



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 19 Sayı/Issue: 1 Nisan/April 2021

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Tarım

Editörler / Editors

Birol Baytan

Yakup Canitez

Hilal Özkan

Erdal Eren

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Çocuklarda Beta-Laktam Antibiyotiklere Aşırı Duyarlılık Şüphesi ve Çocuk Alerji Klinik Deneyimleri
Suspected Hypersensitivity To Beta-Lactam Antibiotics In Children And Clinical Experiences From Pediatric Allergy

Ayşegül Ertuğrul ve ark.

Vitamin D Levels of COVID-19 Positive Symptomatic Pediatric Cases

COVID-19 Pozitif Semptomatik Çocukların D Vitamini Düzeyleri

Elif Söbü et al.

Clinical Features and Quality of Life in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from A Tertiary Center in Turkey

Türkiye'de Üçüncül Bir Merkezden Duchenne ve Becker Musküler Distrofli Hastaların Klinik Özellikleri ve Yaşam Kalitesi

Özlem Yayıcı Köken et al.

The Prevention of Non-traumatic Home Accidents Among Children Aged 0-6 Year

0-6 Yaş Arasındaki Çocuklarda Travma Dışı Ev Kazalarının Önlenmesi

Murat Doğan and Mehmet Adnan Öztürk

Perceptions and Approaches of Mothers Towards the Weight of Their Overweight and Obese Child

Fazla Kilolu ve Obez Çocuğu Olan Annelerin Çocuklarının Kilosuna Yönelik Algıları ve Yaklaşımları

Bahar Çolak et al.

Importance of Delta Over Baseline Values in Predicting the Severity of *Helicobacter pylori* Infection in Children

Çocuklarda *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Şiddetini Tespit Etmede Başlangıca göre Delta Değerlerinin Önemi

Burcu Güven et al.

Akut Lösemili Çocuklarda Konjenital Malformasyon Sıklığı: Tek Merkez Raporu

Congenital Malformation in Children with Acute Leukemia: Single Center Report

Salih Güler ve ark.

Monogenik Obezite Ön Tanısı ile İncelenen Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Laboratory and Genetic Results of Patients Who Examined with a Pre-Diagnosis of Monogenic Obesity

İlkay Ayrancı ve ark.

Obez Çocuk ve Ergenlerde Mesane Bağırsak Disfonksiyonu ve Yaşam Kalitesi

Bladder Bowel Dysfunction and Quality of Life in Obese Children and Adolescents

Seçil Arslansoyu Çamlar ve ark.

Bursa Bölgesinde Alerjik Astım Tanılı Çocuklarda Ağaç Polen Alerjenlerine Duyarlılık Oranlarının Araştırılması

Investigation of Sensitivity Rates to Tree Pollen Allergens in Children with Allergic Asthma in Bursa Region

Yakup Canitez ve Şükrü Çekiç

The Association Between Obesity, Being Overweight and Socio-economic Status Among School-Age Children Living in Big Cities

Büyük Şehirlerde Yaşayan Okul-Çağı Çocuklarında, Obezite, Kilolu Olmak ve Sosyo Ekonomik Durum Arasındaki İlişki

Sibel Aka and Mujde Arapoğlu

Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeği: Türkçe Geçerlilik ve Güvenirliliği

Postoperative Pain Scale in Preschool Children: Validity and Reliability of Turkish

Tufan Aslı Sezer ve ark.



Güncel Pediatri Dergisi
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
tarafından yayınlanmaktadır.

The Journal of Current Pediatrics is
published by Bursa Uludağ University
Faculty of Medicine Pediatrics Department.

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





The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

■ Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. Ömer Tarım
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

■ Editörler / Editors

Birol Baytan
Yakup Canitez
Hilal Özkan
Erdal Eren

■ İstatistik Danışmanı / Statistical Consultant

Prof. Dr. İlker Ercan
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Güncel Pediatri Dergisi
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
tarafından yayınlanmaktadır.

*The Journal of Current Pediatrics is
published by Bursa Uludağ University
Faculty of Medicine Pediatrics Department.*

Yayın Kurulu / Editorial Board

- Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş
Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre
- Prof. Dr. Mübeccel Akdiş
Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre
- Prof. Dr. Cem Akın
Harvard Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Amerika Birleşik Devletleri
- Prof. Dr. Birol Baytan
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Prof. Dr. Abdullah Bereket
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Özlem M. Bostan
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- Doç. Dr. Yakup Canitez
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Prof. Dr. Solmaz Çelebi
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Agop Çıtak
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Ergün Çil
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Prof. Dr. Haluk Çokuğraş
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Marco Danon
Miami Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Florida, Amerika Birleşik Devletleri
- Prof. Dr. Feyza Darendeliler
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Osman Dönmez
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Doç. Dr. Thomas Eiwegger
Toronto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Davos, İsviçre
- Prof. Dr. Sevinç Emre
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- Doç. Dr. Şahin Erdöl
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Doç. Dr. Erdal Eren
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- Doç. Dr. Melike Sezgin Evim
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Prof. Dr. Nermin Güler

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

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

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

Prof. Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu

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

Prof. Dr. Şükrü Hatun

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

Prof. Dr. Marek Jutel

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

Prof. Dr. Bülent Karadağ

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

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

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

Prof. Dr. Nilgün Köksal

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

Prof. Dr. Fima Lifszit

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

Prof. Dr. Sevgi Mir

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

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

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

Doç. Dr. Çağlar Ödek

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Cevdet Özdemir

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan Özen

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

Prof. Dr. Hilal Özkan

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

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

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

Prof. Dr. İsmail Reisl

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

Doç. Dr. Steven Ringer

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

Prof. Dr. Halil Sağlam

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Nihat Sapan

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

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

Prof. Dr. Betül Sevinir

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

Prof. Dr. Semra Sökücü

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

Prof. Dr. Bülent E. Şekere

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

Prof. Dr. Zeynep Tamay

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

Prof. Dr. Ömer Tarım

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

Prof. Dr. İlhan Tezcan

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

Prof. Dr. Magdi Tofeig

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

Prof. Dr. Mehmet Vural

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

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

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

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

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

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

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

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

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

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Güncel Pediatri Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlleleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to The Journal of Current Pediatrics. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Online Yayınlanma Tarihi/Online Printing Date: Nisan 2021 / April 2021

E-ISSN: 1308-6308

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır.

International periodical journal published three times in a year.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Amaç ve Kapsam

Güncel Pediatri Dergisi, çocuk sağlığı ve hastalıkları konulu, yayın dili hem Türkçe hem İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası, periyodik olarak elektronik yayınlanan bir dergidir. Dergi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.

Güncel Pediatri Dergisi'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve çocuk sağlığı ve hastalıkları konusunda özgün bir periyodik olarak, klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöryel kısa yazılar, olgu sunumları, orijinal görüntüler ve geniş çocuk sağlığı ve hastalıkları kesimlerinin deneyimlerini ve eleştirilerini içeren mektuplar ve sosyal çocuk sağlığı ve hastalıkları konulu yazılar yayınlamaktır.

Güncel Pediatri Dergisi, Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi

ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Abone İşlemleri

Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri> adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler yayınevine başvurmalıdır.

Dergi İletişim

Biröl Baytan

E-posta: baytanbirol@yahoo.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular yazılı olarak derginin yayınevine yapılmalıdır.

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri> web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Güncel Pediatri Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editöryel Kurul ya da Yayıncı'nın görüşü değildir; Editör, Editöryel Kurul ve Yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Aims and Scope

The Journal of Current Pediatrics is an international, nonbiased, peer-reviewed, independent periodical journal published in Turkish and English languages in the field of pediatrics. It is published electronically in April, August, December.

The aim of the Journal of Current Pediatrics is to publish a continuous, original journal of international standing with original research articles of the highest standard in the field of both clinical and scientific pediatrics. The content of the journal is intended to encompass reviews of new developments in education, brief editorial manuscripts, case reports, original photographs, letters concerning experiences in the field of child health and diseases (pediatrics), and special feature articles in the field of social pediatrics.

The Journal of Current Pediatrics will determine 'must know' subjects for general practitioners giving first line medical service who are interested in child health as well as pediatricians, and take appropriate measures to include them in the journal.

The Journal of Current Pediatrics is indexed in Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful

purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Subscriptions

All past issues can be obtained free of charge from the internet via <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri>. Individual subscribers should apply to the publishers directly.

Office

Birol Baytan

E-mail: baytanbirol@yahoo.com

Publishing permission

All publishing requests should be in writing and directed to the publisher of the journal.

Instructions to Authors

Instructions to authors can be found in the issues and in the web page of <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri>.

Denial of Responsibility

The author is defined as a contributor who has participated in the work to the extent that he takes responsibility for a meaningful share of the manuscript's content published in Journal of Current Pediatrics. Editor, Editorial Board or Publisher don't share the responsibility.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Yazım Kuralları

GENEL KURALLAR

- 1- Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; önemli, orijinal, bilimsel ve akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.
- 2- Yayınlanan bütün yazıların içerikleri yazarların görüşlerini yansıtır, hiçbir şekilde editörler, yayın kurulu ve yayıncı sorumlu değildir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
- 3- Yayınlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimizin yazım kurallarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki danışman (hakem) tarafından değerlendirildikten sonra yayınlanması uygun görülürse dergide basılır. Editör konunun özelliğine göre gerekli gördüğünde, yazıyı yayın kurulunda yer alan hakemler dışında hakemlere gönderebilir. 4- Yayın Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek veya kısaltmak üzere yazarlara geri göndermek, ayrıca yazıları biçim olarak düzenlemek yetkilerine sahiptir. Yazarlar; Türkçe ve İngilizce dili açısından, metinde anlam değişikliği yapmamak kaydı ile düzeltmelerin gereğinde editörlerce de yapılmasını kabul etmiş sayılır.
- 5- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm Türkçe yazı içeriklerinde Türk Dil Kurumu "yazım kılavuzu" kurallarına sadık kalınması esastır (www.tdk.gov.tr). Sayılarda kesirler virgül ile ayrılır (örnek; 15,2 veya 5,26). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmamalıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Kısaltmalar yazı içinde ilk geçtiği yerde açıklandıktan sonra yazı içinde kısaltma şeklinde verilebilir.
- 6- Yazılar Word dosyasına, standart A4 ebatında, 11 punto ile Times News Roman karakterinde, çift aralıklı olarak yazılmalı; sayfanın her iki tarafında 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın alt kısmına yazılmalıdır. Tablo, grafik ve fotoğraflarla birlikte e-posta ile gönderilmelidir.
- 7- Özet, tablolar ve kaynaklar hariç orijinal makaleler ve derlemeler 4500 kelimeyi, olgu bildirimleri 3000 ve editöre mektuplar 1500 kelimeyi geçmemelidir.
- 8- Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın ikiden fazla eseri basılamaz.
- 9- Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara uygun etik kurul kararı alınmalıdır. Ayrıca birey veya velisinden izin alınmış olduğu belirtilmelidir. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş veya ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dip not olarak belirtilmelidir.
- 10- Yazarlar, araştırma insan deneyi içeriyorsa, metin içerisinde, insan üzerine deney yapma etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2013 yılında revize edilen 1964 Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğunu ve hastaların onayının alındığını belirtmelidir. Deneysel hayvan araştırmalarda, yazarlar yapılan uygulamaların (prosedürlerin) hayvan haklarına uygun olduğunu belirtmeli (Guide for the care and use of laboratory animals; www.nap.edu/catalog/5140.html), etik kurul onayı alınmalıdır.
- 11- Dergiye yayınlanmak üzere yazı gönderilirken editöre başvuru yazısında yazının daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğu belirtilmelidir. Yayınlanması kabul edilen yazıların dergiye baskısı öncesinde dergi sekreterliğinden bir "Telif Hakkı Devri" (yazarların hakları korunarak hazırlanmış) formu tüm yazarlara imza için gönderilecektir.

YAZI BÖLÜMLERİ

A- Başlık Sayfası

- Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı metne uygun ve kısa olmalıdır.
- Ayrıca 40 karakteri geçmeyen Türkçe bir kısa başlık yazılmalıdır.
- Tüm yazarların açık adı ve soyadları yazılmalı, akademik ünvanları ise dipnot halinde gerekirse yıldız koyularak belirtilmelidir.
- Çalışmanın yapıldığı kurum, klinik, enstitü veya kuruluşun adı ve adresi belirtilmelidir.
- Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise belirtilmelidir.

- Yazışma adresi: Yazışmaların yapılacağı kişinin adı ve soyadı, posta adresi, sabit ve mobil telefon, faks numarası, elektronik posta adresi yazılmalıdır.
- Gerek duyuluyor ise teşekkür yazısı bu kısımda verilmelidir.

B- Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

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

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

C- Ana Metin

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

Özgün Araştırmalar

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

Kaynaklar

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

Periyodik Yayınlar

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Yazım Kuralları

Kitaplar

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

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

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

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

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

Tez: Kanpolat Y. Trigeminal Gangliona Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978. Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmaz. Yayına kabul edilmiş ancak henüz yayınlanmamış yazılara kaynaklarda "baskıda" sözcüğü belirtilerek yer verilebilir. Diğer çeşitli kaynak yazımları konusundaki geniş bilgi "International Committee of Medical Journal Editors" web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

E- Tablolar, Şekiller ve Fotoğraflar

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

EK KURALLAR

1- Derlemeler: En son yenilikleri kapsayacak şekilde ve/veya literatür bilgilerine dayalı olarak yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve

özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 50 ile sınırlı kalmalıdır.

2- Olgu Sunumları: Özellikli ve eğitici olmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 25 ile sınırlanmalıdır. Yazı metni; giriş, olgu (ların) sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir.

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

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

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

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

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

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

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

İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,

Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif araştırmalar,

Ayrıca;

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

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

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

İçindekiler Contents

Özgün Araştırmalar / Original Articles	
1	Çocuklarda Beta-Laktam Antibiyotiklere Aşırı Duyarlılık Şüphesi ve Çocuk Alerji Klinik Deneyimleri Suspected Hypersensitivity To Beta-Lactam Antibiotics In Children And Clinical Experiences From Pediatric Allergy Ayşegül Ertuğrul, Nevzat Başkaya, Saliha Esenboğa, Serap Özmen; Ankara, Türkiye
9	Vitamin D Levels of COVID-19 Positive Sypmtomatic Pediatric Cases COVID-19 Pozitif Semptomatik Çocukların D Vitamini Düzeyleri Elif Söbü, Ayşe Karaaslan, Ceren Çetin, Yasemin Akın; İstanbul, Turkey
15	Clinical Features and Quality of Life in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from A Tertiary Center in Turkey Türkiye'de Üçüncül Bir Merkezden Duchenne ve Becker Müsküler Distrofil Hastaların Klinik Özellikleri ve Yaşam Kalitesi Özlem Yayıcı Köken, Özge Kucur, Candan Taşkıran, Ülkühan Öztoprak, Çiğdem Genç Sel, Erhan Aksoy, Ayşe Aksoy, Tamer Yoldaş, Deniz Yüksel; Ankara, Samsun, Turkey
23	The Prevention of Non-traumatic Home Accidents Among Children Aged 0-6 Year 0-6 Yaş Arasındaki Çocuklarda Travma Dışı Ev Kazalarının Önlenmesi Murat Doğan, Mehmet Adnan Öztürk; Kayseri, Turkey
30	Perceptions and Approaches of Mothers Towards the Weight of Their Overweight and Obese Child Fazla Kilolu ve Obez Çocuğu Olan Annelerin Çocuklarının Kilosuna Yönelik Algıları ve Yaklaşımları Bahar Çolak, İlnur Kahrıman, Buket Meral; Trabzon, Turkey
39	Importance of Delta Over Baseline Values in Predicting the Severity of <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children Çocuklarda <i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonunun Şiddetini Tespit Etmede Başlangıca göre Delta Değerlerinin Önemi Bircu Güven, Hacer Fulya Gülerman, Birgül Kaçmaz; Trabzon, Turkey
46	Akut Lösemili Çocuklarda Konjenital Malformasyon Sıklığı: Tek Merkez Raporu Congenital Malformation in Children with Acute Leukemia: Single Center Report Salih Güler, Aytül Temuroğlu, Melike Sezgin Evim, Birol Baytan, Adalet Meral Güneş; Bursa, Türkiye
52	Monogenik Obezite Ön Tanısı ile İncelenen Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi Evaluation of Clinical, Laboratory and Genetic Results of Patients Who Examined with a Pre-Diagnosis of Monogenic Obesity İlkay Ayrancı, Gönül Çatlı, Berna Eroğlu Filibeli, Elif Yiğit, Berk Özyılmaz, Hayrullah Manyas, Bumin N Dündar; İzmir, Türkiye
60	Obez Çocuk ve Ergenlerde Mesane Bağırsak Disfonksiyonu ve Yaşam Kalitesi Bladder Bowel Dysfunction and Quality of Life in Obese Children and Adolescents Seçil Arslansoyu Çamlar, Abbasqulu Bağhiro, Kayı Eliacik, Özlem Üzüm, Gonca Özyurt, Eren Soyaltın, Gönül Çatlı, Demet Alaygut, Fatma Mutlubaş, Bumin N Dunder, Belde Kasap-Demir; İzmir, Türkiye
67	Bursa Bölgesinde Alerjik Astım Tanılı Çocuklarda Ağaç Polen Alerjenlerine Duyarlılık Oranlarının Araştırılması Investigation of Sensitivity Rates to Tree Pollen Allergens in Children with Allergic Asthma in Bursa Region Yakup Canitez, Şükrü Çekiç; Bursa, Türkiye
76	The Association Between Obesity, Being Overweight and Socio-economic Status Among School-Age Children Living in Big Cities Büyük Şehirlerde Yaşayan Okul-Çağı Çocuklarında, Obezite, Kilolu Olmak ve Sosyo Ekonomik Durum Arasındaki İlişki Sibel Aka, Mujde Arapoğlu; İstanbul, Turkey
84	Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeği: Türkçe Geçerlilik ve Güvenirliliği Postoperative Pain Scale in Preschool Children: Validity and Reliability of Turkish Tufan Aslı Sezer, Figen Işık Esenay, Gülçin Korkmaz; Ankara, Türkiye
92	Comparison of Corrected QT and Tp-e/QTc Interval in Intoxication with Drugs That Cause QT Prolongation in Children Çocuklarda QT Uzaması Yapan İlaçlarla Zehirlenmelerde Düzeltilmiş QT ve Tp-e/QTc Süreleri Karşılaştırması Sinem Sarı Gökay, Buğra Tutun; Adana, Turkey



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

İçindekiler Contents

- 100** **Obez Çocuk ve Adölesanlarda Subklinik Hipotiroidi ile Lipid Metabolizması Anormallikleri ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Relationship Between Subclinical Hypothyroidism and Lipid Metabolism Abnormalities and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents
İlhan Hazer, Onur Kabukcu, Murat Yağcı, Zeynep Ertürk, Gonca Kılıç Yıldırım, Birgül Kirel; Eskişehir, Türkiye
- 106** **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Bebeklerin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Babies with Viral Lower Respiratory Tract Infections in Neonatal Intensive Care Unit
Tuba Kasap, Şahin Takcı, Pelin Özcan; Tokat, Samsun, Türkiye
- 113** **Türkiye'deki Yenidoğan Hekimlerinin Klinik Ultrasonografi Kullanımı ve Bakışının Değerlendirildiği Ulusal Anket Çalışması**
A National Survey and Assesment for Clinical Ultrasound Use of Neonatal Physicians in Turkey
Burak Ceran, Ufuk Çakır, Yavuzalp Solak, Cüneyt Tayman; Ankara, Hatay, Türkiye
- 121** **Maternal Obezitenin Preterm Bebeklerin Morbidite ve Mortalitesine Etkisi**
Impact of Maternal Obesity on Morbidity and Mortality of Preterm Babies
Esra Beşer, Hayriye Gözde Kanmaz Kutman, Gülsüm Kadioğlu Şimşek, Esin Okman, Burak Ceran, Fuat Emre Canpolat; Ankara, Türkiye
- Derlemeler / Reviews**
- 127** **Kistik Fibroziste Mikrobesein Ögelerinin Önemi**
The Importance of Micronutrients in Cystic Fibrosis
Sevinç Eşer Durmaz, Nurcan Yabancı; Kırıkkale, Ankara, Türkiye
- 135** **Antibiotic Usage in the Pediatric Population: The Need for Effective Role of Parents and Prescribers**
Pediatrik Popülasyonda Antibiyotik Kullanımı: Ebeveynlerin ve Reçete Yazanların Etkili Rolüne Duyulan İhtiyaç
Yusuf Karataş, Zakir Khan; Adana, Turkey
- 141** **Pediatrik Vakalarda Philadelphia Benzeri Akut Lenfoblastik Lösemi**
Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Cases
Ecem Efendi Erdem, Gülşah Cecener, Havva Tezcan Ünlü, Melike Sezgin Evim; Bursa, Türkiye

Çocuklarda Beta-Laktam Antibiyotiklere Aşırı Duyarlılık Şüphesi ve Çocuk Alerji Klinik Deneyimleri

Suspected Hypersensitivity To Beta-Lactam Antibiotics In Children And Clinical Experiences From Pediatric Allergy

Ayşegül Ertuğrul (0000-0002-8146-3386), Nevzat Başkaya (0000-0002-5587-0041),
Saliha Esenboğa (0000-0003-0562-9863), Serap Özmen (0000-0002-5671-9394)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji, Ankara, Türkiye



Öz

Giriş: Çocuklarda ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına en sık neden gösterilen ilaçlar beta-laktam antibiyotiklerdir (BLA). Ancak, hastaların %95'inden fazlası uygun bir şekilde değerlendirildiğinde güvenle penisilin grubu ilaçları kullanabilmektedir. Bu çalışmada şüpheli BLA alerjisi nedeniyle başvurmuş hastaların klinik özelliklerini, ilaç alerjisine yönelik yapılan tanısal testleri ve sonuçları incelenerek gerçek BLA alerjisi sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, üçüncü basamak bir sağlık merkezinde çocuk alerji polikliniğine, bir yıllık sürede, şüpheli BLA alerjisi nedeniyle başvurmuş 44 çocuk retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya BLA alerjisi şüphesi ile toplam 44 çocuk (kız/erkek: 24/20) dahil edildi. Hastaların %38,6'sında (n=17) alerjik hastalık öyküsü, %36,4'ünde (n=16) ailede alerjik hastalık öyküsü vardı. En sık bildirilen şüpheli ilaç amoksisilin klavulonat (%75), en sık antibiyotik kullanım nedeni akut tonsillit (%56,8) idi. En yaygın klinik tabloyu cilt bulguları (%97,7) oluşturmaktaydı. Yapılan alerjik değerlendirme sonucunda toplam 5 hastada (%11) BLA alerjisi saptandı. BLA alerjisi saptanan çocuklar ile saptanmayanlar arasında yaş, cinsiyet, atopi öyküsü ya da ailede ilaç alerjisi öyküsü varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Tanısal değerlendirme sonrası, sadece öykü ile şüpheli alerjik reaksiyon kabul edilecek olguların gerçekte az bir kısmında BLA aşırı duyarlılığı olduğu gösterilmiştir. BLA'lara karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan çocuklarda doğru tanıyı güvenle ortaya koymak ve hastaları gereksiz yere ilaç alerjisi tanısıyla etiketlememek için ayrıntılı bir klinik öykü doğrultusunda uygun ilaç alerjisi değerlendirmesi gerekmektedir.

Abstract

Introduction: Beta-lactam antibiotics (BLA) are the most common drugs that cause drug-related hypersensitivity reactions in children. However, more than 95% of patients can safely use penicillins when properly evaluated. In this study, we aimed to evaluate the actual frequency of BLA allergy by examining the clinical characteristics of the patients, diagnostic evaluation of drug allergy tests and results in patients presenting with suspected BLA allergy.

Materials and Methods: In the study, 44 children who admitted to a pediatric allergy outpatient clinic in a tertiary care center with suspected BLA allergy in a one-year period were evaluated retrospectively.

Results: A total of 44 children (male/female: 24/20) with suspected BLA allergy were included in the study. 38.6% (n=17) of the patients had a history of allergic disease, 36.4% (n=16) had a family history of allergic disease. The most frequently

Anahtar kelimeler

Çocuk, beta-laktam alerjisi, penisilin alerjisi, ilaç, alerjisi

Keywords

Beta-lactam allergy, child, drug allergy, penicillin allergy

Geliş Tarihi/Received : 04.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 25.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0001

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/

Address for Correspondence:

Uzm. Dr. Ayşegül Ertuğrul, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji, Ankara, Türkiye

reported culprit drug was amoxicillin clavulonate (75%) and the most common cause of antibiotic usage was acute tonsillitis (56.8%). Skin findings (97.7%) were the most common clinical presentation. As a result of the allergic evaluation, a total of 5 patients (11%) were found to have BLA allergy. There was no significant difference between children with BLA allergy and those who were not, in terms of age, gender, atopy or family history of drug allergy ($p>0.05$).

Conclusions: After diagnostic evaluation, it has been shown that BLA hypersensitivity is actually present in a small number of cases that are considered to be suspected allergic reactions only with history. In children with a history of allergic reactions to BLAs, an appropriate drug allergy assessment is required in line with a detailed clinical history in order to establish the correct diagnosis confidently and not to label patients with a diagnosis of drug allergy unnecessarily.

Giriş

Ters ilaç reaksiyonları klinikte sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Genel insidansı yatan hastalarda %1,7-50,9 ve poliklinik başvurularında %0,5-12,8 arasında rapor edilmiştir (1). İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, immün mekanizmaların aracılık ettiği, öngörülemeyen ters ilaç reaksiyonlarıdır ve tüm olumsuz ilaç reaksiyonlarının üçte birini oluşturur. Genel popülasyonda prevalansı %7 olarak rapor edilmiştir (2). Çocuklarda ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına en sık neden gösterilen ilaçlar beta-laktam antibiyotiklerdir (BLA) (3).

BLA'lara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, reaksiyonun ortaya çıkış süresine göre erken veya geç tip olarak sınıflandırılır. Erken reaksiyonlar ilaç uygulamasından sonra ilk bir saat içinde ortaya çıkan IgE aracılı reaksiyonlardır. Klinikte tipik olarak ürtiker, anjiödem, rinit, konjonktivit, laringeal ödem, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) gözlenir. Geç tip reaksiyonlar T-hücre aracılıdır. İlaç uygulamasından bir saat sonra ortaya çıkan reaksiyonlardır (4,5). BLA'lara karşı geç reaksiyonlar genellikle kendi kendini sınırlar ve en sık makülopapüler döküntüler görülür (5,6).

Şüpheli BLA alerji öyküsü olan çocukların alerjik değerlendirme sonrası %90'ından fazlasının ilacı sorunsuzca kullanabildiği görülmüştür (7,8). Bu durumun sebeplerinden biri, çocuklarda enfeksiyöz (bakteriyel veya viral) sebeplerle ortaya çıkan döküntülerin BLA alerjisi olarak teşhis edilmesidir (4,6,9,10). Diğer bir sebep ise zaman içinde mevcut BLA duyarlılığının kaybolmasıdır. BLA alerjisi olan hastaların yaklaşık %50'si beş yılda, %80'i ise on yılda duyarlılıklarını kaybederler (11).

BLA alerji şüphesi olan çocuklara alerjik değerlendirme yapılmaması ve non-BLA antibiyotiklerin kullanımı geniş spektrumlu antibiyotik seçimlerine neden olmaktadır. Bu durum

artmış antimikrobiyal direnç, artmış Clostridium difficile enfeksiyonları, hastane kalış süresinde uzama ve artmış sağlık harcamalarıyla sonuçlanmaktadır (12,13,14). Bu nedenle şüpheli ilaç alerjisi nedeniyle başvuran hastalar klinik öykülerine göre in vitro ve in vivo tanısal testler ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testleri (İPT) ile değerlendirilmelidir. İPT, ilaç alerjilerinin tanısı için "altın standart" olarak kabul edilir (3,6,15).

Bu çalışmada üçüncü basamak bir sağlık merkezinde çocuk alerji polikliniğine, bir yıllık sürede, şüpheli BLA alerjisi nedeniyle başvurmuş çocuklar değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların klinik özellikleri, ilaç alerjisine yönelik yapılan tanısal testleri ve bu testlerin sonuçları incelenerek gerçek BLA alerjisi sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

01.01.2019 - 31.12.2019 tarihleri arasında üçüncü basamak bir çocuk alerji polikliniğine şüpheli BLA alerjisi nedeniyle başvuran hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Ağır kutanöz ilaç reaksiyonu (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, akut generalize egzantematöz püstülozis, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu) gözlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Şüpheli BLA alerjisini aydınlatmak için hastalara uygulanan tanısal testlerin (şüpheli ilaç/alternatif ilaç ile deri testi, spesifik IgE, İPT) sonuçları kaydedildi.

Laboratuvar Bulguları ve Deri Prik Testleri

Avrupa İlaç Alerjisi Grubu (ENDA) önerileri ışığında, ilaç alımı sonrası ilk 1 saatte reaksiyon gözlenen hastalar erken reaksiyon, 1 saatten geç reaksiyon gözlenenler hastalar geç reaksiyon

olarak kabul edildi. Şüpheli ilaç ile deri prik testi (DPT) ve intradermal testi (İDT) ebeveyn ve hasta onamı alındıktan sonra ENDA ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) rehberleri önerileri doğrultusunda uygulandı (5,16). Penisilin ile deri testleri majör determinant [Penisilolipolilizin (PPL)(5X10-5M)] ve minör determinant karışımı (MDM) [Penisilloat, Penilloat (2X10-2M) (Diater, Madrid, İspanya)] ile uygulandı. Majör ve minör determinant testleri uygulanan hastalara şüpheli ilaç reaksiyonuna göre penisilin G (25.000 IU/mL konsantrasyon), amoksisilin/amoksisilin klavulonat (20 mg/mL konsantrasyon amoksisilin) ve sefalosporin (20 mg/mL konsantrasyon) ile DPT ve İDT yapıldı. DPT ve İDT önkol volar yüze uygulandı. 15-20 dakika sonra değerlendirildi. İlaç ile DPT, 3 mm. üzerinde papül ve beraberinde eritem varlığında pozitif kabul edildi. İlaç ile İDT, uygulama sonrası hemen ölçülen endurasyona göre 3 mm artış gösteren endurasyon ve eritem varlığında pozitif kabul edildi. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/mL) (ALK-Abellò, Madrid, İspanya) ve negatif kontrol olarak %0.9 salin çözeltisi kullanıldı. İlaç ile İDT geç reaksiyon öyküsü olanlarda 48-72. saatte tekrar değerlendirildi.

