. Shah et.al.'s (22) study found that in 26–33 weeks infants of preeclamptic mothers, PDA rates were decreased. It is known that transforming growth factor- β and VEGF are effective in anatomical closure of PDA (23).

In our study, anemia was found to be higher in infants of EOP mothers. Similar to our findings, Ni et al.'s (7) study found that the rate of anemia was significantly higher in the infants of EOP mothers. Anemia is the most common hematological problem in premature infants. Hemoconcentration and hyperviscosity are expected in IUGR, but anemia was also observed in severe IUGR infants. This is explained by the development of resistance against erythropoietin (EPO) due to the long-lasting high concentration of EPO due to severe placental failure (24).

In our study, another abnormal hematological finding was the significantly lower number of neutrophils in the EOP group than the LOP group. In both premature and IUGR infants, neutropenia is a commonly seen finding. The etiology of neutropenia seen in about half of the infants of the mothers' hypertension is still unknown. A decrease in production, further clinical deterioration of the infant (related to infection, alloimmunization, and isoimmunization), and an increase in microvascular endosteal neutrophil migration are seen to be the most responsible causes. Neutropenia is thought to be associated with placenta-derived inhibitors or the effect of EPO on neutrophil precursors (25).

We think that the cause of high morbidity in the infants of EOP mothers is the high rate of IUGR and prematurity in this group. In addition, compared to LOP, the high sFlt-1 levels and low VEGF levels play a role in the pathogenesis of EOP. Antiangiogenic conditions become more apparent exposing the fetus to the intrauterine antiangiogenic environment for a longer period. All these factors contributed to the increase in neonatal morbidity in infants of EOP mothers and increased hospitalization in the NICU.

Previous studies reported that the classical risk factors for preeclampsia are previously existing medical conditions such as nulliparity, old maternal age, previous preeclampsia history, high BMI, gestational diabetes, multiple pregnancies, assisted reproduction, and chronic hypertension (5). Chronic hypertension was found to be associated with PE in EOP

(26,27); young maternal age, nulliparity, and high BMI were found to be associated with LOP (13). In our study, no significant difference was found between the EOP and LOP groups in terms of clinical and laboratory features. Besides, in multiple logistic regression analyses, a linear relationship was identified between high BMI and LOP. Being overweight and obesity have a two-three-fold increase in the risk of PE. Additionally, being overweight and obesity are highly prevalent worldwide, and thus, cumulatively account for over 40 percent of PE cases (28,29). In a systematic review of 13 cohort studies comprising nearly 1.4 million women, the risk of preeclampsia doubled with each 5–7 kg/m² increase in pre-pregnancy BMI (30). However, similar studies investigating EOP and LOP, being overweight/obesity were found to increase LOP risk, but not EOP (31). The mechanisms underlying the relationship between preeclampsia and obesity are not completely understood and have only been partially explored. Increased cytokine-mediated inflammation and oxidative stress, increased shear stress, dyslipidemia, and increased sympathetic activity have all been proposed as possible pathways (5).

This study has notable strengths. Our study has an adequate sample size. Additionally, our study includes detailed information, including the sociodemographic and clinical characteristics of the participants. There are, however, limitations of our research. The basic limitations of our study were the retrospective design of our study and missing data. Finally, the EOP and LOP groups were not compared with a control group composed of normotensive mothers.

Early-onset preeclampsia had greater adverse effects on the infant than late-onset disease. Our study also revealed that high BMI was a stronger risk factor for late-onset than for early-onset disease. Therefore, improved pre- and postnatal management of early-onset preeclamptic pregnant women who are planning to deliver in hospitals with high-level NICUs should be emphasized to provide adequate treatment and follow-up against possible neonatal morbidities. Close follow-up of these infants against morbidities that might occur post-delivery will positively affect the prognosis of these infants.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2020/0011).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ö.B., M.H., S.D., N.B., A.T., F.O.; Veri Toplama- Ö.B., M.H., S.D.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.B., M.H., S.D., N.B., A.T., F.O.; Yazı Taslağı- Ö.B., M.H., S.D., N.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.T., F.O.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.B., M.H., S.D., N.B., A.T., F.O.; Malzeme ve Teknik Destek- Ö.B., M.H., S.D., N.B. Süpervizyon- A.T., F.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital's ethics committee (2020/0011).

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ö.B., M.H., S.D., N.B., A.T., F.O.; Data Acquisition- Ö.B., M.H., S.D.; Data Analysis/ Interpretation- Ö.B., M.H., S.D., N.B., A.T., F.O.; Drafting Manuscript- Ö.B., M.H., S.D., N.B.; Critical Revision of Manuscript- A.T., F.O.; Final Approval and Accountability- Ö.B., M.H., S.D., N.B., A.T., F.O.; Technical or Material Support- Ö.B., M.H., S.D., N.B.; Supervision- A.T., F.O.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

- Monteith C, Egan K, O'Connor H, Maguire P, Kevane B, Szklanna PB, et al. Early-onset preeclampsia is associated with an elevated mean platelet volume (MPV) and a greater rise in MPV from time of booking compared with pregnant controls: results of the CAPE study. *J Perinat Med* 2018;46(9):1010-15. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0188>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):1-25. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>.
- Machado JSR, Machado MSR, Bertagnolli TV, Martins LAB, Freitas SF, Ovidio PP, et al. Role of plasma PIGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio as predictors of preeclampsia in a cohort of pregnant women. *Pregnancy Hypertens* 2019;16:105-111. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.011>.
- Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol* 2019;134-135:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.00>.
- Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ* 2019;366:l2381. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>.
- Kucukbas GN, Sanhal CY, Uygur D. Plasma endocan levels in early and late-onset preeclampsia. *Fetal Pediatr Pathol* 2019;1-8. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1693674>.
- Ni Y, Cheng W. Comparison of indications of pregnancy termination and prognosis of mothers and neonates in early- and late-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2016; 35(3): 315-22. <https://doi.org/10.3109/10641955.2016.1143486>.
- Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):191-198. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.017>.
- Pettit F, Mangos G, Davis G, Henry A, Brown MA. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. *Pregnancy Hypertens* 2015;5(2):198-204. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.02.002>.
- Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczyńska O, Huras H et al. Early- and late-onset preeclampsia: a comprehensive cohort study of laboratory and clinical findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens* 2019;2019:4108271. <https://doi.org/10.1155/2019/4108271>.
- Weitzner O, Yagur Y, Weissbach T, Man El G, Biron-Shental T. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(5):780-84. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1500551>.
- Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(4):491-507. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.004>.
- Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. 2013;209(6):544.e1-544.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>.
- Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(1):53-57. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3176-x>.
- Soliman Y, Alshaikh B, Alawad E, Akierman A, Elsharkawy A, Yusuf K. Respiratory outcomes of late preterm infants of mothers with early and late-onset preeclampsia. *J Perinatol* 2020;40(1):39-45. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0497-4>.
- Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, McMillen IC, Morrison JL. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298(4):575-83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00226.2009>.
- Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(8):466-80. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.102>.
- Wang A, Holston AM, Yu KF, Zhang J, Toporsian M, Karumanchi SA, et al. Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1447-52. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.640368>.
- Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17(4):187-92. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9423>.
- Bányász I, Bokodi G, Vásárhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabó A, et al. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:266-70. <https://doi.org/10.1684/ecn.2006.0041>.
- Withagen MI, Visser W, Wallenburg HC. Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94(2):211-5. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00332-8](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00332-8).
- Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol* 1995;15(4):264-7.
- Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125(5):1020-30. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3506>.
- Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology* 2009;95(2):105-16. <https://doi.org/10.1159/000153094>.
- Park YH, Lee GM, Yoon JM, Cheon EJ, Ko KO, Lee YH, et al. Effect of early postnatal neutropenia in very low birth weight infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension. *Korean J Pediatr* 2012;55(12):462-9. <https://doi.org/10.3345/kjp.2012.55.12.462>.

26. Akbar AMI, Herdiyantini M, Aryananda RA, Clininta N, Wardhana MP, Gumilar KE, et al. Serum heme oxygenase 1 (HO-1), soluble FMS like tyrosine kinase (sFlt-1) level, and neonatal outcome in early-onset, late-onset preeclampsia, and normal pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2018;37(4):175-81. <https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1494187>.
27. Kucukgoz GU, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Urunsak IF, Demir SC, et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(12):1228-33. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.76533>.
28. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(22):3670-6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1140738>.
29. Roberts JM, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: overview and recommendations. *Placenta* 2017;60:103-109. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.012>.
30. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14(3):368-74. <https://doi.org/10.1097/00001648-200305000-00020>
31. Ornaghi S, Tyurmorezova A, Algeri P, Giardini V, Ceruti P, Vertemati E, et al. Influencing factors for late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(13):1299-302. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.783807>.

Çocuklarda Kötü Ağız Alışkanlıkları ve Tedavi Yöntemleri

Bad Oral Habits and Treatment Methods in Children

İlayda Hünler Dönmez¹ , Cengiz Haluk Bodur¹ 

¹Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: İ.H.D. 0000-0002-7099-0930; C.H.B. 0000-0002-5054-3682

Atf/Citation: Hunler Donmez I, Bodur CH. Çocuklarda kötü ağız alışkanlıkları ve tedavi yöntemleri. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):107-114. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.822677>

ÖZ

Baş boyun ve oral bölgedeki kasların arasında bir denge bulunmaktadır. Bu denge, anormal ağız alışkanlıkları sonucu bozulabilmekte ve özellikle büyüme gelişimi devam eden çocukların çene iskelet sisteminde ve dişlerinin kapanışında anomalilere sebep olabilmektedir. Kötü ağız alışkanlıklarının 4 yaşından önce bırakılması maloklüzyonların gelişmesi riskini azaltmaktadır. Maloklüzyonlara neden olabilecek kötü ağız alışkanlıklarının doğru yönetilmesi çocuk diş hekimlerinin önemli görevlerindedir. Davranış yönlendirme, çocukla alışkanlığı sonucu neler olabileceğini konuşma ve ödüllendirme gibi yöntemler alışkanlığı bırakmada sıklıkla işe yaramaktadır. Ancak zaman zaman çocuk alışkanlığını bırakmamakta ısrarcı olabilmektedir. Bu gibi durumlarda uygulanabilecek ağız içi ve ağız dışı apeareyler kullanılabilir. Kötü ağız alışkanlıkları sonucu oluşabilecek maloklüzyonlar ve tedavileri ile ilgili ebeveynlerin, toplumun, çocuk hekimlerinin ve çocuk diş hekimlerinin bilinçlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kötü ağız alışkanlıkları, maloklüzyon, çocuk diş hekimliği

GİRİŞ

Çiğneme kaslarının, dil ve mimik kaslarının fonksiyonları diş, çene, yüz iskeletinin büyüme ve gelişimi için uyarı niteliğindedir ve gelişimlerini etkilemektedir. Kötü bir alışkanlık bu kasların fonksiyonları arasındaki dengeyi bozabilmekte ve iskeletsel veya dişsel anomalilerin oluşmasına neden olabilmektedir (1). Maloklüzyon, dişlerde veya dentisyondaki anormal ilişkidir (2); çiğneme yetersizliği, konuşma artikülasyonu, çene kemiklerinin istenmeyen gelişimi gibi belirtilere yol açabilmektedir (3).

“Alışkanlık” aynı eylemin sık sık tekrarlanmasıyla kazanılan ve önce bilinçli sonra bilinçsiz olarak gerçekleştirilen uygulamalardır (4). Süt dentisyonda kötü ağız alışkanlıklarıyla ilişkili maloklüzyon prevalansı oldukça yüksektir. Alışkanlıkların önlenmesiyle ilgili bilginin geliştirilerek genel nüfusa yönelik eğitimlerin

ABSTRACT

A balance exists among the muscles in the head, neck, and oral region, which can be disrupted due to abnormal oral habits that may cause anomalies in the jaw skeletal system and occlusions, especially in children with continuing growth development. Cessation of poor oral habits before the age of 4 years can reduce the risk of developing malocclusions. Appropriate management of poor oral habits, which can otherwise cause malocclusions, is an important task for pediatric dentists. Methods such as behavioral orientation of the child, educating on the consequences of poor oral habits, and rewarding are often useful in helping the child quit such poor habits. However, occasionally, the child may resist on giving up these habits. In such cases, intraoral and extraoral appliances can be used. Therefore, it is important to raise awareness against malocclusions that may occur due to poor oral habits and their treatment approaches to parents, society, pediatricians, and pediatric dentists.

Keywords: Poor oral habits, malocclusion, pediatric dentistry

yürütülmesi ile maloklüzyonların daha erken tanımlanması sağlanabilir (5). Maloklüzyonların büyük bir çoğunluğu, edinilmiş fonksiyonel koşullar, yumuşak diyet, kötü ağız alışkanlıkları ve nefes alma sorunları gibi faktörler sonucu oluşabilmektedir (6). Tanımlanan maloklüzyonlardan en sık bildirilen anterior açık kapanış, arka bölgedeki diğer tüm dişler maksimum iç içe geçtiğinde üst ve alt ön dişlerin arasında temas olmaması olarak tanımlanmaktadır ve oluşan açık kapanışın şiddeti alışkanlığın yapıma sıklığına ve süresine bağlıdır (7). Bu faktörlerden en kritik rol oynayanı ise süredir. Maloklüzyon ya da diş hareketinin oluşması için gereken minimum süre günde 4 ile 6 saattir (8). Yeterli frekans, süre ve yoğunluğa sahip alışkanlıklar; artmış overjet, azalmış overbite, posterior çapraz kapanış veya artmış yüz yüksekliği gibi dentoalveolar veya iskeletsel deformasyonlar ile ilişkilendirilebilmektedir (9).

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: İlayda Hünler Dönmez E-mail: ilaydahunler@live.com

Başvuru/Submitted: 07.11.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 01.12.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 08.12.2020 • **Kabul/Accepted:** 14.12.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Belirtilen etiyojik faktörlere bağlı olarak, ön açık kapanış maloklüzyonunun tedavi seçenekleri arasında kötü ağız alışkanlıklarını ortadan kaldırmak için davranış değiştirmek, ön dişlerin ekstrüze edilmesini veya azı dişlerinin intrüze edilmesini içeren ortodontik tedavileri ve bazal kemiklerin cerrahi tedavisini gerçekleştirmek yer almaktadır (7).

Kötü alışkanlıklar çocuk 4 yaşına gelene kadar terk edilirse bir anomali oluşmuş olsa bile daha sonraki büyüme ve gelişim esnasında kendi kendine düzelebilmektedir. Eğer çocuk 4 yaşına gelmeden kötü alışkanlık terk edilirse, daimî kesici dişler henüz sürmeye başlamadıkları için, daimî dişlerin normal, anomalisiz sürme şansları olabilmektedir (1).

Kötü ağız alışkanlıkları; yaşam kalitesini etkileyen, çocuk diş hekimlerinin sık karşılaştıkları bir problemdir. Kötü ağız alışkanlıkları ağız boşluğunda, diş yapısının kaybına neden olan yineleyici davranışlardır ve bunlar parmak emme, emzik emme, dudak emme ve ısırma, tırnak yeme, brüksizm, kendine zarar verme (selfmütilyasyon), ağız solunumu ve dil itimi içermektedir. Etkileri alışkanlığın şekline, başlangıç zamanına ve süresine bağlıdır (10).

KÖTÜ AĞIZ ALIŞKANLIKLARI

Parmak Emme

Parmak emme alışkanlığı, dil itimi alışkanlığı ile birlikte en sık görülen kötü ağız alışkanlığıdır. Zararlı alışkanlıklar, stres, açlık, hiperaktivite, üzüntü, zevk alma ve çeşitli bozukluklar gibi fiziksel ve duygusal uyarılara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (11). Alışkanlığın oluşmasında duygusal ve öğrenilmiş davranış olmak üzere iki teori vardır. Duygusal teori, Freudian temellidir ve beslenme dışı emme alışkanlığını çocuk gelişiminin oral evresiyle ilişkilendirmektedir. Eğer beslenme dışı emme, gelişimin oral döneminden öteye geçerse, bir saplantı haline gelmektedir. Öğrenilen davranış teorisi ise, emmenin bebeklerde doğuştan gelen bir dürtü olduğunu ileri sürmektedir. Emme dürtüsünün doğal bir davranış olduğu, uterusdaki fetüslerin ultrason görüntüleri ile de desteklenmiştir. Beslenme, hızlı ve verimli bir şekilde tatmin edildiğinde, hala var olan aşırı emme dürtüsü 'beslenme dışı emme' olarak ifade edilmektedir. Bu teori son zamanlarda daha çok kabul edilmektedir (12).

Parmak emme alışkanlığı, anne memesine göre biberon emen çocuklarda daha sık görülmektedir. Biberon, beslenme dışında rahatlatmak ve uyutmak için de kullanılmaktadır, çocuk biberon yoksa parmağını emerek biberonun boşluğunu doldurmaktadır. Konuşamayan bebeğin açlığını anlatmak istemesi, annesinin dikkatini çekmek istemesi, dişlerinin sürmesi esnasında kaşıma ihtiyacı veya yeni doğan bir kardeşe tepki olarak parmak emme başlayabilmektedir. En sıklıkla görülen alışkanlık baş parmak emmedir. Başparmak emme esnasında ortaya çıkan basınçlarla, üst kesici dişlerin protrüzyonu ve alt kesici dişlerin retrüzyonu sonucu overjet artmakta, alt dudak artmış overjetin içine konumlanmaya başlamaktadır. Üst kesici dişlerin protrüzyonu sonucu diastemalar oluşabilmektedir. Buna karşın alt çenede ise, alt kesici dişlerin retrüzyonu sonucu alt diş kavsinde çapraşıklık meydana gelebilmektedir (1). Ön açık kapanış da beslenme tipi ve besleyici olmayan emme alışkanlıklarıyla ilişkilidir (13). Sert

damağa bastırılan başparmağı üzerine emme işlemi esnasında dilin de basıncı eklenmektedir. Ayrıca emme işlemi esnasında ağız boşluğunda bir negatif basınç da oluşmaktadır. Emilen parmak üzerine gelen dil basıncı, vakum ve mimik kaslarının normal basınçları sonucu üst çene alveol kemiği ve diş kavsi transversal yönde daralabilmekte ve damak derinleşebilmektedir. Üst çene darlığı sonucu, sınıf II bölüm I anomali oluşabilmekte veya yan çapraz kapanış meydana gelebilmektedir. Oluşabilecek en kötü senaryo; kuvvetler sonucu alt çene kemiğinin öne doğru büyüme ve gelişiminin engellenerek yavaşlaması, buna karşın üst çene kemiğinin öne doğru büyüme ve gelişimini uyararak iskeletsel sınıf II bölüm I anomali oluşmasıdır (1).

Parmak emme alışkanlığının sıklığı yaşla birlikte azalmaktadır ve çoğu çocuk bu aktiviteyi 3,5 ile 4 yaşları arasında terk etmektedir. Bazen, bireyler çocuklukta ve hatta erken yetişkinlik dönemlerine kadar bu alışkanlığı sergilemeye devam edebilmektedir. Zararlı alışkanlıklar ne kadar erken önlenirse, bu alışkanlıkların daimî ve süt dişlerinde bozukluklara yol açma şansı o kadar azalmaktadır (11).