Penisilloil G, penisilloil V ve amoksisilin spesifik IgE floroinmunoassay (Immulate CLIA Siemens, Almanya) kullanılarak elde edildi. 0,35 kUA/l'in üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

İlaç Provokasyon Testleri

İlaç provokasyon testleri hastanın kliniğine göre deri testleri yapılmadan direkt ya da DPT ve İDT yapıp negatif saptandıktan sonra uygulandı. Total doz, 3-5 basamak arasında, 30 dakika aralarla kademeli doz artımı ile ENDA/EAACI rehberlerinin önerdiği dozlarda uygulandı (5,16). Dozlar, pozitif bir reaksiyon elde edilene kadar veya hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanan toplam terapötik doza ulaşana kadar arttırıldı. Deri (ürtiker, anjioödem, makülopapüler döküntü, vb.), solunum (öksürük, hırıltılı solunum, dispne vb.), kardiyovasküler (hipotansiyon, taşikardi vb.) ve gastrointestinal (karın ağrısı, kusma, ishal vb.) sistem belirtileri ortaya çıktığında test durduruldu ve pozitif kabul edildi. Geç tip reaksiyon öyküsü olan hastalarda şüpheli antibiyotik ile provokasyona evde 3-5 gün daha devam edildi. İlaça devam ederken geç dönemde semptom gelişmesi durumunda, ebeveynlere

tedaviyi durdurmaları ve hastaneye başvurmaları tavsiye edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, IBM SPSS 15 kullanılarak yapıldı. Kantitatif değişkenler, ortanca/ortalama ve çeyrekler arası aralık/minimum-maksimum olarak özetlendi; kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi. Nitel değişkenlerin alt gruplar arasındaki dağılımları ki kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya BLA alerjisi şüphesi ile toplam 44 çocuk (kız/erkek 24/20) dahil edildi. Çalışmaya alınan çocukların ortanca (minimum-maksimum) yaşı 67 (5 - 197) aydı. Hastaların %38,6'sında (n=17) kişisel alerjik hastalık, %36,4'ünde (n=16) ailede alerjik hastalık öyküsü vardı. Çocuklarda gözlenen en sık alerjik hastalık astım, ailelerde gözlenen en sık alerjik hastalık ilaç alerjisi idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

En sık bildirilen şüpheli ilaç amoksisilin klavulonat (%75), en sık antibiyotik kullanım nedeni akut

Tablo 1. Şüpheli beta-laktam alerjisi ile başvuran hastaların demografik özellikleri

	Hasta sayısı=44 n (%)
Cinsiyet	
Kız	24 (54,5)
Yaş (ay)*	67 (30,2-114,5)
Alerjik hastalık	17 (38,6)
Astım	7 (15,9)
Atopik dermatit	3 (6,8)
Alerjik rinit	2 (4,5)
Kronik ürtiker	2 (4,5)
Atopik dermatit + Kronik ürtiker	2 (4,5)
Besin alerjisi	1 (2,3)
Ailede alerjik hastalık	16 (36,4)
İlaç alerjisi	8 (18,3)
Alerjik rinit	3 (6,8)
Atopik dermatit	2 (4,5)
Kronik ürtiker	1 (2,3)
Venom alerjisi	1 (2,3)

*Ortanca (çeyrekler arası aralık)

tonsillit (%56,8) idi. Reaksiyona neden olan şüpheli ilaçlar ve kullanım endikasyonları Tablo 2’de verildi. Hastaların %56,8’inde şüpheli ilaç reaksiyonu ilaç alımından sonra ilk 48 saatte ortaya çıktı. En yaygın klinik tabloyu cilt bulguları (%97,7) oluşturmaktaydı. Üç hastada (%6,8) birden fazla sistem tutulumu ile anafilaksi gözlemlendi. İlaç reaksiyonu sonrası hastaların %77,3’ü (n=34) hastaneye başvurdu, %6,8’i (n=6) ilaç reaksiyonu nedeniyle hastanede yatırılarak izlendi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 3’de gösterildi. Yapılan alerjik değerlendirme ve İPT sonucunda toplam 5 hastada (%11) BLA alerjisi saptandı. Bu hastaların aşırı duyarlılık reaksiyonları bir hastada İDT ile, dört hastada ise İPT ile gösterildi. Hastaların reaksiyon öyküsü ile alerjik değerlendirme arasında geçen süre ortancası (minimum-maksimum) 6 (1-125) aydı. Hastaların 32’sinde (%73) in vivo testler öncesinde, penisiloi G, penisiloi V ya da amoksisilin spesifik IgE bakıldı, hiçbir hastada pozitiflik saptanmadı.

Tablo 2. Alerjik reaksiyona neden olan beta-laktam antibiyotikler ve kullanım endikasyonları

	Hasta sayısı=44 n (%)
Reaksiyona neden olan şüpheli ilaç	
Amoksisilin klavulonat	33 (75)
Seftriakson	2 (4,5)
Sefuroksim	2 (4,5)
Ampisilin	1 (2,3)
Fenoksimetilpenisilin	1 (2,3)
Penisilin G	1 (2,3)
Sefiksim	1 (2,3)
Sefaleksim	1 (2,3)
Bilinmiyor	2 (4,5)
Endikasyon	
Akut tonsillit	25 (56,8)
Pnömoni	4 (9,1)
Akut otitis media	4 (9,1)
İdrar yolu enfeksiyonu	3 (6,8)
Bakteriyemi	2 (4,5)
Diş absesi	1 (2,3)
Lenfadenit	1 (2,3)
Akut romatizmal ateş profilaksisi	1 (2,3)
Yumuşak doku enfeksiyonu	1 (2,3)
Bilinmiyor	2 (4,5)

Hastaların İPT öncesinde %27’sine (n=12) majör ve minör determinant ile, %41’ine (n=18) şüpheli ilaç ile deri testleri yapıldı. Deri testi yapılmadan direkt İPT yapılan hastaların yaşı [ortanca (çeyrekler arası aralık) 43 ay (15-60)], deri testi yapıldıktan sonra İPT yapılanların yaşından [ortanca (çeyrekler arası aralık) 118 ay (90-148)] anlamlı olarak düşüktü (p<0.001). Yapılan DPT ve İDT sonucunda bir hastada seftriakson ile İDT pozitifliği saptandı. Otuz iki hastaya şüpheli BLA ile İPT yapılarak 29 hastada başvuru nedeni olan şüpheli ilaç ile alerji olmadığı gösterildi. 32 hastanın üçünde BLA alerji şüphesi olan ilaç ile provokasyon testinde pozitiflik saptandı. Üç hastanın ikisine alternatif BLA ile İPT yapılarak kullanılabileceği güvenli bir BLA belirlendi. Bir hasta takiplerine gelmediği için alternatif güvenli ilaç belirlenemedi. 11 hastada (%25) şüpheli ilaç ile test yapılmadı, alternatif bir BLA ile İPT yapıldı. 10 hastada alternatif güvenli ilaç ile provokasyon testinde pozitiflik saptanmazken, bir hastada alternatif ilaç ile provokasyon testinde pozitiflik saptandı. Hastaların %65,9’unda (n=29)

Tablo 3. Şüpheli beta-laktam alerjisi ile başvuran hastaların klinik özellikleri

	Hasta sayısı=44 n (%)
Reaksiyon görülme yaşı (ay)*	36 (15,7-84)
Reaksiyondan başvuruya kadar geçen süre (ay)*	2 (1-5)
İlaç alımı ile gözlenen klinik bulgu	
Cilt bulguları	43 (97,7)
Ürtiker-anjioödem	19 (43,1)
Makulopapüler-non spesifik döküntü	24 (54,5)
Solunum bulguları	3 (6,8)
Gastrointestinal sistem bulguları	2 (4,5)
Kardiyovasküler sistem bulguları	1 (2,3)
Anafilaksi	3 (6,8)
İlaç uygulama yolu	
Oral	40 (90,9)
Parenteral	4 (9,1)
İlaç alımı ile reaksiyon arasındaki süre	
<1 saat	8 (18,6)
1-6 saat	8 (18,6)
>6 saat	11 (25)
Bilinmiyor	17 (38,6)

*(ortanca ve çeyrekler arası aralık)

BLA alerji şüphesi ortadan kalkarken, %22,7'sine (n=10) şüpheli ilaçtan sakınmalarına karşın güvenli kullanabilecekleri bir BLA önerisinde bulunulmuştur. Deri testi veya İPT'sinde pozitiflik saptanan beş hastanın ise ikisinde güvenli kullanabilecekleri alternatif BLA saptanmıştır. Sonuç olarak 44 hastadan sadece üçü tüm BLA' lardan kaçınmaktadır. Bu hastalardan biri şüpheli ilaç ile pozitif reaksiyon gözlemlenirken diğerleri negatif reaksiyon gözlemlenmiştir, ikisi alternatif BLA'larla ilaç testi için aile onamı olmadığından tüm BLA'lardan kaçınmaktadır. BLA duyarlılığı saptanan beş hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de verildi. BLA alerjisi saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5'de gösterildi.

Tartışma

Çalışmamızda BLA alerji şüphesi ile başvuran çocuklarda, deri testleri ve/veya İPT ile kanıtlanan BLA alerjisi oranı %11 olarak bulundu. Bu veri alerjik değerlendirme yapılmadan sadece öykü ile şüpheli kabul edilecek olguların gerçekte az bir kısmında BLA aşırı duyarlılığı olduğunu göstermektedir. BLA'lara karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan çocuklarda doğru tanıyı güvenle ortaya koymak, hastaları gereksiz yere ilaç alerjisi tanısıyla etiketlememek ve alternatif tedavilerin istenmeyen etkilerini engellemek için ayrıntılı bir klinik öykü doğrultusunda uygun ilaç alerjisi değerlendirmesi gerekmektedir (17-20).

Çok sayıda hasta penisilin alerjisi olarak etiketlenmesine rağmen, hastaların %95'inden fazlası uygun bir şekilde değerlendirildiğinde güvenle penisilin grubu ilaçları kullanabilmektedir (21).

Literatürde BLA ile kanıtlanmış aşırı duyarlılık oranı %6-%16 arasında değişmektedir. (10,22-24). Çocuklarda BLA' ya karşı ilaç aşırı duyarlılığının tahmini prevalansı %1-10 arasında bildirilmiştir ve çalışma grubumuz da bu oranı desteklemektedir (6).

Çalışmamızda literatüre benzer olarak sık şüpheli BLA amoksisilin olarak saptandı. Hastalarımızda yaş, cinsiyet, atopi öyküsü ya da ailede ilaç alerjisi öyküsü varlığı, Ponvert (23) ve ark. ile Zambonino (24) ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer olarak gerçek ilaç aşırı duyarlılığı ile bir ilişki göstermemektedir. Çocuklarda en sık bildirilen antibiyotik ilişkili alerjik reaksiyonlar, genellikle erken yaşta, tedavinin ilk haftasında geç dönemde ortaya çıkan cilt semptomları ile bulgu verir (6, 25). Literatüre benzer şekilde hasta grubumuzun %97,7'sinde gözlenen reaksiyon ürtiker veya makulopapüler erüpsiyon olarak cilt bulguları şeklindeydi. Hastaların üçünde indeks reaksiyon anafilaksi kliniğinde olup bu hastaların ikisinde BL duyarlılığı (seftriakson ve benzatin benzil penisilin) yapılan testlerle gösterildi. Üçüncü hastanın kliniğinde anafilaksi, seftriakson ve amikasin eş zamanlı alındıktan sonra gelişti. Seftriakson ile deri testi negatif bulunan hastanın amikasin ile yapılan deri testlerinde pozitiflik saptandı ve amikasin anafilaksiden sorumlu kabul edildi. Sonuç olarak anafilaksi kliniği gözlenen üç hastanın hepsinde ilaç alerjisi saptandı. Bu durum çoklu sistem tutulumu ya da ağır klinikte bir alerjik reaksiyon ile başvuran hastaların değerlendirilmesinin gerçek alerjik reaksiyonlar açısından özellikle önem taşıdığını göstermektedir.

Tablo 4. Beta laktam antibiyotik duyarlılığı saptanan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta	Cinsiyet/ reaksiyon yaşı (ay)	Şüpheli ilaç/ gözlenen reaksiyon	Reaksiyon zamanı	Spesifik IgE		Deri testi		İPT sonuç	
				PenV/G/ Amoksisilin	PPL/ MDM	Şüpheli ilaç	Şüpheli İlaç/ Reaksiyon	Alternatif ilaç/ Reaksiyon	
1	Kız/121	Seftriakson/ Anafilaksi	<1 saat	Neg	Neg	Seftriakson IDT+	[-]	[-]	
2	Kız/147	Penisilin G/ Anafilaksi	1-6 saat	Neg	Neg	Neg	Penisilin G Anafilaksi	Ko-amoksilav (-)	
3	Kız/72	Ko-amoksilav/ MPE	>6 saat	Neg	[-]	[-]	Ko-amoksilav Ürtiker	Sefuroksim (-)	
4	Kız/15	Ko-amoksilav/ MPE	>6 saat	[-]	[-]	[-]	Ko-amoksilav Ürtiker	[-]	
5	Kız/30	Sefaleksim/ Ürtiker	>6 saat	[-]	[-]	[-]	[-]	Ko-amoksilav Ürtiker	

[-]: Uygulanmamış tetkiki ifade etmektedir, MPE: Makulopapuler erüpsiyon

Tablo 5. Beta laktam antibiyotik alerjisi saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Beta laktam alerjisi saptanan (n=5)	Beta laktam alerjisi saptanmayan (n=39)	p
Başvuru yaşı (ay) *	72 (23-136)	65 (31-110)	0,767
Cinsiyet **			
Kız	5 (100)	19 (48,7)	0,053
Erkek	-	20 (51,3)	
Alerjik hastalık varlığı **	-	17 (43,6)	0,139
Ailede alerjik hastalık varlığı**	-	16 (42,1)	0,139
Ailede ilaç alerjisi öyküsü**	-	8	0,565
Reaksiyon yaşı (ay) *	72 (22,5-134)	35 (15-84)	0,309
İPT yaşı (ay)*	79 (23-136,5)	65 (31-110)	0,781
Reaksiyon-İPT arası süre (ay) *	4 (2,5-6)	7 (3-24)	0,128
İlaç reaksiyonu nedeniyle hastane yatışı**	3 (60)	3 (8,6)	0,018
Klinik bulgu **			
Ürtiker/anjiyoödem	2 (40)	17 (43,5)	
MPE/nonspesifik döküntü	3(60)	21 (53,8)	
GIS bulgusu	-	2 (5,1)	
KVS bulguları	-	1 (2,5)	
Solunum bulgusu	2 (40)	1 (2,5)	
Anafilaksi	2 (40)	1 (2,6)	
İlaç ile reaksiyon gözlenen gün **			
1.gün	2(40)	10 (25,6)	
2.gün	1(10)	12 (30,8)	
3.gün ve sonrası	2 (20)	11(28,2)	
Bilinmiyor	-	6(15,4)	
Son ilaç dozu ile reaksiyon arası süre **			
<1 saat	1 (20)	7 (17,9)	
1-6 saat	1 (20)	7 (17,9)	
>6 saat	2 (40)	9 (23,1)	
Bilinmiyor	1 (20)	16 (41)	

*median (çeyrekler arası aralık) ** sayı (%)

IPT: İlaç provokasyon testi, MPE: Makulopapillererüpsiyon, GIS: Gastrointestinal sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem

Şüpheli BLA alerjisinde tanısal değerlendirme için yapılacak tetkikler, hastanın klinik reaksiyonuna göre serum spesifik IgE ölçümü, deri testleri ve ilaç provokasyon testleridir (6,15). Hastalarımızın İPT öncesi %73'ünde ilaç spesifik IgE değerlendirmesi yapıldı ancak gerçek BL duyarlılığı olan hastalar dahil olmak üzere hiçbir hastada pozitiflik saptanmadı. Spesifik IgE testlerinin sensitivitesi, indeks reaksiyonun şiddeti ile korelasyon

gösterecek şekilde değişken (%0-50) ve düşüktür ancak deri testi uygulamasının kontrendike olduğu durumlarda ya da yüksek riskli sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalarda alerjik değerlendirmenin sensitivitesini arttırmak için kullanılabilirler (26). Hastalarımızın tanısal değerlendirmesinde ilk 1 saat içinde IgE aracılı semptom tanımlayanların tümüne deri testleri sonrasında İPT yapılmış olmakla birlikte geç reaksiyonların çoğunda deri testleri

yapılmaksızın İPT yapıldı. Çalışma grubumuzda deri testi yapılmadan İPT yapılanların yaşı anlamlı olarak daha küçük saptandı. Bu durumun, test seçiminde ilaç ile gözlenen indeks reaksiyonun özelliği dışında, küçük çocuklarda pratikte İDT'leri uygulamanın güçlüğünden de kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sondönemde yapılmış çalışmalarda, özellikle çocuklarda BLA'larla gözlenen orta-hafif şiddette hipersensitivite reaksiyonlarında ya da makulopapüler erüpsiyon veya geç ürtiker gibi geç tip alerjik reaksiyonlarda deri testi yapmadan İPT yapmanın güvenli olduğu gösterilmiştir (27,28,29). Çalışma grubumuzda deri testi basamağı atlanarak İPT yapılan 26 hastadan üçünde (%12) cilt ile sınırlı bulgularla pozitiflik saptandı. Bu üç hastanın hepsinde indeks reaksiyon 6 saatten geç olup, İPT testinde ağır alerjik reaksiyon ya da çoklu sistem tutulumu gözlenmedi. Klinik pratikte özellikle okul öncesi yaş grubunda İDT uygulamaları güç ve zaman alıcı olduğundan, BLA'lar ile gelişen geç ve hafif form alerjik reaksiyonlarda deri testi basamağının atlanarak İPT yapılmasının tanı sürecini kolaylaştıran pratik bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. Siew ve ark. (30) BL alerjisinde deri testi etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, ilaç reaksiyonunun anafilaksi şiddetinde olmaması, şüpheli ilacın adının hatırlanamaması ve reaksiyon ile test arasında bir yıldan fazla süre bulunması durumunda Tip I BL alerjisi negatif prediktif değerini (%98,4), deri testlerinin negatif prediktif değeri (%98,9) ile benzer bulmuşlardır. Bu çalışmada, tanımlanan özelliklere ek olarak deri testi uygulamak İPT için risk-fayda oranına katkı sağlamamıştır.

Literatürde ortak BL halkası ile ilişkili çapraz reaksiyon nedeniyle tüm beta-laktamlara (BL) IgE aracılı alerjik reaksiyon oldukça nadirdir. Daha sık görülen ise yan zincirlerdeki yapısal benzerlik nedeniyle ortaya çıkan çapraz reaksiyondur (31). Hastalarımızdan BL alerjisi saptanan beş vakanın ikisinde İPT ile doğrulanmış güvenli alternatif BL belirlendi. Bu hastalardan biri amoksisilin klavulonat ile geç makulopapüler erüpsiyon öyküsü olan hastadır. Bu hastaya (ilaç reaksiyonu sırasında bakılan EBV serolojisinin pozitif olması nedeniyle) deri testleri yapılmadan direkt şüpheli ilaç ile provokasyon yapıldı ve ürtiker gözlendi, sonrasında ortak yan zincir içermeyen sefuroksim ile İPT yapıldı ve reaksiyon

gözlenmedi. Güvenli alternatif belirlenen diğer hasta ise akut romatizmal ateş profilaksisi nedeniyle aylık benzatin benzil penisilin (Pen G) profilaksisi uygulanan hastadır. Bu hastada PPL, MDM ve pen G ile deri testleri negatif bulduktan sonra penisilin V ile İPT testi yapıldı. Penisilin V ile İPT negatif bulduktan sonra Pen G ile provokasyon yapıldı. Hastada, Pen G intramuskuler olarak uygulandıktan 4 saat sonra ürtiker ve solunum sıkıntısı gözlendi. İzlemede hastanın amoksisilin klavulonat ile deri testleri ve oral provokasyonu negatif saptandı. Bu hastada gözlenen duyarlılığın ana BL halkası ya da yan zincir dışında farklı bir yapıdan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Beta-laktam alerjisi tespit edilen diğer bir olgu ise şüpheli ilaç (sefalekssin) ile testi atlanarak alternatif olarak çocukluk çağında sık kullanılan bir BL olan amoksisilin klavulonat ile İPT yapılan ve ürtiker gözlenen hastadır. Bu hastada sefalekssin ve amoksisilin-klavulonat arasındaki çapraz reaksiyonun benzer yan zincir yapısı nedeniyle olduğunu düşünülmektedir. Bu hastaya ortak yan zincir içermeyen bir grup BLA ile ilaç testlerinin yapılması planlandı.

Sonuç

Çocuklarda ilaç alerjileri etiolojisinde en sık karşılaşılan ajanların başında BLA'lar gelmektedir. Ancak şüpheli reaksiyonların çok az bir kısmında doğrulanmış gerçek ilaç alerjisi saptanır. Çalışmamızda şüpheli BLA reaksiyonlarının %11'inde ilaç alerjisi doğrulanmıştır. Bu nedenle BLA ile şüpheli alerjik reaksiyon öyküsü olan çocuklar değerlendirilerek gereksiz yere ilaç alerjisi tanısı ile etiketlenmemelidir. Sonuç olarak BL'lara karşı şüpheli alerjik reaksiyonu olan çocuklarda doğru tanıyı koymak ve potansiyel hayatı tehdit edici reaksiyonları önlemek için ayrıntılı klinik öykü doğrultusunda uygun tanısal değerlendirme mutlaka gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: 01.01.2019 - 31.12.2019 tarihleri arasında üçüncü basamak bir çocuk alerji polikliniğine şüpheli BLA alerjisi nedeniyle başvuran hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ*. 2018; 6:363:k4051.
2. Demoly P. Drug allergies - Unknown dangers to patients. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008; 7:347-50.
3. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73.
4. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicler B, Blumenthal K, Castells M et al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2105-14.
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
6. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N et al; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61.
7. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;29:12:59.
8. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(3):273-9.
9. Romano A. Recognising antibacterial hypersensitivity in children. *Paediatr Drugs*. 2000;2(2):101-12.
10. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):218-22.
11. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:918-24.
12. Lucas M, Arnold A, Sommerfield A, Trevenen M, Braconnier L, Schilling A et al. Antibiotic Allergy Labels in Children Are Associated with Adverse Clinical Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):975-82.
13. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(11):476.
14. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.
15. Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L et al; AAAAI/WAO 2018 Symposium Penicillin and Cephalosporin Allergy Testing Working Group. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40-5.
16. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183-93.
17. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1148-53.
18. Gerber JS, Ross RK, Bryan M, Localio AR, Szymczak JE, Wasserman R et al. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *JAMA*. 2017;318(23):2325-36.
19. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-6.
20. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):252-7.
21. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338-2351.
22. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):123-30.
23. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411-8.
24. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-7.
25. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):191-8.
26. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-15.
27. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033.
28. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):523-9.
29. Collins CA, Choe D, Mochizuki D, Cannavino CR. Evaluating penicillin allergies in children using a standard EMR-based questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 ;122(6):663-5.
30. Siew LQC, Li PH, Watts TJ, Thomas I, Ue KL, Caballero MR et al. Identifying Low-Risk Beta-Lactam Allergy Patients in a UK Tertiary Centre. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2173-2181.e1.
31. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):24.

Vitamin D Levels of COVID-19 Positive Symptomatic Pediatric Cases

COVID-19 Pozitif Semptomatik Çocukların D Vitamini Düzeyleri

Elif Söbü (0000-0002-2037-7046), Ayşe Karaaslan (0000-0003-4289-3321), Ceren Çetin (0000-0001-6423-7523), Yasemin Akın (0000-0002-7618-7778)

University of Health Sciences Turkey, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Clinic of Pediatrics and Medicine, İstanbul, Turkey



Abstract

Introduction: Vitamin D is known as a vitamin but also it acts as a prohormone and has many functions. The aim of this study is to investigate the vitamin D levels in pediatric patients with COVID-19.

Materials and Methods: A retrospective study was performed in a tertiary education and research hospital in İstanbul, Turkey during the period of March to April 2020. Children diagnosed with symptomatic COVID-19 infection were included in the study. Demographic, clinical and laboratory findings were recorded from patient charts retrospectively. All patients investigated for vitamin D levels. Control group consists of healthy children admitted to pediatric outpatient units for routine check-up in the same season. Thirty children with COVID-19 and 82 healthy children included in this study were compared due to 25-OH vitamin D levels.

Results: The median age of COVID-19 positive patients was 11.8 (1.8-17.6) years and the median age of control group was 12.7 (1-16.4) years old. There were 15 (50%) females and 15 (50%) males in infected group and there were 39 (47.5%) females and 43 (52.5%) males control group. Age and gender did not differ among the groups. Median vitamin D level in COVID-19 positive group was 8.9 ng/ml (3-42 ng/ml) and 18.5 ng/ml (9-40.7 ng/ml) in control group. We detected significantly lower vitamin D values in COVID-19(+) group when compared with control group ($p<0.001$). CT was performed in 19 patients in COVID-19 positive group and viral pneumonia was detected in 12 (63%) of 19. pneumonia (+) group a 17.4-years-old female patient and a 13.1-years-old male patient had low phosphorus levels by age (2.2 and 2.4 mg/dl). Both of them needed high flow oxygen therapy. None of the other cases needed oxygen therapy.

Conclusions: This is the first study to date has measured vitamin D levels in children with COVID-19 in Turkey. We detected significantly lower vitamin D values in COVID-19(+) hospitalized children.

Keywords

COVID-19, vitamin D, hypophosphatemia

Anahtar kelimeler

COVID-19, D vitamini, hipofosfatemi

Received/Geliş Tarihi : 21.12.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 02.02.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0002

Address for Correspondence/Yazışma Adresi
(Sorumlu Yazar):
Elif Söbü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
İstanbul, Türkiye

Öz

Giriş: D vitamini bir vitamin olarak bilinmesine rağmen aynı zamanda bir prohormon görevi görür ve birçok işlevi vardır. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu tanısı ile izlenen pediyatrik hastalarda D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mart-Nisan 2020 tarihlerinde İstanbul'da bir 3. basamak eğitim ve araştırma hastanesinde gerçekleştirildi. Semptomatik COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Demografik, klinik ve laboratuvar bulgular retrospektif olarak hasta dosyalarından kaydedildi. Tüm hastaların D vitamini seviyeleri değerlendirildi. Kontrol grubu aynı mevsimde pediyatri polikliniğine rutin kontrol için başvuran sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Otuz COVID (+) ve 82 sağlıklı çocuk 25-OH vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: COVID-19 pozitif hastaların ortanca yaşı 11,8 (1,8-17,6), kontrol grubunun ortanca yaşı 12,7 (1-16,4) idi. Enfekte grupta 15 (%50) kız, 15 (%50) erkek, kontrol grubunda 39 (%47,5) kız, 43 (%52,5) erkek vardı. Yaş ve cinsiyet gruplar arasında farklılık göstermiyordu. COVID-19 pozitif grupta medyan D vitamini seviyesi 8,9 ng/ml (3-42 ng / ml), kontrol grubunda 18,5 ng/ml (9-40,7 ng/ml) idi. COVID19 (+) grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük D vitamini düzeyleri saptandı ($p<0.001$). COVID-19 pozitif grupta 19 hastaya BT yapıldı ve 19 hastanın 12'sinde (%63) viral pnömoni tespit edildi. Pnömoni (+) grupta 17,4 yaşında kız hasta ve 13,1 yaşında erkek hastada yaşa göre düşük fosfor seviyeleri (2,2 ve 2,4 mg/dl) bulundu. Her ikisinin de yüksek akımlı oksijen tedavisine ihtiyacı oldu, diğer vakaların hiçbiri oksijen tedavisine ihtiyaç duymadı.

Sonuç: Çalışmamız, Türkiye'de çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu ile yatırılarak tedavi edilen olguların D vitamini düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Yatırılarak tedavi edilen COVID-19 (+) çocuklarda daha düşük D vitamini değerleri tespit ettik.

Introduction

Coronaviruses are positive-stranded RNA viruses which causes 5-10% of all acute upper respiratory tract infections in adults (1). A novel coronavirus was described as the causative agent of viral pneumoniae in a cluster of patients in December, 2019 in China which is named SARS-CoV-2 infection by World Health Organization (WHO) (2). In a short period, the infection has spread all over the world and on 11, March, 2020, WHO declared the situation as a pandemic (3).

Children with SARS-CoV-2 infection usually show mild clinical course, however severe cases have been described (4,5). Risk factors for severe SARS-CoV-2 infection are described as follows; advanced age, chronic renal disease, obesity, smoking, malignancy, chronic lung disease, hypertension, cardiovascular disease and diabetes mellitus (6-8). Most of these risk factors are attributable to adult patient groups. Dong et al. (9). reported 731 COVID-19 laboratory-confirmed cases and 1412 (65.9%) suspected cases and they showed that; over 90% of all patients were asymptomatic, mild, or moderate cases and young children, especially infants, were vulnerable to COVID-19. Little is known about risk factors for children age group.

Vitamin D is known as a vitamin but also it acts as a prohormone and has many functions (10,11). There have been studies on the protective effects of vitamin D in community-acquired pneumonia, interstitial pneumonia, influenza A infections and the regulatory effects on IL-6 and monocyte activation in cytokine storm (12-15). 1,25(OH)₂D₃, the active hormonal form of vitamin D, increases expression of ACE2 which has protective activity on lung injury and reduces interstitial edema, hemorrhage, and the neutrophil count in the lung tissues of rats (16-18).

In COVID-19, cytokine storm is problematic and vitamin D may play a role in COVID-19 by reducing proinflammatory cytokines (19). Ilie et al. (20) observed in their study that there is a negative correlation between levels of mean vitamin D and number of cases of COVID-19 in some of European countries.

As far as we know, no study to date has studied vitamin D levels in children with COVID-19. Because of lack of data, we aimed to investigate the vitamin D levels in children patients with COVID-19.

Materials and Methods

This retrospective descriptive study was conducted in a tertiary education and training hospital in İstanbul, Turkey during the period of March to April 2020. The participants were identified through the pediatrics department's patient files archive (age, sex, laboratory results, CT findings, respiratory support). Thirty patients between 1-18 years age hospitalized with symptomatic SARS-CoV-2 infection included the study. In all patients, diagnosis of COVID-19 infection was confirmed by PCR studied from nasopharyngeal swab. Ethics committee approval was obtained for the study (number 2020/514/176/25). Criteria for inclusion were set as; PCR positivity, 25-OH vitamin D measurement performed during hospitalization, and age between 1-18 years. Vitamin D measurements were done with two-step competitive binding immunoenzymatic assay method. Patients under 1 year-old were not included in the study because they received vitamin D prophylaxis. Asymptomatic cases were excluded. None of the patients in the COVID-19 positive group had any underlying chronic disease or medication that could affect vitamin D levels.

Control group consists of healthy children from middle income families; admitted to pediatric

outpatient units for routine check-up in March-April 2020, with normal body mass index, no chronic diseases and no vitamin D replacement at the time of the examination. Cases using steroids or antiepileptic drugs that may affect vitamin D metabolism were not included in the control group.