Alışkanlığı bıraktırmaya yönelik çabalar, diş hekimi ve çocuğun aralarında konuşması kadar basit olabilmekte veya daha karmaşık apeare tedavilerini içerebilmektedir. Herhangi bir müdahalenin başarılı olabilmesi ile ilgili hatırlanması gereken en önemli nokta, çocuğun alışkanlığı bırakmaya istekli olmasıdır (8). Alışkanlık kırıldığında, emilen parmağın şişliği ve dental oklüzyonu tehdit edici bozukluklar kendiliğinden düzelebilmektedir (11). 2015 yılında yapılan bir Cochrane incelemesi, ortodontik bir apeareyi veya pozitif veya negatif geri bildirim veya her ikisinin beraber kullanımının, hiçbir tedavi uygulanmamasına göre alışkanlığın bırakılma olasılığını yükselttiğini göstermektedir (14).

En basit ve en yaygın alışkanlık kırıcı tedavi yöntemi öğüt vermedir. Bu yöntem konuyu kavrayabilen, sorumluluk sahibi, olgun, alışkanlığı bırakmak için sosyal baskı hissedebilen, yaşı daha büyük çocuklarda daha işlevseldir; diş hekimi ve çocuğun, beslenme harici emme alışkanlığının yarattığı problemleri tartışmasını içermektedir. Alışkanlık sonucu oluşan değişimler ve estetik üzerindeki kötü etkileri çocuğa bir yetişkin gibi anlatılmalıdır (8). Çocukla konuşurken çocuğa, parmak emmeyen bir çocuğun ve kendisinin profil, cephe ve ağız içi fotoğrafları gösterilmeli, parmak emmenin nelere sebep olduğu anlatılarak çocuk ikna edilmeye çalışılmalıdır (1).

Alışkanlığı bırakmak isteyen, ancak yardıma ihtiyacı olan çocuklarda, parmağın su geçirmez yapışkan bant ile sarılması, özellikle uyku saatlerinde tek parmaklı eldiven veya çorapların kullanılması, parmağın acı maddeler ile boyanması gibi alışkanlığı bırakmayı hatırlatıcı unsurlar da tedavide işe yararmaktadır. Bu hatırlatmalar, çocuk tarafından ceza gibi algılanabilmekte ve çocuğu tedaviye uyumsuz hale getirebilmektedir. Bu durumu önlemek için çocuğa, uygulanan hatırlatma faktörlerinin ceza olmadığı açıkça anlatılmalıdır (8). Özellikle gece uyurken parmak emme alışkanlığına sahip çocukların alışkanlığı kırmak için uzun kollu elbiseler giymesi başarılı şekilde kullanılabilir (15).

Bunların dışında ödül sistemi, hatırlatma tedavisi ile beraber kullanıldığında başarılı sonuç vermektedir. Belirli bir zamanda alışkanlığından vazgeçerse sonucunda bir ödül alacağına dair çocukla anlaşma yapılmalıdır. Ödül, motive edici ve çocuğa özel olmalıdır. Belirlenen zaman sonunda, alışkanlık kırılmış ise övgülü sözler ile beraber ödül verilmelidir (8).

Alışkanlığın bırakılması için denenen tüm teknikler sonucu halen başarı sağlanamıyorsa, alışkanlık sonucu oluşan maloklüzyonların apareyler ile tedavisi için müdahalenin 5 yaşına kadar ertelenmesi, ailenin tedavi gerekliliği ile ilgili bilgilendirilmesi ve motive edilmesi önerilmektedir (16).

Parmak apareyleri, en sık kullanılan ve ilk tercih edilen apareylerdir. Ortodontik ağız içi alışkanlık kırıcılara göre konuşma ve çiğneme sırasında güçlük yaratmaması, apareyin hazırlanmasının basit olması ve ağız içi alışkanlık kırıcılarının aksine, ağız hijyenini olumsuz etkilememesi gibi üstünlükleri vardır. Klinik araştırmalar, hastaların parmak apareyini daha kolay kabul ettiklerini ortaya koymaktadır. Çocukların parmak apareyini bir yüzük ya da bilezik gibi algıladıkları ve kendilerini modaya uygun buldukları bu yüzden çıkarmaya çalışmadıkları gözlenmiştir. Parmak apareyinin akrilik kalkanı, parmak emmenin zararlı etkilerinden korur ve apareyin emme zevkini engellemesi sonucu bu alışkanlığın kısa sürede terk edilmesini sağlar. Bunun yanında, hastaların diğer parmaklarını emmeye ya da ısırma başlanmadıkları görülmektedir. Bu alışkanlığın bir diğer nedeninin büyük olasılıkla diş sürmesi esnasında diş eti bölgesindeki enflamasyon olduğu düşünülmektedir; çünkü süt dişlerin sürmesi tamamlandığında hasta bu alışkanlığından vazgeçmektedir (11). İntraoral apareylerin dezavantajlarını önlemek için alışkanlığı olan çocuklara uygulanmak üzere parmak apareyi modifiye edilerek üretilen yeni bir elektronik hatırlatıcı aparey de başarılı bulunmuştur. Bu yeni aparey, çocuk parmağını ağzına götürdüğünde alarm vermektedir.

Parmak emme alışkanlığını durdurmak için İngiltere’de üretilen ve kumaş parmak koruyucu olan *Thumbsie* (Resim 1), İngiltere Ağız Sağlığı Vakfı’ndan ürün akreditasyonu almıştır (18). Çocukların dikkatini çekebilecek çeşitli kumaş deseni çeşitleri bulunan *Thumbsie*’nin de alışkanlığı kırmada oldukça başarılı olduğu bildirilmektedir (17).



Resim 1: Thumbsie (18).

2010 yılında geliştirilen, “RURS’un dirsek koruyucusu” olarak adlandırılan ve çocukların apareye daha kolay adapte olduğu

bildirilen yeni bir alışkanlık kırıcı bildirilmiştir. Ağız içi apareylerin aksine, dirseğin ölçüsünü almak dışı kıyasla daha kolaydır. Dirsek koruma apareyinin hazırlanması, basit ve ekonomiktir ve intraoral alışkanlık kırıcıların aksine; bu tip apareyler oral hijyeni olumsuz etkilememektedir. Avantajlarından dolayı, bu tip bir ekstraoral aparey, özellikle zihinsel engelli parmak emme alışkanlığı olan çocuklarda tercih edilebilmektedir (19). Bu aparey modifiye edilerek “Üçlü Alarm Sistemi” geliştirilmiştir. Bu sistemle hem parmağın emilmesi fiziksel olarak engellenmekte hem de çocuk bu alışkanlığı gerçekleştireceği sırada apareye yerleştirilen çip sistemi sayesinde çocuğun sevdiği müzik çalmakta ve alışkanlığın engellenmesi için hatırlatıcı görevi görmektedir (20).

Parmak emmenin engellenmesi amacıyla ağız içi hareketli bir aparey olan damak arklarının yapılması da bir başka seçenektir. Hareketli apareylerde başarı, hastanın apareyi kullanmasına bağlıdır. Bu nedenle bu apareyin sabit tiplerinin kullanımı önerilmektedir (11). Hekim, çocuğa ağız içine yerleştirilen apareyin bir ceza değil, daimî bir hatırlatıcı olduğunu mutlaka anlatmalıdır (8). Erken karışık dişlenme döneminde, açık ve çapraz kapanışın tedavisi için kullanılan *coffin spring*, *quad helix*, *palatal crib*, ekspansiyon apareyleri ve *W ark apareyi* kötü alışkanlıkların önlenmesi için de etkili bir tedavi sağlayabilmektedir (21). 2019 yılında parmak emme alışkanlığı sonucu posterior çapraz kapanış ve anterior açık kapanışa sahip çocukların tedavisi için, başparmağın emilmesini önlemek ve aynı zamanda maksillayı genişletmek amacıyla Haas genişletme apareyi modifiye edilmiş ve yeni geliştirilen bir aparey olarak bildirilmiştir (Resim 2). Bu yeni apareyin başparmak emme ile ilişkili oluşan çapraz kapanış ve açık kapanışın düzeltilmesinin uzun vadeli stabilitesinde başarılı olduğu, apareyin tasarımı sayesinde, üç büyük sorununun tek bir aparey ile tedavisinin sağlandığı ve geleneksel alışkanlık kırıcılara uygun bir alternatif olarak tercih edilebileceği rapor edilmiştir (22).



Resim 2: Modifiye Haas apareyi (22).

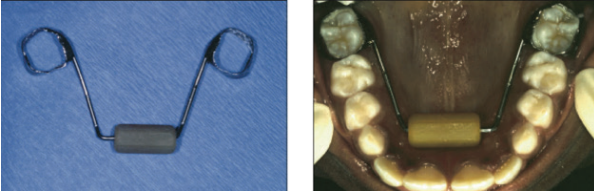
Posterior çapraz kapanış ile görülen kötü ağız alışkanlıklarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir diğer aparey ise *quad helix* apareyidir. Sabit bir tedavidir ve daralmış maksiller arka genişletebilme özelliği vardır. *Quad helix*; 3 ay çapraz kapanışın düzeltilmesi, 3 ay ise hareketin stabilizasyonu için, toplam en az 6 ay kullanılmalıdır (8).

Parmak emen çocuklarda *palatal crib* uygulamasının alışkanlığı önlemede ve açık kapanışın düzeltilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir. *Palatal crib*, çocukla kooperasyon gerektirmeden kullanılabilen, parmak emme, dil itimi ve infantil yutkunmayı engelleyen bir apareydir. 6 ay kullanımı ve pekiştirme için de 6

ay daha kullanılması önerilmektedir (23). *Quad helix* aпаратыn kullanımından sonrasında, pekiştirme için de kullanılabilir (8).

Bunların dışında, *position trainer* aпараты çeşitli boyutlarda hazır olarak temin edilebilen, ölçü alımı ve aпараты yapımı aşamalarını elimine eden, karışık dişlenme döneminde kullanılan bir aпаратыdır. Sistem başlangıç ve bitim aпаратыlarından oluşmaktadır. Başlangıç aпараты yumuşak yapıda olup myofonksiyonel zararlı alışkanlıkların elimine edilmesini sağlamaktadır. 6 ile 8 ay arası kullanılması önerilmektedir. Bitirme aпараты daha sert yapıdadır. Diş dizilimini düzeltmek için daha çok kuvvet uygulanmakta ve 6 ile 12 ay arası kullanımı önerilmektedir. Her iki aпаратыn de tüm gece boyunca ve gündüz en az 1 saat kullanımı tavsiye edilmektedir (23).

Bir başka alışkanlık kırıcı olan *bluegrass hatırlatıcı* aпараты, kullanımı kolay bir alışkanlık kırıcı olarak tarif edilmiştir (Resim 3). Damağı çaprazlayan tel üzerinde heksagonal teflon silindiri kullanıldığı için "*bluegrass aпараты*" olarak adlandırılmıştır. Alışkanlık düzeltme silindiri olarak da bilinen *bluegrass aпараты*, başparmak emme alışkanlığını düzeltmek için evrensel bir ilgi ve kabul görmüştür. *Bluegrass aпаратыn* avantajı crib veya tırmık yerine silindir kullanılmasıdır. Aпаратыn daha küçük olması, ağız dışından görülmemesini sağlamaktadır. İlave bir avantaj, silindirin konuşma terapisinde hastalara yardımcı olabilecek dilde nöromusküler bir uyarıcı olarak hareket edebilmesidir (24).



Resim 3: Bluegrass aпараты (24).

Emzik Emme

Ebeveynler sık sık ağlayan bebekleri emzikle yatıştırılmaktadırlar. Ancak, emziğin uzun süre kullanımı çocuğun gelişimine zarar verebilmekte ve oklüzyon ve stomatognatik sistemine kötü yönde etki edebilmektedir. Çocukların orofasiyal sağlığı üzerindeki sonuçları emziğin günlük olarak uzun süre kullanılması ile ilişkilidir ve 48 aylık emzik kullanımı maloklüzyonun başlaması için yeterlidir (25).

Emzik emen çocuklarda dilin ağız tabanının alt ve ön bölümünde yani normalden daha düşük bir pozisyonda yer alması sonucu ağız boşluğundaki dil ve bukkal kaslar arasındaki form ve fonksiyon dengesi değişmektedir (26). Uzun süre emzik kullanımının; ön açık kapanış, posterior çapraz kapanış, bozulmuş kanin ilişkisi ve artmış overjet ile önemli derecede ilişkili olduğu ve 2 yıldan uzun süreli emzik kullanımının posterior çapraz kapanışın görülme olasılığını arttırdığı bildirilmektedir (27). Parmak emme alışkanlığına kıyasla emzik emme alışkanlığını bırakmak daha kolaydır (8). Yapılan bir çalışmada, çocukları emzik emmenin kötü sonuçları ile ilgili bilinçlendirmek için videolar, resimler, dergiler, karton, kukla, müzik, radyo, ayna, çocuk kitapları ya

da oyunlar kullanmanın çocukların alışkanlığı bırakmalarında başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (28).

Annelerin meme ucu anatomisini simüle etmek, damak kubesi üzerinde dil basıncını korumak ve daha kabul edilebilir bir dudak kapanışı sağlamak için düzleştirilmiş bir emzik olarak tasarlanan ortodontik emziklerin uzun süreli kullanımına rağmen, süt dişlenme dönemindeki çocuklarda kötü ağız alışkanlıklarının ortaya çıkmasına neden olmadığı bildirilmektedir. Bunun yanında, 0-3 ay gibi erken dönemde ortodontik emzik kullanımına başlanmasının, parmak emme alışkanlığı geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür (29).

Dudak Emme ve Isırma

Dişsel etkilere neden olan dudak alışkanlıkları; dudak emme ve dudak ısırma. En sık görülen dudak alışkanlığı olan, dudak emmenin dişsel sonuçları diğer alışkanlıklara göre daha azdır. Bulguları; kırmızı, iltihaplı, çatlak dudaklar ve perioral yapılar (8). Dudak emme alışkanlığı genellikle alt dudağı içermekte ve mentalis kasının aşırı aktivitesi ile karakterize olup, simfiz dokularının kasılmasına neden olmaktadır (30). Bunun sonucu olarak; üst kesici dişlerin protrüzyonu sonucu diastemalar oluşabilmekte, overjet artabilmekte, ön açık kapanış gelişebilmekte ve ön çapraz kapanış meydana gelebilmektedir (1). Temel uyumsuzluğun düzeltilmesi genellikle alışkanlığı da düzeltebilmektedir. Bununla birlikte, etkili bir ortodontik tedavi planı hem dudak emme nedeni hem de ortodontik diş hareketi üzerine etkilidir, özellikle de tedavinin stabilitesi üzerinde alışkanlığın etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (31). Gerekli ise, ödüllendirme ve pozitif geri bildirim gibi temel alışkanlık yönetimi yöntemleri uygulanabilir (30). Dudak emme alışkanlığı, artmış overjet ve mandibular keser düzensizliği olan, anormal emme alışkanlığı nedeniyle mentalis kasının hiperaktivitesi ve labiyomental sulkusunun derinleşmesi gözlenen hastalarda, *lip bumper* aпаратыn kullanılması sonucu mental kas hiperaktivitesi ve labiyomental gerginliğin azaldığı, ayrıca ark uzunluğunda kazanç elde edildiği, keser eğiminin iyileştirildiği ve aşırı overjetin azaldığı bildirilmektedir (31). 2018'de yayınlanan bir çalışmada, premolar boşluğunda oluşan yer kaybı ve dudak emme alışkanlığı bulunan çocuklarda lingual ark ve lip bumper aпаратыn kombinasyonunun başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (32).

Tırnak Yeme

Onychophagy, tırnak ısırma alışkanlığıdır ve hem çocuklar hem de genç erişkinlerde yaygın olarak görülmektedir (33). 11 ile 17 yaş aralığındaki ergenlerin %48,2'sinde tırnak yeme alışkanlığı olduğu ve bu alışkanlığın kaygı ve depresyon ile yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmektedir (35).

Tırnak yeme alışkanlığı, ağız boşluğuna çok sayıda mikroorganizmanın taşınmasına neden olmaktadır. Bu mikroorganizmalar içinden özellikle *Enterobakter* üyeleri, bağışıklık sisteminin zayıflaması ile fırsatçı patojen olarak hastalık oluşturabilmektedir (36). Tırnak veya tırnak eti yemek için sıkıştırıldığı alt ve üst iki dişe gelen basınç sonucu bu dişlerde rotasyon, vestibüle veya linguale pozisyon ve buna bağlı olarak çapraşıklık veya diastema görülebilmektedir (1). Ayrıca, ısırma basıncı kuronda köke

doğru aktarılacak dişlerin kenarlarında küçük kırıklara, apikal kök rezorpsiyonuna, alveolar kemik yıkımına ya da diş eti iltihabına ve çekilmesine neden olabilmektedir (33). Davranışsal modifikasyon teknikleri, pozitif geri bildirim ve düzenli takipler, tırnak yemenin multidisipliner yaklaşımla tedavisi için önemlidir (37). Tırnak yeme alışkanlığının tedavisinde çeşitli psikolojik tedavi yaklaşımlarının dışında, tırnağı ağızdan uzak tutmak için acı oje de uygulanabilmektedir (33). Bunun dışında tırnak yeme alışkanlığının bir tedavisi olarak, mandibular arka, kanin-kanin arası uygulanmak üzere bükümü yapılmış sabit apareylerin, genç erişkin hastalarda başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmektedir (38).

Dil İtmi ve Ağız Solunumu

Atipik yutkunma, 'dişleri ayıran' yutkunmadır ve bu yutkunmada önde konumlanan dil itilmektedir. Bebeklik döneminde, 'ilkel (içgüdüsel)' ya da 'infantil' yutkunma olarak tanımlanan yutkunma paterninde emmeyi kolaylaştırmak için dil önde diş etlerinin arasında konumlanmakta ve alt dudak doğru uzanmaktadır. Bu yutkunma paterni, esas olarak dudak kaslarının kasılmasını içermektedir. 2-4 yaşlarında, birincil azı dişlerinin sürmesi ile birlikte çocuklar 'yetişkin' veya 'somatik' yutkunma paternine geçmeye başlamaktadır. Bu patern, gevşemiş perioral kas yapısı, dilin posterior dişlere teması ve dilin yutma sırasında maksiller keser dişlerin arkasındaki alveol prosese karşı konumlandırılması ile karakterizedir (30).