Body mass index standard deviation scores of the patients were grouped as <-2 SD low body weight, >+1 SD overweight and >+2 SD obesity.

According to algorithms of 'Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets' classification of vitamin D status is defined as sufficiency >20 ng/ml, insufficiency 12-20 ng/ml, deficiency <12 ng/ml and we implemented oral Vitamin D 3000 IU <12 years and 6000 IU >12 years children who had low vitamin D levels (21).

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 21. The variables were investigated using visual (histogram, probability plots) and analytic methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not they are normally distributed. Descriptive analyses were presented using proportions, medians, minimum, and maximum values as appropriate. Chi square test was used to compare proportions. The Mann-Whitney U test was used to compare the non-normally distributed variables between two groups. A p-value of less than 0.05 was considered to show a statistically significant result.

Results

Thirty children with COVID-19 and 82 healthy children included in this study were compared due to 25-OH vitamin D levels.

The mean age of COVID-19 positive patients was 10.48 ± 4.75 (min-max: 1.8-17.6) years and the

mean age of control group was 10.43 ± 4.81 (min-max: 1-16.40) years old. There were 15(50%) females and 15(50%) males in infected group and there were 39(47.5%) females and 43(52.5%) males control group. Age, gender and the body mass indexes did not differ among the groups and were summarized in Table 1.

The most common presenting complaints were fever 46.6% (n=14), cough 26.6% (n=8), and dyspnea 13.3% (n=4). Two patients (2%) had sore throat and two patients (2%) had lack of taste and two patients (2%) had headache.

Median vitamin D level in COVID-19 positive group was 8.9 ng/ml (3-41.12 ng/ml) and 18.5 ng/ml (9-40.7 ng/ml) in control group. We detected significantly lower vitamin D values in COVID19(+) group when compared with control group ($p < 0.000$).

Comparison of age, gender, vitamin D levels, body mass index of positive group and control group according to COVID-19 constant were summarized in Table 2.

CT was performed 19 patients in COVID-19 (+) group and viral pneumonia was detected in 12(63%) of 19. The median age of pneumonia (+) group was 12.8 years (8.4-17.6) and the median age of pneumonia (-) group was 8.2 years (1.8-16.5). The median age of the group with pneumonia was statistically significantly higher ($p = 0.02$).

Vitamin D level of pneumonia (+) group was 8.4 ng/ml (3-16.5) and was 9.8 (ng/ml (3-41) in pneumonia (-) group. In pneumonia (+) group vitamin D level was lower but there was not statistically difference ($p = 0.49$). However in pneumonia (+) group a 17.4-years-old female patient and a 13.1-years-old male patient required respiratory support, vitamin D levels of these two patients were 3 ng/ml and 3,6 ng/ml. Although they had low phosphorus levels by

Table 1. Age, gender, vitamin D levels and body mass index characteristics of the groups

Variables	B	p	Odd ratio	95% CI for EXP _B (B) Lower-Upper
Vitamin D	0.222	0.000	1.249	1.129- 1.38
BMI-SDS	0.021	0.936	1.021	0.616 -1.69
Gender	-0.139	0.784	0.870	0.322- 2.34
Age	0.084	0.161	1.088	0.967-1.22
COVID-19 (constant)	-2.971	0.019	0.051	

BMI-SDS: Body mass index standard deviation score

age(2.2 and 2.4 mg/dl) and no other cause was found that could lead to low phosphorus levels. Both of them needed high flow oxygen therapy. None of the other cases needed oxygen therapy.

Discussion

Some of studies reported the association between vitamin D level and viral infections. A study evaluating Indian children found that acute lower respiratory infection was significantly higher among children with vitamin-D deficiency in a six-month follow-up time (22). Banajeh investigated 79 cases between 2-59 months and found that vitamin D deficiency was associated with reduced circulating neutrophils and hypoxemia (23). Yao et al. reported two severe cases of H7N9 pneumoniae with Vitamin D insufficiency (24). In our study, we found 21(70%) children with vitamin D deficiency and 7 (23.3%) had insufficiency and vitamin D levels were lower than the control group. Two children who required respiratory support had the vitamin D level of 3 ng/ml and 3,6 ng/ml. In addition, these 2 patients had low phosphorus levels by age (2.2 and 2.4 mg/dl). Our small-scale study results suggest that vitamin-D deficiency is associated in children with COVID-19, however further studies are needed with more number of patients.

Beyond the studies evaluating association between Vitamin D deficiency and infections, some of studies investigate the effect of Vitamin D supplementation on infections. Arihiro et al. showed that the incidence of upper respiratory infection was significantly lower in the vitamin D group, however the incidence of influenza did not differ (10). On the other hand, Urashima et al. reported that vitamin D (3) supplementation during the winter may reduce the incidence of influenza A, especially in schoolchildren (25). Similarly Camargo et al. showed that Vitamin D supplementation significantly reduced the risk of acute respiratory infections in Mongolian children with vitamin D deficiency (26). In our study, we measured the Vitamin D level in children with COVID-19 and we implemented oral Vitamin D 3000 IU<12 years and 6000 IU>12 years children who had Vitamin D deficiency. Children with vitamin D deficiency treated according to the 'Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets' (21).

To the date, various studies investigated vitamin D levels of healthy children in Turkey. In a study performed in Turkey, Ozhan et al. (27) found vitamin D deficiency of 39.3% in a large study group aged between 0-18 years and Akman et al. (28) found vitamin D deficiency of %8 and insufficiency of 25.5%

Table 2. Comparison of age, gender, vitamin D levels, body mass index of positive group and control group according to COVID-19 constant

	COVID-19 (+)	COVID (-)	p
Age (years)			
Mean ± SD	10.48±4.75	10.43±4.81	0.91
Min-max	(1.8-17.6)	(1-16.40)	
Gender n(%)			
Female	15 (50)	39 (47.5)	0.49
Male	15 (50)	43 (52.5)	
D vitamin (ng/ml)			
Median (IQR)	8.9 (7.26-12.80)	18.52 (14.31-24.03)	0.000
Min-max	(3-41.12)	(9-40.7)	
BMI			
Median (IQR)	0.25 (-0.31 - 1.20)	0.39 (-0.43-0.90)	0.679
Min-max	(-1.65 - 2.84)	(-1.96- 1.88)	
BMI group n (%)			
Normal	21 (70)	63 (76.8)	0.061
Overweight	7 (26.9)	19 (23.2)	
Obese	2 (6.7)	0 (0)	

BMI: Body Mass index, BMI-SDS: Body mass index standard deviation score

in healthy children aged 1-16. In our study, vitamin D deficiency in the COVID-19 (+) group was found in 21/30 cases (70%), and insufficiency in 7/30 (23.3%) of cases. Two cases (6.6%) had vitamin D levels in normal range.

In the review of Silva and Furlanetto, they suggest that the 25(OH)D measured during acute-phase response should be evaluated with attention as if it decreases during acute-phase (29). If vitamin D acts as a negative acute-phase reactant, supplementation of vitamin D is not going to benefit, but we think further studies are needed to strengthen this opinion. Because of vulnerable children patient group in our study, we gave supplementation of vitamin D to children who showed decreased level of vitamin D. Ebadi and Montano-Loza suggest in their article that level of vitamin D should be measured in patients with COVID-19 and they recommend vitamin D supplementation of 50,000 IU twice a week at the diagnosis (100,000 IU total) to patients whom have decreased Vitamin D levels (below 20 ng/ml) [28]. Because of lack data about vitamin D supplementation in children with COVID-19 we implemented oral Vitamin D 3000 IU <12 years and 6000 IU >12 years according to algorithms of 'Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets'(30).

Conclusion

In our study 28 (93.3%) of 30 COVID(+) children had vitamin D replacement due to deficiency or insufficiency. All the children in our study cured and showed good clinical improvement. But it is difficult to say that this favorable clinical response is contributed to Vitamin D supplementation because they also had supportive and medical therapy.

Ethics

Ethics Committee Approval: This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors. This study was approved by the local medical ethical committee, and all data was processed anonymously, according to the privacy legislation.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J Biol Med.* 1974;47(4):234-51.
2. Commission WMH Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City (2019-2020).
3. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
4. Jiehao Cai, Jing Xu, Daojiong Lin et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features, *Clinical Infectious Diseases.*, ciaa198, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>.
5. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382:1370.
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
8. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
10. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1088-1095. doi:10.1093/ibd/izy346.
11. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S.
12. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine* 2019 (Baltimore) 98(38):e17252. doi:10.1097/MD.00000000000017252.
13. Takishita Y, Yasuda H, Shimizu M, et al. Formation of neutrophil extracellular traps in mitochondrial DNA-deficient cells. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;66(1):15-23. doi:10.3164/jcbs.19-77.
14. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2019; 91(5):1255-60.
15. Hong M, Xiong T, Huang J et al. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern Child Nutr* 2020; (September 2019):1-10.
16. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(3):271-276. doi:10.1016/j.coph.2006.03.001.
17. Cui C, Xu P, Li G, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019;26:101295. doi:10.1016/j.redox.2019.101295.

18. Ishii K, Takeuchi H, Fukunaga K. et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury after (pro)renin receptor blockade. *Exp Lung Res* 2015; 41:199-207. doi: 10.3109/01902148.2014.993444.
19. Molloy EJ., Murphy N. Vitamin D, Covid-19 and Children. *Ir Med J* 2020; 3;113(4):64.
20. Ilic PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Aging Clin Exp Res.* 2020;1-4. doi:10.1007/s40520-020-01570-8.
21. Munns CF, Shaw N, Kiely M. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr* 2016; 85(2):83-106.
22. Chowdhury R, Taneja S, Bhandari N. et al. Vitamin-D deficiency predicts infections in young north Indian children: A secondary data analysis. *PLoS One* 2017; 8;12(3):e0170509. doi: 10.1371/journal.pone.0170509. eCollection 2017.
23. Banajeh SM. Nutritional rickets and vitamin D deficiency-association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(12):1207-15. doi: 10.1002/ppul.21121.
24. Yao J, Liu L, Chen G. et al. Two severe cases of H7N9 pneumonia patients with immunoneuroendocrine axis dysfunction and vitamin D insufficiency. *BMC Infect Dis.* 2014; 28;14:44. doi: 10.1186/1471-2334-14-44.
25. Urashima M, Segawa T, Okazaki M. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1255-60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.
26. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012; 130(3):e561-7. doi: 10.1542/peds.2011-3029.
27. Ozhan B, Evrengul H, Yılmaz AS et al. Vitamin D status of children in a university hospital in west turkey. *HK J Pediatr* 2016;21:251-6.
28. Akman AO, Tumer L, Hasanoğlu A et al. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011;53:968-73.
29. Silva MC, Furlanetto TW. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutr Res* 2015; 35(2):91-6. doi: 10.1016/j.nutres.2014.12.008.
30. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 2020; 12. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0.

Clinical Features and Quality of Life in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from A Tertiary Center in Turkey

Türkiye’de Üçüncül Bir Merkezden Duchenne ve Becker Müsküler Distrofili Hastaların Klinik Özellikleri ve Yaşam Kalitesi

Özlem Yayıcı Köken (0000-0003-2112-8284), Özge Kucur* (0000-0002-6597-4549), Candan Taşkiran** (0000-0001-6116-2730), Ülkühan Öztoprak* (0000-0002-7309-3215), Çiğdem Genç Sel*** (0000-0002-3644-3124), Erhan Aksoy* (0000-0002-7210-6715), Ayşe Aksoy**** (0000-0001-7533-1638), Tamer Yoldaş***** (0000-0002-5086-6625), Deniz Yüksel* (0000-0001-8990-023X)

Ankara City Hospital, Childrens’ Hospital, Clinic of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey

*University of Health Sciences Turkey, Dr. Sami Ulus Maternity and Children’s Health and Diseases Research and Training Hospital, Clinic of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey

**University of Health Sciences Turkey, Dr. Sami Ulus Maternity and Children’s Health and Diseases Research and Training Hospital, Clinic of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, Turkey

***Medical Faculty of Ufuk University, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey

****Medical Faculty of Samsun Ondokuz Mayıs University, Department of Pediatric Neurology, Samsun, Turkey

*****University of Health Sciences Turkey, Dr. Sami Ulus Maternity and Children’s Health and Diseases Research and Training Hospital, Clinic of Pediatric Cardiology, Ankara, Turkey



Keywords

Duchenne musküler distrofi, becker musküler distrofi, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

Anahtar kelimeler

Duchenne muscular dystrophy, becker muscular dystrophy, health-related quality of life

Received/Geliş Tarihi : 28.06.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 15.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0003

Address for Correspondence/Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar):

Özlem Yayıcı Köken MD, Ankara City Hospital, Childrens’ Hospital, Clinic of Pediatric Neurology, Ankara, Turkey

Abstract

Introduction: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and Becker Muscular dystrophy (BMD), are chronic and progressive and rare genetic disorders that cause systemic involvement such as progressive muscle deterioration, motor disability, cardiomyopathy, and respiratory problems, with an increased risk of cognitive decline and psychological problems. They are a group of neuromuscular diseases in which psychological problems affect negatively on quality of life (QoL) not only patients but also caregivers. This study demonstrates the clinical features of patients with DMD/BMD and their caregivers and compares controls with respects to psychological and social aspects.

Materials and Methods: A total of 20 patients (3 with BMD and 17 with DMD), aged between 8 and 18 years, and 20 age-matched healthy children were included in this descriptive and cross-sectional study. The patients were evaluated by the pediatric neurology, cardiology, and psychiatry departments at the study time. Their demographic and clinical features were recorded. The Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) and its parent form, and the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) were applied to all of the participants.

Results: The QoL scores were lower in patients with moderate and severe DMD/BMD and their caregivers. In patients with DMD and in both groups, emotional symptoms, peer problems and prosocial behavior scores were higher in the subsets of the SDQ. The PedsQL child-parent scores were lower in all of the subsets with statistical significance.

Conclusions: DMD and BMD comprise a group of chronic diseases with multiple complications that are difficult to manage. A QoL equal or close to that of the healthy children should be targeted. Today, proposed or experimental treatments for this disease group are assessed based on their ability to enhance QoL. Inquiring into the QoL and counseling should become routine.

Öz

Giriş: Duchenne ve Becker kas distrofi (DMD,BMD); progresif kas güçsüzlüğü, motor beceriksizlik, kardiyomyopati ve r solunumsal problemler, artmış bilişsel kayıp riski ve psikolojik problemler gibi sistemik bulgularla seyreden kronik, progresif seyirli, nadir genetik bozukluklardır. Bu nöromusküler hastalık grubunda yalnızca hastaların değil bakımveren de yaşam kalitesinin negatif yönde etkilendi psikolojik problemlerin eşlik ettiği durumlardır. Bu çalışmada; DMD/BMD hastalarının klinik özellikleri yanısıra hastalar ve bakımverenlerin psikolojik ve sosyal etkilenimleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 3'ü BMD, 17'si DMD tanılı, 8-18 yaş aralığındaki 20 hasta ile age-matched 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilerek tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma planlanmıştır. Hastalar; çocuk nörolojisi, çocuk kardiyolojisi ve çocuk psikiyatrisi tarafından eş zamanlı değerlendirilmiştir. Demografik ve klinik özellikleri kaydedilmiştir. Çocuklar için revize edilmiş Wechsler zeka ölçeği, Çocuklar ve ebeveynler için yaşam kalitesi ölçeği ve Güç ve Güçlükler Anketi hasta ve kontrol grubuna uygulanmıştır.

Bulgular: Klinik ciddiyeti orta ve ciddi olan DMD/BMD hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem hasta hem bakımverenin QOL skorları oldukça düşük saptandı. SDQ'ya göre ise alt içerikler açısından hem tüm grupta hem de DMD tanılı hasta grubunda emosyonel symptoms, peer problems ve social behavior açısından sağlıklı kontrollere göre yüksek skorlar elde edildiği başka bir deyişle bu alanlarda negative yönde belirgin etkilene olduğu görüldü. PedsQL child-parent skorları tüm alt başlıklarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel önemlilikle birlikte düşük saptanmıştı.

Sonuç: DMD/BMD yönetmekte güçlük yaşanan çok sayıda komplikasyonu olan bir grup kronik hastalıktır. Yaşam kalitesinin sağlıklı çocuklar kadar veya onlara yakın bir düzeyde tutulması hastalık yönetiminin ana hedefi olmalıdır. Günümüzde bu hastalık grubundaki önerilen veya henüz deneme aşamasındaki tedaviler de yaşam kalitesinin artırılması ön koşulu ile değerlendirilmektedir. Bu nedenle; klinik pratikte sağlık hizmetleri yanısıra yaşam kalitesinin sorgulanması ve artırıcı önerilerin verilmesi bir rutin olmalıdır.

Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD) and its allelic form Becker muscular dystrophy (BMD) are common hereditary neuromuscular diseases with an X-recessive pattern caused by a mutation in the dystrophin gene, which encodes the dystrophin protein found in skeletal muscle, cardiac muscle, and brain and results in a deficiency or absence of sarcolemmal dystrophin (1,2). The deficiency or absence dystrophin causes multisystem involvement resulting in various comorbidities. Psychosocial problems associated with chronic diseases have become an important part of disease management owing to better care options and increasing life expectancy (3). A drop in Weschler Full Scale IQ scores when compared to the normal population has been reported in both DMD, which is characterized by the absence of dystrophin, and BMD, which is characterized by the deficiency of dystrophin (4). Additionally, problems concerning memory and reading, behavioral issues, and deficits in problem solving have been widely reported in both DMD and BMD (4). In patients reaching adulthood, the effect on cognitive functions, and social, emotional and behavioral functionality will become more pronounced (3). Another important point of concern is the quality of life (QoL) of these patients, who are dependent on their caregivers since no definitive therapy has been found.

The aim of this prospective, questionnaire-supported, descriptive and cross-sectional study was to investigate the intellectual capacity, and emotional, social and behavioral functionality in addition to QoL in pediatric patients with a diagnosis of DMD or BMD. Some prominent aspects, which should be an important part of disease management but are usually overlooked in clinical practice, have been tried to emphasize.

Materials and Methods

Ethics committee approval was obtained from the institutional ethics board of the Ankara Children's Hematology-Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (2018-2003). Written informed consent was obtained from both the children and parents who participated in the study. This descriptive, cross-sectional study was conducted on patients between 8 and 18 years of age who were diagnosed with dystrophinopathy at the University of Health Sciences Turkey, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Research and Training Hospital, Department of Pediatric Neurology between 2013 and 2018.

Participants and Evaluations

The inclusion criteria were: 1) confirmed diagnosis of dystrophinopathy by molecular genetic analysis,

2) patients and parents providing written informed consent to participate in the study, 3) availability of a primary caregiver to complete the parent questionnaire, and 4) a minimum follow-up period of 2 years in our clinic. As a result, 3 patients with BMD, 17 patients with DMD, and 20 healthy age- and sex-matched volunteers were included in the study (flowchart) (Figure 1).

Demographic and clinical data, follow-up features, and genetic examination results of the patients were obtained from the patient files. Muscle strength, ambulatory status, wheel-chair dependency, need for ventilator support, steroid usage, and the existence of scoliosis in all of the patients were cross-sectionally recorded. Physical examination for muscle strength was performed according to the Medical Research Council Scale for assessing muscle strength. This scale ranged between 0 and 5, and was reliable when applied by the same professional or by members of a well-trained and experienced group of professionals, and thus was performed by a single experienced clinician (Ö.K.) in this study. A positive Gower's sign, difficulty in climbing stairs, and/or the existence of a waddling gait was accepted as moderate, while the inability to rise without assistance, less than or equal

to a grade of 3/5 strength in major muscle groups by manual muscle testing (according to the Medical Research Council 5-point scale), ambulation only with effort, severe wasting of muscles, and/or wheelchair-dependent patients were accepted as severe (4).

Cardiac evaluations including electrocardiographic and echocardiographic studies performed during the study were also recorded. Patients and their families were evaluated by a pediatric and adolescent psychiatrist (C.T.). A total of 12 patients were able to complete the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R), 2 patients who were under age of 6 were evaluated using the Stanford-Binet test. In other patients, their cognitive status and presence of the diagnosis of intellectual disability were evaluated by the child and adolescent psychiatrist. Patients older than 8 years were evaluated using the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), which they completed themselves, while their parents completed and were evaluated by the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) and the PedsQL. The WISC-R, PedsQL, and SDQ were applied to 20 healthy children of the same age group, thus forming the control group.

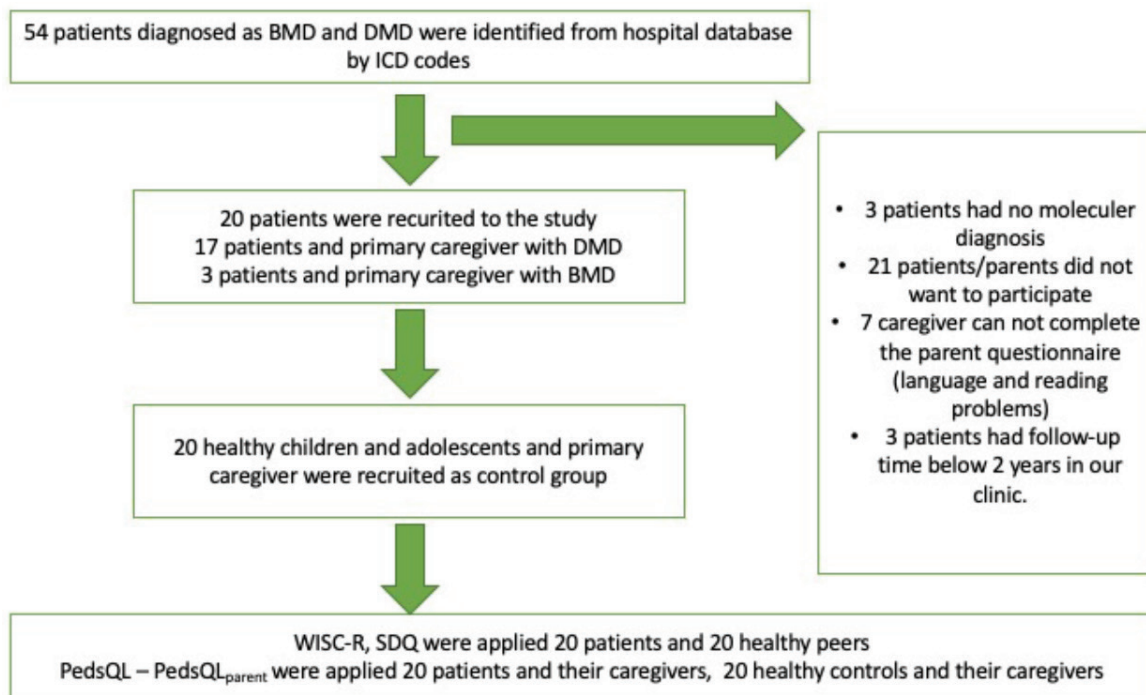


Figure 1. As a result, 3 patients with BMD, 17 patients with DMD, and 20 healthy age- and sex-matched volunteers were included in the study.

Tests and Questionnaires Used in the Study

Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)

The WISC-R was individually applied to children between 6 and 16 years of age and took approximately 90 min for them to finish. It consisted of 12 subtests comprising 6 verbal (information, similarities, arithmetic, vocabulary, and comprehension digit span) and 6 performance (picture completion, picture arrangement, block design, object assembly, coding, and mazes) scales. There were 3 categories that were graded: verbal, performance, and overall intelligence. Patients were conventionally classified as: I) severely mentally retarded if their IQ was below 50 or impossible to assess because of pronounced behavioral disturbances; II) mildly mentally retarded (IQ between 50 and 70); III) borderline (IQ between 71 and 84), and IV) normal (IQ>85 or strictly normal academic level) (5,6).

Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)

This scale, which was developed by Goodman, was used to evaluate the strengths and problem behaviors of the individuals (7). It consisted of 25 questions that were divided into 5 subscales: 1) emotional symptoms, 2) conduct problems, 3) attention deficit and hyperactivity, 4) peer relationship problems, and 5) prosocial behavior. Every subscale was evaluated in itself and the sum of the first 4 subscales provided the total difficulty score. The total points could vary between 0 and 40. A higher score, except in the prosocial category, signified a problem in that category. Low-, moderate-, or high-risk emotional disturbances (anxiety, depression, etc.), behavioral disturbances, and hyperactivity and attention deficit disorders, based on DSM-IV or ICD-10, could be estimated based on the results. Accordingly, 25%-60% of the patients in the high-risk group, 10%-15% of the patients in the moderate-risk group, and 1%-4% of the patients in the low-risk group were diagnosed with associated disorder. The validity and reliability study of this test was performed by Güvenir et al. (8).

PedsQL - PedsQL_{parent}

The PedsQL is a tool for the measurement of life quality, which was developed by Varni et al. in 1999,

after 15 years of work that measured the QoL in children and adolescents between 2 and 18 years of age. It can be completed in approximately 5-10 min and is widely used by researchers due to its ease of use and grading. This questionnaire is focused on the past month of the patient's life. The form prepared for the parents measures the QoL of the patient according to the parent. This scale was developed by Varni in 2004 to measure the effects that having a child with the disease had on families. The questionnaire evaluates physical health, and emotional and social functionality, which are the features of healthiness described by the World Health Organization (WHO). Functionality in school is also evaluated. Grading is done in 3 areas. The psychosocial health summary score is calculated using the sum of 3 points; total psychosocial health points are calculated by adding the scale total score first, physical health total score next, and points from emotional, social and academic functionality last. This questionnaire was developed as a Likert-type scale consisting of questions with 3 choices for children between 5 and 7 years old, and 5 choices for children between 8 and 18 years. In this QoL scale, which consists of 23 items, every item is graded between 0 and 100, where 100 means never, 75 means rarely, 50 means sometimes, 25 means often, and 0 means almost always. The higher the total PedsQL score, the better the QoL associated with health (9).

Statistical Analyses

Data analyses were performed using SPSS for Windows v.22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Whether the distribution of continuous variables was normal or not was determined by the Kolmogorov Smirnov test. The Levene test was used for evaluation of the homogeneity of the variances. Unless specified otherwise, continuous data were described as the mean \pm SD for normal distributions, and median (range) for skewed distributions. Categorical data were described as the number of cases (%).

Statistical analysis differences in normally distributed variables between 2 independent groups were compared by the Student's t test, and the Mann Whitney U test was applied for comparisons of the not normally distributed data. While differences in the normally distributed variables among more than 2 independent groups were analyzed by 1-way ANOVA,

the Kruskal Wallis test was applied for comparisons of the not normally data. When the P-value from the 1-Way ANOVA or Kruskal Wallis test statistics was statistically significant, the post hoc LSD or Conover's non-parametric multiple comparison tests were used to determine which group differed from which others. Statistical significance level is accepted as $p < 0.05$.

Results

Of the 20 patients that were evaluated, 17 had DMD and 3 had BMD. All of the patients were males except for one female patient who had a diagnosis of symptomatic DMD. The average age of the patients was 133.5 ± 21.4 months at the time of enrollment.

Table 1 summarizes the demographical and clinical datas of the patricipants.

All of the patients had elevated creatinine kinase levels (greater than 5 times the normal level) on admission. Histopathological examination of the muscle biopsies revealed dystrophic changes and a deficiency or absence of dystrophin in 13 patients. All of the clinical and histopathological findings were confirmed using genetic studies. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) was the technique of choice for the genetic studies, which revealed deletion in the dystrophin gene in 16 patients (80%) and duplication in the same gene in 3 patients. A nonsense mutation was found as a result of gene sequencing in 1 patient who did not have any

Table 1. The demographical and clinical datas of the participants

	BMD (n=3)	DMD (n=17)
The average age at the onset of symptoms (mo)	105.6±12.3	53.3±22.7
Complaints on admission		
Positive family history (n=5)	-	5
Muscle weakness (n=13)	3	11
Motor delay (n=15)	-	15
Toe-walking	2	4
Poor head control	-	3
Inability to jump	1	2
Frequent falls	2	11
Difficulty in climbing stairs	3	3
Difficulty in running	3	4
Abnormal liver function tests	1	5
Calf hypertrophy	1	14
Ambulation status		
Ambulatory-independently	2	-
Ambulatory with restrictions	1	10
Required assistance	-	7
The average age of using a wheelchair	-	106.7±22.1
The average age at the onset of complete loss of ambulation	-	145±21.2
Intellectual disability		
None	3	6
Mild	-	5
Moderate	-	2
Learning disability	1	2
Regular Treatments		
Corticostreoids	-	17

mutations on MLPA. The only female patient had a heterozygous 6-7 exon deletion in the dystrophin gene (MLPA result) and this symptomatic patient was being followed-up with a DMD diagnosis.

While all of the BMD (n=3) patients were ambulatory, 2 had more prominent difficulty running, climbing stairs, and exercising (mild clinical severity). One 17-year-old DMD patient who is not ambulatory for 11 years had cardiomyopathy, valvular regurgitation, and an ejection fraction (EF) of 42%. The patient had been taking oral enalapril for 34 months. Another patient with DMD had only cardiomyopathy with an EF of 65%. 13 patients (65%) were receiving Vitamin D treatments due to 25-hydroxyvitamin D levels below 30 ng/mL. All of the patients were in physiotherapy follow-up.

The WISC-R results of the BMD patients (n=3) were as follows: verbal IQ 74.0 ± 14.3 , performance IQ 98.7 ± 2.7 , and total IQ 84.7 ± 12.6 . When compared to the DMD group, the BMD group had higher scores in all 3 areas and there were no scores below 70,

except for 1 patient who had a verbal IQ of 60. For the WISC-R results, the only statistically significant lower scores of the DMD patients were in the performance IQ when compared to the control group. Although the verbal and total IQ scores were lower than in the healthy controls, there was no statistically significant difference.

Table 2 summarizes the WISC-R and SDQ results of the patients and controls, in addition to the PedSQL results of patients and parents.

When the SDQ scores were evaluated, the total difficulties score, where the emotional symptoms, behavioral problems, hyperactivity-attention deficit, and prosocial scale were calculated, of both the DMD and BMD patients was higher when compared to the healthy subjects, which were statistically significant. All of the patients, and patients with DMD in particular, had higher scores in the subsets, such as emotional symptoms, peer problems, and social behavior when compared to the healthy controls, with statistical significance, which indicated that the patients were negatively affected.

Table 2. WISC-R scores of the patients and the control group, in addition to the other questionnaires

	All groups n=20	DMD n=17	Control group (n=20)	P-value*	P-value**
WISC-R (mean \pm SD)					
Verbal IQ	66.8 \pm 18.1	64.7 \pm 12.1	72.1 \pm 11.4	0.152	0.092
Performance IQ	88.5 \pm 23.4	78.9 \pm 14.2	92.2 \pm 14.4	0.615	0.004
Total IQ	72.8 \pm 20.3	69.3 \pm 20.2	74.3 \pm 18.8	0.488	0.140
SDQ scores (mean \pm SD)					
Total difficulties	14.5 \pm 9.8	14.2 \pm 9.2	10.9 \pm 4.2	0.003	0.003
Emotional symptoms	3.4 \pm 3.1	3.1 \pm 2.7	2.2 \pm 2.1	<0.001	<0.001
Behavioral problems	2.9 \pm 2.7	2.8 \pm 2.5	2.0 \pm 1.6	0.072	0.074
Hyperactivity	4.6 \pm 3.1	4.7 \pm 3.6	3.9 \pm 2.1	0.051	0.050
Peer problems	3.5 \pm 2.9	3.7 \pm 2.8	2.9 \pm 1.8	0.048	0.050
Social behavior	7.1 \pm 3.8	7.2 \pm 3.9	5.8 \pm 2.1	<0.001	<0.001
PedsQLchild (mean \pm SD)					
Scale summary	57.7 \pm 16.2	54.6 \pm 22.3	83.6 \pm 12.6	<0.001	<0.001
Physical health S.	45.4 \pm 33.4	41.6 \pm 31.2	85.7 \pm 21.2	<0.001	<0.001
Psychosocial health S.	64.3 \pm 20.3	61.5 \pm 21.5	83.4 \pm 13.4	<0.001	<0.001
PedsQLparent (mean \pm SD)					
Scale summary	55.1 \pm 32.3	53.6 \pm 28.5	81.4 \pm 10.1	<0.001	<0.001
Physical health S.	56.4 \pm 40.2	55.1 \pm 33.7	80.2 \pm 18.2	<0.001	<0.001
Psychosocial health S.	54.4 \pm 33.4	52.9 \pm 31.2	83.4 \pm 11.3	<0.001	<0.001

P-value*: Statistically significant difference between the results of the healthy peers and all of the groups

P-value**: Statistically significant difference between the results of the healthy peers and DMD patients

PedsQL child-parent scores were lower than the healthy controls in all of the subsets with statistical significance.

Discussion

This study revealed striking results about the QoL in DMD/BMD patients in our clinic. The QoL in both DMD and in a low number of BMD patients was markedly low when compared to the healthy population. The WHO defines QoL as an individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live (10). Health-related quality of life (HRQOL) can be expressed as the patient's subjective perception of dissatisfaction related to his/her own health (11). The QoL of the patients with DMD/BMD has been the subject of many studies. Herein, the results were similar to those of other studies in this area. When compared to healthy children, it was reported that boys with DMD had worse physical and psychosocial HRQOL (12-15). The main end point of the numerous treatment-oriented studies on DMD/BMD has been to increase the QoL of the patients.

One of the few studies that investigated the factors associated with QoL in DMD patients reported that greater subjective fatigue and wheelchair usage was associated with a worsened QoL (12). It is possible that the QoL scores could have been measured as lower than they actually were, since the majority of patients had lost ambulation or required assistance for ambulation.

Cognitive impairment at varying degrees can be found in DMD/BMD patients. A higher prevalence of autism spectrum disorder, anxiety, depression, and obsessive compulsive disorder has been reported in patients with DMD (16). Similarly, behavioral disorders, attention deficit, autism spectrum disorder, and social problems have a higher prevalence in BMD patients (16). Cognitive impairment can be found in one-third of DMD/BMD patients (17).

The mean overall IQ scores of male patients with DMD were observed as 1 SD lower on academic tests when compared to the general population, in addition to an increased incidence of learning difficulties, memory problems, reading problems, and writing and mathematics disorders in these patients (18). In our patient population, the DMD patients had a lower performance on the IQ tests when compared

to the healthy controls. Both correct answers and the speed of the answers affect the results in the subtests of performance; hence, weakness due to muscle dystrophy might have decreased the scores.

The updated DMD recommendations state that the SDQ should be applied to all patients. The total difficulties scores in the SDQ of our patients were significantly higher than those of the healthy population. A marked effect in areas such as emotional status, peer problems, and social behavior was observed, both in the overall patient group and in the DMD patients. Perhaps, emotional problems directly negatively affected QoL but it was impossible to determine that in a cross-sectional study. On the other hand, peer problems might have been related to physical disability. Contrary to the literature (16,18), there was no significant difference concerning behavioral problems between the 2 groups. We determined higher scores of the prosocial subscale, which pointed to better social abilities in the patient group, which would be related to not having behavioral problems.

The management of patients with DMD or BMD requires a multidisciplinary team approach that involves neurologists, cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, and orthopedists, in addition to rehabilitation teams (physical and occupational therapists, language therapists, and orthotists), psychologists, nutritional experts, and social services. This study emphasized the importance of defining difficulties using the SDQ, and evaluating and taking action to ameliorate the QoL. It is necessary to consider the emotional and social effects of academic failure and provide early support in this area.

One of the most important limitations of this prospective study was the limited number of patients and lack of clinical and genetic homogeneity. Although the disease is the result of a mutation in the dystrophin gene, mutations can vary and clinical features depend on the type of mutation. It is very difficult to achieve clinical and genetic homogeneity in these rare diseases. In the future, a better evaluation of cognitive and social outcomes of these diseases can be achieved with increased patient homogeneity via international multicentric studies or studies based on international NMD databases involving a greater number of patients. In these diseases, which have a longer life expectancy due to improved health care,

although there is no definitive cure, the emphasis on QoL has a great importance in patient management.

Acknowledgments: All authors thank all the patients and family members for their participation in this study.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from the institutional ethics board of the Ankara Children's Hematology-Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (2018-2003).

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018 Apr;17(4):347-61. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5).
- Le Rumeur E. Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Bosn J Basic Med Sci [Internet]*. 2015 Jul 20 [cited 2020 Apr 30];15(3). <https://doi.org/10.17305/bjbm.2015.636>.
- Trout CJ, Case LE, Clemens PR, McArthur A, Noritz G, Ritzo M, et al. A Transition Toolkit for Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018 Oct;142(Supplement 2):S110-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333M>.
- Felisari G, Boneschi FM, Bardoni A, Sironi M, Comi GP, Robotti M, et al. Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):559-64. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.559>.
- Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. San Antonio, TX, US: Psychological Corporation; 1949. (Wechsler Intelligence Scale for Children).
- Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) uygulama kitapçığı. *Türk Psikologlar Derneği Ank*. 1995.
- Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997 Jul;38(5):581-6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>.
- Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. (2008). Güçler ve Güçlükler Anketi'nin (GGA) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 15(2):65-74.
- Varni JW, Seid M, Kurtin PS. Pediatric health-related quality of life measurement technology: A guide for health care decision makers. *J Clin Outcomes Manag*. 1999a;6:33-40.
- The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1982. 1995 Nov;41(10):1403-9. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k).
- Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 1993 Apr;2(2):153-9.
- Factors Associated With Health-Related Quality of Life in Children With Duchenne Muscular Dystrophy - Yi Wei, Kathy Nixon Speechley, Guangyong Zou, Craig Campbell, 2016 [Internet]. [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073815627879>.
- McDonald CM, McDonald DA, Bagley AM, Sienko-Thomas S, Buckon C, Henricson E, et al. Relationship Between Clinical Outcome Measures and Parent Proxy Reports of Health-related Quality of Life in Ambulatory Children with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol*. 2010 Sep;25(9):1130-44. <https://doi.org/10.1177/0883073810371509>.
- Davis SE, Hynan LS, Limbers CA, Andersen CM, Greene MC, Varni JW, et al. The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010 Mar;11(3):97-109. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3181c5053b>.
- Uzark K, King E, Cripe L, Spicer R, Sage J, Kinnett K, et al. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1559-1566. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0858>.
- Hellebrekers DMJ, Lionarons JM, Faber CG, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen JGM. Instruments for the Assessment of Behavioral and Psychosocial Functioning in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy; a Systematic Review of the Literature. *J Pediatr Psychol*. 2019 01;44(10):1205-23. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsz062>.
- Bresolin N, Castelli E, Comi GP, Felisari G, Bardoni A, Perani D, et al. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1994 Jul 1;4(4):359-69. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(94\)90072-8](https://doi.org/10.1016/0960-8966(94)90072-8).
- Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, et al. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol*. 2015 Oct;30(11):1472-82. <https://doi.org/10.1177/0883073815570154>.

The Prevention of Non-traumatic Home Accidents Among Children Aged 0-6 Year

0-6 Yaş Arasındaki Çocuklarda Travma Dışı Ev Kazalarının Önlenmesi

Murat Doğan (0000-0003-2954-3845), Mehmet Adnan Öztürk (0000-0001-5397-1239)

Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Emergency, Kayseri, Turkey



Abstract

Introduction: Home accidents are a general problem of societies and most of them are preventable. The aim of this study is to investigate the factors affecting the non-traumatic household and the prevention of accidents in the 0-6 age group.

Materials and Methods: We evaluated 335 non-traumatic home accident cases between January 2018-December 2019. The data were collected through a questionnaire developed in the light of the literature. In this form, questions were asked about the characteristics of the children and their families and how the home accident happened.

Results: Home accident occurred more frequently in boys. The most common type of home accident was taking medication (45.8%), followed by corrosive substance ingestion (28%), foreign body ingestion and aspiration (26.2%). Most of the cause of home accident was due to family reasons (neglect/inattention). There was a positive correlation between the level of education of parents and home accidents. Neglect/inattention-related home accident increased significantly with the increase in maternal age, the rate of non-working parents and the low level of education of the parents ($p<0.001$).

Conclusions: As a result of our study, we found that the majority of home accidents were not due to the neglect and inattention of the parents. We think that almost all home accidents can be prevented by education. In order to prevent home accidents in children 0-6 years of age, families and child minders should be educated about the developmental characteristics of children, home accidents risk factors, home accidents safety measures and home environments.

Öz

Giriş: Ev kazaları toplumların genel bir sorunudur ve çoğunluğu önlenebilir niteliktedir. Bu çalışma; 0-6 yaş grubu çocuklarda travmatik olmayan ev kazalarını etkileyen faktörlerin ve kazaları önleme yöntemlerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında travma dışı ev kazası nedeniyle başvuran 335 olgu değerlendirilmiştir. Veriler literatür ışığında geliştirilen bir soru formu aracılığıyla toplandı. Bu formda çocuklara ve aileye ait özellikler ve çocukların ev kazası geçirme durumu ile ilgili bilgileri sorgulayan sorular yer aldı.

Bulgular: Çalışmamızda ev kazası erkek çocuklarda daha fazlaydı. Ev kazasının tipi olarak en sık ilaç içme (%45,8) saptanmış olup sonrasında sırasıyla korozif madde içimi (%28), yabancı cisim yutma ve aspirasyonu (%26,2). Ev kazalarının büyük çoğunluğu aile kaynaklı nedenlerdi (ihmal-dikkatsizlik). Anne yaşı artışı, çalışmayan anne oranı artışı ve anne ve babanın eğitim düzeyi düşüklüğüyle ihmal/dikkatsizliğe bağlı ev kazası anlamlı şekilde artmaktaydı ($p<0.001$).

Keywords

Children, home accident, education

Anahtar kelimeler

Çocuklar, ev kazası, eğitim

Received/Geliş Tarihi : 12.09.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 15.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0004

Address for Correspondence/Yazışma Adresi
(Sorumlu Yazar):

Murat Doğan MD, Erciyes University
Faculty of Medicine, Department of Pediatric
Emergency, Kayseri, Turkey

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda ev kazalarının büyük çoğunluğunun çocuklardan kaynaklanmadığını ebeveynlerin ihmal ve dikkatsizliklerinden kaynaklandığını tespit ettik. Ev kazalarının neredeyse tamamının eğitim ile önlenebileceğini düşünüyoruz. Bu yüzden 0-6 yaş grubu çocuklarda ev kazalarını önlemek için ailelere ve çocuklara bakım veren kişilere çocukların gelişimsel özellikleri, ev kazaları risk faktörleri, ev kazaları güvenlik önlemleri konusunda eğitim verilmeli ve ev ortamları daha güvenli hale getirilmelidir.

Introduction

Home accidents are accidents that occur within the house or in any part of the house (garden, pool, garage, balcony). It is still an important health problem because it is common in the world and can cause death and disability (1,2). We do not know the prevalence of home accidents in Turkey. According to studies, the frequency of home accidents in our country is between 16-25% (2,3). Especially children in the 0-6 age group; spend most of their time at home. They are vulnerable to environmental risks due to the desire to explore the environment, curiosity, the desire to take everything and act constantly. Due to the fact that the living areas are not organized for children and they do not have enough developmental skills to protect themselves from accidents, they cause the highest rate of accidents in the home environment (4). In this study, we aimed to determine the causes of home accidents in children aged 0-6 and the factors affecting them and to determine the methods of protection from home accidents.

Materials and Methods

Patients were evaluated between January-December 2019 who were admitted to pediatric emergency department due to non-trauma home accident (drug drinking, corrosive substance intake, foreign body aspiration, etc.) The universe of the study consisted of children aged 0-6 years. Patients who were healthy were accepted to the study and those with chronic diseases were not accepted. The data were collected through a questionnaire developed in the light of the literature (5,6). In this form, questions were asked about the characteristics of the children (age, gender vb) and their families (Number of children, family types, house type, accident location, education stage, working status vb) and how the home accident happened. Consent was obtained from all families for study. The study was approved by the ethics committee (2017/41).

Written consent was obtained from patients before the study.

Statistical Analysis

While descriptive statistics for continuous variables were expressed as Mean, Standard Deviation, and Median, Minimum-Maximum values, categorical variables were expressed as number and percentiles. Data were given as median (minimum-maximum). Kolmogorov Smirnov test was used to determine whether numerical data belonging to the variables were compatible with the normal distribution. Chi-square test was used to determine the relationship between the groups and categorical variables. A significant p value of <0.05 was considered. SPSS 26.0 statistical package software was used for calculations.

Results

In our study, 335 patients with a non-traumatic home accident in the age range of 0-6 were evaluated. Median age of the patients in the study was 34 (7-72) month. The home accident was observed in children between 24-48 months (46.5%). Boys (58.6%) had more home accidents than girls (41.4%). Most of the cases had a nuclear family structure (67.7%). In families with tree or more children, home accidents were more frequent (65.8%). The majority of the house type was the apartment (68%). The most common type of home accident was taking medication (45.8%), followed by ingestion of corrosive substance (28%), foreign body ingestion and aspiration (26.2%). Home accidents occurred most frequently in the living room (60%), followed by kitchen (24.4%), bathroom (11%), bedroom (2.9%) and garden (1.7%). At the time of the incident, the children were with their mothers mostly (64.1%), fathers and mothers (28.3%), other family elders (2.3%) and fathers (1.4%) watched this. 68% family expenses were higher than income and 32% family expenses were less than income. Most of the parents (82.1%) stated that the cause of the home

accident was due to family (negligence-carelessness) and the rest thought (17.9%) there were child-related (mischief / curiosity) reasons (Table 1). Most of the mothers in the study (95.6%) were not working and 97.9% of the fathers were working. As the mother (56.1%) and the father's age (54.9%) were smaller, the incidence of accidents increased (Table 2). As the age of the mother and the rate of non-working parents increased and the level of education of the family decreased, the home accident due to carelessness increased significantly ($p<0.001$). In the core family type and in the presence of increased number of children, family-related home accidents increased significantly ($p<0.001$). Child-related (mischief / curiosity) home accidents were greater in the extended family type (Table 3). Most mothers (88.7%) stated that it was possible to protect them from home accidents. All families said they were ignorant of home accidents.

Discussion

Home accidents are a major health problem of our age due to their frequent occurrence, death and disability. Parents' knowledge, attitudes and behaviors about obtaining safety measures for home accidents are important because accidents affect the child's future life and hence the public health. As there is no regular recording system for home accidents around the world, the incidence of accidents is not known certainly. According to the studies in our country, the incidence of home accidents varies between 1-25 % and accidents are the fourth most common cause of child deaths. The most common home accident in our country is falling and then burns (2,3,5). Our study is one of the very rare studies investigating non-traumatic home accidents in children in the literature. Usubütin et al. (7) reported that the most common accidents of under five year-old children were falling (68.5%) and burning with hot water (15.7%). In our study, the most common type of home accident was taking medicine (45.8%) followed by corrosive substance ingestion (28%), foreign body swallowing and aspiration (26.2%). Traumatic home accidents (falling, burning vs) were not included in our study.

Factors such as age, gender, socio-economic status, educational status, home and family type, environmental conditions, carelessness, curiosity, naughtiness play a role in accident formation (3,5,8,9). The age of children is an important factor in accidents.

In the studies, it was found that the incidence of accidents was high in children under six years of age and the frequency of home accidents increased with the

Table 1. Demographic characteristics of children and families with home accidents

Features	Number (n)	Percent (%)
Age (month)		
0-24	77	22.9
24-48	156	46.5
48-72	102	30.6
Gender		
Girl	139	41.4
Boy	196	58.6
Number of children		
1	75	22.3
2	40	11.9
3 and above	210	65.8
Family type		
Nuclear	227	67.7
Extended	108	32.3
House type		
Apartment	228	68
Detached house	107	32
Home accident type		
Taking medication	153	45.8
Corrosive material	94	28
Foreign body ingestion	88	26.2
Accident location		
Living room	201	60
Kitchen	82	24.4
Bathroom	37	11
Bedroom	10	2.9
Garden	5	1.7
Caregiver		
Mother	215	64.1
Father	5	1.4
Mother-father	95	28.3
Family elders	8	2.3
Others (elder sister, caretaker)	12	3.9
Cause of accident		
Family-Based (Neglect/Inattention)	275	82.1
Child-sourced (Mischief, Curiosity)	60	17.9

decrease in age (3,10). In our study, the most common home accident age group was 24-48 months (46.5%) and was consistent with the literature. We think that young children spending more time at home, having more interest in the environment and not sufficiently developed manual skills increase the risk of home accidents in pediatric age group. The reason why home accidents are more common in men is that they are more active and more curious (8,9,11). Similarly to the other studies in our study, the majority of children (58.6%) who had a home accident were males. During home accidents, firstly mothers or fathers and mothers are with the children (11-13). In our study, it was generally found that the children were with their mother (64.1%) during home accident, it followed by mother-father togetherness (28.3%). In the researches, it was determined that the most common house area where the children had a home accident was the hall / living room (6,12,13). Alasya et al. (13) formed the

first three places in the study hall, kitchen and garden. Parallel to the previous studies, in our study the first three areas in which 0-6 age group children suffered a home accident were identified as living room, kitchen and bathroom. The fact that the living room is the most time-consuming area for children and families can explain how home accidents occur most frequently here.

Different results were reported in studies investigating the relationship between the type of home and accident incidence. In some studies, more home accidents have been found in children living in the apartment than in a detached house (14). In our study, home accidents usually occurred in the apartment (68%). We think that the risk of non-traumatic home accidents is higher in the apartment because the children living in the apartment spend most of their time in the home environment. The number of people in the home affects the frequency of accidents, because as the number of people in the home increases (large family), the child's attention is more distracted. It has been determined that there are more home accidents among children living in large families in our country (6,8,15,16). Baysal et al. (9) found that the number of people in the home and the frequency of home accidents showed a positive correlation. Evgin et al. (14) reported that the level of defining the risk of home accidents of the mothers in the nuclear family was found to be higher than in the large families. It is thought that the frequency of home accidents increases as the time allocated to the children in the large family decreases, the attention of the person responsible for the child is distributed to more than one person and he / she cannot watch the child adequately. For our study home accidents are more common in nuclear families. We think that this result is due to the fact that the number of children in the nuclear families in our study is over three and therefore the distraction of the mother is more. In our study, home accidents in the nuclear family were generally family-induced (neglect / carelessness), and home accidents in the large family were often child-induced (mischief/curiosity). In the nuclear families, the home accident was higher because the individuals had less experience about home accidents. As the maternal age decreases, it is known that children are at greater risk for accidents due to the mother's inexperience (17). Erdem et al.

Table 2. Parents' education and working status

Features	Number (n)	Percent (%)
Mother's educational status		
Primary School	82	24.4
Middle School	118	35.2
High School	108	32.2
University	27	8.2
Father's Education Status		
Primary School	84	25
Middle School	116	34.6
High School	112	33.4
University	23	7
Mother Working Status		
Working	15	4.4
Not working	320	95.6
Father Working Status		
Working	328	97.9
Not working	7	2.1
Mother's age (year)		
18-30	188	56.1
30 and above	147	43.9
Father's age (year)		
18-30	184	54.9
30 and above	151	45.1

reported that the majority of the mothers of children who had home accidents were under 30 years of age (11). In our study, it was determined that the children whose parents between 18-30 years of age had a increased incidence of home accidents. After the age of 30 this rate has decreased. Family accidents due to neglect and carelessness in families whose mothers are older than 30, and the accident caused by mischief and curiosity in children under the age of 30 increases significantly ($p<0.001$). These results suggest that the risk of accidents may be higher in younger parents' children due to their inexperience and ignorance. Therefore, informing young parents about home accidents has an important role in preventing accidents. As the number of children increases, it may be thought that the mother's time to devote to the child may decrease and therefore the frequency of the children's home accident may be high, but there are different results about it (16,18). In our study, as the number of children increased, the rate of home accidents, neglect and carelessness increased significantly ($p<0.001$). This may be due

to the fact that the number of children increases, the attention of the family can be easily distributed and the time spent with the children will decrease.

In many studies, it was found that families with low socio-economic status had more home accidents and parents had low knowledge about home accidents risk (14,18). Children of poor families are more risky in terms of home accidents because they do not have adequate care and support. In addition, poor families cannot sufficiently benefit from home accident prevention education and quality health services. In the majority of the families in our study (68%), the expenses of the house were higher than their incomes and thus we found that their socio-economic status was low.

Working status of parents also affects the causes of home accidents. 82% of the causes of home accidents in mothers who are not working are neglected/careless. Neglect and careless have never been identified as the cause of home accident in working mothers ($p<0.001$). The education situation is of great importance for the risk of accident. In families with low education,

Table 3. Factors affecting the causes of home accidents

	Negligence/carelessness	Mischief/curiosity	Total (n)	p
Family type				
Nuclear	227	0	227	<0.001
Large	48	60	108	
Number of children				
<3	100	0	100	<0.001
≥3	175	60	235	
Mother's age (year)				
<30	128	60	188	<0.001
≥30	147	0	147	
Working mother				
Yes	0	15	15	<0.001
No	275	45	320	
Mother's education				
Primary education	200	0	200	<0.001
High School	75	33	108	
University	0	27	27	
Father's education				
Primary education	200	0	200	<0.001
High School	75	37	112	
University	0	23	23	

the risk of home accidents is high (9,10,15,17,19). Our study was consistent with the information in the literature and the frequency of home accidents was higher in families with low levels of education. Family-related causes such as neglect / carelessness were more common in families with low levels of education and there were child-related reasons such as mischief and curiosity in families with high levels of education ($p<0.001$).

Home accidents; it can be prevented by simple arrangements to be made within the home and by training to be given to mothers (19,20). In a study investigating the effect of education on mothers to prevent childhood home accidents, the level of knowledge of mothers after education was found to be higher, and the difference between pre- and post-education was statistically significant (21). King et al. (22) conducted home visits to prevent childhood home accidents, and in the majority of participants (63%), they found an improvement in their knowledge, behavior and practice after the training. Publication of written and visual media (posters, brochures, radio, television, etc.) on the prevention of home accidents in children should be given. Thein et al. (23) reported that the media played an important role in preventing home accidents. None of the parents in our study had received training in terms of home accidents and did not find any written or visual reports of home accidents in social media environments. As a result of our study, we found that the majority of home accidents were not caused by children, due to the neglect and negligence of the parents. We thought that almost all of the home accidents can be prevented by education. Therefore we recommend training to mothers / families and caregivers to prevent home accidents about developmental characteristics of children in the 0-6 age group, risk factors for home accidents, safety measures to prevent home accidents and first aid applications.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ethics Committee (2017/41) according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Other injury topics. World Health Organization Web site. Available at: http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/en. Accessed October 28, 2016.
2. Kurt FY, Aytekin A. 0-6 yaş grubu çocuklarda ev kazaları. *Journal of Health Science and Profession-HSP*. 2015;2:22-32.
3. Altundağ S, Öztürk MC. Types of accidents and effecting factors of children aged 3-6 who are admitted to the hospital due to home accidents. *Child forum* 2004;5:60-4.
4. Koçer, N. First aid and First Aid Practices for Children. Ankara: Morpa Publications, 2006. p.12-6.
5. Uskun E, Alptekin F, Öztürk M, Kişioğlu AN. The attitudes and behaviors of housewives to prevent home accidents and the level of first aid knowledge about home accidents. *National Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2008; 14(1): 46-52.
6. Yıldırım N. The effectiveness of nursing interventions based on social learning theory in determining the risk of home accidents for children aged 1-4 years and reducing these risks. (Ph.D.), Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ankara, Turkey, 2010.
7. Usubütün S, Karaoğlu L, Korkmaz Y, Güneş G. Frequency of home accidents and influencing factors in children aged 0-5 years in Malatya, 9. National Public Health Days, Abstract Book, 28 September-1 October 2005, Ankara, p 65.
8. Erkal S, Şafak Ş. Determination of the risks of domestic accidents for the 0-6 age group in the Tuzluca Village Clinic neighborhood. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006; 48: 56-62.
9. Baysal SU, Birinci A. Childhood injuries and injury control. *Turkey Clinical Journal of Pediatric Sciences* 2006;2(2):64-79.
10. Mohammadi R, Ekman R, Svanstrom L, Gooya MM. Unintentional home related injuries in the Islamic Republic of Iran: findings from the first year of a national programme. *Pub Health* 2005;119: 919-24.
11. Erdem SS, Bolu F, Mayda AS. To Identify Safety Measures of Mothers Against Home Accidents. *Konuralp Medical Journal* 2017;9(2):40-6.
12. Atak N, Karaoğlu L, Korkmaz Y, Usubütün S. A household survey: unintentional injury frequency and related factors among children under five years in Malatya. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2010; 52(3): 285-93.
13. Alasya E. The Incidence of Home Accidents Among Children Aged 1-6 Years and the Practices of Mothers Related With Home Accidents. Near East University, Institute of Health Science Nursing Program, Master's Thesis, Lefkoşa, 2012.
14. Evgin D, Çalışkan Z. Home accidents children and applications for mothers' protection from accidents. *The Journal of International Social Research* 2018;11(59):671-8.
15. İnanç D, Uğur Baysal S, Coşgun L, Taviloğlu K, Üntüvar E. Underlying factors in childhood injuries. *Turk Arch Ped* 2008; 43: 84-8.
16. Yalaki Z, Taşar MA, Kara N, Dallar Y. Measuring the level of knowledge about home accidents of families with low socioeconomic status. *Academic Journal of Emergency Medicine* 2010; 9(3):129-33.

17. Aslan Aydogdu Z, Ateş E, Set T. Assessment of mothers' measures against home accidents for 0-6-year-old children. *Turk Pediatri Ars* 2019; 54(3): 149-56.
18. Ucuncu M, Ucuncu M, Toprak D. The knowledge, attitude, and behavior of mothers with children aged 0-6 years on home accidents, and preventive measures. *J Ist Faculty Med* 2019;82(4):219-28.
19. Ozakar Akca S, Çankaya T, Aydın Z. Diagnostic levels of Mothers having Children between the age of 0-6 years about Taking Precautions against Home Accidents and the Effects of Training on Home Accidents *J Contemp Med* 2017; 7(1):50-7.
20. Stone KE, Eastman EM, Gielen AC, Squires B, Hicks G, Kaplan D, Serwint JR. Home safety in inner cities: prevalence and feasibility of home safety-product use in inner-city housing. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):346-53.
21. M Abbassinia, M Barati, M Afshari. Effectiveness of interventions in the prevention of home injuries among children under 5 years of age: A systematic review. *Archives of Trauma Research* 2019;4(8):190.
22. King WJ, LeBlanc JC, Barrowman NJ, Klassen TP, BernardBonnin AC, Robitaille Y, et al. Long term effects of a home visit to prevent childhood injury: three year follow up of a randomized trial. *Inj Prev* 2005;11:106-9.
23. Thein MM, Lee BW, Bun PY. Knowledge, attitude and practices of childhood injuries and their prevention by primary caregivers in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:122-6.

Perceptions and Approaches of Mothers Towards the Weight of Their Overweight and Obese Child

Fazla Kilolu ve Obez Çocuğu Olan Annelerin Çocuklarının Kilosuna Yönelik Algıları ve Yaklaşımları

Bahar Çolak (0000-0002-0850-9114), İlknur Kahriman (0000-0002-6968-9446), Buket Meral (0000-0003-1664-9333)

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nursing, Trabzon, Turkey



Abstract

Introduction: This study aimed to determine how mothers with overweight and obese child perceived their child's weight and how they approached his/her weight problem.

Materials and Methods: The study was carried out between April and December 2017 with 212 mothers who agreed to participate voluntarily in the study at a university hospital and a public hospital. The data that were collected using a questionnaire prepared by the researchers were gathered by face-to-face interview method. The questionnaire consists of four parts including demographic information about the mother and the child, mothers' perceptions of their child's weight, mothers' applications for his/her weight and the methods used by mothers and the attitude they had in applying these methods respectively.

Results: The mean age of the mothers was 35.75 ± 5.56 . 50% of them had secondary school or below education level. 52.4% of overweight or obese children were girls, and the mean age of the children was 7.94 ± 2.91 . Besides, 47.6% of mothers were at a normal weight, 39.2% were overweight and 12.3% were obese. 54.7% of mothers perceived their child's weight inaccurately.

Conclusions: The study demonstrated that the majority of the mothers perceived the weight of their overweight and obese child inaccurately and considered him/her at a normal weight. Mothers who were aware of the fact that their child was overweight or obese performed various applications to solve the child's weight problem

Keywords

Childhood obesity, child overnutrition, mother, perception

Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı obezitesi, çocukta aşırı beslenme, anne, algılama

Received/Geliş Tarihi : 23.09.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 10.12.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0005

Address for Correspondence/Yazışma Adresi
(Sorumlu Yazar):

İlknur Kahriman MD, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nursing, Trabzon, Turkey

Öz

Giriş: Bu araştırma, fazla kilolu ve obez çocuğa sahip annelerin çocuklarının kilolarını nasıl algıladıklarını ve annelerin çocuklarının kilo problemlerine nasıl bir yaklaşımda bulduklarını belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, üniversite hastanesinde ve bir devlet hastanesinde çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 212 anne ile Nisan-Aralık 2017 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu ile veriler yüz yüze görüşme yöntemi ile toplandı. Anket, sırasıyla anne ve çocuğa ilişkin demografik bilgiler, annelerin çocuklarının kilosuna ilişkin algıları, annelerin kilosuna yönelik başvuruları ve annelerin kullandıkları yöntemler ve bu yöntemleri uygularken sahip oldukları tutumlar olmak üzere dört bölüme ayrılmıştır.