Yutkunma işlemi esnasında dilin alt ve üst dişler arasına girmesi anormal bir fonksiyon olup, günde 1200 ile 1600 arası yutkunma yapıldığı düşünülürse, anomali oluşumuna neden olabilmektedir. Maloklüzyon oluşumunda dil en önemli faktörlerden biridir. Dil postürü nedeniyle açık kapanış oluşabilmektedir, bu faktör tedavi sonrası relapsta da rol oynayabilmektedir. Dilin alt ve üst dişler arasına girmesini aparey yaparak önlemeden önce, bir refleks haline gelmiş olan yanlış, anormal yutkunma değiştirilmelidir. Bunun için de dil egzersizleri yaptırılarak, dil kaslarının kasılma programı değiştirilmelidir (1). Orofasial Miyofonksiyonel terapi, fonksiyonu değiştirmek için kullanılmaktadır ve orofasial kasları yutma, konuşma ve dinlenme pozisyonunda yeniden eğiten bir dizi egzersizden oluşmaktadır. Bu egzersizlerde dil ve dudak kaslarının güçlendirilmesi, yutkunma şeklinin, bilinçli ve bilinçsiz alışkanlıkların modifiye edilmesi ve dilin istirahat pozisyonun düzeltilmesi yer almaktadır (7).

2013 yılında geliştirilen aparey, *Hybrid Habit Correcting Appliance*'in, dil itme ve parmak emme alışkanlıklarını düzeltmek için etkili bir şekilde kullanılabilirliği, ilişkili kasları yeniden eğitmek için bir aparey, mekanik bir tutucu ve alışkanlığı bırakmak için bir hatırlatma görevi görebileceği ve bu apareyin arka çapraz kapanışları düzeltmek için de kullanılabilir olduğu bildirilmektedir. *Hybrid Habit Correcting Appliance*; bir dil boncuğu, *palatal crib* ve her iki taraftaki molar bantlara tutturulmuş bir U-loop içermektedir (39). Estetik olarak kabul edilebilir, hasta için kullanımı konforlu hem retainer hem de dil itme alışkanlık kırıcı olarak kullanılabilen *Aesthetic Retainer Cum Trainer* adındaki yeni apareyin de dil itme alışkanlığının bırakılmasında başarılı sonuç verdiği rapor edilmektedir (40). Dil itme alışkanlığının tedavisinde kullanılan bir başka aparey *Tongue Right*

Positioner, dil tabanının kas tonusunu artırarak dilin bozuk fonksiyonunun düzeltilmesini sağlar ve orofarinksin ön-arka çapını, dil egzersizleriyle tedavi edilen hastalardan, daha etkili biçimde genişletmektedir. Bu nedenle bu apareyin kullanımı uykuda solunum bozukluğu olan hastaların tedavisinde yararlı olabilmektedir (41).

Ağız solunumu, parafonksiyonel bir alışkanlıktır ve hava burundan ziyade ağız yoluyla tamamen veya kısmen alınmaktadır. Fizyolojik solunum normalde dinlenme halinde, burun yoluyla, dudaklar pasif olarak kapalı veya iki ila üç milimetre açıklıkta ve yüz kasları olaya dahil olmadan yapılır (42). Ağız solunumu, büyümenin fizyolojik dengesini değiştirmesi sebebi ile maloklüzyonun önemli bir risk faktörüdür (43). Ağız solunumunun doğumsal nedenleri koanal atrezi, nazal atrezi ve nazal septum sapmalarıdır. Adenotonsiller hipertrofi, burun polipozisi, burun hava yollarının alerjik durumu ve malign ve benign neoplaziler diğer nedenler olabilmektedir (44). Astımlı çocuklar arasında da ağız solunumunun daha sık olduğu tespit edilmiştir (45). Ancak ağız solunumu yukarıda bahsedilen herhangi bir fiziki neden olmaksızın sadece bir alışkanlık olarak da görülebilmektedir (30). Ağız solunumuna sahip hasta burun yoluyla etkili nefes alamamakta, ağızını açık tutmakta ve böylelikle yeme işlevi zorlaşmaktadır. Hızla tekrar nefes alabilmek için çabuk yutkunurken çiğneme sürecine müdahale etmekte ve çocukların neredeyse çiğneme olmaksızın yuttuğu görülmektedir ve bu alışkanlık obeziteye sebep olabilen yeme bozukluklarına yol açabilmektedir (34). Genişleyen tonsil ve adenoidlere bağlı olarak çocuklarda alt kesicilerde retrüzyon, üst kesicilerde protrüzyon, daha az overbite, daha fazla overjet, daha kısa alt dental ark, daha uzun üst dental ark ayrıca lateral çapraz kapanış oluşumunda artış gözlemlenebilmektedir (23). Ağız solunumu yapan çocukta, ağız açık duruşunun molar dişler bölgesinde kompanzasyonu sonucu yüz yüksekliğinde artış görülebilmektedir. Bunun dışında, ağız solunumu; ağız kuruluşuna bağlı olarak, diş çürüğü, diş eti iltihabı ve ağız kokusu semptomları ile de ilişkilendirilmektedir (30). Bu tür sorunlar için; çocuk doktoru, alerji uzmanı, KBB uzmanı, ortodontist, konuşma terapisti gibi farklı uzmanlara yapılan erken tıbbi ziyaretler ve tedaviler, adenotonsiller hipertrofi, işlev bozukluğu gibi problemlerin erken teşhisine ve zamanında tedavisine olanak sağlayacak ve önceden oluşmuş maloklüzyonların kötüleşmesini önleyecektir (43). Ağız solunumu sonucu oluşan tek taraflı çapraz kapanışın *quad helix* apareyi ile başarılı şekilde tedavi edilebildiği bildirilmektedir (23). Uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda, burun tıkanıklığı ve ağız solunum paterni nedeniyle dil itimi ve anormal yutkunma paterninin kalıcı olabileceği rapor edilmiştir. Myofonksiyonel terapi, obstruktif uyku apnesi için medikal ve cerrahi tedavileri bütünleştirmek ve dilin istirahat pozisyonunu düzeltmek, uygun oral, dil ve yüz kas modelleri sağlamak, burun solunumuna teşvik etmek, normal dudak duruşu ve doğru bir yutkunma modeli oluşturmak için kullanılabilir (46). Bunların dışında, *position-trainer* kullanılarak infantil yutkunma alışkanlığının düzeltilebildiği ve açık kapanışın ortadan kalktığı bilinmektedir (23). Ağız solunumu tedavisi multidisipliner olup, myofonksiyonel apareyi, cerrahi müdahaleyi ve hızlı maksiller genişletmeyi içerebilmektedir. Hızlı maksiller genişletme sonrası nazal direnç azalabilmekte ve ağız solunumu sorunu çözülebilmektedir (30).

Bruksizm

Bruksizm, dişlerin alışlagelmiş, fonksiyonel olmayan, zorla ve istemsiz sıkılması veya gıcırdatılması ile karakterize, çocuklarda olağandışı parafonksiyonel bir alışkanlıktır. Gece (*nocturnal*) ya da gündüz (*diurnal*) alışkanlığı olarak ortaya çıkabilmekte ve çocuklarda bildirilen prevalans, yaklaşık %9'dan %73'e kadar değişmektedir (47). *Diurnal bruksizm*; gün boyu görülebilir ve strese bağlı olarak gelişmektedir.

Bruksizm nedenleri üç başlıkta incelenebilir; (8).

Lokal nedenler:

- Oklüzal interferensler
- Yüksek restorasyonlar

Sistemik nedenler:

- Bağırsak parazitleri
- Beslenme yetersizlikleri
- Alerjiler
- Endokrin bozukluklar
- Serebral Palsi
- Mental Retardasyon

Psikolojik nedenler:

- Artmış stres
- Kişilik bozuklukları

Diğer nedenler:

- Tıkayıcı uyku apne sendromu
- Tonsiller hipertrofi gibi üst solunum yolu ile ilişkili durumlar
- Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) ve bazı sendromlar

Tanısı klinik olarak kolaylıkla konulabilmektedir. Çocuklarda bruksizm, uyku sırasında düzenli ya da geçici olarak diş gıcırdatma sesinin duyuluyor olması; buna eşlik eden uykuda diş gıcırdatmasına bağlı anormal diş aşınmasının, dolgularda kırıkların varlığı ya da sabah çene ağrısı, temporal baş ağrısı, uyanırken çenede kilitlenme, ağız açıklığının azalması ve ağrı gibi klinik şikayetlerin varlığı durumlarında patolojik sayılmaktadır. Poli-somnografi (PSG) tetkiki, uyku ile ilişkili bruksizm tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Yapılan PSG uygulamasına ek olarak Masseter Kas Elektromiyografi (EMG) kayıtlaması ile birlikte ses kaydı özellikle önerilmektedir. Uyku süresince, masseter kası yüzeyel EMG kayıtlarında ritmik mastikatör kas aktivitesi, diş gıcırdatma sesi ile birlikte kesin tanı koydurucudur (48). Bruksizm sonucu, süt kanin ve molarlarda orta dereceli aşınmalar gerçekleşebilmekte, pulpa tehlikeye düşebilmekte, çığneme kaslarında hassasiyet oluşabilmekte, temporomandibular eklemdede ağrı olabilmektedir. İlk olarak bruksizmin nedeni belirlenmelidir. Oklüzal interferanslar dengelenmelidir, başarsız olunursa sistemik hastalık tanısı için konsülte edilmelidir. Herhangi sistemik bir hastalığı yoksa yumuşak plastikten ağız koruyucu yapılabilir. Bruksizmin psikolojik olduğu düşünülüyorsa, hasta çocuk psikiyatrisine yönlendirilmelidir. Davranış yönlendirme, stres yönetimini, yaşam şartlarının değiştirilmesini içerir.

Diş hekimliğinde bruksizm tedavisinde en sık kullanılan yöntem sert oklüzal splint uygulamasıdır. Çocuklarda splint kullanımının üst çenede alveol kemik büyümesini sınırlandırıp sınırlandırmadığını ve çocuklarda bruksizm semptomlarının tedavisinde faydalı olup olmadığının değerlendirildiği bir çalışmada; oklüzal splint kullanımının üst çenede kemik gelişimini sınırlandırmadığı ancak bruksizm semptomlarının azalmasına da faydalı olmadığı sonucuna varıldığı bildirilmiştir (49).

Bruksizm için mevcut tedavilerden kas gevşeticiler kas aktivitesini azaltmayı, splintler dental ve TME yapılarını korumayı yani semptomları en aza indirmeyi hedeflemektedir. Botoks tedavisi de bruksizmde yer alan masseter, temporal ve lateral pterygoid kaslarındaki aktiviteyi azaltmaya dayanan etkili bir tedavi seçeneğidir ve aynı zamanda ağrıyı azaltan analjezik etkiye de sahiptir (50). Ancak botoksun çocuklarda kullanımı sınırlıdır. On iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir, çünkü bebeklerde veya çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği halen tam olarak kanıtlanmamıştır (51).

Uyku bruksizmi, uyku alışkanlıkları ile yakından ilişkilidir. Uyurken televizyon seyreden ve radyo dinleyen çocuklar bruksizmde daha yatkın oldukları ve daha fazla baş ağrısı çektikleri belirtilmektedir. Bu nedenle, çocukların gün içinde en az bir kez kısa bir süre uyumaları gerektiği, uykuya dalarken televizyon izlemek yerine ebeveynlerinin onlara yüksek sesle kitap okumalarının ve çocukların yalnız uyumalarının önemli olduğu vurgulanmaktadır (49).

Kendine Zarar Verme (Selfmütilyasyon)

Kendine zarar verme, kişinin fiziksel zarar görmesi ile sonuçlanan "tekrarlayan" davranışlardır. En sık; dudak, dil ve ağız mukozasının ısırılması olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle, Otizm, Moebius sendromu, Cornelia de Lange sendromu ve sıklıkla rapor edilen Lesch-Nyhan sendromu gibi altta yatan bir sistemik hastalık, sendrom ya da bozukluk ortamında ortaya çıkmaktadır (8). Bu durumların dışında, psikolojik açıdan dürtü kontrolünün bozukluğunun da bu davranışlarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple oluşan kendine zarar verme davranışı genellikle davranışı gerçekleştirmeden önce gerginlik, kaygı veya can sıkıntısı duyguları, davranışı gerçekleştirirken memnuniyet veya rahatlama ve davranış sonrasında ise pişmanlık veya suçluluk duyguları ile karakterize edilmektedir (52). Aşırı kendini yaralama vakalarında, dişlerin lüksasyonu ve avülsiyonu bildirilmiştir (30). Davranış modifikasyonu, koruyucu yastık, sedasyon ile zarar veren dişin çekimi tedavi yöntemleri arasındadır (8). Psikolojik terapi, kendi kendine zararlı davranışların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bazı hastalarda ödül sistemi ve pozitif geri bildirim, cezalandırma faaliyetleri başarılı olabilmektedir. Bununla birlikte, orta ve ileri seviyede zihinsel engelli hastalarda daha ileri tedavi biçimleri endikedir. Mouthguard, akrilik splintler, *lip bumper* ve diğer özel tasarlanmış apareyler de dahil olmak üzere çeşitli intraoral apareyler değişik derecelerde başarılıdır. Bu apareyler yaralı dokuları korurken aynı zamanda hastanın kendi kendine ısırma davranışını engelleyerek alışkanlığı gidermeye yardımcı olmaktadır. Daha şiddetli vakalarda ise, zarar veren dişin çekimi seçeneği gerekli olabilmektedir (30).

Kendi kendine zarar veren çocuk hastalar için tıbbi ve klinik bulgulara dayanarak modifiye edilmiş klasik bir ağız koruyucusu geliştirilmiştir. Aparey, çıkarılabilir olduğu için ağız hijyeninin kolaylaştırılabilmesi, apareyin sadece maksiller arka kapsamı, salya artışı gibi yan etkileri engellemesi gibi avantajlara sahip olduğu, ancak çene büyümesinin devam etmesi nedeni ile periyodik imalat düzenlemesi gerektirdiğinden bazı kısıtlamaları olduğu rapor edilmiştir (53).

Gelişmekte olan dentisyon ve oklüzyonun yönlendirilmesi çocuğun ilk diş hekimi ziyaretinden itibaren başlayan çocuk diş hekiminin önemli bir görevidir. Sık görülen ağız alışkanlıklarını ve bunların kraniyofasiyal gelişim üzerindeki etkisini tam olarak anlamak, öngörülü rehberlik, zamanında teşhis ve uygun yönetimi sağlamak yetişkinlikte sağlıklı ve estetik bir dentisyonun gelişme şansını arttırmaktadır. Birçok alışkanlığın multidisipliner olması nedeniyle diğer sağlık profesyonellerine danışılması gerekebilmektedir. Sonuç olarak, kötü ağız alışkanlıkları sonucu oluşabilecek maloklüzyonlar ve tedavileri ile ilgili ebeveynlerin, toplumun, çocuk hekimlerinin ve çocuk diş hekimlerinin bilinçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Kraniyofasiyal form ile fonksiyon arasındaki ilişki üzerine yapılacak daha ileri çalışmalar, çocuk diş hekimlerinin hastalara ve ailelere doğru tavsiyelerde bulunmalarına ve ağız alışkanlıklarının daha iyi yönetilmesine yardımcı olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- İ.H.D.; Veri Toplama- İ.H.D.; Veri Analizi/Yorumlama- C.H.B.; Yazı Taslağı- İ.H.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- C.H.B.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.H.D., C.H.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- İ.H.D.; Data Acquisition- İ.H.D.; Data Analysis/Interpretation- C.H.B.; Drafting Manuscript- İ.H.D.; Critical Revision of Manuscript- C.H.B.; Final Approval and Accountability- İ.H.D., C.H.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ülgen M. Anomaliler, sefalometri, etiyojoloji, büyüme ve gelişim,tanı. 2. Baskı. Ankara 2001; p.184-189.
2. Dhar V, Jain A, Van Dyke TE, Kohli A. Prevalence of gingivaldiseases, malocclusion and fluorosis in school-going children of rural areas in Udaipur district. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2007; 25(2): 103. doi: 10.4103/0970-4388.33458
3. English JD, Buschang PH, Throckmorton GS. Does malocclusion affect masticatory performance?. Angle Orthod 2002;72(1):21-27. doi:10.1043/0003-3219(2002)072<0021:DMAMP>2.0.CO;2
4. Kumar V, Shivanna V, Kopuri RC. Knowledge and attitude of pediatricians toward digit sucking habit in children. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2019;37(1):18. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_136_18
5. Dos Santos RR, Nayme JG, Garbin AJ, Saliba N, Garbin CA, MoimazSA. Prevalence of malocclusion and related oral habits in 5-to 6-year-old children. Oral Health Prev Dent 2012; 10(4): 311-318. doi: 10.3290/j.ohpd.a28901
6. Heimer MV, Katz CRT, Rosenblatt A. Non-nutritive sucking habits,dental malocclusions, and facial morphology in Brazilian children: a longitudinal study. Eur J Orthodont 2008; 30(6): 580-585. doi: 10.1093/ejo/cjn035
7. Tanny L, Huang B, Naung NY, Currie G. Non-orthodontic intervention and non-nutritive sucking behaviours: A literature review. Kaohsiung J Med Sci 2018; 34(4): 215-222. doi:10.1016/j.kjms.2018.01.006
8. Christensen JR, Fields HW, Adair Jr, Adair SM. Zararlı Ağız Alışkanlıkları. In: Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields HW, McTigue DJ, Nowak AJ, editors. Çocuk diş hekimliği: Bebeklikten ergenliğe. 4th ed. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009.p.431-439.
9. Majorana A, Bardellini E, Amadori F, Conti G, Polimeni A. Timetable for oral prevention in childhood— developing dentition Andoral habits: a current opinion. Prog Orthod 2015; 16:39 doi: 10.1186/s40510-015-0107-8
10. Piteo AM, Kennedy JD, Roberts RM, Martin AJ, Nettelbeck T, Kohler MJ, Lushington K. Snoring and cognitive development in infancy. Sleep Med 2011; 12(10): 981-987. doi: 10.1016/j.sleep.2011.03.023
11. Bengi AO, Karacay S, Güven G. A unique treatment of finger sucking habit in children with mental retardation: report of 2 cases. Quintessence Int 2007; 38(3): 158-163. PMID: 17510725
12. Moore NL. Suffer the little children: fixed intraoral habit appliances for treating childhood thumbsucking habits: a critical review of the literature. Int J Orofacial Myology 2008, 34: 46-78. PMID: 19545090
13. Vasconcelos FMND, Massoni ACDLT, Heimer MV, Ferreira AMB, Katz CRT, Rosenblatt A. Non-nutritive sucking habits, anterior open bite and associated factors in Brazilian children aged 30-59 months. Braz Dent J 2011; 22(2): 140-145. doi: 10.1590/S010364402011000200009
14. Gutierrez DS, Carugno P. (2020). Thumb sucking. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 32310572
15. AlEmran S. A new method in reminder therapy technique for ceasing digit sucking habit in children. J Clin Pediatr Dent 2000;24(4):261-263. doi: 10.17796/jcpd.24.4.c303020414023862
16. Kurol J, Rasmussen P. Occlusal development, preventive and interceptive orthodontics. In Koch G, Poulsen S editors. Pediatric Dentistry A Clinical Approach. 2nd. ed. Copenhagen: Blackwell Munksgaard; 2003.p.321-349. ISBN-13: 978-1405161008
17. Thumb sucking prevention glove earns accreditation. Br Dent J 2020; 228(11): 895. doi: 10.1038/s41415-020-1764-7.
18. Thumbsie Website. <https://thumbsie.co.uk/product/multi-coloured-dinosaur-thumbsie-thumb-guard/>, erişim tarihi: 08.12.2020
19. Ruby SHAH. RURS'elbow guard: a state-of-the-art treatment of digit sucking habit in a child with primary dentition. Am Int J Contemp Res 2014; 1(2): 160-164.
20. Shetty RM, Shetty M, Shetty NS, Deoghare A. Three-Alarm System: Revisited to treat Thumb-sucking Habit. Int J Clin Pediatr Dent 2015; 8(1): 82. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1289
21. Erdinç AE, Ugur T, Erba E. A comparison of different treatment techniques for posterior crossbite in the mixed dentition. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999; 116(3): 287-300. doi: 10.1016/S0889-5406(99)70240-4

22. Özçırpıcı AA, Muradova N. Modified Haas Expander for the Treatment of Anterior Openbite and Posterior Crossbite Associated with Thumb Sucking-A Case Report: 3-Years Follow-Up. *Turk J Orthod* 2019; 32(4): 247. doi: 10.5152/TurkJOrthod.2019.19070
23. Ülker AE, Maşeroğlu Ö, Tulunoğlu Ö. Habit breakers used in pediatric dentistry; quad helix, position trainer, palatal crib. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2007; 31(3): 28-33.
24. Greenleaf S, Mink J. A retrospective study of the use of the Bluegrass appliance in the cessation of thumb habits. *Pediatr Dent* 2003; 25(6): 587-593. PMID: 14733476
25. Bishara SE, Warren JJ, Broffitt B, Levy SM. Changes in the prevalence of nonnutritive sucking patterns in the first 8 years of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130(1): 31-36. doi: 10.1016/j.ajodo.2004.11.033
26. Nihi VSC, Maciel SM, Jarrus ME, Nihi FM, Salles CLFD, Pascotto RC, Fujimaki M. Pacifier-sucking habit duration and frequency on occlusal and myofunctional alterations in preschool children. *Braz Oral Res* 2015; 29(1): 1-7. doi: 10.1590/1807-3107BOR2015.vol29.0013
27. Muzulan CF, Gonçalves MIR. Recreational strategies for the elimination of pacifier and finger sucking habits. *J Soc Bras Fonoaudiol* 2011;23(1):66-70. doi: 10.1590/S2179-64912011000100014
28. Feldens CA, Ardenghi TM, Cruz LN, Cunha Scalco GPD, Vitolo MR. Advising mothers about breastfeeding and weaning reduced pacifier use in the first year of life: a randomized trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2013;41(4):317-326. doi: 10.1111/cdoe.12030
29. Caruso S, Nota A, Darvizeh A, Severino M, Gatto R, Tecco S. (2019). Poor oral habits and malocclusions after usage of orthodontic pacifiers: an observational study on 3–5 years old children. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 1-9. doi: 10.1186/s12887-019-1668-3
30. Silva M, Manton D. Oral Habits—Part 2: Beyond Nutritive and Non-nutritive Sucking. *J Dent Child* 2014; 81(3): 140-146.
31. Germeç D, Taner TU. Lower lip sucking habit treated with a lip bumper appliance. *Angle Orthod* 2005; 75(6): 1071-1076. doi: 10.1043/0003-3219(2005)75[1071:LLSHTW]2.0.CO;2
32. De Souza N, Martires S, Chalakkal P, Da Costa GC. An innovative appliance for the simultaneous treatment of premolar space loss and lip sucking habit. *Contemp Clin Dent* 2018; 9(2): 358. doi: 10.4103/ccd.ccd_135_18
33. Tanaka OM, Vitral RWF, Tanaka GY, Guerrero AP, Camargo ES. (2008). Nailbiting, or onychophagia: a special habit. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008; 134(2): 305-308. doi: 10.1016/j.ajodo.2006.06.023
34. Dellazzana AA, Berlese DB, Haefner LSB, dos Santos Pascotini F. (2017). Deleterious Oral Habits: Relationship With The Z-Score Body Mass Index And Anxiety In Children. *Revista Conhecimento Online* 2017; 1: 3-11. doi: 10.25112/rco.v1i0.1150
35. Şişman FN, Tok O, Ergun A. The effect of psychological state and social support on nail-biting in adolescents: An explorator study. *Sch Psychol Int* 2017; 38(3): 304-318. doi: 10.1177/0143034317690578
36. Baydaş B, Uslu H, Yavuz I, Ceylan I, Dağsuyu İM. Effect of a chronic nail-biting habit on the oral carriage of Enterobacteriaceae. *Oral Microbiol Immunol* 2007, 22(1): 1-4. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00291.x
37. Siddiqui JA, Qureshi SF, Marei WM, Mahfouz TA. Onychophagia (Nail Biting): A Body Focused Repetitive Behavior due to Psychiatric Co-morbidity. *J Mood Disord* 2017; 7(1): 47-49. doi: 10.5455/jmood.20170204031431
38. Marouane O, Ghorbel M, Nahdi M, Necibi A, Douki N. New Approach to Managing Onychophagia. *Case Rep Dent* 2016; 2016. doi: 10.1155/2016/5475462
39. Abraham R, Kamath G, Sodhi JS, Sodhi S, Rita C, Sai Kalyan S. Habit breaking appliance for multiple corrections. *Case Rep Dent* 2013; 2013. doi: 10.1155/2013/647649
40. Tripathi T, Kalra S, Rai P. Aesthetic Retainer cum Trainer. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(1): ZH01-ZH02. doi: 10.7860/JCDR/2017/23107.9153
41. Mauclair C, Vanpouille F, Saint-Georges-Chaumet Y. Physiological correction of lingual dysfunction with the “Tongue Right Positioner”: Beneficial effects on the upper airways. *Int Orthod* 2015; 13(3): 370-389. doi: 10.1016/j.ortho.2015.06.007
42. Giuca MR, Pasini M, Galli V, Casani AP, Marchetti E, Marzo G. Correlations between transversal discrepancies of the upper maxilla and oral breathing. *Eur J Paediatr Dent* 2009; 10(1): 23-28.
43. Grippaudo C, Paolantonio EG, Antonini G, Saulle R, La Torre G, Deli R. Association between oral habits, mouth breathing and malocclusion. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016; 36(5): 386-394. doi: 10.14639/0392-100X-770
44. Enoki C, Valera FCP, Lessa, FCR, Elias AM, Matsumoto MAN, Anselmo-Lima WT. Effect of rapid maxillary expansion on the dimension of the nasal cavity and on nasal air resistance. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(7): 1225-1230. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.12.019
45. Stensson M, Wendt LK, Koch G, Nilsson M, Oldaeus G, Birkhed D. Oral health in pre-school children with asthma—followed from 3 to 6 years. *Int J Paediatr Dent* 2010; 20(3): 165-172. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01037.x
46. Villa MP, Evangelisti M, Martella S, Barreto M, Del Pozzo M. Can myofunctional therapy increase tongue tone and reduce symptoms in children with sleep-disordered breathing?. *Sleep Breath* 2017; 21(4): 1025-1032. doi: 10.1007/s11325-017-1489-2
47. Serra-Negra JM, Ramos-Jorge ML, Flores-Mendoza CE, Paiva SM, Pordeus IA. Influence of psychosocial factors on the development of sleep bruxism among children. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19(5): 309-317. doi: 10.1111/j.1365-263X.2009.00973.x
48. Şenel GB, Dede HÖ, Karadeniz D. Uykuda Diş Gıcırdatma Tedaviye Dirençli ise... *J Turk Sleep Med* 2015;2(2):42-43. doi: 10.4274/jtism.02.011
49. Simões-Zenari M, Bitar ML. Factors associated to bruxism in children from 4-6 years. *Pró-Fono R. Atual. Cient.* 2010; 22(4): 465-472. doi: 10.1590/s0104-56872010000400018
50. Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernández-Pacheco E, & Gutierrez-Perez JL. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins* 2020; 12(2): 112. doi: 10.3390/toxins12020112
51. Kwon KH, Shin KS, Yeon SH, & Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery* 2019; 41(1): 1-13. doi: 10.1186/s40902-019-0218-0
52. Mathew AS, Davine T, Snorrason I, Houghton DC, Woods DW, Lee HJ. Body-focused repetitive behaviors and non-suicidal self injury: A comparison of clinical characteristics and symptom features. *J Psychiatr Res* 2020; 124: 115-122. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.020
53. Mistry LN, Hugar SM, Patil VH, Patel P. Successful Management of the Masochistic Habit in a Child with Santovuori-Haltia Hagberg Disease (Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinoses). *J Clin Diagn Res* 2017; 11(1): ZD47-ZD49. doi: 10.7860/JCDR/2017/24120.9286

GvHH Patogenezi ve Biyolojisi

Pathogenesis and Biology of Graft-Versus-Host Disease

Demet Kıvanç¹ , Fatma Savran Oğuz¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: D.K. 0000-0002-2451-5709; F.S.O. 0000-0002-6018-8936

Atf/Citation: Kıvanç D, Savran Oğuz F. GvHH Patogenezi ve Biyolojisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):115-119.
<https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.780358>

ÖZ

Graft versus host hastalığı (GvHH) genellikle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası gelişen ve nakil işleminin başarısını etkileyen önemli bir komplikasyondur. GvHH'nin iyi yönetilmesi, önlenmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için patogenezi, risk faktörleri, prognozu ve biyobelirteçlerinin tespit edilmesi önemlidir. Bu derlemede GvHH biyolojisinde etkili olan faktörlerden klasik ve klasik olmayan insan lökosit antijenleri (HLA) genleri, minör HLA antijenleri, sitokinler, kemokinler ve kostimülator moleküller ile ilgili literatürde yer alan güncel çalışmalar sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Graft versus host hastalığı, hematopoetik kök hücre nakli, insan lökosit antijenleri

GİRİŞ

Graft Versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı (GvHH); enflamasyonu destekleyen bir ortamda verici lenfositlerinin yabancı antijenlerle etkileşime girdiği, normal enflamasyonun abartılı ve istenmeyen bir şekli olarak tanımlanabilir (1). Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olması dolayısıyla çok iyi yönetilmesi gereken önemli bir komplikasyondur (2,3). Genellikle allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkmakta olup nadir olarak kan ve kan ürünleri transfüzyonu (4), solid organ nakli (5) veya olog hematopoetik kök hücre nakli (6) sonrası da gelişebilir. Yapılan çalışmalarda HKHN sonrası GvHH insidansının %40 ila %60'a kadar yükselebildiği ve mortalite oranının %15'e yaklaştığı bildirilmiştir (7).

Graft versus Host Hastalığının Sınıflandırılması

GvHH'nin akut ve kronik olmak üzere 2 formu tanımlanmıştır. Genel olarak HKHN sonrası ilk 100 gün içinde ortaya çıkan

ABSTRACT

Graft-versus-host disease (GvHD) is an important complication that usually develops after hematopoietic stem cell transplantation and affects the success of the transplant. It is important to identify the pathogenesis, risk factors, prognosis, and biomarkers for the management and prevention of GvHD, as well as the development of treatment strategies for GvHD. This review presents current literature studies on factors that affect GvHD biology, including classical and nonclassical human leukocyte antigen (HLA) genes, minor HLA antigens, cytokines, chemokines, and costimulatory molecules.

Keywords: Graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplantation, human leukocyte antigens

GvHH akut form olarak tanımlanırken, 100 günden sonra gelişen GvHH kronik form olarak adlandırılmaktaydı (8). Fakat GvHH profilaksisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar, kök hücrelerin işlenmesinde kullanılan farklı yöntemler ve miyeloablative olmayan hazırlık rejimlerinin kullanımı gibi etkenlere bağlı olarak akut ve kronik GvHH arasındaki süre eşliğinin ortadan kalktığı gözlenmiş ve bu durum akut/kronik GvHH ayrımında belirli bir süre yerine klinik bulguların kullanımında artışa neden olmuştur (9). Ulusal Sağlık Enstitüleri 2005 ve 2014 yıllarında akut ve kronik GvHH ayrımı ile ilgili yeni uzlaşma kriterleri yayınlamıştır. Bu kriterlere göre GvHH 4 alt sınıfa ayrılır (10,11);

Klasik akut GvHH (aGvHH): Akut GvHH (aGvHH)'nin klinik özellikleri görülür ve allojenik HKHN veya verici lenfosit infüzyonundan (DLI) itibaren 100 gün içinde ortaya çıkar. Kronik GvHH'nin (kGvHH) tanı ve ayırt edici özellikleri yoktur.

Kalıcı ve / veya tekrarlayan geç başlangıçlı aGvHH: Allojenik HKHN veya DLI'dan 100 gün sonra ortaya çıkar. Klasik aGvHH özelliklerini gösterir. Kronik GvHH'nin tanınabilir belirtileri yoktur.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Demet Kıvanç E-mail: demet.kivanc@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 14.08.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.11.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 02.11.2020 • **Kabul/Accepted:** 03.11.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Klasik kGvHH: HKHN'den sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkar. Akut GvHH bulguları olmaksızın kGVHH'nin tanı ve ayırt edici özelliklerini gösterir.

Overlap sendromu: Hem kGvHH hem de aGvHH'nin özellikleri görülebilir.

Graft versus Host Hastalığı Patogenezi

Akut GvHH gelişimi başlıca 3 aşamada gerçekleşir (Şekil 1). İlk aşama hastaya uygulanan hazırlık rejiminin neden olduğu doku hasarının konağa ait antijen sunan hücreleri (ASH) aktive etmesidir. Hematopoetik kök hücrelerin infüzyonundan önce hastalara uygulanan hazırlık rejimi protokolünde yer alan kemoterapi ve radyoterapiler doku hasarına neden olurlar. Gelişen doku hasarı immün yanıtın lipopolisakkaritler (LPS), ürik asit ve adenozin trifosfat yolu reseptörlerinin metabolitleri gibi pek çok ekzojen moleküler aktivatörleri ve tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interlökin (IL) 6, IL-1 gibi endojen moleküller aktivatörlerinin salınımını tetikler (12,13). Salınan LPS bir yandan mononükleer fagositleri aktive ederek GvHH yanıtını güçlendiren bir döngüyü tetiklerken (14,15) bir yandan da bu ekzojen ve endojen moleküller büyük doku uyum kompleksi (major histocompatibility complex, MHC) antijenleri ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasına neden olarak konakçıya ait alloantijenlerin verici T hücreleri tarafından daha fazla tanınmasına ve T hücrelerinin uyarımına yol açar (14).

GvHH gelişiminin ikinci aşamasında verici T hücreleri HKHN'nin erken evrelerinde konağa ait ASH ile (doğrudan antijen sunumu) ilerleyen zamanlarda ise vericiye ait ASH'ler ile (dolaylı antijen sunumu) etkileşime girerek aktive olur. Bu aktivasyon yardımcı T hücreler (Th), sitotoksik T hücreler (CTL) ve bunların Th1, Th2, Th17 gibi alt gruplarının ekspansiyonuna yol açan kostimülasyon sinyalleri sağlar (16). Son aşamada ise sitotoksik efektör T hücreler kemokinler ve reseptör etkileşimleri yolu ile cilt, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer gibi hedef organlara dağılır ve buralarda doku hasarına neden olurlar (14,15). Bu aşamada, hem doğal hem de adaptif immün sistem hücreleri, T hücreleri kaynaklı inflamasyonun şiddetini arttırmak için beraber çalışırlar. Doğal öldürücü (NK) hücreler ve CTL'ler Fas/Fas ligand (FasL) ve perforin/granzim yolunu kullanarak hedef hücreleri lize uğratar. Ayrıca, enflamatuvar sitokinler CTL'lerle sinerjiye girerek daha fazla doku hasarı ve hedef organda fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Uygulanan hazırlık rejimi sırasında salgılanan LPS gibi mikrobiyal ürünler de, hasarlı bağırsak mukozasından ve deriden sızarak sitokin fırtınasının çoğalıp yayılmasına yol açan enflamatuvar sitokinleri salmaları yönünde monositler/makrofajlar gibi mononükleer hücreleri uyarır. Bu durum çoğunlukla gastrointestinal alanda yer alan epitel hücrelerinin tahrip olmasına yol açar (14,15).

Kronik Graft versus Host Hastalığı Patogenezi

Akut GvHH, kGvHH'nin önemli bir risk faktörüdür. Timus, kemik iliği nişi ve dalak gibi immün sistem organları ile immün sistem hücreleri aGvHH'nin birincil hedefleridir. Timus yıkımı ve sonucunda verici T hücrelerinin timus tarafından yetersiz eliminasyonu, kGvHH ile ilişkili allo- ve otoimmüniteye neden olan başlıca faktörlerdir (17). Ayrıca kemik iliğindeki B hücreleri

nişinin hasar görmesi nedeniyle, B hücreleri gelişimi bozulur. Bu durum oto- ve alloantikorlar üreten B hücrelerinin yetersiz eliminasyonuna yol açar ve kanda kGvHH'nin bir belirteci olan B hücre aktive edici faktör (B-cell-activating factor, BAFF) seviyeleri yükselir (18). Kronik GvHH gelişimi 3 aşamada meydana gelir (Şekil 2). İlk aşamada sitotoksik doku hasarı, enfeksiyonlar ve aGvHH kaynaklı meydana gelen hasar hem doğal immün sistem hücrelerinin hem de fibroblastlar ve endotelial hücrelerin aktive olmasını sağlar. İkinci aşama adaptif immün sistemin aşırı duyarlılığı ve immün regülatörlerin azalması ile karakterizedir. Bu aşamada konaktaki yabancı MHC hücrelerine karşı Th1, Th2, Th17 gibi hücrelerde artışa, regülatör T hücrelerinde (Treg) azalışa neden olan bir immün yanıt gelişir. Kronik GvHH gelişiminin son aşamasında ise fibroblast aktivasyonuna yol açan TNF- β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) üreten aktive makrofajların desteklediği anormal doku onarımı görülür (19,20).

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Pediyatri Hastalarında GvHH Gelişiminde Risk Faktörleri

Her yaşta hastada akut GvHH için en önemli risk faktörü, verici ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğudur. Pediyatrik hastalarda diğer potansiyel risk faktörleri arasında alıcı yaşı (21,22), tanı, nakil öncesi gastrointestinal yolun hasarlı olması, akraba dışı bir vericinin kullanımı, verici yaşının büyük olması (>8), erkek hasta için multipar kadın verici kullanımı, kök hücre kaynağı, yüksek CD34 pozitif hücre dozu ve hazırlık rejiminde tüm vücut ışınlanması kullanımı yer almaktadır (23,24).