Bulgular: Annelerin yaş ortalaması $35,75 \pm 5,56$ idi. Annelerin %50'si ortaokul ve altında eğitim seviyesindeydi. Fazla kilolu veya obez çocukların %52,4'ü kız olup, çocukların yaş ortalaması $7,94 \pm 2,91$ 'di. Ayrıca annelerin %47,6'sı normal kilolu, %39,2'si fazla kilolu ve %12,3'ü obezdi. Annelerin %54,7'si çocuklarının kilosunu yanlış algıladı.

Sonuç: Çalışma annelerin büyük çoğunluğunun, fazla kilolu ve obez çocuklarının kilosunu yanlış algıladıklarını ve çocuklarını normal kiloda gördüklerini göstermiştir. Çocuklarının fazla kilolu veya obez olduğunun farkında olan annelerin, çocuğun kilo problemini çözmek için çeşitli uygulamalar yaptığı belirlendi.

Introduction

Childhood obesity, which has been a significant health issue in developed countries until recent years, also poses a serious threat to developing countries today. The prevalence of overweight and obese children in developing countries is reported to be 13% (1). According to the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) data for 2017, nearly one in six children is overweight/obese (2). The estimated prevalence among the world's child population is 6.7% and is expected to be 9% in 2020. If the current increasing trend in childhood obesity continues, it is predicted that the number of overweight or obese children and babies will increase to 70 million by 2025 (3). Overweight and obesity in childhood cause problems such as insulin resistance, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and metabolic syndrome (4). Recently, it is also known that overweight is a major risk factor for atherosclerosis in children (5). In addition to physical problems, obesity also causes problems such as social isolation and behavioral and mental problems and low self-esteem in children (6).

Families have important responsibilities in preventing obesity in children (7). Because Family is the first environment in which the first social and permanent behaviors of the child are mostly shaped (8). The family's eating style, family composition, approaches and determining the child's eating habits affect the child's eating preferences (9). Therefore, the family's role is very important in determining the child's weight status and diet (8). Accordingly, it is also an important requirement that parents perceive their children's diet and weight accurately. Parents who cannot accurately assess the weight of their children will not take any action since they are not aware of the problem. In addition, parents will continue to nutrition wrong and unsuitable diets for their children (10). Parents who are aware that their child is overweight will be worried about the child's weight and will be willing to take measures and get professional help (11). Literature reports that parents do not always assess

their children's weight accurately (1,12,13). In a meta-analysis conducted by Lundahl et al. (2014), 50% of the parents were found to be unaware of their children's weight problem and misinterpreted their situation (11). It is also reported that there are parents who believe that a chubby child is a healthy child (1,13). Therefore, this study was conducted to determine how mothers with overweight or obese children perceived their child's weight, and how they approached this problem. The study is thought to reveal the information needs of parents and shed light on the education to be planned. Considering childhood obesity, which is increasingly common nowadays, this research will raise awareness about the approach of mothers to overweight or obese children and necessary measures will be taken.

Materials and Methods

This study was conducted between April and December 2017 with 212 mothers who had overweight/obese children and who applied to the children's outpatient clinics of a university and a state hospital. To evaluate the adequacy of our sample after the study, posterior power analysis was performed according to the alpha value of 0.05 using G. Power-3.1.9.2 program and the power of the study was determined as 90%.

Data Collection Tools

As the data collection tool, a questionnaire prepared by the researchers within the framework of the literature was used (1,5,10,11) and the data were collected by face-to-face interviews with the mothers. The first part of the questionnaire investigates the demographic characteristics of the mothers such as age, occupation, working status, height, weight, income status, and gender and age of the overweight or obese child, the second part examines the mothers' perceptions of their child's weight, the third part includes the applications that mothers perform for the weight problem of their child (reducing the number of meals, restricting pastries and sugary foods, etc.), and the last part reveals the methods mothers used (such as applying to a health institution, drinking

herbal tea) and which attitude they had in applying them (free, strict, tolerant). In this study, the height and weight of the mothers and their children who applied to the pediatric clinic were measured by the researcher and their body mass indexes were determined using the kg/m^2 formula. Weight measurements of the children and mothers were made with an electronic scale without their shoes and jackets. Their height was measured upright, with the weight evenly distributed on both feet, with the head leaning backwards vertically and without shoes. BMI values of mothers; Those between 18.5-24.9 kg/m^2 were grouped as normal weight, those between 25.0-29.9 kg/m^2 as overweight and those $>30.0 \text{ kg/m}^2$ as obese (14). Since the body mass index values differ according to age and gender in children, the classification was made by considering the percentile values. Accordingly, the percentile values developed by Neyzi were used, and the American Center for Disease Control (CDC) classification was used for the classification of percentile values determined by age and gender (Table 1); (4,15).

Ethical Standards Disclosure

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving research study participants were approved by the research ethics committee approval was received from the Ethics Committee Scientific Research of Karadeniz Technical University on 07 March, 2017. Protocol number 2017/29. In addition, all the mothers participated in the study voluntarily.

Mothers were informed with informed consent.

Evaluation of the Data

The data of the study were presented by numbers, percentage distributions, and chi-square tests. In the chi-square test, the most commonly used effect size Phi coefficient was used for 2x2 tables and Cramer's V was used for 2x3 tables. This coefficient varies

between 0 and 1, and it was evaluated as 0.10/ small effect, 0.30/ medium effect and 0.50/large effect (16).

Results

Demographic characteristics of mothers and their overweight or obese children was given in Table 2.

66.5% of the mothers participating in the study were between 31-40 years old, and their mean age was 35.75 ± 5.56 . 50% of them were educated at secondary school and below, 87.7% had income equal to expenditures, 84.0% were unemployed, 70.8% had two or fewer children. The gender distribution of overweight or obese children showed that 52.4% were girls, and the mean age of the children was 7.94 ± 2.91 . Besides, 47.6% of mothers were at a normal weight, 39.2% were overweight and 12.3% were obese. 54.7% of mothers perceived their child's weight inaccurately (Table 2).

While 35.8% of mothers educated at a secondary school and below perceived their child's weight accurately, the percentage was 54.7% in the mothers with high school and above education, and the difference between these two groups was statistically significant ($\chi^2=7.615$; $p=0.006$). 42.9%, 50.0% and 69.2% weight of their child under 6 years of age, the 7-12 age group and the 13-18 age group mothers perceived accurately respectively (Table 3).

A statistically significant difference was found between the age of the child and the perception of the mothers ($\chi^2=15.188$; $p=0.001$). 60.4% of normal-weight mothers and 39.6% of overweight mothers correctly assessed their child's weight, and a statistically significant difference was found between the mothers' body mass indexes and their perceptions of their child's weight ($\chi^2=15.196$; $p<0.001$) (Table 3). No statistically significant difference between mothers' perceptions of their child's weight and the age of the mother ($\chi^2=0.567$; $p=0.753$), the employment status of the mother ($\chi^2=0.958$; $p=0.328$), the number of children the mother had ($\chi^2=0.001$; $p=0.982$) and gender of the child ($\chi^2=1.065$; $p=0.982$).

Table 1. Children's BMI classification

Percentile range	Weight status category
Less than the 5 th percentile	Underweight
5 th percentile to less than the 85 th percentile	Healthy weight
85 th to less than the 95 th percentile	At risk for overweight
Equal to or greater than the 95 th percentile	Overweight

Table 2. Demographic characteristics of mothers and their overweight or obese children

Characteristics	n	%
Mother Age Group (Years)		
18-30	38	17.9
31-40	141	66.5
41-50	33	15.6
Mother Age Median	36.0	
Education level		
Secondary school and below	106	50.00
High school and above	106	50.00
Employment Status		
Employed	34	16.0
Unemployed	178	84.0
The number of children		
2 and fewer	150	70.8
3 and more	62	29.2
Income status		
Income more than expenditures	21	9.9
Income equal to expenditures	186	87.7
Income less than expenditures	5	2.4
Gender of the Child		
Girl	111	52.4
Boy	101	47.6
Child age group (years)		
6 years and under	70	33.0
7-12	116	54.7
13-18	26	12.3
Child age median		8.0
Maternal Body Mass index		
Low weight	2	0.9
Normal weight	101	47.6
Overweight	83	39.2
Obese	26	12.3
Mean age of the		
	Mean	Sd
Mother	35.75	5.56
Child	7.97	2.91
Mother's perception of her child's weight		
	n	%
Inaccurate perception (considering it as normal)	116	54.7
Accurate perception (considering it as overweight)	96	45.3

The results showed that 6.9% and 25% of the mothers assessing the weight of their overweight or obese child as normal and overweight respectively cut down on the number of meals of their children, and a statistically significant difference ($\chi^2=13.433$; $p<0.001$) were found between two groups. 78.4% and 93.8% of mothers considering their children as normal weight and overweight respectively did not let him/her eat more than enough, and there was a statistically significant difference ($\chi^2=9.852$; $p=0.002$) between two groups. 67.2% and 93.8% of the mothers assessing their child as normal weight and overweight respectively did not let the child eat junk food between the meals, and a statistically significant difference ($\chi^2=29.570$; $p<0.001$) were determined between two groups. 37.9% and 63.5% of the mothers considering their children as normal and overweight respectively did not let the child eat in front of the computer, and there was a statistically significant difference ($\chi^2=13.783$; $p<0.001$) between two groups. 34.5% and 49% of the mothers assessing their children as normal and overweight respectively set a good example for their children as a family in terms of physical activities, and there was a statistically significant difference ($\chi^2=4.549$; $p=0.033$) between two groups (Table 4).

The study also showed that 65.5% and 83.3% of the mothers who considered their children as normal and overweight respectively did not put too much food on their children's plate, and there was a statistically significant difference ($\chi^2=8.578$; $p=0.003$) between two groups. 70.7% and 94.8% of the mothers of the mothers who assessed their children as normal weight and overweight respectively restricted sugary foods, and there was a significant difference ($\chi^2=20.326$; $p<0.001$) between two groups. Besides, the majority of the two groups were found not to set an example for their children as a family in terms of physical activity and restrict them to play computer games (Table 4).

According to Table 5, 65.6% of the mothers who were aware that their children were overweight or obese applied to the health institution for their weight problem and 30.3% of these mothers stated that they received counseling from physicians and 26.1% from dieticians. It was determined that 34.4% of the mothers gave their children herbal tea to solve the children's weight problem, and as herbal tea 42.4% of the mothers gave senna tea, 18.1% gave green tea, and 15.1% gave anise tea. It was also determined that mothers gave

their children an average of 1.06 ± 0.25 cups of herbal tea per day. When the sports the children did were examined, it was found that 35.2% did judo, 21.5% swam and 19.7% played football. 73% of mothers had a tolerant attitude applying these methods.

Discussion

In the study, it was found that mothers perceived their obese or overweight children as normal weight. In some studies, similar to this study, it was reported that mothers misperceived the weight of their obese or overweight children. In Warschburger and Kroller (2009)'s study, 64.5% of mothers correctly evaluated the overweight silhouettes of their children (17). Maynard et al. (2003) reported that nearly one-third of mothers correctly assessed the weight of their overweight children (18). Parkinson et al. (2017) explained that mothers could only classify their children as overweight only in extremely obese cases (19). In the study of Carrillo-Larco (2017), the overlap between the mothers' perceptions and the actual weight of the child was very low and that the chubby child was considered as a healthy child (1). Hossain et al. (2019) asserted that more than two-thirds of mothers were not aware that obesity was a health problem in childhood (20). Lindsay et al. (2010) found that the majority of mothers were of the opinion that having a chubby child meant being a good parent which was due to familial and cultural influence, and that some of the mothers perceived

their children as skinny even if they had normal weight (13). When the studies conducted in turkey were reviewed, it was determined that, similar to our study findings, most of the families had wrong perceptions about their overweight or obese children's weight (5, 10, 21). However, contrary to these studies, Aksoy et al. (2016) found that the majority of parents with obese children were aware that their children were obese (7). Therefore, it is seen that mothers who have overweight or obese children have few studies that correctly evaluate the weight of their children. In this direction, it is important to inform mothers about this issue.

In this study, the mothers who had high school education and above and the mothers who had normal weight according to body mass index perceived their children's weight more accurately, and there was a significant difference between mother's educational status, mother's body mass index and mother's perception of her child's weight. Similar to our research findings, Hossain et al. (2019) expressed that mothers perceived the child's weight more accurately as their educational status increased (20). It is seen that the education level of the mothers is important for their children to perceive their weight correctly. Accordingly, it is observed that mothers with low educational level need to be informed. Similar to our research findings, in the study of Almoosawi et al. (2016), non-overweight mothers perceived their child's weight more accurately than the overweight

Table 3. Mothers' perception of the weight of their children according to some characteristics of the mothers and their children

	Perceived inaccurately		Perceived accurately		χ^2 ; p	Phi/ Cramer's V
	n	%	n	%		
Education Level						
Secondary school and below	68	64.2	38	35.8	7.615; 0.006	0.19
High school and above	48	45.3	58	54.7		
Child Age Group						
6 years and under	40	57.1	30	42.9	15.188; 0.001	0.12
7-12	58	50.0	58	50.0		
13-18	18	30.8	8	69.2		
Maternal Body Mass Index						
Low weight and normal	46	39.6	69	60.4	15.196; p<0.001	0.14
Overweight and obese	59	60.4	38	39.6		

Table 4. Applications of mothers according to their perceptions of children's weight

Applications	Perceived inaccurately		Perceived accurately		χ^2 ; p	Phi
	n	%	n	%		
I reduce the number of his/her meals.						
Yes	8	6.9	24	25.0	13.433	0.25
No	108	93.1	72	75.0	<0.001	
I don't let him/her eat more than enough.						
Yes	91	78.4	90	93.8	9.852	0.21
No	25	21.6	6	6.3	0.002	
I don't let him/her eat junk food between meals.						
Yes	78	67.2	90	93.8	29.570	0.32
No	38	32.8	6	6.3	<0.001	
I don't let him/her eat in front of the computer.						
Yes	44	37.9	61	63.5	13.783	0.25
No	72	62.1	35	36.5	<0.001	
As a family, we set an example for the child in physical activity.						
Yes	40	34.5	47	49.0	4.549	0.14
No	76	65.5	49	51.0	0.033	
I don't put too much food on his/her plate.						
Yes	76	65.5	80	83.3	8.578	0.20
No	40	34.5	16	16.7	0.003	
I restrict sugary foods.						
Yes	82	70.7	91	94.8	20.326	0.31
No	34	29.3	5	5.2	<0.001	
I restrict sugary drinks.						
Yes	59	50.9	58	60.4	1.939	0.09
No	57	49.1	38	39.6	0.164	
I restrict the pastry.						
Yes	78	67.2	87	90.6	16.646	0.28
No	38	32.8	9	9.4	<0.001	
I mainly feed him/her with vegetables.						
Yes	62	53.4	55	57.3	0.314	0.03
No	54	46.6	41	42.7	0.575	
I direct him/her to physical activities.						
Yes	47	40.5	43	44.8	0.393	0.04
No	69	59.5	53	55.2	0.531	
I restrict him/her to play computer games.						
Yes	44	37.9	26	27.1	2.795	0.15
No	72	62.1	70	72.9	0.095	
I follow his/her weight regularly.						
Yes	81	69.8	91	94.8	21.385	0.31
No	35	30.2	5	5.2	<0.001	

mothers (22). When mothers are overweight or obese, it appears that they perceive their children who are overweight or obese is normal weight. In this direction, it is thought that the body mass index of mothers is also important for the body mass index of children. Mothers need to know within which range both their own weight and their children's weight are normal.

Table 5. Applications of mothers who were aware that their children were overweight or obese (n=96)

Applications	n	%
Applying to a health institution for the child's weight problem		
Yes	63	65.6
No	33	34.4
The person who provided counseling about the child's weight problem		
Physician	29	30.3
Dietician	25	26.1
Neighbor	8	8.5
Nurse	1	1.1
Giving the child herbal tea for his/her weight problem		
Yes	33	34.4
No	63	65.6
Kinds of herbal teas given to the child (n=33)		
Senna	14	42.4
Green tea	6	18.1
Aniseed	5	15.1
Camomile	3	9.1
Fennel	3	9.1
Sage	1	3.1
Linden	1	3.1
Sports that the children do (n=51)		
Judo	18	35.2
Swimming	11	21.5
Football	10	19.7
Taekwondo	5	9.8
Running	4	7.9
Basketball	2	3.9
Fencing	1	2.0
Mother's attitude		
Tolerant	70	73.0
Free/indifferent attitude	21	21.8
Strict	5	5.2

In this study, significant differences were found between the mothers who perceived their overweight and obese children's weight accurately and inaccurately in terms of their applications. Those who perceived their children's weight accurately reduced the number of meals more than the others, they did not let their children eat more than enough, eat junk food between meals, eat in front of the computer, they set an example for the child in sports as a family, they did not put much food on their plates, they restricted sugary food, they cut out snack/junk food and followed the child's weight regularly. Lynda et al (2011) found that mothers of children with obesity problems followed their children's eating and drinking behavior (13). Also, related literature reports that mothers who consider their children as overweight encourage them to eat less, do not allow them to eat between meals (23). while mothers who perceive their overweight and obese children inaccurately apply more unhealthy diets than the others (22). Parents state that they will increase the physical activities of their obese children to solve their weight problem, they will encourage them to go to school on foot and reduce junk food, they will not use food as a reward, they will do sports activities as a family, and apply family-based strategies (24). Despite this, Aksoy et al. (2016) indicated that half of the parents provided their obese children with all food and drink they wanted, and the majority of the parents did not restrict food and beverage (7).

In this study, most of the mothers who were aware that their child was overweight or obese applied to the health institution for their weight problem, and supported their children to do physical activities. In a similar study, it was found that most of the parents applied methods such as sending their children to the gym for weight problems, contacting a dietician, and applying diet with the information they obtained from the internet and television (7). It is reported that there is a significant positive relationship between the inadequate physical activity and the time spent at the computer/TV and the risk of childhood obesity, however it is stated that the physical activity of children in our country is not sufficient and the time spent at the computer/TV is high (25, 26). Savashan et al. (2015) expressed that the majority of obese children had a habit of snacking between meals and that the frequency of obesity was significantly higher in children who spent more time in front of the

computer/TV (21). In this respect, it can be said that most of the mothers' applications for obese children are compatible with the literature. However, in our study, more than one-third of the mothers expressed that they gave their children senna, green tea and anise tea for their weight problem. Although it is stated in the literature that some herbal teas can be effective in weight loss, constipation management and gas relief, herbal teas may risk for child health. Therefore, such traditional practices of mothers should be determined (27-34).

Study Limitations

The limitation of the study was that it was only conducted with volunteer mothers applying an university hospital and a public hospital between April and December 2017.

Conclusion

We determined that the majority of mothers did not accurately assess the weight of their children and were unaware that their children were overweight or obese. The education level of the mother and their body mass index were found to affect the mothers' accurate assessment of their children's weight. Mothers with high school education and above assessed the weight of their children more accurately than mothers with secondary school and lower education, and similarly, mothers with normal weight assessed the weight of their children more accurately than overweight mothers.

A difference was found between the applications of mothers according to their perceptions of their children's weight in the study. Mothers who were aware that their children were overweight or obese significantly reduced the number of meals compared to others, they did not let their children eat more than necessary, eat junk food between meals, eat in front of the computer, they did not put much food on their plate, they restricted sugary foods, pastry, snack/junk food, and they set an example for their children in sports as a family. It was also determined that the majority of mothers who perceived their children's weight both accurately and inaccurately did not set an example for their children in sports as a family, did not offer the child an option to eat, did not prefer the sugar-free ones, did not direct the child to sports activities and did not restrict them to play computer games.

The methods of the mothers who were aware of the weight of their children showed that the majority of the mothers applied to the health institution for their weight problem of the child and mostly consulted with the physician and dietician. 34.4% of the mothers had herbal tea for the child's weight problem and the majority of them had a tolerant attitude in applying these methods.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving research study participants were approved by the research ethics committee approval was received from the Ethics Committee Scientific Research of Karadeniz Technical University on 07 March, 2017. Protocol number 2017/29.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Carrillo-Larco RM, Bernabe-Ortiz A, Miranda JJ, Xue H, Wang Y. Children's weight changes according to maternal perception of the child's weight and health: A prospective cohort of Peruvian children. *PLoS ONE* 2017; 12(4): 1-12.
2. <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf> Last Accessed: 10.08.2020.
3. Commission on ending childhood obesity (ECHO). (2017). Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva. Retrived 20 October 2019, from <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>.
4. Agadayi E, Celik N, Cetinkaya S, Karaca S.N. Determination of the frequency and the affecting factors of obesity in school age children and adolescents in a rural area in Sivas province. *Ankara Med J* 2017; 19 (2): 325-36.
5. Peker E, Topaloglu N, Sahin EM, Essizoglu E, Uludag A, Gungor S, Agaoglu H. The comparison of parent's perception on weight, appearance and appetite of their children with objective criteria. *TAHUD* 2014; 18(3): 142-8.
6. Yilmaz M, Agartioglu Kundakci G, Dereli F, Ozguven Oztornaci B, Egelioglu Cetisli. Obesity prevalence and associated characteristics in primary school students according to age and gender. *JCP* 2019; 17 (1): 127-40.
7. Aksoy A, Ogur S, Kendilci EA (2016) The Approach of parents had obese children, residing in Bitlis to obesity and their children. *BEU Journal of Science* 2016; 5(2): 210-24.
8. Notara V, Giannakopoulou SP, Sakellari E, Panagiotakos DB. Family-related characteristics and childhood obesity: a systematic literature review. *International Journal of Caring Sciences* 2020; 13(1): 61-72.

9. Pandey S, Rai S, Paudel N, Shrestha A, Gautam S. Parental child feeding practices and their relationship with children's dietary intake and weight status in Nepal *J Multidiscip Healthc* 2019; 12: 325-33.
10. Aslan F, Ercan Sahin N. Determination of parental view on feeding patterns and body weights of children. *Gumushane University Journal of Health Science* 2017; 6 (1): 20-8.
11. Robinson E, Sutin AR. Parents' perceptions of their children as overweight and children's weight concerns and weight gain. *Psychological Science* 2017; 28(3): 320-9.
12. Lundahl A, Kidwell KM, Nelson TD. Parental underestimates of child weight: A meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133: 689-703.
13. Lindsay AC, Sussner KM, Greaney ML, Peterson K.E. Latina mothers' beliefs and practices related to weight status, feeding, and the development of child overweight. *Public Health Nurs* 2011; 28(2): 107-18.
14. Erdem S, Gokmen Ozel, H. Çınar, Z, Yılmaz Isikhan Z. The Effects of Nutrition Attitude and Behaviors of the Families on Nutrition Status in Children at Different Socioeconomic Status. *Bes Diy Derg* 2017; 45(1): 3-11.
15. Defining Childhood Obesity <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html> (accessed April 2019).
16. Pallant J. (eds.). *SPSS User Guide, Step by Step Data Analysis with SPSS*. 2nd edition. Translated by: Balci S, Ahi B, Ani Publishing, Ankara; 2017.
17. Warschburger P, Kro`ller K. Maternal perception of weight status and health risks associated with obesity in children. *Pediatrics* 2009; 124(1): 60-8.
18. Maynard LM, Galuska DA, Blanck HM, Serdula MK. Maternal perceptions of weight status of children. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 2): 1226-31.
19. Parkinson KN, Reilly JJ, Basterfield L, Reilly JK, Janssen X, Jones AR, Cutler LR, Couteur AL, Adamson AJ. Mothers' perceptions of child weight status and the subsequent weight gain of their children: a population-based longitudinal study. *Int J Obes* 2017; 41(5): 801-6.
20. Hossain M, Siddique M, Ferdous S, Faruki M, Jahan R, Shahik S, Raheem E, Okely AD. Is childhood overweight/obesity perceived as a health problem by mothers of preschool aged children in Bangladesh? A Community Level Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(2): 202.
21. Savashan C, Sari O, Aydogan U, Erdal M. Obesity frequency in school children and related risk factors. *Turkish Journal of Family Practice* 2015; 19 (1): 14-21.
22. Almoosawi S, Jones AR, Parkinson KN, Pearce MS, Collins H, Adamson H. Parental perception of weight status: influence on children's diet in the gateshead millennium study. *PLoS ONE* 2016; 11(2): 1-13.
23. Freitas FR, Moraes DEB, Warkentin S, Mais LA, Ivers JF, Taddei JA. Maternal restrictive feeding practices for child weight control and associated characteristics. *Journal de Pediatria* 2019; 95(2): 201-8.
24. Jackson D, McDonald G, Mannix J, Faga P. Mothers' perceptions of overweight and obesity in their children. *Australian Journal of Advanced Nursing* 2005; 23(2): 8-13.
25. Robinson TN, Banda JA, Hale L, Lu AS, Fleming-Milici F, Calvert SL, Wartella E. Screen media exposure and obesity in children and adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(Supplement 2): 97-101.
26. Meydanlioglu A. Biopsychosocial benefits of physical activity in children. *Current Approaches in Psychiatry* 2015; 7(2): 125-35.
27. Nagao T, Komine Y, Soga S, Meguro S, Hase T, Tanaka Y, Tokimitsu I. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 122-9.
28. Larijani B, Esfahani MM, Moghimi M, Arkani MRS, Keshavarz M, Kordafshari G, Nazem E, Ranjbar Sh, Kenari HM, Zargarani A. Prevention and treatment of flatulence from a traditional Persian medicine perspective. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2016; 18(4): 1-7.
29. Uchiyama S, Taniguchi Y, Saka A, Yoshida A, Yajima H. Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract in vitro and in vivo. *Nutrition* 2011; 27: 287-92.
30. Yılmaz Taskın F, Demirel G, Kumsar Karakoc A. Tea, obesity and women. *Journal of Contemporary Medicine* 2016; 6(2): 137-46.
31. Aslan M, Orhan N. Natural products used to help obesity treatment. *Mised* 2020; 23(24): 91-9.
32. Suzuki T, Pervin M, Goto S, Isemura M, Nakamura Y. Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. *Molecules* 2016; 21(10): 1305.
33. Zhang X, Zhang M, Ho C.-T, Guo X, Wu Z, Weng P, Yan M, Cao J. Metagenomics analysis of gut microbiota modulatory effect of green tea polyphenols by high fat diet-induced obesity mice model. *Journal of Functional Foods* 2018; 46, 268-77.
34. Balaban S, Ozdogan Y, Ucar A. Mothers's child feeding practices and children's eating behaviors. *Nevesehir Journal of Science and Technology* 2018; 7 (1): 1-13.

Importance of Delta Over Baseline Values in Predicting the Severity of *Helicobacter pylori* Infection in Children

Çocuklarda *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Şiddetini Tespit Etmede Başlangıca göre Delta Değerlerinin Önemi

Burcu Güven (0000-0002-5142-8168), Hacer Fulya Gülerman* (0000-0002-2887-8611),
Birgül Kaçmaz** (0000-0002-5190-7249)

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Trabzon, Turkey

*Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Trabzon, Turkey

**Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases & Clinical Microbiology, Trabzon, Turkey



Abstract

Introduction: Although severe forms of the disease are seen in adults, the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is usually acquired during childhood. Therefore, prompt diagnosis of *H. pylori* infection in childhood is of prime importance. In the present study, we aimed to identify the sensitivity and specificity of 13C urea breath test (UBT) in the diagnosis of *H. pylori* infection and to assess the severity of the disease with delta over baseline (DOB) values.

Materials and Methods: UBT was administered to 200 children who presented with epigastric pain and/or nausea. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) was performed in patients. UBT results were compared with histopathological findings. In the Area Under the ROC Curve analysis, a cutoff DOB value was found for the severity of *H. pylori* infection.

Results: 193 children with a mean age of 13.50±2.98 years were included in the analysis. Of these, 71 (36.8%) patients had a positive UBT and 122 (63.2%) had a negative UBT. EGD was performed in 60 out of 71 patients with positive UBT and in 30 out of 122 patients with negative UBT. The sensitivity and specificity of UBT were 85.1% and 100%. DOB was found to be a significant predictor of moderate/ marked *H. pylori* density at a cutoff value of 6%.

Conclusions: The positive correlation detected between the level of DOB values and the density of *H. pylori* and inflammatory activity can be an advantage for detecting the severity of disease

Keywords

H. pylori, child, urea breath test

Anahtar kelimeler

H. pylori, çocuk, üre nefes testi

Received/Geliş Tarihi : 18.07.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 18.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0006

Address for Correspondence/Yazışma Adresi
(Sorumlu Yazar):

Burcu Güven MD, Karadeniz Technical
University Faculty of Medicine, Department of
Pediatric Gastroenterology, Trabzon, Turkey

Öz

Giriş: Yetişkinlerde ağır formları görülmekle birlikte, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında kazanılır. Bu nedenle, çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonunun erken tanısı çok önemlidir. Bu çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu tanısında 13C üre nefes testinin (ÜNT) duyarlılığını ve özgüllüğünü bulmayı, delta değeri (DOB) ile hastalığın şiddetini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Epigastrik ağrı ve/veya bulantı şikayeti ile başvuran 200 çocuğa UBT uygulandı. Hastalara özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapıldı. ÜNT sonuçları histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. ROC eğrisi analizi ile *H. pylori* enfeksiyonunun şiddeti için bir belirleyici DOB değeri bulundu.

Bulgular: Yaş ortalaması 13,50±2,98 yıl olan 193 hasta araştırmaya alındı. Bu hastaların 71'i (%36,8) ÜNT pozitif, 122'si (%63,2) negatif olarak tespit edildi. ÜNT pozitif olan 71 hastanın 60'una, ÜNT negatif olan 122 hastanın 30'una ÖGD yapıldı. ÜNT'nin duyarlılığı %85,1, özgüllüğü %100 tespit edildi. Orta/belirgin *H. pylori* yoğunluğu için DOB kesim değeri %6 olarak bulundu.

Sonuç: DOB değerleri ile *H. pylori* yoğunluğu ve enflamatuvar aktivite arasındaki pozitif korelasyon, hastalığın şiddetini tespit etmek için bir avantaj olabilir.

Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a flagellated, gram-negative microaerophilic bacterium infecting over 50% of world's population with higher prevalence in developing countries (1). It is also a common cause of peptic ulcer, gastric cancer and MALT lymphoma and although adults are usually diagnosed with severe forms of the disease, the infection is usually acquired during childhood (2). Failure to administer an effective eradication therapy in the early stages of the infection may lead to long-term complications. Therefore, prompt diagnosis of the infection in childhood is of prime importance.

Both invasive and noninvasive methods are currently used for the diagnosis of *H. pylori* infection. Among these, invasive tests include histopathological examination, culture analysis, and rapid urease test (RUT), while noninvasive tests are serological tests that do not require endoscopic examination, including urea breath test (UBT), stool antigen test, and antibody tests in blood, salivary, and urine.