MHC gen bölgesi 6. kromozomun kısa kolunda lokalize olup 3 bölgeye ayrılır. (Şekil 3). I. bölge klasik Ia ve klasik olmayan Ib moleküllerini, II. bölge klasik IIa ve klasik olmayan IIb moleküllerini, III. bölge ise kompleman ve TNF ile ilişkili molekülleri kodlayan genlerden oluşur. HLA-A, HLA-B ve HLA-C klasik HLA sınıf I üyeleri iken HLA-E, HLA-F, HLA-G, MICA ve MICB klasik olmayan HLA sınıf I üyeleridir (25). Klasik olmayan HLA sınıf I molekülleri sınırlı ekspresyona sahiptir

HLA Sınıf I ve sınıf II Genleri ve GvHH

MHC gen bölgesi 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve HLA genlerinin yanı sıra bir kısmı immün yanıtta yer alan 391 farklı geni de içerir (27). HLA sınıf I molekülleri pek çok hücrede eksprese edilir ve hücre içi peptidleri bağlayarak CTL'lerin reseptörlerine sunar. Bu peptitlerin CTL hücreleri tarafından yabancı olarak algılanması durumunda sitotoksik bir yanıt başlatılır. HLA sınıf II molekülleri ise antijen sunan hücrelerde eksprese olur ve hücre dışı peptitleri bağlayarak Th hücrelerinin reseptörlerine sunar. Böylece aktive olan Th hücreleri çoğalır ve yabancı olarak algılanan antijene karşı antikor üreten B hücrelerin uyarılmasını sağlayan sinyallerin oluşumu tetiklenir (28). HLA bölgesi, insan genomundaki en polimorfik bölgedir (29) ve HLA uyumsuzluğu GvHH gelişimi için en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır. HLA-A,-B,-C klasik sınıf I HLA molekülleri iken HLA-DRB1,-DQB1,-DQA1 ve HLA-DPB1 klasik sınıf II HLA molekülleridir. Lee SJ ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada 3856 hasta ve verici çifti değerlendirilmiş ve HLA-A,-B,-C,-DRB1 tam uyumlu hasta-verici çiftlerinde 1 alel/antijen uyumsuz olanlara göre

daha iyi genel sağ kalım, daha düşük transplant ilişkili mortalite ve daha düşük aGvHH görüldüğü, tek başına HLA-DQB1 uyumsuzluğunun ise nakil sonucunu önemli ölçüde etkilemediği bildirilmiştir. İlgili çalışmada nüks, kGvHH oranı ve engraftman süresi açısından ise iki grup arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (30). Ayrıca literatürde yer alan bazı çalışmalarda non-permisif (tolere edilemeyen) HLA-DPB1 uyumsuzluğu da aGvHH ile ilişkili bulunmuştur (31-33).

Minör HLA Antijenleri ve GvHH İlişkisi: Minör histo-uyumluluk antijenleri, hücre yüzeyi üzerinde sınıf I veya sınıf II MHC molekülleri ile ilişkili olarak bulunan küçük peptitlerdir. İmmün sistemin öz tanınmasında etkilidirler. Çoğu minör H antijeni epitelyal dokularda dahil olmak üzere birçok yerde eksprese olur ve bu minör H antijenlerinin HKHN'yi takiben verici T hücreleri tarafından tanınması GvHH ve Graft versus lösemi (GvL)'ye neden olabilir (34). HLA tam uyumlu allojenik nakillerde tek antijen uyumsuzlukları immünoreaktif T hücreleri tarafından tespit edilebilir ve GvHH gelişime neden olabilir (35).

Yapılan çalışmalarda minör H antijeni HA-8 veya UGT2B17 uyumsuzluğunun, GvHH riskini arttırdığı tespit edilmiştir (36, 37). Martin ve arkadaşları çalışmalarında HLA tam uyumlu kardeş verici nakillerinde, minör histo-uyumluluk antijen dengersizliğinde bir artışın şiddetli (derece 3-4) ve evre 2-4 bağırsak GvHH'sini arttırdığını tespit etmiştir (38).

Sitokinler, Kemokinler, Kostimülatör moleküller ve GvHH İlişkisi

Sitokinler, GvHH patogeneziinde rol oynayan önemli efektör ve düzenleyici moleküllerdir. Aktive olan immün sistem hücreleri tarafından salınan proenflamatuvar sitokinler bir 'sitokin fırtınası' oluşturarak GvHH'nin hızlı bir şekilde başlamasına yol açar (39). GvHH'nin ortaya çıkışı ve şiddeti Treg, Th1, Th2 ve Th17 hücreleri gibi farklı fenotiplere olgunlaşan ve farklılaşan saf T hücreleri tarafından belirlenir. Bu farklılaşma, transkripsiyon faktörlerini aktive eden ve bazı fenotiplerin üstünlüğünü sağlayan lokal sitokinlerin varlığı ile ilişkilidir (40). Th1 hücreleri, IL-2, IL-10, interferon-gama (IFN- γ), TNF-a ve TNF- γ gibi sitokinleri salgılar. Th2 hücreleri IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17E ve IL-31 gibi sitokinleri salgılar. Th17'nin temel olarak IL-17'yi salgıladığı bilinmektedir (41). GvHH'de verici naif CD4+ T hücreleri, konağa ait ASH'ler tarafından sunulan allo-antijenleri tanı ve ortamda mevcut sitokin profiline bağlı olarak Th1, Th2 veya Th17 hücrelerine farklılaşır (42). Yi T. ve arkadaşları çalışmalarında ortamda IFN- γ yokluğunda, Th hücrelerinin Th2 ve Th17 alt gruplarına farklılaşarak akciğer ve deride hasara neden olduğunu, hem IL-4 hem IFN- γ yokluğunda, Th17 hücrelerinin baskın alt grup haline gelip deride doku hasarına yol açtığını, hem IFN- γ hem de IL-17 yokluğunda ise Th2 alt grubunun baskın hale gelip GvHH hastalarında idiyopatik pnömoniye neden olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir (43). Ayrıca, Th hücrelerinin ortamda IL-12 sitokini varlığında Th1 fenotipine farklılaştığı ve IFN- γ ile IL-2 sitokinlerinin salınmasına neden olduğu tespit edilmiştir (40). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda sitokinlerin NK hücrelerinin modülasyonunda da potansiyel bir rol oynadığı gösterilmiştir. Huber CM. ve arkadaşlarının çalışmasında IL-12, IL-15 ve IL-18 ile aktive edilen NK hücrelerinin adoptif transferinin,

HLA uyumsuz nakil gerçekleştirilen bir fare modelinde GvHH'yi baskıladığı gösterilmiştir (43).

Akut GvHH'de CD28, TNF süper aile reseptörleri (CD40LG, OX40, 4-1BB), indüklenebilir T hücre kostimülatör sistemi (ICOS) gibi pozitif regülatörler (44) ve CTLA-4 ve PD-1 gibi negatif regülatörleri içeren çoklu kostimülatör yollarının rolü de araştırılmıştır (45). Yapılan çalışmalarda kostimülatuar moleküllerin blokajının GvHH'yi azaltabilirken, immün kontrol noktası moleküllerinin blokajının GvHH'yi arttırabileceği gösterilmiştir (46,47).

SONUÇ

Günümüzde GvHH, halen HKHN sonrası ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir. GvHH'nin doğru yönetilmesi HKHN sonrası morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması açısından çok önemlidir. Bu bağlamda GvHH'nin biyolojisi, risk faktörleri, prognozu, biyobelirteçlerinin iyi anlaşılması ve önleme stratejileri ile tedavi yöntemlerinin ortaya konulması yönünde daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- D.K., F.S.O.; Veri Toplama- D.K.; Veri Analizi/Yorumlama- D.K., F.S.O.; Yazı Taslağı- D.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- D.K., F.S.O.; Son Onay ve Sorumluluk- D.K., F.S.O.; Süpervizyon- F.S.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- D.K., F.S.O.; Data Acquisition- D.K.; Data Analysis/Interpretation- D.K., F.S.O.; Drafting Manuscript- D.K.; Critical Revision of Manuscript- D.K., F.S.O.; Final Approval and Accountability- D.K., F.S.O.; Supervision- F.S.O.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft versus-host disease. *Semin Hematol* 2006;43(1):3-10.
2. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020 Feb;7(2):e157-e167.
3. Carpenter PA, MacMillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2010 Feb;57(1):273-95.
4. Patel KK, Patel AK, Ranjan RR, Shah AP. Transfusion associated graft versus host disease following whole blood transfusion from an unrelated donor in an immunocompetent patient. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010 Sep;26(3):92-5.

5. Saffo S, Peng C, Kibbi N, Patel N, Robert ME, Adekolu E, et al. Graft-versus-host disease after pancreatic transplantation. *ACG Case Rep J* 2019 Sep 12;6(9):e00214.
6. Batra A, Cottler-Fox M, Harville T, Rhodes-Clark BS, Makhoul I, Nakagawa M. Autologous graft versus host disease: An emerging complication in patients with multiple myeloma *Bone Marrow Res* 2014;2014:891427.
7. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012 Jan 5;119(1):296-307.
8. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lectures* 1966-67;62:21-78.
9. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers ME, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003 Jul 15;102(2):756-62.
10. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 Dec;11(12):945-56.
11. Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. 2014 National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: Preface to the series. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015 Mar;21(3):387-8.
12. Apostolova P, Zeiser R. The role of danger signals and ectonucleotidases in acute graft-versus-host disease. *Hum Immunol* 2016 Nov;77(11):1037-47.
13. Zeiser R, Penack O, Holler E, Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J Mol Med(Berl)* 2011 Sep;89(9):833-45.
14. Reddy P. Pathophysiology of acute graft versus host disease. *Hematol Oncol* 2003 Dec;21(4):149-61.
15. Sung AD, Chao NJ. Acute graft-versus-host disease: Are we close to bringing the bench to the bedside? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013 Sep;26(3):285-92.
16. Yu Y, Wang D, Liu C, Kaosaard K, Semple K, Anasetti C, et al. Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice. *Blood* 2011 Nov 3;118(18):5011-20.
17. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014 Jul 17;124(3):374-84.
18. Sarantopoulos S, Ritz J. Aberrant B-cell homeostasis in chronic GVHD. *Blood* 2015 Mar 12;125(11):1703-7.
19. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft versus host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med* 2017 Dec 28;377(26):2565-2579.
20. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang, XN, Dickinson, AM, Holler, E. Pathophysiology of GvHD and other HSCT-related major complications. *Front Immunol* 2017 Mar 20;8:79.
21. Qayed M, Wang T, Hemmer MT, Spellman S, Arora M, Couriel D, et al. Influence of age on acute and chronic GVHD in children undergoing HLA-identical sibling bone marrow transplantation for acute leukemia: Implications for prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Mar;24(3):521-8.
22. Vignon M, Andreoli A, Dhédin N, Lebglie E, Masson E, Robin M, et al. Graft-versus-host disease in adolescents and young adults (15-24 years old) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in first complete remission. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017 Jun;6(2):299-306.
23. Carlberg V, Simons E, Delano S, Huang JT. Pediatric Graft-Versus-Host Disease In: Cotliar JA, eds. *Atlas of Graft-Versus-Host Disease: Approaches to Diagnosis and Treatment*. Cham, 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing AG, 2017:105-23.
24. Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease in children, adolescents, and young adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020 May;26(5):e101-e112.
25. Hosseini E, Schwarzer AP, Ghasemzadeh M. The impact of HLA-E polymorphisms in graft-versus-host disease following HLA-E matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11(1):15-21.
26. Hosseini E, Schwarzer AP, Ghasemzadeh M. Do human leukocyte antigen E polymorphisms influence graft-versus-leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? *Exp Hematol* 2015 Mar;43(3):149-57.
27. The IMGT/HLA Database; <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html> Erişim tarihi: 27.03.2014
28. Meyer D, Aguriar VRC, Bitarello BD, Brandt DYC, Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics* 2018 Jan;70(1):5-27.
29. Edgerly CH, Weimer ET. The Past, present, and future of HLA typing in transplantation. *Methods Mol Biol* 2018;1802:1-10.
30. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor recipient HLA matching contributed to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007 Dec 15;110(13):4576-83.
31. Touzeau C, Gagne K, Seville V, Herry P, Chevallier P, Follea G, et al. Investigation of the impact of HLA-DPB1 matching status in 10/10 HLA matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation: results of a French single center study. *Hum Immunol* 2012 Jul;73(7):711-4.
32. Crocchiolo R, Zino E, Vago L, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009 Aug 13;114(7):1437-44.
33. Rene C, Lozano C, Eliaou JF. Expression of classical HLA class I molecules: regulation and clinical impacts: Julia Bodmer award review 2015. *HLA* 2016 May;87(5):338-49.
34. Summers C, Sheth VS, Bleakley M. Minor histocompatibility antigen-specific T cells. *Front Pediatr* 2020 Jun3;8:284.
35. Roy DC, Perreault C. Major vs minor histocompatibility antigens. *Blood* 2017 Feb 9;129(6):664-6.
36. Akatsuka Y, Warren EH, Gooley TA, Brickner AG, Lin MT, Hansen JA, et al. Disparity for a newly identified minor histocompatibility antigen, HA-8, correlates with acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling. *Br J Haematol* 2003 Nov;123(4):671-5.
37. McCarroll SA, Bradner JE, Turpeinen H, Volin L, Martin PJ, Chilewski SD, et al. Donor-recipient mismatch for common gene deletion polymorphisms in graft-versus-host disease. *Nat Genet* 2009 Dec;41(12):1341-4.
38. Martin PJ, Levine DM, Storer BE, Warren EH, Zheng X, Nelson SC et al. Genome-wide minor histocompatibility matching as related to the risk of graft-versus-host disease. *Blood* 2017 Feb 9;129(6):791-8.
39. Mohty M, Blaise D, Faucher C, Vey N, Bouabdallah R, Stoppa AM, et al. Inflammatory cytokines and acute graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2005 Dec 15;106(13):4407-11.
40. Henden AS, Hill GR. Cytokines in graft-versus-host disease. *J Immunol* 2015 May 15;194(10):4604-12.

41. Kumar S, Mohammadpour H, Cao X. Targeting cytokines in GVHD therapy. *J Immunol Res Ther* 2017;2(1):90-9.
42. Yi T, Chen Y, Wang L, Du G, Huang D, Zhao D, et al. Reciprocal differentiation and tissue- specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease. *Blood* 2009 Oct 1;114(14):3101-12.
43. Hüber CM, Doisne JM, Colucci F. IL-12/15/18-preactivated NK cells suppress GvHD in a mouse model of mismatched hematopoietic cell transplantation. *Eur J Immunol* 2015 Jun;45(6):1727-35.
44. Taylor PA, Panoskaltis-Mortari A, Freeman GJ, Sharpe AH, Noelle RJ, Rudensky AY, et al. Targeting of inducible costimulator (ICOS) expressed on alloreactive T cells down-regulates graft-versus-host disease (GVHD) and facilitates engraftment of allogeneic bone marrow (BM). *Blood* 2005 Apr 15;105(8):3372-80.
45. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft versus host disease-biologic process, prevention and therapy. *N Engl J Med* 2017 Nov 30;377(22):2167-79.
46. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, Usman M, et al. Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 Jan;25(1):94-9.
47. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, Armand P, Flowers ME, Merryman E, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood* 2017 Jul 13;130(2):221-8.

Evlat Edindim, Emzirmek İstiyorum: Olgu Sunumu

I Adopted, I Want to Breastfeed: A Case Report

Muhammet Fatih Sebirli¹, Gülçin Canbeyli², Nalan Karabayır¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: M.F.S. 0000-0001-6465-0449; G.C. 0000-0003-2070-7014; N.K. 0000-0002-8003-1952

Atıf/Citation: Sebirli MF, Canbeyli G, Karabayır N. Evlat edindim, emzirmek istiyorum: Olgu sunumu. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):120-123. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.768460>

ÖZ

Anne sütü ile beslenmenin bebek ve anne sağlığı üzerine pek çok olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Annelerin bebeği için en iyisini istemesi dışında emzirmenin toplumda anne kimliğini sembolize etmesi de anneleri emzirmeye yönlendirir. Ayrıca anne sütü ile beslenmenin anne-bebek bağı üzerine olumlu etkisi evlat edinen anneleri emzirmeye motive eder. Evlat edinmiş annelerde anne sütü ile besleme uyarılmış laktasyonla sağlanır. Bu yazıda on haftalık erkek bebeği evlat edinen annenin emzirme konusunda destek almak için emzirme polikliniğine başvurusu değerlendirilmiştir. Gebelik ve emzirme öyküsü olmayan anneye domperidon başlanarak ten teması, 3 saat arayla sağım yapması ve parmakla besleme yöntemiyle formül sülle beslenme önerildi. Bir hafta sonra süt sekresyonu başlayan ve sağımlara devam eden anne, bir sonraki kontrolde bebeğin uykuda emmeye başladığını, formül süt ihtiyacının azaldığını ifade etmiştir. Sürecin 45. gününde domperidonun kesilmesiyle sütü azalan anneye ten teması, düzenli sağım ve domperidon kullanımı önerildi. Annesi domperidon kullanmayan bebek emmeyi de reddettiğinden tamamlayıcı beslenme ile desteklendi. Pompalamaya devam etmesi önerilen annenin 1 ay sonra süt salgılaması durdu. Şu anda 20 aylık olan bebeğini toplam 5 ay boyunca emzirdiği tespit edildi. Olgumuzda gebelik ve emzirme öyküsü olmayan anne bebeğini anne sütü ile beslemeyi başardı. Bebeğin yaşının 3 aydan küçük olması, annenin güçlü motivasyonu ile yakın takip ve destek uyarılmış laktasyon sürecinin başarıya ulaşmasında en önemli etkenlerdir. Sağlık profesyonellerinin uyarılmış laktasyon ve relaktasyon konusunda bilgi sahibi olması bu süreci başlatma ve sürdürmede önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, evlat edinme, laktasyon, parmakla besleme

ABSTRACT

Breastfeeding has numerous health benefits for both the mother and the baby. Apart from mothers wanting the best for their babies, breastfeeding symbolizes motherhood in the society. Thus, mothers are urged to breastfeed. In addition, breastfeeding has a positive effect on the mother-baby bond, which also encourages adoptive mothers to breastfeed. Breastfeeding is achieved with induced lactation in adoptive mothers. In this article, the application of a mother who adopted a 10-week-old baby to the breastfeeding outpatient clinic for breastfeeding support was evaluated. Domperidone was started for the mother who had no pregnancy or breastfeeding history. Consequently, skin contact, milking every 3 h, and formula feeding with the finger-feeding method were recommended. The mother, who started milk secretion 1 week later and continued milking, stated that the baby started sucking while sleeping. Thus, the requirement for formula milk decreased. On the 45th day of the process, skin contact, regular milking, and use of domperidone were recommended to the mother whose milk decreased after domperidone cessation. Conversely, the baby whose mother did not use domperidone was also supported with complementary feeding because the baby refused to suck. The mother's milk secretion stopped after 1 month, and continued pumping was recommended. It was found that the mother breastfed her 20-month-old baby for 5 months. In this case report, a mother with no pregnancy and breastfeeding history was able to feed her baby with breast milk. The baby's age being younger than 3 months and the mothers' strong motivation and being closely monitored and supported are few of the most important factors in being successful with the process of induced lactation. Thus, health professionals having information about induced lactation and relactation are integral in starting and continuing with the process.

Keywords: Breastmilk, adoption, lactation, finger feeding

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Muhammet Fatih Sebirli E-mail: drfatihsebirli@gmail.com

Başvuru/Submitted: 12.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 31.08.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 01.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 26.11.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Emzirmenin bebekte akut ve kronik hastalık risklerinin azaltılması, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, psikolojik, fiziksel ve zihinsel gelişimin desteklenmesi dışında annenin ruhsal ve fiziksel sağlığı açısından da tartışılmaz olumlu etkileri vardır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere çocuk sağlığı ile ilgilenen kurumlar ilk 6 ay yalnız anne sütü ile beslenme ve en az iki yaşına kadar uygun tamamlayıcı beslenme ile anne sütüne devam edilmesini önermektedir (2). Anne-bebek bağının güçlenmesini sağlayan emzirme, aynı zamanda anne kimliğinin toplumsal bir sembolü olarak da kabul edilmektedir (3,4). Bebeği için en iyisini sağlama, hastalık riskini en aza indirme dışında sosyal beklentileri karşılama baskısı da anneleri emzirmeye yönlendirebilir (5). Evlat edinen annelerin besleme dışında bebekleriyle bağ kurabilmek amacıyla da emzirmek istedikleri bilinmektedir (6). Bebeklerde emzirmenin yeniden başlatılması olarak tanımlanan relaksasyon, anne ve/veya bebeğin hastalıkları, meme problemleri, bebeğin emmeyi reddetmesi, yetersiz süt üretimi ve annenin emzirme konusundaki fikrini değiştirmesi gibi olgularda söz konusu iken, evlat edinme, taşıyıcı anne bebeğinin genetik anne tarafından emzirilmesi ya da transseksüel bireyin emzirmesi gibi gebelik olmaksızın emzirmenin başlatılması ise uyarılmış laktasyon olarak tanımlanır. Uyarılmış laktasyonun başarısı annenin motivasyonu, memelerin sık uyarılması, bebeğin daha önce emmiş olması, bebeğin yaşının küçük olması, ailede özellikle babanın ve sağlık profesyonellerinin desteği ile ilişkili olup, olguların çoğunda kısmi emzirme sağlanabilir (7).

Bu yazıda, 2,5 aylıkken evlat edinilmiş bir anne-bebek çiftinin uyarılmış laktasyon süreci literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU

Evlat edindiği seksen üç günlük erkek bebeği bir hafta boyunca emzirmeyi denemesine rağmen başarılı olamayan anne emzirme polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede tartısı 6200 gr (50-75p), sistem bulgularında özellik saptanmayan bebek formül süt ile besleniyordu. Gebelik öyküsü olmayan anneye emzirme eğitimi verildi, bebekle sürekli ten teması kurması ve 3 saatlik aralıklarla sağım yapması önerildi. İlaç kullanım öyküsü olmayan anne ve bebeğin uzun QT başta olmak üzere aritmi varlığı açısından çekilen elektrokardiyografilerinde sorun saptanmaması üzerine anneye domperidon 30 mg/g dozunda başlandı. Bebeğin günlük beslenme ihtiyacı 150 ml/kg/gün olarak hesaplanarak, günde 900 ml anne sütü ve/veya formül süt ile beslenmesi planlandı. Bu arada günlük olarak telefonla aranarak motive edilen annenin kendine olan güveni artırılmaya çalışıldı. Bir hafta sonra kontrole gelen annenin damla damla sütünün gelmeye başladığı saptandı. Anneye sağdığı sütü parmakla besleme metodu ile bebeğe vermesi önerildi. Bir hafta sonra yapılan kontrolde bebeğin uykuda emmeye başladığı öğrenildi. Anneye değişik emzirme pozisyonları gösterilerek, bebeği sık sık emzirmesi önerildi. İki hafta sonraki takipte tartısı 7350 gr olan bebeğin uykuda emmeye devam ettiği, formül süt ihtiyacının günde 6'dan iki öğüne indiği saptandı. Sürecin 45. gününde tartısı 8340 gr olan bebek



Resim 1: Parmakla besleme yöntemi ile sağılmış süt verilmesi.

etkin biçimde emmekte idi. Ancak annenin karın ağrısı nedeniyle domperidon kullanmayı bıraktığı öğrenildi. Anneye ten teması, sağım ve domperidona devam etmesi önerildi. Bir ay sonraki kontrolde bebeğin tartısı 8980 gr olup, domperidon kullanamayan annenin sütünün azaldığı, bebeğin emmeyi reddettiği ve sağılmış sütün kaşıkla verildiği saptandı. Bu arada tamamlayıcı beslenmeye geçen bebeğe biberonla formül süt de verilmekteydi. Biberon kullanım konusunda bilgilendirilen anneye sağıma devam etmesi önerildi. Ancak süt miktarı giderek azalan annenin bir ay sonra anne sütünün tamamen kesildiği, şu an 20 aylık olan bebeğin toplam 5 ay anne sütü alabildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Emzirmenin hem bebek hem de anne için metabolik, psikosozyal ve immünojenik etkileri mevcuttur. Formül süt ile beslenen bebeklerde rotavirüs enfeksiyonu, orta kulak iltihabı, alt solunum yolu enfeksiyonları, ani bebek ölüm sendromu, nekrotizan enterokolit, astım ve obezitenin daha sık görüldüğü bilinmektedir (8,9). Anne için de sayısız olumlu etkisi olan emzirme, bağlanma sürecinin önemli bir unsurudur. Evlat edinen annelerin bir kısmı emzirme sırasındaki göz ve ten temasını yaşayabilmek, toplum gözünde anne kimliğini kazanabilmek için bebeklerini emzirmek istemektedir.

Gebelik olmaksızın anne sütü ile besleme uyarılmış laktasyon ile gerçekleşmekte olup, bu konuda az sayıda çalışmanın ilki 1981 yılında Auerbach ve Avery tarafından yapılmıştır (10-13). Uyarılmış laktasyonda kullanılan protokollerin çoğu, Newman tarafından oluşturulan protokole dayanmaktadır (14). Programlar başlangıçta glandüler gelişimi desteklemek için östrojen ve progesteron uygulanması, ardından bir galaktogog ilaç (sülpirid, metoklopramid, klorpromazin, domperidon) ile düzenli sağım

yapılmasından oluşmaktadır (14). Farmakolojik tedavinin, gebelik yokluğunda emzirmeyi uyardırmada en önemli faktör olan meme başına uyarı teknikleri ile birleştirilirse daha etkili olduğu bilinmektedir. Uyarı teknikleri emzirme ya da elle veya elektrikli pompa ile yapılan sağımdan oluşur. Tercih edilen yöntem, hastane tipi elektrikli pompa ile bebeğin gelmesinden en az 6 hafta önce her 3 saatte bir aynı anda her iki memenin sağılmaya başlanmasıdır (15,16). Çemen otu, devediken, rezene, yonca, yulaf ve hatmi kökü gibi birçok bitkinin anne sütünü arttırmaya yardımcı olduğu bilinmekle birlikte, kullanımlarıyla ilgili kanıtlar yetersiz olduğundan uyarılmış laktasyonda rutin kullanımı önerilmemektedir (17). Olgumuzda hormonal destek yapılması mümkün olmayan annede domperidon kullanımı ve düzenli sağım ile bir hafta sonra anne sütü sekresyonu sağlanmıştı.

Gebelik yokluğunda laktasyonun başlatılması her zaman başarılı olmaz, çoğu zaman kısmi emzirme ile sonuçlanır. Laktasyonu başlatmak için sık aralıklarla sağım yapılabilmesi için annenin kendine güvenmesi ve iyi motive olması önemlidir (18). Olgumuzda motivasyonu yüksek olan annede anne sütü ile beslenme kısmi olarak sağlanmıştı.

Laktasyon uyarısını sağlamada etkili diğer faktörler anneye destek, bebeğin yaşı ve annenin daha önce emzirmiş olmasıdır. Emzirmiş olan annenin süt salgılamaya olasılığının, emzirmemiş anneye göre 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (10). Ancak uyarılmış laktasyon olgularının çoğunda özellikle emzirme öyküsü olmayan annelerin bebeklerine beslenme desteği yapılması gerektiği bildirilmektedir (19,20). Olgumuzda anne hiç emzirmemiş olmasına rağmen anne sütü beslenme sağlanabilmiştir.

Sağılan sütün emzirme destek sistemi (EDS) ya da parmakla besleme yöntemiyle verilmesi tercih edilir. EDS sistemi bebeğin aktif emmesi ve göğüslerin uyarılması ile süt üretiminin başlatılması ve artırılması amaçlanmaktadır (21,22). Olgumuzda parmakla besleme yöntemi uygulanmıştır.

Daha önce emzirme öyküsü olmayan olgumuzda annenin hormonal hazırlık yapılamadan başlanan uyarılmış laktasyonun kısa sürede başarılı olmasında bebeğin yaşının 3 aydan küçük olması, annenin güçlü motivasyonu ile yakın takip ve destek önemli etkenlerdir. Sağlık profesyonellerinin uyarılmış laktasyon ve relaksasyon konusunda bilgi sahibi olması başarıyı arttıracaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- G.C.; Veri Analizi/Yorumlama- N.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.K.; Son Onay ve Sorumluluk- M.F.S., G.C., N.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained for this study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- G.C.; Data Analysis/Interpretation- N.K.; Critical Revision of Manuscript- N.K.; Final Approval and Accountability- M.F.S., G.C., N.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bode L, Raman AS, Murch SH, Rollins NC, Gordon JI. Understanding the mother-breastmilk-infant "triad". *Science* 2020;367(6482):1070-2.
2. World Health Organization. Infant and young child feeding-model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: WHO Press; 2009: 1-2. Available at https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44117/9789241597494_eng.pdf?ua=1 Accessed on Sep 12 2020
3. Gibbs BG, Forste R, Lybbert E. Breastfeeding, parenting, and infant attachment behaviors. *Matern Child Health J* 2018;22(4):579-88.
4. Marshall JL, Godfrey M, Renfrew MJ. Being a 'good mother': managing breastfeeding and merging identities. *Soc Sci Med* 2007;65(10):2147-59.
5. Afflerback S, Carter SK, Anthony AK, Grauerholz L. Infant-feeding consumerism in the age of intensive mothering and risk society. *J Consum Cult* 2013;13(3):387-405.
6. Sarparast L, Farhadi R, Sarparast M, Shafai S. The effect of kangaroo mother care on neonatal outcomes in Iranian hospitals: A review. *J Pediatr Rev* 2015; 3:1952.
7. Gribble KD. The influence of context on the success of adoptive breastfeeding: developing countries and the west. *Breastfeed Rev* 2004;12:5-13.
8. Goldman AS. The immune system in human milk and the developing infant. *Breastfeed Med* 2007;2:195-204.
9. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387(10017):475-90.
10. Auerbach KG, Avery JL. Induced lactation, a study of adoptive nursing by 240 women. *Am J Dis Child* 1981;135:340-3.
11. Szucs KA, Axline SE, Rosenman MB. Induced lactation and exclusive breast milk feeding of adopted premature Twins. *J Hum Lact* 2010;26:309-13.
12. Bryant CA. Nursing the adopted infant. *J Am Board Fam Med* 2006;19(4):374-9.
13. Farhadi R, Philip RK. Induction of lactation in the biological mother after gestational surrogacy of twins: a novel approach and review of literature. *Breastfeed Med* 2017;12:373-6.
14. Lawrence R. Induced Lactation and Relactation (Including Nursing an Adopted Baby) and Cross-Nursing, Breastfeeding. In Lawrence Ruth, Lawrence Robert eds. *A Guide For Medical Profession*. 8th ed. Atlanta, United States of America: Elsevier, 2015:667-687.
15. Wittig SL, Spatz DL. Induced lactation: gaining a better understanding. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2008;33(2):76-83.
16. Asztalos EV, Campbell-Yeo M, da Silva OP, Ito S, Kiss A, Knoppert D, EMPOWER Study Collaborative Group. Enhancing human milk production with domperidone in mothers of preterm infants. *J Hum Lact* 2017;33(1):181-7.

17. Brodribb W. ABM Clinical Protocol #9: Use of galactogogues in initiating or augmenting maternal milk production, second revision 2018. *Breastfed Med* 2018;13:307-12.
18. Namba K. Induced lactation: a study of 37 non-puerperal mothers. *J Trop Pediatr* 1994;40(4):240-2.
19. Banapurmath CR, Banapurmath S, Kesaree N. Successful induced non-puerperal lactation in surrogate mothers. *Ind J Pediatr* 1993;60(5):639-43.
20. Thearle, MJ, Weissenberger R. Induced Lactation in Adoptive Mothers. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1984;24(4):283-6.
21. Hoover, K. Feeding methods. In *Breastfeeding and Human Lactation*, K. Wambach, J. Riordan eds. 5th ed. Jones and Bartlett Publishers, 2014;247-50.
22. Torrence H. 2014 Nov. (review 2017 Nov.) A guide to finger-feeding, information for parents and carers. Available to <https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/11016Pfingerfeeding.pdf> Accessed on Sep 1, 2020.

Kateter Enfeksiyonlarına Alternatif Çözüm: Kilit Tedavisi

Alternative Solution to Catheter Infections: Lock Therapy

Ayşenur Kardaş¹ , Nazan Dalgıç² , Dilek Güller³ , Sibel Değim İlgar⁴ , Banu Bayraktar⁴ ,
Ömer Naci Tabakçı⁵ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: A.K. 0000-0003-1764-0509; N.D. 0000-0002-6516-8897; D.G. 0000-0002-8306-5445; S.D.İ. 0000-0001-9691-6539; B.B. 0000-0002-3128-0581; Ö.N.T. 0000-0001-8791-2536

Atf/Citation: Kardas A, Dalgic N, Guller D, Değim İlgar S, Bayraktar B, Tabakci, ON. Kateter enfeksiyonlarına alternatif çözüm: Kilit tedavisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(3):124-126. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.3.772803>

Öz

Uzun süreli kalıcı kateter kullanımının en önemli komplikasyonu kateter enfeksiyonlarıdır. Infectious Diseases Society of America (IDSA) *koagülaz negatif stafilokok*, *S.aureus* ve *gram (-)* ilişkili kateter enfeksiyonlarında kateter değişimi mümkün değilse sistemik tedavi ve kateter kilit tedavisinin birlikte verilmesini; fungal enfeksiyonlarda ise kateterin değişimini önermektedir. Ancak kısa barsak sendromu, konjenital diare bozuklukları gibi özel hasta gruplarında *Candida* ilişkili kateter enfeksiyonları sık görülmektedir. Bu durum sürekli kateter değişimleri ve komplikasyonlarına neden olmakta, hastanelerde büyük maliyet kaybı oluşturmaktadır. Burada NEUROG3 gen defekti, konjenital intestinal malabsorbsiyon sendromu tanımlı yaşamını parenteral nutrisyon ile idame ettiren iki yıl dokuz aylık kız hastada liposomal amfoterisin B kilit ve sistemik tedavisi uygulanarak *C. glabrata* ilişkili kateter enfeksiyonunun tedavi edildiği başarılı bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Liposomal amfoterisin B, liposomal kilit tedavisi, fungal enfeksiyonlar, NEUROG3

Giriş

Uzun süreli kalıcı kateter kullanımı; hemodiyaliz ihtiyacı olan, sürekli intravenöz tedavi alan ve hayatını parenteral nutrisyon ile idame ettiren hastalar için gerekli girişimsel bir işlemdir. Kalıcı kateter kullanımının en önemli komplikasyonu, morbidite

ABSTRACT

One of the main complications of long-term use of permanent catheters is infection of the catheter. Guidelines issued by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommend the addition of antibiotic lock therapy to parenteral antibiotic therapy for tunneled or implantable catheter-associated infections caused by *coagulase-negative Staphylococcus*, *S aureus*, and *gram-negative rods* when removal of the catheter is not an option. However, IDSA guidelines strongly recommend removal of the catheter if possible in patients with catheter-associated infections secondary to *Candida*. However, *Candida*-associated catheter infections are common in certain high-risk patient groups including those with short bowel syndrome and congenital diarrheal disorders. Such situations may necessitate frequent change of catheters along with a host of other complications, resulting in huge loss of revenue to hospitals as well as inconvenience to patients. Here, we present a case in which *C. glabrata*-associated catheter infection was successfully treated by applying liposomal amphotericin B lock along with systemic antifungal treatment. The patient was a young girl aged 2 years and 9 months having Neurogenin-3 (NEUROG3) gene defect associated with congenital intestinal malabsorption syndrome.

Keywords: Liposomal amphotericin B, liposomal lock therapy, fungal infections, NEUROG3

ve mortalite nedeni olan kateter enfeksiyonlarıdır (1). Kateter kolonizasyonu ve enfeksiyonuna en sık neden olan organizmalar; *koagülaz negatif stafilokoklar* (özellikle *Staphylococcus epidermidis*), *enterokoklar*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida*'dır (2). Literatürde seçilmiş hastalarda, kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında, santral venöz kateteri kurtarmak için

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ayşenur Kardaş E-mail: draysenurkardas@gmail.com

Başvuru/Submitted: 23.07.2020 • **Kabul/Accepted:** 07.09.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

antibiyotik kilit tedavisi uygulanması denenmiştir. Kilit tedavisi; kateterin seçilen antimikrobiyal ajan ile kateter lümeninde kolonize olan enfeksiyöz ajanlardan temizlenmesi için bir süre bekletilmesi şeklinde uygulanır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (Infectious Diseases Society of America, IDSA); *koagülaz negatif stafilokok*, *S. aureus* ve gram (-) çomak ilişkili kateter enfeksiyonlarında kateter değişimi mümkün olmadığında sistemik tedavi ve kateter kilit tedavisinin birlikte verilmesini; fungal kateter enfeksiyonlarında ise kateterin çıkarılmasını ve seçilen antifungal ajanla on dört gün süreyle sistemik tedavisini önermektedir (2). Ancak kısa barsak sendromu, konjenital diare bozuklukları gibi özel hasta gruplarında *Candida* ilişkili kateter enfeksiyonları sık görülmektedir. Bu durum, sürekli kateter değişimlerine ve komplikasyonlarına neden olmakta aynı zamanda hastanelerde büyük maliyet kaybı oluşturmaktadır. Kateteri çıkarmadan sadece sistemik antifungallerle tedavi edilen kandidemili hastalarda kateter kurtarma oranları çok düşüktür. Kateterin korunduğu başarılı olan tedavilerde kullanılan yaklaşım; seçilen antifungal ajan ile birlikte günde 8-12 saat süren kilit tedavisi ve sistemik tedaviden oluşmaktadır (3).