The UBT is an accurate noninvasive test for detecting *H. pylori* infection which is based on the activity of bacterial urease in the presence of isotopically labeled urea. If bacteria are present in the stomach, the urea is hydrolyzed into carbon dioxide (CO₂) and ammonia. Labeled CO₂ diffuses in the blood and is cleared from the lungs in exhaled breath and is usually measured by isotope ratio mass spectrometry (IRMS).

Literature indicates that UBT is a cheaper, safer and more useful method than invasive tests in the diagnosis of *H. pylori* infection. Additionally, UBT has been reported to have a sensitivity and specificity of greater than 90% (3). The European *H. pylori* Study Group recommended UBT for the diagnosis and assessment of *H. pylori* infection after eradication treatment (2). According to the European and North American Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN and NASPGHAN) guidelines, UBT is a reliable test to determine whether *H. pylori* has been eradicated (4).

On the other hand, the optimal standardization of a delta over baseline (DOB) value has not yet been achieved. In a previous study, a cutoff value of 5% was determined based on the Standard European protocol for the differentiation of positive and negative UBT results (5). In later years, this value was reduced to

3.5% by Johnston et al. based on their Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis (6). Subsequently, the value was determined as 3% by Mion et al. via cluster analysis (7). Similarly, this value has been shown to vary among children as well, whereby a cutoff value of 7% has been recommended for children aged under six years and a value of 4% has been proposed for children aged over six years (8). Additionally, it has been shown that this value may be affected by numerous other factors such as gender, ethnic origin, hunger, and drug use (9).

The present study was designed to investigate the sensitivity and specificity of UBT and to determine an optimal cutoff value for DOB in the diagnosis of *H. pylori* infection.

Materials and Methods

Study Population

The prospective study included a total of 200 children aged 4-18 years who were admitted to Pediatric Gastroenterology Clinic with symptoms including epigastric pain and/or nausea that persisted for more than one month and underwent ¹³C urea breath test between November 2015 and August 2016. Exclusion criteria included the use of antibiotics within the last four weeks, acid suppressive drugs within the last four weeks, and H₂ receptor blocker within the last two days before testing.

Study Protocol

After 4 hours of fasting, a basal breath sample was collected by blowing into a specially designed bag and patients received 1 g citric acid and 75 mg ¹³C-labelled urea in 100 ml water respectively. After 30 minutes, a secondary breath sample was collected.

The ¹³C-UBT was performed both at baseline and at 30 min using a dispersive infrared spectrometer (Heli FAN plus, Fischer ANalysen Instrumente GmbH, Germany). The results were considered positive when the DOB value was >4%.

Upper Gastrointestinal Endoscopy

Esophagogastroduodenoscopy (EGD) was performed under general anesthesia by the same pediatric gastroenterologist. Tissue samples were obtained from the antrum and then were sent for histopathological examination.

Histopathology

The specimens were fixed in 10% formaldehyde and then processed in paraffin and sectioned. The paraffin blocks were stained with hematoxylin-eosin and graded in terms of active inflammation, chronic inflammation, and *H. pylori* density according to the updated Sydney System which is based on a four-point scale (0=none, 1=slight, 2=moderate, 3=marked) (10).

The study was approved by Medical School Ethical Committee. Patients and parents were briefed about the study and provided a signed informed consent form.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows version 22.0 (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, USA). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the UBT test were calculated. Groups were compared using Independent Samples t-test and Mann-Whitney U test. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis with the Area Under the ROC Curve (AUC) was performed, whereby an AUC value of 1 was accepted to indicate perfect accuracy, a value of >0.9 to indicate high accuracy, and a value between 0.7 and 0.9 to indicate moderate accuracy.

Results

The ¹³C-UBT was administered to 200 patients, among whom 7 patients were excluded due to various technical reasons. As a result, 193 children were included in the study, including 134 (69.4%) girls and 59 (30.6%) boys with a mean age of

13.50±2.98 (range, 4-18) years and a median age of 14 years.

Of the 193 children, 71 (36.8%) of them had a positive UBT and 122 (63.2%) had a negative UBT. The mean DOB value was 32.63±22.25 (median, 28.00; range, 4.2-111.8) in the positive UBT group and was 0.92±0.89 (median, 0.70; range: 0.1-3.9) in the negative UBT group and a significant difference was found between the two groups (p<0.05).

Upper gastrointestinal endoscopy was performed in 60 (84.5%) out of 71 patients with positive UBT and in 30 (24.6%) out of 122 patients with negative UBT. The flowchart of the study is shown in Figure 1.

In the histological examination, the *H. pylori* density was graded as Grade 1 in 7, Grade 2 in 21, and Grade 3 in 32 patients in the positive UBT group and was graded as Grade 0 in 20, Grade 1 in 3, and Grade 2 in 4, and Grade 3 in 3 patients in the negative UBT group (Table 1). In terms of inflammatory activity, 4 patients were graded as Grade 1, 34 patients as Grade 2, and 22 patients as Grade 3 in the positive UBT group and 22 patients were graded as Grade 1, 5 patients as Grade 2, and 3 patients as Grade 3 in the negative UBT group (Table 1).

The sensitivity and specificity of UBT were 85.1% (CI 95%, 75.3-92.9%) and 100% (CI 95%, 83.2-100%), respectively. The PPV and NPV were 100% (CI 95%, 94-100%) and 66.7% (CI 95%, 47.2-82.7%), respectively.

In the AUC analysis, DOB was found to be a significant predictor of *H. pylori* at a cutoff value of 2% (AUC=0.913, p<0.05, 95% CI: 85.2-97.4%),

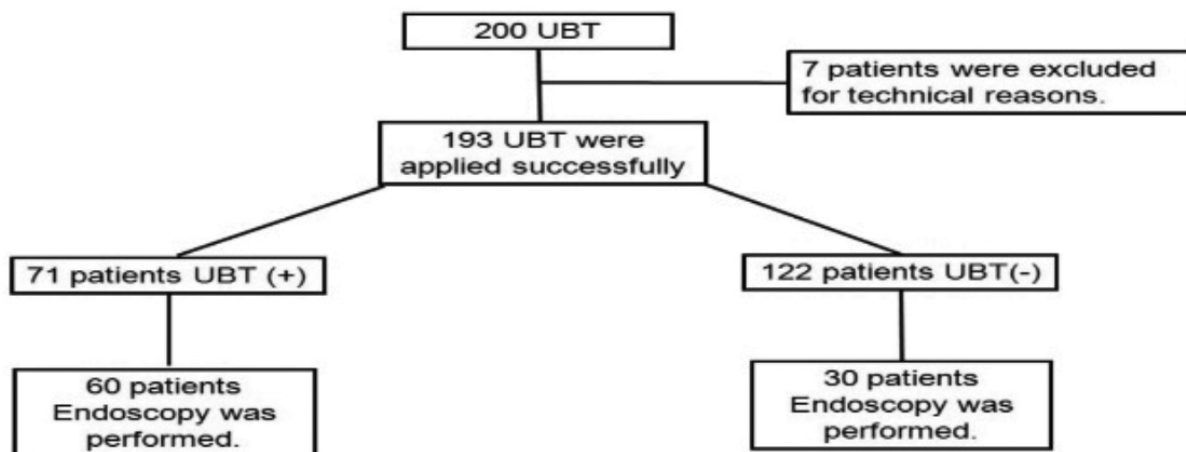


Figure 1. A flowchart of the study.

with a sensitivity and specificity of 90% and 80%, respectively (Figure 2A). Moreover, DOB was also found to be a significant predictor of moderate/marked *H. pylori* density at a cutoff value of 6% (AUC=0.806, $p<0.05$, 95% CI: 69.5-91.8%), with a sensitivity and specificity of 89.8% and 80.6%, respectively (Figure 2B). Similarly, DOB was revealed to be a significant predictor of marked *H. pylori* density at a cutoff value of 8.05% (AUC=0.680, $p<0.05$, 95% CI: 57.0-79.0%), with a sensitivity and specificity of 88.2% and 51.8%, respectively (Figure 2C).

On the other hand, a positive correlation was found between the level of DOB values and *H. pylori* density ($p<0.01$) and inflammatory activity ($p<0.01$) (Figure 3,4).

Discussion

About one-third of all children worldwide are infected with *H. pylori*. Since patients often present with insignificant symptoms such as dyspepsia and nausea, *H. pylori* infection can be difficult to diagnose, particularly in children. According to ESPGHAN and

the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines, endoscopy indications in children are highly limited. However, endoscopy is indicated in the presence of alarming symptoms such as weight loss, failure to thrive, unexplained anemia, dysphagia or odynophagia, and recurrent vomiting (11). Accumulating evidence suggests that an invasive technique is mandatory for the diagnosis of *H. pylori* while a noninvasive technique could be employed for follow-up examinations after the eradication therapy (2). Accordingly, the primary aim of future studies should be to determine an optimal noninvasive test with an acceptable sensitivity and specificity and thereby to reduce the need for invasive tests in the diagnosis of *H. pylori*.

To date, numerous noninvasive tests have been developed for the diagnosis of *H. pylori*, including serological tests (blood, saliva), fecal antigen test, and UBT, and also there have been several studies comparing these tests (3,12,13). The American College of Gastroenterology (ACG) and the American Gastroenterological Association (AGA) recommend

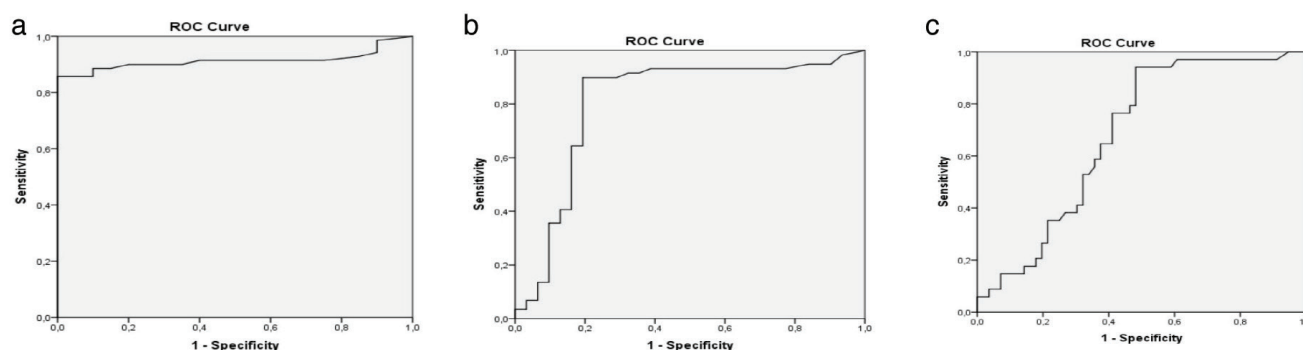


Figure 2. ROC curves for relationship between UBT and *Helicobacter pylori* density.

- a) DOB for predicting *H. pylori* in patients (AUROC: 0.913, $p<0.05$, 95% CI: 85.2 - 97.4) with a cut off ratio value of 2.00%.
 b) DOB for predicting moderate/marked *H. pylori* density in patients (AUROC: 0.806, $p<0.05$, 95% CI: 69.5 - 91.8) with a cut off ratio value of 6.00%.
 c) DOB for predicting marked *H. pylori* density in patients (AUROC: 0.680, $p<0.05$, 95% CI: 57.0 - 79.0) with a cut off ratio value of 8.05%.

Table 1. Correlations between UBT results and *Helicobacter pylori* density and inflammatory activity

Density of <i>H. pylori</i>	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total	p
UBT (+)	0	7	21	32	60	<0.001
UBT (-)	20	3	4	3	30	
Inflammatory Activity						
UBT (+)	0	4	34	22	60	<0.001
UBT (-)	0	22	5	3	30	

UBT and fecal antigen test for the diagnosis of active *H. pylori* infection (14). In the present study, we assessed the value of UBT and also evaluated the role of DOB value in the diagnosis of *H. pylori* infection.

In our study, the sensitivity and specificity of UBT in comparison to histopathological diagnosis were 85.1% and 100%, respectively. These values have been shown to vary in numerous studies. Kalach et al. reported the sensitivity and specificity of UBT as 93.3% and 100% (15) and Rowland et al. reported them as 100% and 97.6%, respectively (16), while Delvin et al. reported a value of 100% for both sensitivity and specificity (17). A Turkish study by Kuloğlu et al. reported them as 92.5% and 85.5% (18) while an Iranian study by Honar et al. reported them as 76.2% and 69.2%, respectively (1). In a Cochrane study reported in 2018, the sensitivity and specificity

were 90% and 94% for UBT-¹³C, respectively, and the authors indicated that UBT had a high diagnostic accuracy in people without a history of gastrectomy and in patients with no recent use of antibiotics and proton pump inhibitors (19). A meta-analysis by Zhou et al. indicated that the sensitivity and specificity were 90% and 94%, respectively, and the AUC was 0.986. The authors also noted that the heterogeneity (age, gender, test administration) in these values could be associated with the differences in testing intervals and thus a standardization is needed (20). Another study proposed that this standardization could be achieved with mathematical approaches such as the finite mixture model (FMM) (21).

Literature indicates that the UBT studies in children are relatively less limited. Leal et al. reported a systematic review and meta-analyses in 2011 and showed that UBT is a reliable test in all ages, with a sensitivity and specificity of 95.9% and 95.7%, respectively (2). On the other hand, there are some studies suggesting that different DOB values are needed in the assessment of children. Yang et al. recommended a cutoff value of 7% for children aged under six years and a value of 4% for children aged over six years (8). In contrast, a previous meta-analysis proposed that the cutoff value should be at least 6% for the diagnosis of children aged under six years (2). These high cutoff values could be associated that the higher frequency of urease-producing bacteria such as *Streptococcus salivarius*, *Proteus mirabilis*, and *Klebsiella pneumonia* in the oral cavity in children. Additionally, these values could also be attributed to the relatively higher standard ¹³C urea doses based on age and body weight in children (9). In our study, the optimal cutoff value of DOB for the diagnosis of moderate/marked *H. pylori* infection was determined as 6%.

In our study, a positive correlation was found between the level of DOB values and *H. pylori* density and inflammatory activity, which could be a useful factor in the assessment of disease severity. To our knowledge, this relationship has been documented in a limited number of studies. Chang et al. reported that UBT is a reliable test for the assessment of *H. pylori* density and the activity and degree of gastritis (22,23). Nawacki et al. found a relationship between DOB values and endoscopic findings and reported that peptic ulcer was diagnosed in patients with a DOB

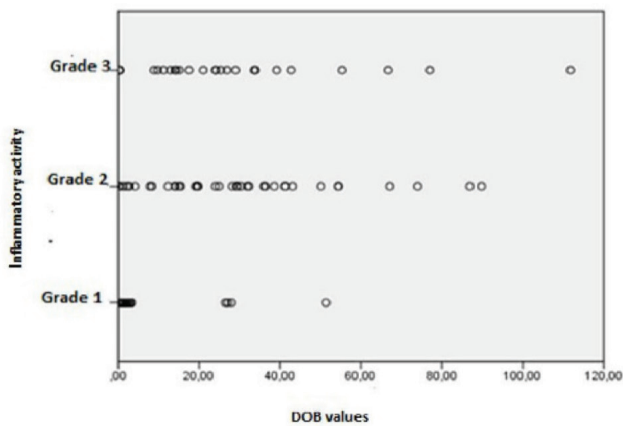


Figure 3. The relationship between the level of DOB values and inflammatory activity ($p < 0.01$).

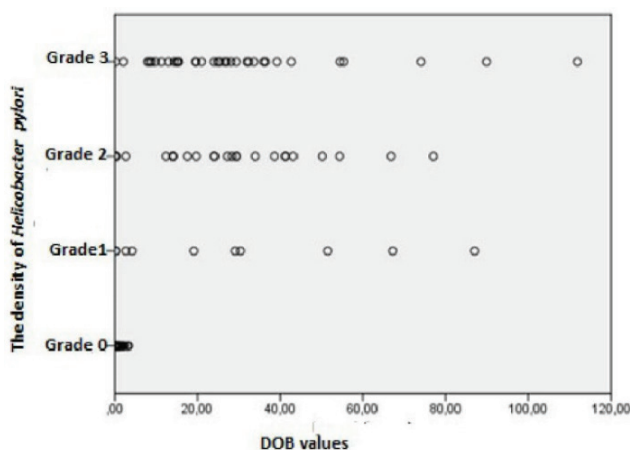


Figure 4. The relationship between the level of DOB values and the density *Helicobacter pylori* ($p < 0.01$).

value of >20% (24). In the present study, although no evaluation of endoscopic findings was performed, marked *H. pylori* density was detected in patients with a DOB value of >8.05%. Based on these findings, we suggest that the cutoff value of DOB could be a guiding factor in the assessment of endoscopy indication. Nevertheless, further studies are needed to substantiate this hypothesis.

Endoscopy is an invasive and expensive diagnostic method requiring special monitoring, equipment, small endoscopes, and skilled nurses and physicians (25). Moreover, it is also difficult to convince parents and patients for an endoscopic examination under anesthesia. For all these reasons, a reliable, cost-effective, and noninvasive test is needed for the diagnosis of *H. pylori* infection. In this regard, UBT could be suitable alternative to endoscopy since it has no side effects and is also easy to administered. In a previous comprehensive study, Boklage et al. reported that UBT was revealed as a favorable cost-effective test in the diagnosis of *H. pylori* infection due to high patient adherence, long-term consequences, and excellent test performance (26). On the other hand, another study argued that the UBT results may change based on several factors including isotope dosing, fasting time, duration of breath collection, cutoff value, and the amount of citric acid and gastric emptying (27). Additionally, normal CO₂ has been reported to vary based on age, gender, and basal metabolic rate (28). Nevertheless, UBT has been shown to be a less reliable test for children aged under six years mainly because young children produce relatively less endogenous CO₂ due to their low body weight and height (2), which, in turn, could lead to false positive results. In light of these findings, we recommend that a standardization program such as FMM should be administered in children as well and that further studies are needed.

Study Limitations

Our study was limited since it had a small number of patients in the control group and the performance of the UBT test could not be confirmed by a third diagnostic method such as RUT. Secondly, no evaluation of endoscopic findings was performed and there were only two patients aged under six years.

Conclusion

In conclusion, UBT can be a safe, cost-effective non-invasive diagnostic test. DOB values, despite being affected by numerous factors, could provide useful information regarding disease severity. Further studies administering a standardization program such as FMM and determining cutoff values based on different variables are needed to reduce the need for invasive techniques. Based on these findings, the cut-off value of DOB could be a guiding factor in the assessment of endoscopy indication.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Medical School Ethical Committee. Patients and parents were briefed about the study and provided a signed informed consent form.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Honar N, Minazadeh A, Shakibzad N, et al. Diagnostic accuracy of urea breath test for *H. pylori* infection in children with dyspepsia in comparison to histopathology. *Arq Gastroenterol.* 2016;53:108-12.
2. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, et al. 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2011;16:327-37.
3. Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter Pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci.* 2016;61:19-24.
4. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:230-43.
5. Eggers RH, Kulp A, Tegeler R. A methodological analysis of the 13C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infections: high sensitivity and specificity within 30 min using 75 mg of 13C-urea. *Eur J Gastro Hepatol.* 1990;2:437-44.
6. Johnston BJ, Levi S, Johnson PG. Cut-off point for 13C-urea breath test. *Gut.* 1996;39:A122.
7. Mion F, Rosner G, Rousseau M, Minaire Y. 13C-urea breath test for *Helicobacter pylori*: Cut-off point determination by cluster analysis. *Clin Sci.* 1997;93:3-6.
8. Yang HR, Seo JK. Diagnostic accuracy of the C-urea breath test in children: adjustment of the cut-off value according to age. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:264-9.
9. Perets TT, Gingold-Belfer R, Leibovitz H, et al. Optimization of (13) C-urea breath test threshold levels for the detection of *Helicobacter pylori* infection in a national referral laboratory. *J Clin Lab Anal.* 2019;33:e22674.

10. Dixon MF, Genta RM, Harley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
11. Thomson M, Tringali A, Landi R, et al. Pediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines Endoscopy. 2017;49:83-91.
12. Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic Methods of *Helicobacter pylori* Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4819423.
13. Tiryaki Z, Yilmaz-Ciftdoğan D, Kasirga E. Diagnostic value of stool antigen and antibody tests for *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with upper gastrointestinal complaints before and after eradication. *Turk J Pediatr*. 2010;52:505-11.
14. Talley NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129: 1753-5.
15. Kalach N, Briet F, Raymond J, et al. The 13carbon urea breath test for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* in children: comparison with culture and determination of minimum analysis requirements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.1998;26:291-6.
16. Rowland M, Lambert I, Gormally S, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr*. 1997;131:815-20.
17. Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, et al. Accuracy of the [13C]-urea breath test in diagnosing *Helicobacter pylori* gastritis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.1999;28:59-62.
18. Kuloglu Z, Kansu A, Kirsaclioglu CT, Ustundag G, et al. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:351-6.
19. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012080.
20. Zhou Q, Li L, Ai Y, Pan Z, Guo M, Han J. Diagnostic accuracy of the (14)C-urea breath test in *Helicobacter pylori* infections: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(1-2):38-45.
21. Li ZX, Huang LL, Liu C, Formichella L, Zhang Y, Wang YM, Zhang L, Ma JL, Liu WD, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Bajbouj M, Li M, Vieth M, Quante M, Zhou T, Wang LH, Suchanek S, Soutschek E, Schmid R, Classen M, You WC, Gerhard M, Pan KF. Cut-off optimization for (13)C-urea breath test in a community-based trial by mathematic,histology and serology approach. *Sci Rep*. 2017;7(1):2072.
22. Chang YW, Min SK, Kim KJ, et al.Delta (13)C-urea breath test value is a useful indicator for *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:726-31.
23. Chang MC, Chang YT, Sun CT, et al. Quantitative correlation of *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test with 13C-urea breath test (13C-UBT) by the updated Sydney grading system of gastritis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:576-9.
24. Nawacki Ł, Czyż A, Bryk P, Kozieł D, Stępień R, Głuszek S. Can urea breath test (UBT) replace rapid urea test (RUT)? *Pol Przegl Chir*. 2018;90(5):44-8.
25. Lang T. Interfaces in Pediatric Gastrointestinal Endoscopy: Who Should Do It? *Visc Med*. 2016;32:7-11.
26. Boklage SH, Mangel AW, Ramamohan V,et al. Impact of patient adherence on the cost-effectiveness of noninvasive tests for the initial diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:45-55.
27. Fock K. M, Katelaris P, Sugano K, et al. "Second Asia-Pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2009;24: 1587-1600.
28. Elitsur Y, Tolia V, Gilger MA, et al. Urea breath test in children: the United States prospective, multicenter study. *Helicobacter*. 2009;14:134-40.

Akut Lösemili Çocuklarda Konjenital Malformasyon Sıklığı: Tek Merkez Raporu

Congenital Malformation in Children with Acute Leukemia: Single Center Report

Salih Güler (0000-0002-2398-0959), Aytül Temuroğlu (0000-0002-8943-6585),
Melike Sezgin Evim (0000-0002-4792-269X), Birol Baytan (0000-0002-9375-2855),
Adalet Meral Güneş (0000-0002-0686-7129)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Lösemi, multifaktöriyel bir hastalıktır. Bazı genetik sendromların lösemi sıklığını artırdığı iyi bilinmektedir. Biz çalışmamızda sendromik olmayan malformasyon ile lösemi ilişkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Akut lösemi tanısı almış 288 hasta çalışmaya dahil edildi. Malign olmayan hematolojik hastalığı olan 201 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi. Sendromik çocuklar her iki grupta da dışlandı. Tüm çocuklar ICD-10, Bölüm XVII'ye göre konjenital malformasyon açısından muayene edildi. Her iki grupta malformasyonların tipi ve sayısı karşılaştırıldı.

Bulgular: Tanı anındaki yaş, cinsiyet, ebeveynler arasında akrabalık, anne babanın doğum yaşı, ailede kanser öyküsü ve annenin önceki gebelikleri açısından lösemi ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Lösemili popülasyonda konjenital malformasyonlar daha fazla görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubunda en sık görülen malformasyon cilt üzerindedir. Lösemili çocuklarda en sık görülen malformasyon dolaşım sisteminde görülürken, ikinci bölge ciltti. Dolaşım sistemi malformasyonuna sahip olmanın lösemi riskini 12,53 kat artırdığı bulundu.

Sonuç: Konjenital malformasyonlar lösemili çocuklarda daha yaygındır. Dolaşım sistemi malformasyonuna sahip olmanın lösemi riskini önemli ölçüde artırdığını bulduk. Bu risk daha önceki çalışmalara göre daha yüksekti. Bu durumun lösemide kemoterapiye başlamadan önce kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla her hastaya rutin ekokardiyografinin yapılıyor olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler

Konjenital malformasyon, çocuk, akut lösemi

Keywords

Congenital malformation, children, acute leukemia

Geliş Tarihi/Received : 09.11.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 07.12.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0007

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Uzm. Dr. Salih Güler, Bursa Uludağ
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Abstract

Introduction: Leukemia is a multifactorial disease. Some genetic syndromes is well known related to leukemia. We evaluated non-syndromic malformation and leukemia relation.

Materials and Methods: 288 patients diagnosed with acute leukemia are included the study. 201 patients with non-malign hematologic disease are accepted as a control. Syndromic children were excluded both group. All children were examined according to ICD-10th, Chapter XVII for congenital malformation. The type and number of malformations were compared both group.

Results: There were no differences between leukemia and control group in terms of age at diagnosis, gender, consanguinity between parents, parents age at birth, family history of cancer and pregnancies of mother. Congenital malformations were more observed in leukemic population ($p<0,001$). The most common malformation in the control group was on the skin. Whereas the most common malformation in leukemic children was seen in the circulatory system, second region was skin. Having circulatory system malformation explained 12.53 high of the leukemia risk.

Conclusions: Malformations were more common in leukemic children. We found that having a circulatory system malformation significantly increased the risk of leukemia. But the risk was very high previous study. This related to we evaluated echocardiography result which is common use for basal test.

Giriş

Lösemi, çocukluk çağının en yaygın kanser türüdür. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı lösemisinin (%75-80) çoğunu oluşturur. Akut miyelositik lösemi (AML) ise vakaların sadece %2'sidir. Juvenil miyelositik lösemi (JMML) ve kronik miyeloid lösemi (KML) ise daha az sıklıkta görülür (1,2). Epidemiyoloji ve olası etiyolojik açıklamalar bu tiplerin her biri için farklıdır. Lösemi, multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilir. İyonize radyasyon, kimyasal maruziyet, alkol veya tütün tüketimi gibi hem genetik hem de çevresel risk faktörleri lösemiye neden olabilir (3). Ancak hastaların çoğunda bu faktörler gösterilemeyebilir.

Çocukluk çağı malignitesi ve genetik sendromların ilişkisi iyi bilinmektedir. Özellikle hematolojik maligniteler için Down sendromunda, hem ALL hem de AML insidansı 10-50 kat artmaktadır (4). Fanconi anemisi, Ataxi Telangiectasia, Bloom Sendromu, Neurofibromatosis Type-1 ve Shwachman Sendromu lösemi oluşumunu artıran diğer sendromlardır. Bu sendromlar, lösemik popülasyonun yalnızca sınırlı bir yüzdesidir.

Çocukluk çağı kanserleri ile konjenital malformasyon ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu, diğer kanserler ve sendromik çocukları da içermektedir (5-7). Sınırlı sayıda çalışmada, farklı malformasyon türleri ile lösemi ilişkisi gösterilmiştir (8,9).

Çalışmamızda lösemi ve konjenital malformasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Lösemi ile ilişkisi iyi bilinen sendromu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Lösemi ve kontrol grubu karşılaştırıldıktan sonra ALL ve AML'li hastalar arasında ek analizler yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2010-2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı'nda tanı ve tedavisi yapılan ve lösemi tanısı alan iki yüz seksen sekiz çocuk dahil edildi. Bunlardan yüz elli iki hasta ALL, otuz altı çocuk ise

AML idi. Sekonder AML, bifenotipik lösemi, kronik myelositer lösemi, juvenil myelomonositer lösemi ve relaps lösemi hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Nutrisyonel anemi, iyileşmiş immün trombositopeni, talasemi minor tanısı alan iki yüz bir yaş ve cinsiyet uyumlu çocuk kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Ebeveynler arasındaki akrabalık, anne babanın doğum yaşı, ailede kanser öyküsü, annenin daha önceki gebelikleri sorgulandı. Genetik sendromlu hastalar her iki gruptan da çıkarıldı.

Konjenital malformasyonun değerlendirilmesinde ICD-10, Chapter XVII (Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anomaliler) kullanıldı. Malformasyonlar anatomik bölgeye göre sınıflandırıldı (Sinir Sistemi, Göz / Kulak / Yüz ve Boyun, Solunum Sistemi, Dolaşım Sistemi, Sindirim Sistemi, Üriner Sistem, Genital Organlar, Kas İskelet Sistemi, Deri (ICD-10'da diğer konjenital malformasyonlar olarak adlandırılır), Bölüm XVII).

Tüm detaylı muayeneler aynı pediatrik hematolog tarafından yapıldı. Lösemili hastalarda fizik muayenenin yanı sıra, tanı anında batın ultrasonografi, ekokardiyografi ve kraniyal görüntüleme sonuçları hastane veri tabanından kaydedildi.

Kontrol ve lösemi grubunun yanı sıra ALL ve AML grubunda malformasyonların yeri ve sayısı karşılaştırıldı. Lösemi gelişimini etkileyen diğer faktörler ve malformasyon ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulundan 15.04.2020 tarih 2020-6/21 sayılı numarası ile izin alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların kendilerinden veya ailelerinden yazılı bilgilendirilmiş onamlar alındı.

İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler SPSS ver 22.0. ile yapıldı. Skewness ve Kurtosis testine göre varyansların homojen olarak dağılmadığı görüldüğü için Mann-Whitney U, Kruskal Wallis ve ki-kare testleri kullanıldı. P-değeri <0,05 anlamlı kabul edildi. Lösemiye hangi değişkenlerin öngördüğünü değerlendirmek için forward wald lojistik regresyon

analizi kullanıldı. Modele lösemi ile önemli bir korelasyonu olan değişkenler dahil edildi.

Bulgular

Tanı anındaki yaş, cinsiyet, ebeveynler arasında akrabalık, ebeveynlerin doğum yaşı açısından lösemi ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Ayrıca ailede kanser öyküsü ve annenin gebelik öyküsü (bebek kaybı veya tüp bebek) benzer bulundu (Tablo 1).

Lösemili popülasyonda konjenital malformasyonlar yüksek bulundu ($p<0,001$). Lösemi grubunda %53,8 ($n=155/288$) malformasyon görülürken, kontrol grubunda %28,9 (58/201) oranında malformasyon görüldü. Sinir sistemi, solunum sistemi, üriner sistem ve cilt malformasyonları olmak üzere dokuz anatomik bölgenin tamamı lösemi ve kontrol grubu arasında farklı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubundaki 62 malformasyonun 43'ü cilt ile ilgiliydi (Tablo 2).