Uzun süreli kateter kullanımı gerektiren hastalarda hayat kurtaran ve yaşam kalitesini artıran kateter kilit tedavisi özellikle çocukluk yaş grubunda total parenteral nutrisyon (TPN) bağımlı hastaların evde takip ve tedavisinde çığır açmıştır. Bunlardan biri olan konjenital diare bozuklukları, yaşamın başlangıcında hayatı tehdit eden diareler ile ortaya çıkan nadir bir enteropatiler grubudur (4). Bu grubun bir üyesi olan enterik anendokrinoziste; Neurogenin-3 (NEUROG3) genindeki resesif kalıtsal mutasyonlara bağlı bağırsak enteroendokrin hücrelerinin eksikliği, konjenital malabsorptif ishal, büyüme gelişme geriliği görülür (4). Hastalar hayat boyu parenteral nutrisyona ihtiyaç duyar. Burada; NEUROG3 gen mutasyonu nedeniyle konjenital intestinal malabsorpsiyonu olan, *Candida* ilişkili tekrarlayan kateter enfeksiyonları bulunan bir hastada, kateter çıkarılmadan liposomal amfoterisin B kilit tedavisi kullanılarak kateterin kurtulabildiği başarılı bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

İki yıl dokuz aylık kız hasta; NEUROG3 gen defekti, konjenital barsak malabsorpsiyonu tanılarıyla çocuk enfeksiyon servisinde takip edilmekteydi. Hastanın; on yedi günlükken şiddetli diare, dehidratasyon ve metabolik asidoz nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olmuş, on yedi ay boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Bu süreçte diğer enfeksiyöz, immünolojik ve metabolik nedenler dışlandıktan sonra yurtdışına gönderilen heizon gen analizi ile NEUROG3 gen defekti tanısı almıştı. Hastanın prenatal ve natal takipleri sorunsuz; 2900 gr (15. persantil) term doğum öyküsü mevcuttu. Hastanemize başvurusunda boyu 76 cm (<3p), kilosu 8 kg (<3p) idi. Aynı gen defektine sahip bir kardeşi, anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı.

Hastanın servisimize kabulündeki tetkiklerinde; hemoglobin 10,3 g/dL, beyaz küre 19390/mm³ nötrofil 4030/mm³, trombosit 346.000/mm³, prokalsitonin 0,28 ug/L (0-0,12 ug/L), C-reaktif protein 5 mg/L (0-5 mg/L) idi. Dış merkez epikrizinden hastanın beş gündür ateşinin olmadığı, son alınan kan kültürü

ve kateter kültüründe *C. parapsilosis* üremesi olduğu öğrenilerek hastanın kullanmakta olduğu antibiyoterapileri kesildi. Kateteri çıkarılıp, kan kültürü alınarak mikafungin tedavisi 2 mg/kg/gün olarak periferik damar yolundan başlandı. Tedaviden bir hafta sonra klinik seyrinin iyi olduğu ve kan kültüründe üreme olmadığı gözlenerek santral venöz kateter takıldı. Hastanın servisimizde takip edildiği süre içinde; *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumonia*, *C. parapsilosis* etkenlerinin ürettiği kateter enfeksiyonları nedeniyle dört kez kateter değişimi oldu. Son kateter enfeksiyonu sonrası, devam eden süreçlerde uygulanabilecek olan antibiyotik kilit tedavisi için port kateteri yerine girişimsel radyoloji tarafından Hickman kateteri takıldı. Hickman kateteri takılmasından iki hafta sonra hastanın ateşi olması üzerine alınan tam kan sayımında: hemoglobin: 9,6 g/dL, beyaz küre: 3970/mm³, nötrofil: 1680/mm³, trombosit: 178.000/mm³, C-reaktif protein: 10 mg/L (0-5 mg/L) idi. Sepsis düşünülerek kan ve kateter kültürleri alındı. Daha önceki antibiyogramları göz önüne alınarak ampirik olarak sefaperazon-sulbaktam 150 mg/kg/gün ve flukonazol 12 mg/kg/gün başlandı. İzleminde genel durumunda iyileşme gözlenmemesi üzerine kan ve kateter kültürleri tekrarlanarak tedavisine vankomisin eklendi. Hastanın ilk alınan kan kültürlerinde vankomisine dirençli enterokok ürettiği bildirilmesi üzerine vankomisin tedavisi kesilerek tedaviye linezolid eklendi. Hastanın ateşlerinin dört gündür aralıklı seyretmesi ve kliniğinin düzelmemesi nedeniyle fungal enfeksiyon olabileceği düşünülerek kan ve kateter kültürleri tekrarlandı. Flukonazol tedavisi kesilip, vorikonazol 18 mg/kg/gün başlandı. Kateter kültüründe maya üremesi olduğu bildirildi. Kateter kan kültüründe üreyen maya kolonileri Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyerine ekildi. SDA besiyerinde üreyen maya izolatları MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) ile *C. glabrata* (skor 2,1) olarak isimlendirildi. Maya duyarlılık testleri Sensititre Yeast One Panel (Trek Diagnostic Systems, ABD) ile yapıldı ve CLSI M60'a göre değerlendirildi. *C. glabrata* üremesi olduğu gözlemlendi. Antifungal duyarlılık testinde liposomal amfoterisin B duyarlı olan hastanın tedavisi, liposomal amfoterisin B ile sistemik tedavi ve kilit tedavisi olarak planlandı. Günlük 12 saat parenteral nutrisyonu tamamlandıktan sonra kateter lümenine, 2500 IU/ml heparin ve 2 mg/ml konsantrasyonda liposomal amfoterisin B içeren 2 ml lik izotonik salin verildi. Eş zamanlı liposomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün sistemik tedavi başlandı. Tedavi sırasında gün aşırı kateter ve kan kültürü alındı. Tedavinin 8. gününde alınan kan ve kateter kültürlerinde üreme olmadı. Kateter tedavisi 14 gün, sistemik tedavisi ise 21 güne tamamlandı. Hasta evde TPN almak üzere mevcut kateteriyle taburcu edildi. Üç aylık poliklinik izleminde herhangi bir enfeksiyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

Konjenital diare ve enteropatiler hayatın başlangıcında şiddetli diareler ile kendini gösterir. Bu grubun ender bir sebebi olan enterik anendokrinozis, NEUROG3 genindeki kalıtsal defektlere bağlı barsakta enteroendokrin hücrelerin belirgin azalması ile karakterizedir. NEUROG3 defekti aynı zamanda pankreas endokrin hücrelerini de etkiler (5). Hastalarda diyabet, pankreas endokrin hücrelerinin etkilenmesine bağlı yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere bebeklik veya çocukluk çağında herhangi

bir yaşta ortaya çıkabilir (5). Hastalar ömür boyu parenteral nutrisyona ihtiyaç duyar. Bu ihtiyaç uzun süreli kalıcı kateter kullanımına ve kateter enfeksiyonlarına neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalar kateter enfeksiyonlarının tek başına sistemik antibiyotik ile tedavi edilmesinin %67 oranında kurtulma sağladığını göstermiştir (2). Kilit tedavisi ve sistemik tedavinin birlikte kullanılması ise bu oranı anlamlı ölçüde artırmıştır. Antibiyotik kilit tedavisi kateterin lümenine daha yüksek konsantrasyonda ilaç verilebilmesi, kateter değişim komplikasyonlarını ve maliyetlerini azaltma gibi avantajları da beraberinde getirmiştir (3). Fungal kateter enfeksiyonlarında standart tedavi kateterin çıkarılması olsa da olgumuzdaki gibi uzun süreli TPN alan tekrarlayan kateter enfeksiyonları olan hastalarda kilit tedavisinin kullanılması çıkarıcıdır.

Literatürde hemodinamik olarak stabil olan, seçilmiş hastalarda liposomal amfoterisin B kilit tedavisinin başarıyla uygulandığı vakalar bulunmaktadır. Castagnola ve arkadaşlarının *C.parapsilosis* kateter enfeksiyonu bulunan bir infanti liposomal amfoterisin B kilit tedavisi ile tedavi etmesi literatürdeki ilk vakadır (6). Daha sonrasında Buckler ve arkadaşlarının yayınladığı vaka serisinde, *Candida* kateter enfeksiyonu olan altı hastanın dördü liposomal amfoterisin B kilit tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (3). McGhee ve arkadaşlarının yayınladığı çocuk hastaları içeren prospektif bir çalışmada ise on üç vakaya liposomal amfoterisin B kilit tedavisi uygulanmış ve on vakada başarılı olduğu gözlenmiştir (1). Bizim olgumuzda da, liposomal amfoterisin B kilit tedavisi ve sistemik tedavi birlikte verilerek kateter kurtarma tedavisi başarıyla sağlanmıştır. Hastamız tedavi sonrası taburcu edilip üç ayda bir poliklinik kontrolleriyle takip edilmiştir. Hastanın parenteral nutrisyon alımına evde devam ederek poliklinik kontrollerine gelmesi, yaşam kalitesini önemli oranda artırmıştır. Hayat boyu parenteral nutrisyon kullanan hastalarda kilit tedavisinin başarıyla uygulanması umut vadeci olup hastaların evde izlemine olanak sağlamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.K., N.D., Ö.N.T.; Veri

Toplama- D.G.; Veri Analizi/Yorumlama- S.D.İ., B.B.; Yazı Taslağı- A.K., N.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.N.T., S.D.İ., B.B., D.G.; Son Onay ve Sorumluluk- A.K., N.D., D.G., S.D.İ., B.B., Ö.N.T.; Süpervizyon- N.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.K., N.D., Ö.N.T.; Data Acquisition- D.G.; Data Analysis/Interpretation- S.D.İ., B.B.; Drafting Manuscript- A.K., N.D.; Critical Revision of Manuscript- Ö.N.T., S.D.İ., B.B., D.G.; Final Approval and Accountability- A.K., N.D., D.G., S.D.İ., B.B., Ö.N.T.; Supervision- N.D.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. McGhee W, Michaels MG, Martin JM, Mazariegos GV, Green M. Antifungal lock therapy with liposomal amphotericin B: A prospective trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5(1):80-4.
2. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1249-72.
3. Buckler BS, Sams RN, Goei VL, Krishnan KR, Bemis MJ, Parker DP, et al. Treatment of central venous catheter fungal infection using liposomal amphotericin-B lock therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(8):762-4.
4. Germán-Díaz M, Rodríguez-Gil Y, Cruz-Rojo J, Charbit-Henrion F, Cerf-Bensussan N, Manzanares-López Manzanares J, et al. A new case of congenital malabsorptive diarrhea and diabetes secondary to mutant neurogenin-3. *Pediatrics* 2017;140(2):e20162210.
5. Azab B, Dardas Z, Rabab'h O, Srour L, Telfah H, Hatmal MM, et al. Enteric anendocrinosis attributable to a novel Neurogenin-3 variant. *Eur J Med Genet* 2020;63(9):103981.
6. Castagnola E, Marazzi MG, Tacchella A, Giacchino R. Broviac catheter-related candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(8):747.

TANIM

Çocuk Dergisi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın ve İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün; çocuk sağlığı ve hastalıkları alanındaki uluslararası, hakemli, açık erişimli, bilimsel yayın organıdır. Dergi yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

AMAÇ VE KAPSAM

Çocuk Dergisi, çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında nitelikli özgün araştırma, temel konular ile ilgili güncel değişimleri ele alan derleme ve olgu sunumları yayınlayarak literatüre katkıda bulunmayı hedefler.

Temel alınan çocuk sağlığı ve hastalıkları alanının yanında; bu alanla ilgili olmak kaydı ile diğer dahili ve cerrahi bilimlerin hazırlanmış olduğu yazılar da kabul edilmektedir. Derginin hedef kitlesini akademisyenler, araştırmacılar, profesyoneller, öğrenciler ve ilgili mesleki, akademik kurum ve kuruluşlar oluşturur.

POLİTİKALAR***Yayın Politikası***

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilen makalelerin içeriği derginin amaç ve kapsamı ile uyumlu olmalıdır. Dergi, orijinal araştırma niteliğindeki yazıları yayınlamaya öncelik vermektedir.

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirilmedi olmayan ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler değerlendirilmek üzere kabul edilir.

Ön değerlendirmeyi geçen yazılar iThenticate intihal tarama programından geçirilir. İntihal incelemesinden sonra, uygun makaleler Editör tarafından orijinaliteleri, metodolojileri, makalede ele alınan konunun önemi ve derginin kapsamına uygunluğu açısından değerlendirilir.

Bilimsel toplantılarda sunulan özet bildirimler, makalede belirtilmesi koşulu ile kaynak olarak kabul edilir. Editör, gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı yurtiçinden ve /veya yurtdışından en az iki hakemin değerlendirmesine sunar, hakemler gerek gördüğü takdirde yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir.

Makale yayınlanmak üzere Dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirinin ismi, tüm yazarların yazılı izni olmadan yazar listesinden silinemez ve yeni bir isim yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez.

Yayına kabul edilmeyen makale, resim ve fotoğraflar yazarlara geri gönderilmez.

Açık Erişim İlkesi

Çocuk Dergisi, tüm içeriği okura ya da okurun dahil olduğu kuruma ücretsiz olarak sunulur. Okurlar, ticari amaç haricinde, yayıncı ya da yazardan izin almadan dergi makalelerinin tam metnini okuyabilir, indirebilir, kopyalayabilir, arayabilir ve link sağlayabilir.

Çocuk Dergisi makaleleri açık erişimlidir ve Creative Commons Atf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.tr>) olarak lisanslıdır.

İşleme Ücreti

Derginin tüm giderleri İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır. Dergide makale yayını ve makale süreçlerinin yürütülmesi ücrete tabi değildir. Dergiye gönderilen ya da yayın için kabul edilen makaleler için işleme ücreti ya da gönderim ücreti alınmaz.

Telif Hakkında

Yazarlar Çocuk Dergisi'nde yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmalarını Creative Commons Atf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) olarak lisanslıdır. Creative Commons Atf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.

ETİK**Yayın Etiği Beyanı**

Çocuk Dergisi, yayın etiğinde en yüksek standartlara bağlıdır ve Committee on Publication Ethics (COPE), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA) ve World Association of Medical Editors (WAME) tarafından yayınlanan etik yayıncılık ilkelerini benimser; Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing başlığı altında ifade edilen ilkeler için adres: <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

Yayın sürecindeki tüm tarafların (Editör, Hakem, Yazar ve Yayıncı) belirtilen etik ilkelere uymaları beklenir.

Gönderilen tüm makaleler orijinal, yayınlanmamış ve başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmamalıdır. Yazar makalenin orijinal olduğu, daha önce başka bir yerde yayınlanmadığı ve başka bir yerde, başka bir dilde yayınlanmak üzere değerlendirilmediğini beyan etmelidir. Uygulamadaki telif kanunları ve anlaşmaları gözetilmelidir. Telifle bağlı materyaller (örneğin tablolar, şekiller veya büyük alıntılar) gerekli izin ve teşekkürle kullanılmalıdır. Başka yazarların, katkıda bulunanların çalışmaları ya da yararlanılan kaynaklar uygun biçimde kullanılmalı ve referanslarda belirtilmelidir. Her bir makale en az iki hakem tarafından çift kör değerlendirilmeden geçirilir. İntihal, duplikasyon, sahte yazarlık/inkar edilen yazarlık, araştırma/veri fabrikasyonu, makale dilimleme, dilimleyerek yayın, telif hakları ihlali ve çıkar çatışmasının gizlenmesi, etik dışı davranışlar olarak kabul edilir.

Kabul edilen etik standartlara uygun olmayan tüm makaleler yayından çıkarılır. Buna yayından sonra tespit edilen olası kuraldışı, uygunsuzluklar içeren makaleler de dahildir.

Araştırma Etiği

Çocuk Dergisi araştırma etiğinde en yüksek standartları gözetir ve aşağıda tanımlanan uluslararası araştırma etiği ilkelerini benimser. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

- Araştırmanın tasarlanması, tasarımın gözden geçirilmesi ve araştırmanın yürütülmesinde, bütünlük, kalite ve şeffaflık ilkeleri sağlanmalıdır.
- Araştırma ekibi ve katılımcılar, araştırmanın amacı, yöntemleri ve öngörülen olası kullanımları; araştırmaya katılımın gerektirdikleri ve varsa riskleri hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir.
- Araştırma katılımcılarının sağladığı bilgilerin gizliliği ve yanıt verenlerin gizliliği sağlanmalıdır. Araştırma katılımcıların özerkliğini ve saygınlığını koruyacak şekilde tasarlanmalıdır.
- Araştırma katılımcıları gönüllü olarak araştırmada yer almalı, herhangi bir zorlama altında olmamalıdır.
- Katılımcıların zarar görmesinden kaçınılmalıdır. Araştırma, katılımcıları riske sokmayacak şekilde planlanmalıdır.
- Araştırma bağımsızlığıyla ilgili açık ve net olunmalı; çıkar çatışması varsa belirtilmelidir.
- İnsan denekler ile yapılan deneysel çalışmalarda, araştırmaya katılmaya karar veren katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş onayı alınmalıdır. Çocukların ve vesayet altındakilerin veya tasdiklenmiş akıl hastalığı bulunanların yasal vasisinin onayı alınmalıdır.
- Çalışma herhangi bir kurum ya da kuruluşta gerçekleştirilecekse bu kurum ya da kuruluştan çalışma yapılacağına dair onay alınmalıdır.
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda, "yöntem" bölümünde katılımcılardan "bilgilendirilmiş onam" alındığının ve çalışmanın yapıldığı kurumdan etik kurul onayı alındığı belirtilmesi gerekir.

Etik Kurul Onayı ve Bilgilendirilmiş Onam

Çocuk Dergisi, World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013) ve WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research (2016) standartlarını kabul eder ve etik standartları ilke olarak benimser.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için yukarıda belirtilen uluslararası standartlara uygun Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Yazarların Sorumluluğu

Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yazar makalenin orijinal olduğu, daha önce başka bir yerde yayınlanmadığı ve başka bir yerde, başka bir dilde yayınlanmak üzere değerlendirilmediği konusunda teminat sağlamalıdır. Uygulamadaki telif kanunları ve anlaşmaları gözetilmelidir. Telifle ilgili materyaller (örneğin tablolar, şekiller veya büyük alıntılar) gerekli izin ve teşekkürle kullanılmalıdır. Başka yazarların, katkıda bulunanların çalışmaları ya da yararlanılan kaynaklar uygun biçimde kullanılmalı ve referanslarda belirtilmelidir.

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır, bu bağlamda “yazar” yayınlanan bir araştırmanın kavramsallaştırılmasına ve dizaynına, verilerin elde edilmesine, analizine ya da yorumlanmasına belirgin katkı yapan, yazının yazılması ya da bunun içerik açısından eleştirel biçimde gözden geçirilmesinde görev yapan birisi olarak görülür. Yazar olabilmenin diğer koşulları ise, makaledeki çalışmayı planlamak veya icra etmek ve / veya revize etmektir. Fon sağlanması, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel süpervizyonu tek başına yazarlık hakkı kazandırmaz. Yazar olarak gösterilen tüm bireyler sayılan tüm ölçütleri karşılamalıdır ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan her birey yazar olarak gösterilebilir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Telif Hakkı Anlaşması Formunda imzalı olarak belirtmek zorundadırlar.

Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “teşekkür / bilgiler” kısmında sıralanmalıdır. Bunlara örnek olarak ise sadece teknik destek sağlayan, yazıma yardımcı olan ya da sadece genel bir destek sağlayan, finansal ve materyal desteği sunan kişiler verilebilir.