Lösemili çocuklarda en sık malformasyon bölgesi dolaşım sistemi iken ($n=83/210$), ikinci en sık bölgeyi cilt ($n=56/210$) oluşturuyordu (Tablo 2). İki grup arasında en fazla fark dolaşım sisteminde görüldü. Lojistik analizlerle lösemi ilişkisini en iyi tahmin edecek modeli bulmak için, sırayla konjenital malformasyon, Göz / Kulak / Yüz ve Boyun, Dolaşım Sistemi, Sindirim Sistemi, Genital Organlar, Kas İskelet Sistemi skorları dahil edildi. Lojistik regresyon analiz sonuçları, yalnızca dolaşım sistemi malformasyonunun lösemi

gelişimini öngörebileceğini gösterdi. Sonuçlar dolaşım sistemi malformasyonuna sahip olmanın lösemi riskini 12,53 kat artırdığını gösterdi (Nagelkerke's $R^2 = 0.81$ χ^2 (1), $n=288$) $p\leq 0,001$).

Lösemi alt tipi açısından hem demografik hem de malformasyon tipi benzer bulundu. Sadece Göz / Kulak / Yüz ve Boyun malformasyonu AML grubunda daha fazla görüldü ($p=0,02$, AML 5/36 ve ALL 11 / 252'de).

Tüm çalışma grupları malformasyonlu veya malformasyonsuz olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Yaş, ebeveynler arasında akrabalık, anne babanın doğum yaşı, ailede kanser öyküsü annenin gebelikleri açısından farklılık bulunmadı. Malformasyonlar lösemi grubunda daha sıkı.

Çalışmamızda bazı malformasyonlar görüntüleme sırasında tespit edilmiştir. Ekokardiyografik malformasyon Tablo 3'te gösterilmiştir. Sekiz hastada abdominal ultrason görüntülemesi ile malformasyon saptadık (8 hastadan 7'sinin aksesuar dalağı vardı bir hastanın ise karaciğerinde hemanjiyom saptandı).

Tartışma

Bugün artık bazı genetik sendromlar ile spesifik kanser türleri arasındaki ilişkiler iyi bilinmektedir. Bunlara en iyi örnek lösemiye neden olan Down sendromudur (4). Literatürde malformasyon ve kanser ilişkisini değerlendiren birçok çalışma görülmüştür

Tablo 1. Lösemi ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve aile öyküsü

		Lösemi n=288	Kontrol n=201	p-value
Cinsiyet	Female	178 (61,8%)	112 (55,7%)	$p>0,05$
	Male	110 (38,2%)	89 (44,3%)	
Yaş (ay)	Median (Min-Max)	54 (3,3-213,9)	77,1 (2-251,6)	$p>0,05$
	Mean	77±55,43	88,96±66,9	
Doğumda annenin yaşı	Median (Min-Max)	27 (15-48)	27 (15-44)	$p>0,05$
	Mean	27,16±5,44	28,11±5,95	
Doğumda babanın yaşı	Median (Min-Max)	30,00 (17-48)	30,00 (19-49)	$p>0,05$
	Mean	30,61±5,573	31,79±6,37	
Akrabalık	Evet	41 (14,2%)	24 (11,9%)	$p>0,05$
	Hayır	247 (85,8%)	177 (88,1%)	
Ailede kanser öyküsü	Evet	122 (42,4%)	79 (39,3%)	$p>0,05$
	Hayır	166 (57,6%)	122 (60,4%)	
Abortus veya bebek kaybı	Evet	70 (24,3%)	52 (25,9%)	$p>0,05$
	Hayır	218 (75,7%)	149 (74,1%)	
In vitro fertilizasyon	Evet	6 (2,1%)	9 (4,5%)	$p>0,05$
	Hayır	282 (97,9%)	192 (95,5%)	

(5,7,10). Ancak bu çalışmalarda kanser tipi homojen değildir. Bazı çalışmalar sadece solid tümörlerden oluşurken, bazıları ise diğer kanserlere ek olarak lösemiye de içerirler. Yalnızca lösemi hastalarını değerlendiren çalışmalar ise sendromu olan hastaları da içermektedir (9). Çalışmamızda sadece sendromik olmayan akut lösemili hastalar değerlendirilmiştir.

Mehes ve ark., kanserli hastalarda kontrollere göre (69,2 ve %34,4) daha fazla konjenital malformasyon saptamışlardır (6). Durmaz ve ark. kanser hastalarında kontrollere göre konjenital malformasyonun daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır (11) ($p<0.01$). Bu çalışma, sınırlı sayıda hastaya sahip olan lösemi ve diğer kanserleri içermektedir. Norwood ve ark. 4105 kanserli hastanın doğum belgesini analiz etti ve kontrollerle karşılaştırdı (kontrol olarak çalışmaya yaklaşık 45.000 çocuk dahil edildi) (7). Bir anomaliye sahip olmanın kanser riskini 1,35 kat artırdığını buldular. Ancak üç veya daha fazla anomaliye sahip olduğunda ise kanser riski 2,79 kat artıyordu. Malformasyon olması

lösemi riskini 0.89 artırdı. Carozza ve ark. üç binden fazla hasta kaydını değerlendirdi (10). Anomaliye sahip olmak lösemi riskini 1,36 kat artırıyordu. Biz çalışmamızda, konjenital malformasyonların lösemik popülasyonda kontrollere göre daha yaygın olduğunu bulduk ($p<0,001$). Johnson ve ark. 443 infant lösemisini analiz etti ve infant lösemisi ile konjenital malformasyon arasında bir ilişki bulunamadı (12). Çalışmamızda sadece 10 hasta on iki ayın altındaydı ve istatistiksel olarak değerlendirmeye uygun değildi. Agha ve ark. anomaliye sahip olmanın lösemi riskini 2,7 kat artırdığını bulmuşlardır (5). Ancak bu çalışma diğer kanser türlerini de içermekteydi ve 48 lösemili hastadan 14'ü Down sendromuydu.

Ayrıca spesifik anomali bölgesi ve lösemi ilişkisini de değerlendirdik. Norwood ve ark. lösemiye en çok sindirim sistemi malformasyonlarının etkilediğini bulmuşlardır (7) (O.R. 2.96). Bizim çalışmamızda da sindirim sisteminin lösemi riskini artırdığı tespit edildi ($p<0,05$). Ancak abdominal ultrason görüntülemesi

Tablo 2. Malformasyonların alt gruplara göre dağılımı

		Lösemi n=288	Kontrol n=201	
Konjenital Malformasyon	Evet	155 (53,8%)	58 (28,9%)	p<0,001
	Hayır	133 (46,2%)	143 (71,1%)	
Malformasyon sayısı				
	1	114	54	
	2	32	4	
	3	5	0	
	>4	4	0	
Sinir sistemi Malformasyonu	Evet	8 (2,8%)	3 (1,5%)	p>0,05
	Hayır	280 (97,2%)	198 (98,5%)	
Göz/Kulak/Yüz/Boyun Malformasyonu	Evet	16 (5,6%)	3 (1,5%)	p<0,05
	Hayır	272 (94,4%)	198 (98,5%)	
Dolaşım Sistemi Malformasyonu	Evet	83 (28,8%)	4 (2%)	p<0,001
	Hayır	205 (71,2%)	197 (98%)	
Solunum Sistemi Malformasyonu	Evet	3 (1%)	0 -	p>0,05
	Hayır	285 (99%)	201 (100%)	
Sindirim Sistemi Malformationu	Evet	8 (2,8%)	0 -	p<0,05
	Hayır	280 (97,2%)	201 (100%)	
Genital Organ Malformasyonu	Evet	14 (4,9%)	1 (0,5%)	p<0,005
	Hayır	274 (95,1%)	201 (99,5)	
Ureter Sistem Malformasyonu	Evet	10 (3,5%)	6 (2%)	p>0,05
	Hayır	278 (96,5%)	195 (98%)	
Kas-iskelet Sistemi Malformasyonu	Evet	12 (4,2%)	2 (1%)	p<0,05
	Hayır	279 (95,8%)	199 (99%)	
Cilt Malformasyonu	Evet	56 (19,4%)	43 (21,4%)	p>0,05
	Hayır	232 (81,6%)	158 (79,6%)	

Tablo 3. Dolaşım sistemi malformasyonları

Patent Foramen Ovale	15 (1) ^a	Aortic insufficiency	5
Atrial Septal Defekt	3	Aortic stenosis	5
Sekundum ASD	18	Bicusbit aortic valve	3
MVP	15 (1)	Tricuspid insufficiency	1
Mitral yetmezlik	3	Tricuspid Stenosis	1
Sol ventrikülde abberant Band	4	Patent ductus arteriosus	2
Atrial septum anevrizması	3	Transposition of great arteries	1 (2)
Pulmoner stenoz	4		

^aKontrol grubuna ait anormallikler parantez içinde verilmiştir

sadece lösemik hastalarda kaydedildi ve 8 hastadan 7'sinin aksesuar dalağı varken geriye kalan bir hastanın karaciğerinde hemanjiyom vardı. Kontrollerde ultrason kaydı olmadığı için bu analiz sonuçları gerçek risk değerlendirmesi sonucu vermez. Ancak lojistik regresyon testi kullanıldığında bu fark önemli değildir. Durmaz ve ark. kulak anomalisi ve yüksek damağın kanser oluşumunu sırasıyla 18,4 ve 10,2 kat artırdığını bulmuşlardır (11). Ancak bu çalışma, lösemiden başka kanser türlerini de içeriyordu. Biz lösemi grubunda ve AML grubunda Göz / Kulak / Yüz ve Boyun malformasyonuna sık rastladık. Ancak bu farklar lojistik regresyon testine göre önemli değildi.

Mertens ve ark. hepsi akut lösemili çocuklar olmak üzere üç büyük vaka kontrol çalışmasını yeniden değerlendirmişlerdir (9). Bu çalışmada 2117 ALL ve 605 AML hastasını vardı ve Down sendromlu hastalar hariç tutulmuştu. Sonuçta ALL için konjenital kalp hastalığı varlığı, AML için ise çoklu anomali olması lösemi olma riskini artırıyordu (sırasıyla O.R. 1.39 ve 1.97). Collins ve ark. üç milyondan fazla doğum kaydını değerlendirdi ve kardiyak anomalili hastaları karşılaştırdı (13). Kalp anomalisine sahip olmak, lösemi riskini 2,05 kat artırıyordu. Olsen ve ark. 15.905 doğuştan kalp hastalığı olan hastayı değerlendirdi (14). Down sendromu hariç tutulduğunda kanser riskini 1,19 kat artmış olarak buldular. Çalışmamızda kardiyak malformasyon, lösemi riskini 12.538 kat artırmaktaydı. Lösemi hastalarında kemoterapi öncesi rutin değerlendirme olarak yapılan ekokardiyografi sonuçlarını da çalışmamıza dahil ettik. Kontrol grubuna rutin olarak yapmadığımız için, kontrol grubunda düşük oranda kardiyak malformasyon tespit edilmiş olabilir.

Anne ve babanın doğum sırasındaki yaşı gibi diğer risk faktörleri iki grup arasında farklılık göstermedi. Bazı çalışmalar, kanserli hastalarda anne

yaşının artmasının anomali oluşumunu artırdığını göstermiştir (10). Bazı çalışmalar infant lösemi ile adolesan yaşta gebelik arasında ilişki olduğunu göstermektedir (12). Çalışmamızda akraba ve ailede kanser öyküsü alt grupları arasında farklılık görülmedi ve malformasyon oluşumu sıklığını etkilememiştir. Bazı araştırmalar, ailede kanser öyküsünün kontrollerden daha fazla bulunduğunu bildirmiştir (11). Ancak kanser aileleri, solid tümörlerde daha yaygındır.

Hipoteze göre; erken embriyogenez sırasında meydana gelen bazı somatik mutasyonlar, doğuştan malformasyona ve kansere yol açabilir. Ve ikinci hit hipotezi; konjenital malformasyonları olan veya genetik mutasyonları olan çocuklar lösemi gelişimine yatkındır, ikinci bir vuruş olarak ek çevresel risk faktörler lösemiye neden olabilir (15-17). Literatürde erken çocukluk döneminde malformasyona sahip olmak, malformasyonu olmayan çocuklara göre kanserin, daha fazla görülmesi ile ilgilidir. Ancak sonuçlarımız bunu desteklemiyor. Lösemili çocuklar, -malformasyonu olsun veya olmasın-, benzer tanı yaşına sahiptir. Lösemi, çok faktörlü bir hastalıktır ve birçok açıklanamayan faktöre sahiptir.

Sınırlamalar

Kontrol grubuna rutin olarak abdominal USG ve ekokardiyografi yapmadık. Bu nedenle bu sonuç gerçek farklılıklar göstermedi. Ve çalışma grubunun cinsiyet dağılımı, özellikle ALL'de bilinen erkek egemenliği ile aynı değildir. Çünkü tekrar aranan hastalar ve hayatta kalanlar kızlar arasında yaygındır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulundan 15.04.2020 tarih 2020-6/21 sayı numarası ile izin alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Miller RW, Young JL, Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395-405.
2. Linabery AM, Ross JA (2008) Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008;112:416-32.
3. Spector LG, Charbonneau B, Robison LL. Childhood Leukemias. In: Ching-Hon Pui eds. *Epidemiology and etiology*, 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2012: 49-71.
4. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 2009;113:2619-28.
5. Agha MM, Williams JI, Marrett L et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer*. 2005 ;103:1939-48.
6. Méhes K, Signer E, Plüss HJ, et al. Increased prevalence of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr*. 1985;144:243-54.
7. Norwood MS, Lupo PJ, Chow EJ et al. Childhood cancer risk in those with chromosomal and non-chromosomal congenital anomalies in Washington State: 1984-2013. *PLoS One*. 2017;12:e0179006.
8. Citak FE, Citak EC, Akkaya E et al. Minor anomalies in children with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:258-61.
9. Mertens AC, Wen W, Davies SM et al. Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr*. 1998;133:617-23.
10. Carozza SE, Langlois PH, Miller EA et al. Are children with birth defects at higher risk of childhood cancers? *Am J Epidemiol*. 2012 ;175:1217-24.
11. Durmaz A, Durmaz B, Kadioglu B et al. The association of minor congenital anomalies and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1098-102.
12. Johnson KJ, Roesler MA, Linabery AM, et al. Infant leukemia and congenital abnormalities: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:95-9.
13. Collins RT 2nd, Von Behren J, Yang W et al. Congenital heart disease complexity and childhood cancer risk. *Birth Defects Res*. 2018;110:1314-1321.
14. Olsen M, Garne E, Sværke C et al. Cancer risk among patients with congenital heart defects: a nationwide follow-up study. *Cardiol Young*. 2014;24:40-6.
15. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM et al. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet*. 1997;60:474-85.
16. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-823.
17. Seif AE, Lange BJ, Biegel JA et al. Heritable predisposition to childhood hematologic malignancies. In: Ching-Hon Pui eds. *Epidemiology and etiology*, 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2012: 276-308.

Monogenik Obezite Ön Tanısı ile İncelenen Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Laboratory and Genetic Results of Patients Who Examined with a Pre-Diagnosis of Monogenic Obesity

İlkay Ayrancı (0000-0001-7898-5311), Gönül Çatlı* (0000-0002-0488-6377),
Berna Eroğlu Filibeli (0000-0002-2696-0195), Elif Yiğit** (0000-0003-1326-9802),
Berk Özyılmaz*** (0000-0003-2654-3698), Hayrullah Manyas (0000-0002-4775-2950),
Bumin N Dündar* (0000-0002-7506-061X)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir, Türkiye



Öz

Giriş: Şiddetli ve erken başlangıçlı obezitenin genetik nedenlerinde monogenik obezite formları önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde monogenik obezite ön tanısı ile takip edilen olguların klinik ve moleküler genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2016-2018 yılları arasında kliniğimizde monogenik obezite ön tanısı ile moleküler genetik analiz yapılan olguların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri geriye yönelik incelendi ve kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 47 obez olgu (20 kız, 39 pubertal, ortalama yaş $14,3 \pm 3,2$ yıl) alındı. Çalışmaya dahil edilen üç olguda MC4R’de patojenik varyant, bir olguda veri tabanında patojen varyant olarak kabul edilmeyen LEPR’de heterozigot varyant saptandı. MC4R geninde sekans varyantı sıklığı %6,4, LEPR geninde sekans varyantı sıklığı %2,1 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda monogenik obezite şüphesiyle tetkik edilen çocukların %8,5’inde (n=4) sekans varyantı saptandı. Bu olgularda obezite yaşamın ilk bir yılında gelişmişti ve ebeveynlerden en az birinde obezite mevcuttu. Bu nedenle, erken başlangıçlı obeziteye, ailesel obezite öyküsü eşlik ediyor ise ayırıcı tanıda öncelikle monogenik obezite formlarından olan MC4R defekti düşünülmelidir.

Abstract

Introduction: Monogenic forms of obesity have an important place in the genetic causes of severe and early-onset obesity. In this study, it was aimed to evaluate the clinical and molecular genetic analysis results of the cases followed up with a pre-diagnosis of monogenic obesity in our clinic.

Materials and Methods: The demographic, clinical and biochemical data of the patients had molecular genetic analysis with a pre-diagnosis of monogenic obesity in our clinic between 2016 and 2018 were retrospectively analyzed and recorded.

Results: 47 obese cases (20 girls, 39 pubertal, mean age 14.3 ± 3.2 years) were included in the study. Pathogenic variant in MC4R was detected in three cases, and heterozygous variant in LEPR, was not accepted as a pathogen variant in the database in one case. The frequency of sequence variants in the MC4R gene was 6.4%, and the frequency of the sequence variants in the LEPR gene was 2.1%.

Conclusions: In our study, 8.5% (n=4) sequence variant was found in children who were examined with suspicion of monogenic obesity. In these cases, obesity developed in the first year of life and at least one parent had obesity. Therefore, if early-onset obesity is accompanied by a family history of obesity, MC4R defect, one of the monogenic obesity forms, should be considered in differential diagnosis.

Anahtar kelimeler

Erken başlangıçlı, ailesel, monogenik obezite

Keywords

Early-onset, familial, monogenic obesity

Geliş Tarihi/Received : 10.08.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 04.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0008

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Dr. İlkay Ayrancı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Giriş

Obezite, hem çevresel hem de genetik faktörler tarafından tetiklenen çok faktörlü bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda VKİ'deki varyasyonun yaklaşık üçte ikisinin genetik faktörler ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (1). Genom çalışmalarında obeziteye yakınlık gösteren çeşitli varyantlar tanımlanmıştır. Ancak bu varyantlar obezitenin genetik temelini sadece çok az bir kısmını açıklamaktadır (2). Son yirmi yılda yapılan genetik ve moleküler çalışmalar sonucunda, leptin tarafından yönlendirilen santral melanokortin yolu, vücut ağırlığını ve enerji homeostazını düzenleyen kritik sinyal sistemi olarak ortaya çıkmıştır. Leptin-melanokortin sinyalleşme düzeneğini oluşturan proteinleri kodlayan genlerde işlev kaybı, erken çocukluk döneminde hiperfaji ile karakterize ciddi obeziteye ve çeşitli endokrin ve immün bozukluklara neden olur (3-6). Leptin-melanokortin yolağındaki, leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR), melanokortin 4 reseptörü (MC4R), proprotein konvertaz subtilisin / keksin tip 1-2 (PCSK1/2) ve pro-opimelanokortin (POMC)'deki çok sayıda farklı nadir genetik varyantın, monogenik obezite formlarına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca daha yakın zamanda bulunan, muhtemelen leptin bağımsız, vücut ağırlığı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan, beyin derive nörotropik faktör (BDNF) ve reseptörü, tropomyosin reseptör kinazı (NTRK2) ve transkripsiyon faktör single-minded 1 (SIM-1) gibi sistemlerden gelen sinyallerin de melanokortin yolunda etkili olabileceği bildirilmiştir (7-13).

Yapılan çalışmalarda şiddetli obezitesi olan hastaların sadece %3-5'inde monogenik obezite formları tanımlanmıştır (14,15). Monogenik obezite nedenlerin aydınlatılması eşlik edebilecek santral adrenal yetmezlik, hipogonadotropik hipogonadizm ve santral hipotiroidi gibi ek hastalıkların tanı ve tedavisi açısından önemlidir. Bu çalışmada, kliniğimizde monogenik obezite ön tanısı ile takip edilen olguların klinik ve moleküler genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2016-2018 yılları arasında monogenik obezite ön tanısı ile moleküler genetik analiz yapılan olguların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri geriye yönelik incelendi ve kaydedildi. Hastaların

antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, bel çevresi) ve kan basınçları kaydedildi. Neyzi verilerine göre ağırlık, boy, vücut kitle indeksi persentilleri değerlendirildi ve VKİ-standart sapma skorları (SDS) hesaplandı (16). VKİ ağırlığın boyun metrekaresine bölünmesi ile [ağırlık/boy² (kg/m²)] hesaplandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

(i) Şiddetli obezite (VKİ SDS >2,5), (ii) erken başlangıçlı obezite (<6 yaş), (iii) ebeveynlerden en az birinde obezite ve (iv) ebeveynler arasında akrabalık bulunması kriterlerinden en az 2'sinin varlığı monogenik obezite için genetik analiz endikasyonu olarak kabul edildi.

Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

Sendromik ve endokrin nedenli obez olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kan basıncı ölçümleri yaşa, cinse ve boya göre 90-95 persentil arasında ise prehipertansiyon, 95 persentil ve üzerinde ise hipertansiyon olarak değerlendirildi (17). Pubertal durum Tanner Evrelemesine göre değerlendirildi (18,19).

Laboratuvar Ölçümleri

Obezite etiolojisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan hasta yatışlarında gece açlığı sonrasında alınan, glukoz seviyesi, lipit profili [trigliserit (TG), total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri (HDL-C)], insülin, sabah 08:00 kortizol seviyeleri ve 1,75 gr/kg dozda (maksimum 75 gr) glukoz yüklemesinden önce ve 30, 60, 90 ve 120. dakika sonra kan glukozu ve insülin konsantrasyonlarının ölçülmesiyle yapılan oral glukoz tolerans testinin (OGTT) sonuçları olgu rapor formuna kaydedildi. TK≥200 mg/dl, TG≥100 mg/dL (0-9 yaş), TG≥130 mg/dL (10-19 yaş), LDL-C≥130 mg/dl, HDL-C<40 mg/dL olan değerlerde hastalarda dislipidemi düşünüldü (20). İnsülin rezistansı indeksi homeostaz değerlendirme modeli (HOMA-IR) aşağıdaki denklem kullanılarak uygulandı: [açlık insülini (mU/L) x açlık glukozu (mmol/L) /22,5]. Bozulmuş açlık glukozu (açlık glukozu 100-125 mg/dL), bozulmuş glukoz toleransı (2. saat glukoz 140-199 mg/dL) ve diyabet (açlık glukozu≥126 mg/dL veya 2. saat glukoz≥200 mg/dL) Amerikan Diyabet Derneği yönergelerine göre OGTT sırasında elde edilen glukoz

seviyeleri ile tanımlandı (21). OGTT ile elde edilen pik insülin, 2. saat insülin ve toplam insülin değerleri sırasıyla 150 ($\mu\text{U}/\text{mL}$), 75 ($\mu\text{U}/\text{mL}$) ve 300'den ($\mu\text{U}/\text{mL}$) yüksekse insülin rezistansı düşünüldü (22).

Genetik Analiz

Moleküler genetik analizler *MC4R*, *LEP*, *LEPR* ve *POMC* genlerinin yeni nesil dizi analizi (NGS) ile gerçekleştirildi. Bu amaçla NEXTflex Obezite-1 NGS Amplikon Paneli (BiooScientific) kullanıldı. Bu NGS paneli *LEP*, *LEPR*, *POMC* ve *MC4R* genlerinin tüm kodlayan bölgelerini ve intron-ekzon bağlantı bölgelerini kaplamaktaydı. Test, hedeflenmiş NGS yöntemi ile, MiSeqReagentNano Kit v2 (IlluminaInc.) kullanılarak bir IlluminaMiSeq NGS Sistemi (IlluminaInc.) üzerinde gerçekleştirildi. Ham veriler, GRCh37'nin (h19) referans genomuna göre "SEQ" varyant analiz yazılımı (Genomize) kullanılarak analiz edildi. Kaplam verileri SEQ varyant analizi yazılımının "CDS Kaplam % Tablosu" ndan elde edildi. Her varyantın okuma derinliği SEQ varyant analiz yazılımından ve ayrıca "IntegrativeGenomics Viewer" (IGV) (BroadInstitute) den kontrol edildi. Saptanan dizi varyantlarının ClinVAR kayıtları incelendi. "Benign" ve "Likely Benign" kayıtlara sahip varyantlar ekarte edildi. Bunlar dışındakilerin yorumları, Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG) tarafından yayınlanan standartlara ve yönergelere göre yapıldı (23).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 24,0 programı kullanıldı. Çalışmamızdaki parametreler için tanımlayıcı bir analiz yapılmıştır. Veriler kantitatif parametreler için ortalama standart sapma ve kategorik parametreler için yüzde olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 47 obez olgu (20 kız, 39 pubertal, ortalama yaş $14,3 \pm 3,2$ yıl) alındı. Olguların, %85'inde şiddetli obezite, %51'inde erken başlangıçlı obezite, %17'sinde ebeveynler arasında akrabalık, %63,8'inde ebeveynlerden en az birinde obezite mevcuttu. Olguların %55,3'ünde ailede diyabet öyküsü, %63'ünde akantozis nigrikans, %77'sinde stria saptandı. Olguların antropometrik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil

edilen beş olguda bozulmuş açlık glukozu, beş olguda bozulmuş glukoz toleransı (bir olgu MC4R), bir olguda diyabet, %46,8'inde TG, %27,7'sinde total kolesterol, %17'sinde LDL-K yüksekliği, %14,9'unda HDL-K düşüklüğü saptandı. Olguların %44,7'sinde hipertansiyon, %27,7'sinde prehipertansiyon bulundu. Çalışmaya dahil edilen üç olguda MC4R'de patojenik varyant, bir olguda veri tabanında patojen varyant olarak kabul edilmeyen LEPR'de heterozigot varyant saptandı. MC4R geninde sekans varyantı sıklığı %6,4, LEPR geninde sekans varyantı sıklığı %2,1 olarak bulundu. Sekans varyantı saptanan olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Obezitenin genetik nedenleri; monogenik obezite (leptin-melanokortin yolağında bulunan tek bir gen mutasyonunun neden olduğu), sendromik obezite (nörogelişimsel anormallikler ve diğer organ / sistem malformasyonları gibi diğer fenotiplerle ilişkili şiddetli obezite), poligenik obezite (kilo alımını teşvik eden bir ortamda artan çok sayıda genin kümülatif katkısından kaynaklanan) olarak sınıflandırılabilir (24). Monogenik obezite için tanımlanan genlerin çoğu, iştah ve ağırlık düzenleyici sistemleri bozar. Çoğu mutasyon, fenotipin ortaya çıkması için homozigot veya compound heterozigot formda genin iki disfonksiyonel kopyasını gerektirir. MC4R, beyin iştah regülasyonunda yer alan yüksek oranda hipotalamusta eksprese edilen G-protein bağlı, yedi transmembran bölümden oluşan bir reseptördür (25). Kemirgen çalışmaları, MC4R'nin POMC'den üretilen yüksek afiniteli ligand olan alfa melanosit stimulan hormon (α -MSH) ile bağlanmasının beslenmeyi inhibe ettiğini göstermektedir (26). Genellikle dominant daha nadir olarak da resesif formda MC4R'deki mutasyonlar, farklı popülasyonlarda %0,5-6 arasında prevalans ile kalıtsal erken başlangıçlı obezitenin en yaygın nedeni olarak gösterilmektedir (27-31). 2019 yılında ülkemizde erken başlangıçlı, non-sendromik obezitesi olan 105 hastanın genetik sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise 2 tanesi yeni, 4 tanesi daha önce tanımlanmış olan, *MC4R* geninde 6 mutasyon saptamıştır (32). Ülkemizde yine erken başlangıçlı obezitesi olan hastaların incelendiği diğer bir çalışmada ise *MC4R* genindeki sekans varyant sıklığı %8,6 olarak bildirilmiştir (33). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sekans varyant sıklığı

en sık %6,4 oran ile *MC4R* geninde saptanmıştır. Saptanan tüm varyantlar heterozigot olup literatürde patojenik olarak bildirilmiştir. Ayrıca tüm *MC4R* olgularında özgeçmişte erken başlangıçlı obezite öyküsü bulunurken, soygeçmişlerinde de ailede obezite öyküsü mevcuttur.

Leptin, esas olarak adipositler tarafından vücudun enerji durumunu bildirmek için salgılanan bir sitokindir ve işlevini hipotalamusta bir tokluk sinyali olarak yerine getirir (34,35). Kromozom 7q31.3 üzerinde bulunan *LEP* geni tarafından kodlanır (34). Konjenital leptin eksikliği resesif bir kalıtım gösterir ve ilk olarak birinci derece kuzen Pakistanlı bir aileden bir çerçeve kayması mutasyonu (c.398delG) sonucu oluşan iki morbid obez hastada tanımlanmıştır (36). Majör fenotipik belirtiler, normal doğum ağırlığından sonra hızlı kilo alımıdır ve bu da yoğun hiperfajinin neden olduğu ciddi erken başlangıçlı obeziteye neden olur (37). Ek olarak, bu çocukların

bazılarında kusurlu T hücresi bağışıklığı nedeniyle ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve hipogonadotropik hipogonadizm görülebilir. Bu hastalarda oluşan protein değişikliği leptin hormonunun düşük hatta saptanamayan seviyelerine veya normal seviyelerde biyolojik aktivite kaybına yol açar (38,39). Konjenital leptin eksikliği, yağlanmayı iyileştiren ve gonadal ve bağışıklık fonksiyonunu geri kazandıran rekombinant leptin tedavisi en önemli tedavi seçeneğidir (40).