Bütün yazarlar, araştırmanın sonuçlarını ya da bilimsel değerlendirmeyi etkileyebilme potansiyeli olan finansal ilişkiler, çıkar çatışması ve çıkar rekabetini beyan etmelidirler. Bir yazar kendi yayınlanmış yazısında belirgin bir hata ya da yanlışlık tespit ederse, bu yanlışlıklara ilişkin düzeltme ya da geri çekme için editör ile hemen temasa geçme ve işbirliği yapma sorumluluğunu taşır.

Editör ve Hakem Sorumlulukları

Baş editör, makaleleri, yazarların etnik kökeninden, cinsiyetinden, uyruğundan, dini inancından ve siyasi felsefesinden bağımsız olarak değerlendirirler. Yayına gönderilen makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakem değerlendirmesinden geçmelerini sağlar. Gönderilen makalelere ilişkin tüm bilginin, makale yayınlanana kadar gizli kalacağını garanti eder.

Baş editör içerik ve yayının toplam kalitesinden sorumludur. Gereğinde hata sayfası yayınlamalı ya da düzeltme yapmalıdır.

Baş editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasına izin vermez. Hakem atama konusunda tam yetkiye sahiptir ve dergide yayınlanacak makalelerle ilgili nihai kararı vermekle yükümlüdür.

Hakemler, araştırma, yazarlar ve/veya araştırmaya fon sağlayanlarla çıkar çatışması içinde olmamalıdır. Hakemler değerlendirmelerinin sonucunda tarafsız bir yargıya varmalıdırlar. Gönderilmiş yazılara ilişkin tüm bilginin gizli tutulmasını sağlamalı ve yazar tarafında herhangi bir telif hakkı ihlali ve intihal fark ederlerse editöre raporlamalıdırlar.

Hakem, makale konusu hakkında kendini vasıflı hissetmiyor ya da zamanında geri dönüş sağlaması mümkün görünmüyorsa, editöre bu durumu bildirmeli ve hakem sürecine kendisini dahil etmemesini istemelidir.

Değerlendirme sürecinde editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri başka kişilerle makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

HAKEM DEĞERLENDİRME POLİTİKALARI

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirilmediği olmayan ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler değerlendirilmek üzere kabul edilir. Gönderilen ve ön kontrolü geçen makaleler iThenticate yazılımı kullanılarak intihal için taranır. İntihal kontrolünden sonra, uygun olan makaleler baş editör tarafından orijinallik, metodoloji, işlenen konunun önemi ve dergi kapsamı ile uyumluluğu açısından değerlendirilir.

Seçilen makaleler en az iki ulusal/uluslararası hakeme çift taraflı kör hakemlik ile değerlendirmeye gönderilir; yayın kararı, hakemlerin talepleri doğrultusunda yazarların gerçekleştirdiği düzenlemelerin ve hakem sürecinin sonrasında baş editör tarafından verilir.

Editör ve Hakem Sorumlulukları

Baş editör, makaleleri, yazarların etnik kökeninden, cinsiyetinden, uyruğundan, dini inancından ve siyasi felsefesinden bağımsız olarak değerlendirirler. Yayına gönderilen makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakem değerlendirmesinden geçmelerini sağlar.

Gönderilen makalelere ilişkin tüm bilginin, makale yayınlanana kadar gizli kalacağını garanti eder.

Baş editör içerik ve yayının toplam kalitesinden sorumludur. Gereğinde hata sayfası yayınlamalı ya da düzeltme yapmalıdır.

Baş editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasına izin vermez. Hakem atama konusunda tam yetkiye sahiptir ve dergide yayınlanacak makalelerle ilgili nihai kararı vermekle yükümlüdür.

Hakemler, araştırma, yazarlar ve/veya araştırmaya fon sağlayanlarla çıkar çatışması içinde olmamalıdır. Hakemler değerlendirmelerinin sonucunda tarafsız bir yargıya varmalıdırlar. Gönderilmiş yazılara ilişkin tüm bilginin gizli tutulmasını sağlamalı ve yazar tarafında herhangi bir telif hakkı ihlali ve intihal fark ederlerse editöre raporlamalıdırlar.

Hakem, makale konusu hakkında kendini vasıflı hissetmiyor ya da zamanında geri dönüş sağlaması mümkün görünmüyorsa, editöre bu durumu bildirmeli ve hakem sürecine kendisini dahil etmemesini istemelidir.

Değerlendirme sürecinde editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri başka kişilerle makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

Hakem Süreci

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirmede olmayan ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler değerlendirilmek üzere kabul edilir. Gönderilen ve ön kontrolü geçen makaleler iThenticate yazılımı kullanılarak intihal için taranır. İntihal kontrolünden sonra, uygun olan makaleler baş editör tarafından orijinallik, metodoloji, işlenen konunun önemi ve dergi kapsamı ile uyumluluğu açısından değerlendirilir.

Baş Editör, makaleleri, yazarların etnik kökeninden, cinsiyetinden, uyruğundan, dini inancından ve siyasi felsefesinden bağımsız olarak değerlendirir. Yayına gönderilen makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakem değerlendirmesinden geçmelerini sağlar.

Seçilen makaleler en az iki ulusal/uluslararası hakeme değerlendirmeye gönderilir; yayın kararı, hakemlerin talepleri doğrultusunda yazarların gerçekleştirdiği düzenlemelerin ve hakem sürecinin sonrasında baş editör tarafından verilir.

Baş editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasına izin vermez. Hakem atama konusunda tam yetkiye sahiptir ve dergide yayınlanacak makalelerle ilgili nihai kararı vermekle yükümlüdür.

Hakemlerin değerlendirmeleri objektif olmalıdır. Hakem süreci sırasında hakemlerin aşağıdaki hususları dikkate alarak değerlendirmelerini yapmaları beklenir.

- Makale yeni ve önemli bir bilgi içeriyor mu?
- Öz, makalenin içeriğini net ve düzgün bir şekilde tanımlıyor mu?
- Yöntem bütünlüklü ve anlaşılır şekilde tanımlanmış mı?
- Yapılan yorum ve varılan sonuçlar bulgularla kanıtlanıyor mu?
- Alandaki diğer çalışmalara yeterli referans verilmiş mi?
- Dil kalitesi yeterli mi?

Hakemler, gönderilen makalelere ilişkin tüm bilginin, makale yayınlanana kadar gizli kalmasını sağlamalı ve yazar tarafında herhangi bir telif hakkı ihlali ve intihal fark ederlerse editöre raporlamalıdırlar.

Hakem, makale konusu hakkında kendini vasıflı hissetmiyor ya da zamanında geri dönüş sağlaması mümkün görünmüyorsa, editöre bu durumu bildirmeli ve hakem sürecine kendisini dahil etmemesini istemelidir.

Değerlendirme sürecinde editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri başka kişilerle makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Makale Hazırlama ve Gönderim

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar

CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısıl değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <https://dergipark.org.tr/en/pub/jchild> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak editöryal ofis tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazarların makale ile birlikte aşağıdaki form ve belgeleri göndermeleri ve özet ve anahtar kelime konusundaki standartlara uymaları gerekmektedir.

- **Telif Hakkı Anlaşması Formu**
- **Yazar Formu ve ICJME Potansiyel Çıkar Çatışması Beyan Formu**
- **Etik Komite Onayı**
- **Editöre Ön Yazı**
- **Kapak Sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,

- Yazarların isimlerini, kurumlarını, akademik derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir. Türkçe ve İngilizce özetlerin her biri 250 kelime olmalıdır. Türkçe makaleler için ayrıca 650-800 kelimelik genişletilmiş İngilizce özet istenmektedir.

Anahtar Kelime: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altına Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Derleme: Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir.

Editöre Mektup: Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmamalıdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

Revizyonlar

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 20 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları durumunda uzatma taleplerini ilk 20 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zielekiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. Br J Anaesth 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengtsson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

SON KONTROL LİSTESİ

- **Editöre Ön Yazı**
 - Makalenin türü
 - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
 - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
 - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
 - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
 - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
 - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği
- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda “gereç ve yöntem” bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan “bilgilendirilmiş olur (rıza)” alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise “gereç ve yöntem” bölümünde “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Kapak Sayfası
 - Makalenin kategorisi
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
 - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
 - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
 - Tüm yazarların ORCID’leri
 - Varsa teşekkür bilgisi
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce
 - Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
 - Makale ana metin bölümleri
 - Kaynaklar
 - Teşekkür (varsa belirtiniz)
 - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılarıyla)

DESCRIPTION

Journal of Child is an international, scientific, open access, peer-reviewed official publication of Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases and Istanbul University, Institute of Child Health. It is a triannual journal published in April, August and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

AIMS AND SCOPE

Journal of Child aims to contribute to the literature by publishing high quality original articles, reviews focusing on key subjects and contemporary developments, and case reports in the field of child health and diseases.

The journal welcomes articles about internal and surgical medicine as well, provided that these are related to child health and diseases. The target group of the journal consists of academicians, researchers, professionals, students, related professional and academic bodies and institutions.

POLICIES***Publication Policy***

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

The subjects covered in the manuscripts submitted to the Journal for publication must be in accordance with the aim and scope of the journal. The journal gives priority to original research papers submitted for publication.

Only those manuscripts approved by its every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by editor-in-chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope.

Short presentations that took place in scientific meetings can be referred if indicated in the article. The editor hands over the papers matching the formal rules to at least two national/international referees for evaluation and gives green light for publication upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

Changing the name of an author (omission, addition or order) in papers submitted to the Journal requires written permission of all declared authors.

Refused manuscripts and graphics are not returned to the author.

Open Access Statement

Journal of Child is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Except for commercial purposes, users are allowed to read, download, copy, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author.

The articles in Journal of Child are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en/>)

Article Processing Charge

All expenses of the journal are covered by the Istanbul University. Processing and publication are free of charge with the journal. There is no article processing charges or submission fees for any submitted or accepted articles.

Copyright Notice

Authors publishing with Journal of Child retain the copyright to their work, licensing it under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.

ETHICS

Statement of Publication Ethics

Journal of Child is committed to upholding the highest standards of publication ethics and pays regard to Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing published by the Committee on Publication Ethics (COPE), the Directory of Open Access Journals (DOAJ), the Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA), and the World Association of Medical Editors (WAME) on <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

All parties involved in the publishing process (Editors, Reviewers, Authors and Publishers) are expected to agree on the following ethical principles.

All submissions must be original, unpublished (including as full text in conference proceedings), and not under the review of any other publication synchronously. Authors must ensure that submitted work is original. They must certify that the manuscript has not previously been published elsewhere or is not currently being considered for publication elsewhere, in any language. Applicable copyright laws and conventions must be followed. Copyright material (e.g. tables, figures or extensive quotations) must be reproduced only with appropriate permission and acknowledgement. Any work or words of other authors, contributors, or sources must be appropriately credited and referenced.

Each manuscript is reviewed by at least two referees under double-blind peer review process. Plagiarism, duplication, fraud authorship/denied authorship, research/data fabrication, salami slicing/salami publication, breaching of copyrights, prevailing conflict of interest are unethical behaviors.

All manuscripts not in accordance with the accepted ethical standards will be removed from the publication. This also contains any possible malpractice discovered after the publication.

Research Ethics

Journal of Child adheres to the highest standards in research ethics and follows the principles of international research ethics as defined below. The authors are responsible for the compliance of the manuscripts with the ethical rules.

- Principles of integrity, quality and transparency should be sustained in designing the research, reviewing the design and conducting the research.
- The research team and participants should be fully informed about the aim, methods, possible uses and requirements of the research and risks of participation in research.
- The confidentiality of the information provided by the research participants and the confidentiality of the respondents should be ensured. The research should be designed to protect the autonomy and dignity of the participants.
- Research participants should participate in the research voluntarily, not under any coercion.
- Any possible harm to participants must be avoided. The research should be planned in such a way that the participants are not at risk.
- The independence of research must be clear; and any conflict of interest or must be disclosed.
- In experimental studies with human subjects, written informed consent of the participants who decide to participate in the research must be obtained. In the case of children and those under wardship or with confirmed insanity, legal custodian's assent must be obtained.
- If the study is to be carried out in any institution or organization, approval must be obtained from this institution or organization.
- In studies with human subject, it must be noted in the method's section of the manuscript that the informed consent of the participants and ethics committee approval from the institution where the study has been conducted have been obtained.

Ethics Committee Approval and Informed Consent

Journal of Child takes as principle to comply with the ethical standards of World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects revised in 2003 and WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research revised in 2016.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international standards mentioned above is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of

the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

Author's Responsibilities

It is authors' responsibility to ensure that the article is in accordance with scientific and ethical standards and rules. And authors must ensure that submitted work is original. They must certify that the manuscript has not previously been published elsewhere or is not currently being considered for publication elsewhere, in any language. Applicable copyright laws and conventions must be followed. Copyright material (e.g. tables, figures or extensive quotations) must be reproduced only with appropriate permission and acknowledgement. Any work or words of other authors, contributors, or sources must be appropriately credited and referenced.

All the authors of a submitted manuscript must have direct scientific and academic contribution to the manuscript. The author(s) of the original research articles is defined as a person who is significantly involved in "conceptualization and design of the study", "collecting the data", "analyzing the data", "writing the manuscript", "reviewing the manuscript with a critical perspective" and "planning/conducting the study of the manuscript and/or revising it". Fund raising, data collection or supervision of the research group are not sufficient roles to be accepted as an author. The author(s) must meet all these criteria described above. The order of names in the author list of an article must be a co-decision and it must be indicated in the Copyright Agreement Form. The individuals who do not meet the authorship criteria but contributed to the study must take place in the acknowledgement section. Individuals providing technical support, assisting writing, providing a general support, providing material or financial support are examples to be indicated in acknowledgement section.

All authors must disclose all issues concerning financial relationship, conflict of interest, and competing interest that may potentially influence the results of the research or scientific judgment.

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published paper, it is the author's obligation to promptly cooperate with the Editor to provide retractions or corrections of mistakes.

Responsibility for the Editor and Reviewers

Editor-in-Chief evaluates manuscripts for their scientific content without regard to ethnic origin, gender, citizenship, religious belief or political philosophy of the authors. Editor-in-Chief provides a fair double-blind peer review of the submitted articles for publication and ensures that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential before publishing.

Editor-in-Chief is responsible for the contents and overall quality of the publication and must publish errata pages or make corrections when needed.

Editor-in-Chief does not allow any conflicts of interest between the authors, editors and reviewers. Only he has the full authority to assign a reviewer and is responsible for final decision for publication of the manuscripts in the Journal.

Reviewers must have no conflict of interest with respect to the research, the authors and/or the research funders. Their judgments must be objective.

Reviewers must ensure that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential and must report to the editor if they are aware of copyright infringement and plagiarism on the author's side.

A reviewer who feels unqualified to review the topic of a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

The editor informs the reviewers that the manuscripts are confidential information and that this is a privileged interaction. The reviewers and editorial board cannot discuss the manuscripts with other persons. The anonymity of the referees must be ensured. In particular situations, the editor may share the review of one reviewer with other reviewers to clarify a particular point.

PEER REVIEW POLICIES

Only those manuscripts approved by its every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by editor-in-chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope.

The editor hands over the papers matching the formal rules to at least two national/international referees for double-blind peer review evaluation and gives green light for publication upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

Responsibility for the Editor and Reviewers

Editor-in-Chief evaluates manuscripts for their scientific content without regard to ethnic origin, gender, citizenship, religious belief or political philosophy of the authors. Editor-in-Chief provides a fair double-blind peer review of the submitted articles for publication and ensures that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential before publishing.

Editor-in-Chief is responsible for the contents and overall quality of the publication. He/She must publish errata pages or make corrections when needed.

Editor-in-Chief does not allow any conflicts of interest between the authors, editors and reviewers. Only he has the full authority to assign a reviewer and is responsible for final decision for publication of the manuscripts in the Journal.

Reviewers must have no conflict of interest with respect to the research, the authors and/or the research funders. Their judgments must be objective.

Reviewers must ensure that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential and must report to the editor if they are aware of copyright infringement and plagiarism on the author's side.

A reviewer who feels unqualified to review the topic of a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

The editor informs the reviewers that the manuscripts are confidential information and that this is a privileged interaction. The reviewers and editorial board cannot discuss the manuscripts with other persons. The anonymity of the referees must be ensured. In particular situations, the editor may share the review of one reviewer with other reviewers to clarify a particular point.

Peer Review Process

Only those manuscripts approved by its every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by Editor-in-Chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope.

Editor-in-Chief evaluates manuscripts for their scientific content without regard to ethnic origin, gender, citizenship, religious belief or political philosophy of the authors and ensures a fair double-blind peer review of the selected manuscripts.

The selected manuscripts are sent to at least two national/international referees for evaluation and publication decision is given by Editor-in-Chief upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

Editor-in-Chief does not allow any conflicts of interest between the authors, editors and reviewers and is responsible for final decision for publication of the manuscripts in the Journal.

Reviewers' judgments must be objective. Reviewers' comments on the following aspects are expected while conducting the review.

- Does the manuscript contain new and significant information?
- Does the abstract clearly and accurately describe the content of the manuscript?
- Is the problem significant and concisely stated?
- Are the methods described comprehensively?
- Are the interpretations and conclusions justified by the results?
- Is adequate references made to other Works in the field?
- Is the language acceptable?

Reviewers must ensure that all the information related to submitted manuscripts is kept as confidential and must report to the editor if they are aware of copyright infringement and plagiarism on the author's side.

A reviewer who feels unqualified to review the topic of a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

The editor informs the reviewers that the manuscripts are confidential information and that this is a privileged interaction. The reviewers and editorial board cannot discuss the manuscripts with other persons. The anonymity of the referees is important.

AUTHOR GUIDELINES

Manuscript Organization and Submission

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Author(s) are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/en/pub/jchild> Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

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

Author(s) are required to submit the following documents together with the manuscript and must ensure that the abstract and keywords are in line with the standards explained in below.

- **Copyright Agreement Form**
- **Author Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form**
- **Ethics Committee Approval**
- **Cover Letter to the Editor**
- **Title Page:** A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:
 - The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
 - Name(s), affiliations, academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
 - Grant information and detailed information on the other sources of support,
 - Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
 - Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Abstracts should be 250 words. Extended abstract of 650-800 words is required for articles in Turkish.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of 3 to a maximum of 6 keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) .

Manuscript Types

Original Articles: The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections.

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

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

Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

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

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

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

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

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

Revisions

When submitting a revised version of a paper, the author(s) must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 20 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 20-day period is over.

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

Reference Style and Examples

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study *KidneyInt*: 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

CHECKLIST

- **Cover letter to the editor**
 - The category of the manuscript
 - Confirming that “the paper is not under consideration for publication in another journal”.
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
 - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
 - Confirming that last control for fluent English was done.
 - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
 - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Agreement Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
- Acknowledgement of the study “in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
- Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.
- **Title page**
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors’ names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author’s email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCIDs of all authors.
 - Acknowledgement (if exists)
- **Main Manuscript Document**
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