LEPR'deki mutasyonlar, düşük serum seviyeleri olmadan leptin eksikliğine benzer fenotipe neden olabilir (41). Yeni nesil sekanslamanın kullanımı ile literatürdeki yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı obezitesi olan popülasyonda %2-3 oranında LEPR mutasyonun olduğu tahmin edilmektedir (42,43). Leptin eksikliğinden farklı olarak, homozigot LEPR mutasyonları olan bireyler rekombinant leptin tedavisine uygun değildir (24). Bu çalışmamızda, bir olguda veri tabanında klinik önemi bilinmeyen,

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen olguların antropometrik ve laboratuvar özellikleri

	Ortalama	Dağılım	Ortanca Değer
Yaş (yıl)	14,3±3,3	6,3-18,8	15,9
Obezite başlangıç yaşı (yıl)	6,3±5,0	0,1-15	5
Pubertal/Prepubertal	39/8		
(Erkek/Kız)	27/20		
Ağırlık SDS	4,0±1,4	1,3-8,5	3,9
Boy SDS	0,22±1,6	-4,4-2,7	0,37
VKİ (kg/m ²)	38,9±7,0	27,7-64,7	37,0
VKİ-SDS	3,5±0,6	2,1-5,3	3,5
Sistolik kan basıncı	125,0±14,2	100-164	120
Diastolik kan basıncı	78,9±10,7	50-110	80
Açlık kan glukozu (mg/dL)	90,9±10,1	71-116	90
Tokluk kan glukozu (mg/dL)	119,4±51,9	56-405	113
Açlık insülin (μIU/L)*	25,1±16,1	0,4-74,3	21
HOMA-IR	5,7±3,6	0,08-17,4	4,8
OGTT toplam insülin	473,9±278,8	150 -1252	459
Kortizol (μg/dL)**	12,0±4,8	1,3-23,7	11,7
Trigliserid (mg/dL)	129,9±51,6	53-296	118
Total kolesterol (mg/dL)	180,1±36,1	123-331	172
LDL-K (mg/dL)	112,8±31,2	68-208	108
HDL-K (mg/dL)	43,1±8,9	26-66	40
ALT (IU/L)	34,3±30,8	13-199	23

*Açlık insülin normal değeri: 1,6-20 (uIU/L)

**Kortizol normal değeri: 6,7-22,6 (ug/dL)

in silico analizde patojen olduğu tahmin edilen *LEPR*'de heterozigot varyant saptandı. *LEPR* geninde mutasyonlar, otozomal resesif kalıttır. Literatürde, bazı çalışmalarda heterozigot obez vakalar da bildirilmiş, heterozigot vakaların homozigot vakalara göre daha az obez olduğu ve daha geç obezite geliştirdiği belirtilmiştir (44). Literatürde bu hastaların bazılarında büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidi de tanımlanmıştır (45,46). Hastamızda ise büyüme hormonu eksikliği veya tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanmadı. Bununla birlikte *MC4R* mutasyonu olan hastalarımızda olduğu gibi bu hastamızda da erken başlangıçlı obezite ve ailede obezite öyküsü mevcuttu.

Monogenik obezitenin diğer bir nedeni olan POMC proteinindeki eksiklik, adrenokortikotropik hormon (ACTH), α -MSH ve β -endorfinlerin bölünme ürünlerinin yokluğu ile sonuçlanır (47). α -MSH'nin iştah düzenleme ve pigmentasyondaki ikili rolü nedeniyle, hastalardaki klasik prezentasyon kızıl saç,

şiddetli obezite ve ACTH eksikliğinden kaynaklı santral adrenal yetmezliktir. Birkaç çalışmada, adrenal yetmezliği ve diğer klasik belirtileri olmayan, obezitesi olan bireylerde heterozigot POMC mutasyonlarının da bildirilmiştir (48,49). Bazı çalışmalarda yeni bir melanokortin-4 reseptör agonisti Setmelanotid'in POMC eksikliği için terapötik potansiyele sahip olduğu gösterilmektedir (50). PCSK1/2, büyük prekürsör proteinleri matur biyoaktif ürünlere işleyen nöroendokrin konvertaz endoproteazlardır (51). PCSK1/2 aktivitesinin olmaması, ciddi erken başlangıçlı obeziteye ek olarak, insülin işleme eksikliğinden kaynaklanan postprandiyal hipoglisemik halsizlik ile birlikte adrenal, gonadotropik, somatotropik ve tirootropik yetmezlik, ciddi malabsorbsiyona neden olan ciddi neonatal diyare ve santral diyabetes insipitusa neden olur (52-56). Diğer bir monogenik obezite nedeni olan SIM1, 6q16 kromozomu üzerinde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür ve iştahın kritik bir düzenleyicisi olan

Tablo 2. Monogenik obezite saptanan dört olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri

	MC4R (1. olgu)	MC4R (2. olgu)	MC4R (3. olgu)	LEPR (4. olgu)
Yaş (yıl)	7,99	10,94	9,12	16,4
Obezite başlangıç yaşı (yıl)	Yenidoğan	Yenidoğan	Yenidoğan	Yenidoğan
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Kadın	Erkek
Puberte durumu	Prepubertal	Pubertal	Prepubertal	Pubertal
Ailede obezite	Var	Var	Var	Var
Ağırlık-SDS	4,63	4,43	2,79	2,3
Boy SDS	2,48	2,5	0,03	-1,25
VKİ (kg/m ²)	34,8	36,2	29,2	35,3
VKİ-SDS	3,8	3,45	2,89	2,7
Açlık kan glukozu (mg/dL)	92	89	94	85
Tokluk kan glukozu (mg/dL)	106	155	104	113
Açlık insülin (μ IU/L)	30,7	54,6	15,6	7,1
Tokluk insülin (μ IU/L)	85	302	144,4	78,4
OGTT toplam insülin (μ IU/L)	559	888	358	313
Trigliserid (mg/dL)	119	170	117	93
Total kolesterol (mg/dL)	189	175	195	157
LDL-K (mg/dL)	139	110	124	98
HDL-K (mg/dL)	26	31	48	40
HOMA-IR	6,9	11,8	3,6	1,49
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110	117	105	120
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	70	92	70	80

hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinde ekprese edilir (57). SIM1'deki delesyonlar veya heterozigot mutasyonlar hiperfaji, gıda alımında dürtüsellik ve konsantrasyon bozukluğu, hafıza eksikliği, duygusal değişkenlik veya otizm spektrum bozukluğu gibi nörodavranışsal özellikler ile ilişkilendirilmiştir (11,58). Çalışmamızda, yeni nesil dizi analizi ile hastalarda POMC değerlendirilmiş ve hiçbir olguda mutasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, POMC, gen mutasyonlarının çok nadir görüldüğünü ve tipik klinik bulguları olmayan olgularda rutin bakılmaması gerektiğini düşündürmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda monogenik obezite şüphesiyle tetkik edilen çocukların %8,5'ünde (n=4) sekans varyantı saptandı. Sekans varyantı saptanan olguların tamamında obezite yaşamın ilk bir yılında gelişmişti ve ebeveynlerden en az birinde obezite mevcuttu. Bu nedenle, erken başlangıçlı obeziteye (<1 yaş), ailesel obezite öyküsü eşlik ediyor ise ayırıcı tanıda öncelikle monogenik obezite nedenlerinden MC4R defekti düşünülmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Kliniğimizde 2016-2018 yılları arasında monogenik obezite ön tanısı ile moleküler genetik analiz yapılan olguların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri geriye yönelik incelendi ve kaydedildi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *The New England journal of medicine*. 1990;322(21):1483-7.
2. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206.
3. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature neuroscience*. 2005;8(5):571-8.
4. El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(7):402-13.
5. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature reviews Genetics*. 2009;10(7):431-42.
6. O'Rahilly S, Farooqi IS. Genetics of obesity. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2006;361(1471):1095-105.
7. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam AL, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. 2006;55(12):3366-71.
8. Gray J, Yeo G, Hung C, Keogh J, Clayton P, Banerjee K, et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *International journal of obesity* (2005). 2007;31(2):359-64.
9. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nature neuroscience*. 2004;7(11):1187-9.
10. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7):3037-41.
11. Ramachandrapa S, Raimondo A, Cali AM, Keogh JM, Henning E, Saeed S, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7):3042-50.
12. Bariohay B, Roux J, Tardivel C, Trouslard J, Jean A, Lebrun B. Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase receptor type B signaling is a downstream effector of the brainstem melanocortin system in food intake control. *Endocrinology*. 2009;150(6):2646-53.
13. Tolson KP, Gemelli T, Gautron L, Elmquist JK, Zinn AR, Kublaoui BM. Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and oxytocin expression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(10):3803-12.
14. Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(10):569-77.
15. Froguel P, Blakemore AI. The power of the extreme in elucidating obesity. *The New England journal of medicine*. 2008;359(9):891-3.
16. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280-93.
17. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*. 1970;45(239):13-23.
19. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):291-303.
20. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.
21. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S13-22.

22. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, Franzese A, Siani P, Riccardi G, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2006;16(4):279-84.
23. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2017;19(1):4-23.
24. Pennington AW. A reorientation on obesity. *The New England journal of medicine*. 1953;248(23):959-64.
25. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An adoption study of human obesity. *The New England journal of medicine*. 1986;314(4):193-8.
26. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*. 1997;385(6612):165-8.
27. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(2):271-9.
28. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature genetics*. 1998;20(2):111-2.
29. Nowacka-Woszek J, Cieslak J, Skowronska B, Majewska KA, Stankiewicz W, Fichna P, et al. Missense mutations and polymorphisms of the MC4R gene in Polish obese children and adolescents in relation to the relative body mass index. *Journal of applied genetics*. 2011;52(3):319-23.
30. Wangensteen T, Kolsgaard ML, Mattingsdal M, Joner G, Tonstad S, Undlien D, et al. Mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene in obese patients in Norway. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(6):266-73.
31. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*. 2008;57(9):2511-8.
32. Akıncı A, Türkkahraman D, Tekedereli İ, Özer L, Evren B, Şahin İ, et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2019;11(4):341-9.
33. Aykut A, Özen S, Gökşen D, Ata A, Onay H, Atik T, et al. Melanocortin 4 receptor (MC4R) gene variants in children and adolescents having familial early-onset obesity: genetic and clinical characteristics. *European journal of pediatrics*. 2020;179(9):1445-52.
34. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
35. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997;387(6629):206-9.
36. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903-8.
37. Funcke JB, von Schnurbein J, Lennerz B, Lahr G, Debatin KM, Fischer-Posovszky P, et al. Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Molecular and cellular pediatrics*. 2014;1(1):3.
38. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin KM, et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):48-54.
39. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(8):1093-103.
40. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *The New England journal of medicine*. 1999;341(12):879-84.
41. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *The New England journal of medicine*. 2007;356(3):237-47.
42. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabbir F, Ayesha H, Philippe J, et al. Erratum: Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017;25(4):807.
43. Mazen I, El-Gammal M, Abdel-Hamid M, Farooqi IS, Amr K. Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;102(4):461-4.
44. Huvenne H, Le Beyec J, Pépin D, Alili R, Kherchiche PP, Jeannic E, et al. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a ΔExon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(5):E757-66.
45. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392(6674):398-401.
46. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obesity facts*. 2016;9(3):158-73.
47. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature genetics*. 1998;19(2):155-7.
48. Lee YS, Challis BG, Thompson DA, Yeo GS, Keogh JM, Madonna ME, et al. A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell metabolism*. 2006;3(2):135-40.
49. Challis BG, Pritchard LE, Creemers JW, Delplanque J, Keogh JM, Luan J, et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Human molecular genetics*. 2002;11(17):1997-2004.
50. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated

- with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *The New England journal of medicine*. 2016;375(3):240-6.
51. Jansen E, Ayoubi TA, Meulemans SM, Van de Ven WJ. Neuroendocrine-specific expression of the human prohormone convertase 1 gene. Hormonal regulation of transcription through distinct cAMP response elements. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(25):15391-7.
 52. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, Krook A, Polonsky KS, White A, et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *The New England journal of medicine*. 1995;333(21):1386-90.
 53. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature genetics*. 1997;16(3):303-6.
 54. Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS, Raffin-Sanson ML, Varro A, Dockray GJ, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(10):1550-60.
 55. Farooqi IS, Volders K, Stanhope R, Heuschkel R, White A, Lank E, et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3369-73.
 56. Frank GR, Fox J, Candela N, Jovanovic Z, Bochukova E, Levine J, et al. Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110(1-2):191-4.
 57. Michaud JL, Rosenquist T, May NR, Fan CM. Development of neuroendocrine lineages requires the bHLH-PAS transcription factor SIM1. *Genes & development*. 1998;12(20):3264-75.
 58. Holder JL, Jr., Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Human molecular genetics*. 2000;9(1):101-8.

Obez Çocuk ve Ergenlerde Mesane Bağırsak Disfonksiyonu ve Yaşam Kalitesi

Bladder Bowel Dysfunction and Quality of Life in Obese Children and Adolescents

Seçil Arslansoyu Çamlar (0000-0002-2402-0722), Abbasqulu Bağhirova* (0000-0001-9822-8502), Kayı Eliacik* (0000-0001-9529-9719), Özlem Üzüm* (0000-0003-3297-7476), Gonca Özyurt** (0000-0002-0508-0594), Eren Soyaltın (0000-0001-9744-7439), Gönül Çatlı*** (0000-0002-0488-6377), Demet Alaygut (0000-0002-2164-4652), Fatma Mutlubaş (0000-0001-9392-4832), Bumin N Dunder*** (0000-0002-7506-061X), Belde Kasap-Demir**** (0000-0002-5456-3509)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İzmir, Türkiye

**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

***İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

****İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nefrolojisi ve Romatolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye



Öz

Giriş: Obezite, çocuk ve ergenlerde sıklığı giderek artan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Metabolik sorunlar yanında mesane bağırsak disfonksiyonuna (MBD) da yol açabilmektedir. Hem obezitenin hem de MBD'nin yaşam kalitesine olumsuz etkiler yaptığı bilinmektedir. Bu çalışmada, obez çocuk ve ergenlerde eşlik eden MBD'nin yaşam kalitesine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Nisan 2019 - Aralık 2019 tarihleri arasında, üçüncü basamak hastane çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran 5-17 yaş arası obez çocuk ve adolesanlar alındı. Diğer gruplara benzer yaş ve cinsiyette normal kilolu, solunum yolu enfeksiyonu için kontrole gelen ve Çocuk Nefrolojisi polikliniğine mesane barsak disfonksiyonu bulguları ile başvuran olgular alındı. Mesane Bağırsak Semptom Skorlamasına (MBSS) göre 11 ve üzeri puan alan olgular MBD olarak değerlendirildi. Tüm olgulara, Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKO) uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 11,7±3,1 olan 148 obez ve 141 normal kilolu olmak üzere toplam 289 olgu alındı. Obez grupta yaşam kalitesi alt ölçek ve toplam skorları normal ağırlıktaki kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. ÇİYKO'da obez olguları MBSS'ye göre ikiye ayırarak karşılaştırma yaptığımızda, MBSS≥11 olan grupta yaşam kalitesi alt ölçek ve toplam skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi. (p<0,001). MBSS≥11 olan olgulardan obez olanlarda FSTP ve ÖTP'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada, gerek obezite gerekse MBD'nin yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri ortaya konulurken MBD'nin yaşam kalitesini daha da olumsuz etkilediğini, her ikisinin birbiri ile komorbid durumlar olduğu ve hem MBD'nin hem de obezitenin birlikte olduğu durumlarda ise yaşam kalitesinin en çok etkilendiği sonucuna varıldı.

Abstract

Introduction: Obesity has become a serious health problem with increasing frequency in children and adolescents. Besides metabolic problems, it can also cause bladder-bowel dysfunction (BBD). It is known that both obesity and BBD have negative effects on the quality of life. In this study, we aimed to investigate the effect of BBD on the quality of life in obese children and adolescents.

Anahtar kelimeler

Obezite, mesane bağırsak disfonksiyonu, mesane bağırsak skoru, yaşam kalitesi

Keywords

Obesity, bladder bowel dysfunction, bladder bowel score, quality of life

Geliş Tarihi/Received : 31.10.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 04.12.2020

DOI:10.4274/jcp.2020.0009

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Dr. Seçil Arslansoyu Çamlar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Materials and Methods: Obese children and adolescents aged 5 to 17 years who were admitted to pediatric outpatient clinics between April 2019 and December 2019 were included in the study. The cases with normal weight, similar age and sex to the other groups, who came for respiratory tract infection and presented to the Pediatric Nephrology outpatient clinic with signs of bladder-bowel dysfunction were included. The cases who scored 11 or above according to the Bladder Bowel Symptom Score (BBSS) were considered as BBD.

Results: A total of 289 patients, 148 obese and 141 normal weight, with a mean age of 11.7±3.1 years were included in the study. In the obese group, the quality of life subscale and total scores were significantly lower than the control group with normal weight. In obese cases, the quality of life subscale and total scores were significantly lower in the group with BBSS≥11 (p<0.001). There was a statistically significant difference in the physical health total score and the total scale score in the obese patients with BBSS≥11.

Conclusions: In this study, while the negative effects of both obesity and BBD on the quality of life were revealed, it was seen that BBD affects the quality of life even more negatively, and both of them are comorbid situations with each other. In addition, it was concluded that the quality of life is most affected when both MBD and obesity coexist.

Giriş

Obezite çocuk ve ergenlerde sıklığı giderek artan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir (1). Türkiye’de büyük şehirlerde ergenlerin %10-15’i obezdir (2). Obezite kardiyovasküler, endokrin sistem yanında gastrointestinal sistem bozukluklarına ve mesane bağırsak disfonksiyonuna (MBD) da yol açabilmektedir (3-5).

Obezite metabolik komplikasyonlarının yanısıra yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir (5,6). Obez ergenlerde depresyon, düşük benlik saygısı, sosyal etkileşimde problemler, yeme tutumlarında bozulmalar, beden algısı bozukluğu ile ilgili psikolojik rahatsızlıklar obez olmayanlara göre daha sık bulunmuştur (7-9).

Mesane Bağırsak Disfonksiyonu tuvalet eğitimi kazanmış çocuklarda üriner enfeksiyon veya nörolojik, anatomik bozukluk olmaksızın mesane dolmuş ve/veya boşalım bozukluğu olup tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve vezikoureteral reflüye (VUR) neden olabilen çocukluk çağıının sık bir nefrourolojik sorundur (10). İYE ve VUR yanında çocuklarda emosyonel ve davranışsal bozukluklara ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olabilir (5,11).

Bu çalışmada, obez çocuk ve adolesanlarda MBD’nin yaşam kalitesine etkisini daha da olumsuzlaştıran bir durum olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Nisan 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 5-17 yaş arası obez çocuk ve adolesanlar ile gerçekleştirildi. Antropometrik ölçümler araştırmacı tarafından yapıldıktan sonra olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kaydedilerek persentilleri Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklar

için hazırladığı referans değerlerine göre hesaplandı (12). VKİ +2 SDS ve üzeri olanlar obez kabul edildi. Kontrol grubuna benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuklar ile MBD bulguları ile başvuran olgular alındı.

Endojen obezite, puberte prekoks benzeri endokrinolojik bozukluğu olanlar, mesane disfonksiyonuna neden olabilecek ürolojik bozuklukları olan hastalar (nörojen mesane, vezikoureteral reflü, çift toplayıcı sistem), öncesinde mesane disfonksiyonu yakınma ve bulguları nedeniyle başvurmuş ve/veya tedavi almış olanlar, başvuru sırasında herhangi bir enfeksiyon bulgusu ve kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Katılımcılar ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onam formu imzalatıldıktan sonra Mesane bağırsak semptom skoru (MBSS) ve Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) dolduruldu. Çalışma için gerekli onay lokal etik kuruldan alındı (Karar no: 2019/3-5).

Çocuklar için Mesane Bağırsak Semptom Skoru

Mesane Bağırsak Disfonksiyonu için 2012 yılında Drzewiecki ve ark. tarafından geliştirilen ve Kaya Narter ve ark. tarafından Türk çocuklarında validasyonu yapılmış ‘Mesane ve Bağırsak Semptom Skorlaması’ (MBSS) kullanıldı (13,14). Bu skorlama sisteminde her bir soru sıfır ile dört puan arasında puanlanan ve beş seçenektan oluşan toplam 14 sorudan oluşmaktadır. İlk 13 soru mesane bağırsak sistemi ile ilgili sorulardan 14. soru ise anketin kolaylık derecesinin değerlendiren sorudan oluşmaktadır. On üç sorudan 56 puan üzerinden 11 puan ve üzeri olması MBD olarak değerlendirilmektedir. Bu sorulardan on tanesi inkontinans, boşaltma, enurezis ve dizüri gibi alt üriner sistem semptomlarını, son 3 soru ise kabızlığı belirlemek için sorulan sorulardan oluşmaktadır. İşeme sıklığının değerlendirildiği üçüncü soruda ilk ve

son seçenekler 4 puan, ikinci ve dördüncü seçenekler 2 puan, üçüncü seçenek ise sıfır puan değerindedir.

Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği

Varni ve ark. tarafından 2-18 yaşları arasındaki çocuk ve adolesanların sağlıklı ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek amacıyla 1999 yılında geliştirilmiş olan ve geçerlilik ve güvenilirliği 2008 yılında Memik ve ark. tarafından yapılan 'Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği' (ÇİYKO) kullanıldı (15,16). Yirmiiç maddeden oluşan ölçeğin ilk 8 maddesi fiziksel sağlığı, sonraki 5 maddesi duygusal işlevsellik, ardından gelen 5 adet soru sosyal işlevsellik, son 5 madde ise okul işlevselliği ile ilgili sorulardan oluşmakta ve bölüm 0-100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. İlk 8 maddenin toplam puanının 8'e bölünmesiyle fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), sonraki 15 maddenin toplam puanının 15'e bölünmesiyle psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP), 23 maddenin toplam puanının 23'e bölünmesiyle ölçek toplam puanı (ÖTP) hesaplanır.

ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıklı ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21,0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak; nominal değişkenler ise olgu sayısı ve % biçiminde gösterildi. Gruplar arası yüzde karşılaştırılırken Chi-square testi yapıldı. Bağımsız risk faktörü çıkarılar için Odds oranı (OR) %95 güven aralığı (CI) ile birlikte verildi. İki grup arası ortalama karşılaştırılırken dağılım normal ise t testi, normal değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaşam kalitesi puanları ortalama \pm standart sapma olarak özetlendi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde parametrik olmayan Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Bağımsız ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar için anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 1. Tüm olguların ve obez olguların mesane bağırsak semptom skoruna göre cinsiyet ve yaş dağılımı

	MBSS<11 puan	MBSS \geq 11 puan	p
Tüm olgular	(n=163)	(n=126)	
Yaş /yıl (ort\pmSS)	12,33 \pm 3,04	11,11 \pm 3,67	0,556*
Kız (n,%)	88 (54)	105(83)	<0,001**
Obez olgular	(n=86)	(n=62)	
Yaş/yıl (ort\pmSS)	13,26 \pm 2,65	12,48 \pm 3,52	<0,001*
Kız (n,%)	50 (58)	50 (80)	0,004*

*Student t-testi, ** Pearson ki-kare testi

Tablo 2. Obez ve kontrol grubun çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği karşılaştırılması

	Obez (n=148)	Kontrol (n=141)	p*
Duygusal işlevsellik	65,21 \pm 20,55	68,53 \pm 22,34	0,190
Sosyal işlevsellik	81,07 \pm 19,02	85,10 \pm 20,08	0,081
Fiziksel sağlık	63,40 \pm 22,63	70,55 \pm 23,20	0,009
FSTP	66,07 \pm 22,03	74,92 \pm 20,47	<0,001
PSTP	69,77 \pm 16,78	75,82 \pm 16,69	0,002
ÖTP	68,14 \pm 17,34	75,44 \pm 16,35	<0,001

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: PsikoSosyal işlevsellik sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek puanı

*Student t-testi

Bulgular

Çalışmaya 148 obez ve 141 normal kilolu olmak üzere 289 olgu alındı. Yaş dağılımına göre olgular orta adölesan yaş grubu ağırlıktaydı (obez 12,91±3,05 yıl; kontrol 10,61±3,31 yıl). Mesane Bağırsak Semptom Skoruna göre MBD olanlarda kız olgular daha fazla sayıda idi (Tablo 1).

Obez ve kontrol grupları Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği skorları açısından karşılaştırıldığında obez grupta Fiziksel Sağlık alt grup, FSTP, PSTP ve ÖT Puanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (Tablo 2).

Tüm olgular MBD varlığına göre ÇİYKO alt ölçek ve toplam skorları açısından karşılaştırıldığında MBD olanlarda tüm alt ölçek ve toplam skorlar anlamlı derecede düşüktü (Tablo 3).

Sadece obez olguları MBSS'ye göre ikiye ayırarak karşılaştırma yaptığımızda yaşam kalitesi alt ölçek ve toplam skorlarında MBSS≥11 olan grupta tüm alt ölçek skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (Tablo 4).

Mesane Barsak Semptom Skoru≥11 olan tüm olgular obez olup olmamasına göre ikiye ayrıldığında

FSTP ve ÖTP'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 5).

Tartışma

Bu çalışma bulgularına göre gerek obezite gerekse MBD'nin yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz varken MBD'nin yaşam kalitesini daha da olumsuz etkilediği, her ikisinin birbiri ile komorbid durumlar olduğu ve hem MBD'nin hem de obezitenin birlikte olduğu durumlarda yaşam kalitesinin daha da olumsuz etkilendiği ortaya kondu.

Çalışmamızda obezlerde alt ölçeklerle birlikte bunların etkilediği fiziksel sağlık toplam, psikososyal sağlık toplam ve yaşam kalitesi toplam skorları anlamlı derecede olumsuz saptandı. Obezite yaşam kalitesini negatif yönde etkileyen bir durumdur. Ağır obez çocuk ve ergenler incelendiğinde tüm ölçek alt puanları ve toplam puanı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (17). Obezite beden algısını etkileyerek duygusal işlevsellik fonksiyonları olumsuz etkilemektedir (18). Ancak aynı zamanda lezzetli ve kalorili yiyecekler yemek duygusal işlevsellik durumu kötü olan

Tablo 3. Mesane barsak semptom skoruna göre çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği karşılaştırılması

	MBSS≥11 puan (n=126)	MBSS <11 puan (n=163)	p*
Duygusal işlevsellik	59,81±20,37	72,23±20,78	<0,001
Sosyal işlevsellik	78,90±21,53	86,22±17,42	0,002
Fiziksel	62,20±25,09	70,51±20,97	0,002
FSTP	64,85±22,71	74,67±19,94	<0,001
PSTP	67,87±17,24	76,47±15,84	<0,001
ÖTP	66,64±17,67	75,62±15,85	<0,001

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: PsikoSosyal işlevsellik sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek puanı

*Student t-testi

Tablo 4. Obez grubun mesane barsak semptom skoruna göre çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği karşılaştırılması

Obez	MBSS≥11 puan (n=62)	MBSS <11 puan (n=86)	p*
Duygusal işlevsellik	58,13±19,89	70,22±19,62	<0,001
Sosyal işlevsellik	76,92±20,87	84,01±17,11	0,031
Fiziksel sağlık	57,86±24,43	67,32±20,63	0,015
FSTP	59,40±22,48	70,88±20,52	0,002
PSTP	64,42±17,12	73,63±15,51	0,001
ÖTP	62,35±17,49	72,32±16,08	0,001

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: PsikoSosyal işlevsellik sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek puanı

*Student t-testi

bireylerde mutluluk ve keyif verici olup olumlu bir ruh haline gelmelerini sağlayabilmektedir (19).

Çalışmamızda MBD'nin bulunmasının yaşam kalitesinin her tür alt boyutunu olumsuz etkilediği saptandı. MBD olan çocuklarda emosyonel işlev bozukluğunun genel sebebi sosyal damgalanma, artan çamaşır yıkama yükü, uyku problemleri, utanma, dedikodudan korkma olarak sıralanmıştır (20). Tüm bu etkenler bu çocuklarda daha fazla dışsallaştırma yakınmalarına ve depresyona yol açmaktadır (20, 21). Perez ve ark. mesane problemlerine erken müdahalelerin bu çocukların ve ailelerin emosyonel durumlarına ve streslerine iyi geldiği, eğitim hayatlarının pozitif yönde etkilendiği, çocuğun öz güvenin arttığı, tüm bunlara bağlı olarak da yaşam kalitelerinin olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir (22). Çocukluk çağı MBD bulguları süresi uzadıkça da yaşam kalitesi üzerine olumsuz sonuçlara yol açtığı bildirilmektedir (23).

Chang ve arkadaşlarının 5-12 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada obezitenin işeme disfonksiyonları için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (24). Obezitenin aşırı yeme ve içmeyi kapsayan yaşam

biçimi sonucunda görülen diürece bağlı olarak işeme disfonksiyonu semptomlarına neden olduğu ileri sürülmektedir (25). Aynı zamanda obezite, pelvik tabanın artmış intraabdominal ve intravezikal basınca maruz kalmasına neden olduğu, bunun da fonksiyonel mesane kapasitesinin bozulmasına yol açtığı saptanmıştır (26). Obezlerde mesane dolum bozukluğunun obezite ve mesanenin beyinde aynı bölgeden aktive olmaları nedeniyle olduğu düşünülmektedir (27). Öte yandan obstrüktif uyku apnesinin işeme disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar vardır. Obezlerde de mekanik olarak üst solunum yolu kollapsı ve dolayısıyla uyku apnesi söz konusudur. Bu durumun obezlerde işeme disfonksiyonuna yol açan sebeplerden birisi olduğu düşünülmektedir (28). Bu veriler obezite ve MBD'nin hem fizyolojik hem de psikolojik olarak birbiri ile etkileşim içinde olduğunu düşündürmektedir. Obezite ve MBD'nin birarada olması fiziksel olarak birbiriyle ilişkili olup fiziksel sağlığı daha olumsuz etkilediği gibi; duygusal anlamda da birbirinin olumsuz etkisini daha da artırıyor. Bu durum gençlerin kendilerini daha da

Tablo 5. MBBS 11'den fazla olan obez ve normal kilolu olguların çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği karşılaştırılması

	Obez (n=62)	VKİ normal (n=64)	p*
Duygusal işlevsellik	58,13±19,89	61,40±20,86	0,372
Sosyal işlevsellik	76,92±20,87	80,78±22,13	0,319
Fiziksel sağlık	57,86±24,43	66,32±25,21	0,590
FSTP	59,40±22,48	70,13±21,82	0,007
PSTP	64,42±17,12	71,22±16,81	0,260
ÖTP	62,35±17,12	70,79±16,97	0,007

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: PsikoSosyal işlevsellik sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek puanı

*Student t-testi

Tablo 6. Obezite ve mesane bağırsak disfonksiyonu durumuna göre yaşam kalitesi ölçek skorlama karşılaştırılması

Gruplar	Obez MBSS≥11 (n=62)	Obez MBSS <11 (n=86)	VKİ Normal MBSS≥11 (n=64)	VKİ Normal MBSS <11 (n=77)	p*
Duygusal işlevsellik	58,13±19,89	70,22±19,62	61,40±20,86	74,79±21,97	<0,001
Sosyal işlevsellik	76,92±20,87	84,01±17,11	80,78±22,132	88,84±17,48	<0,001
Fiziksel sağlık	57,86±24,43	67,32±20,63	66,32±25,21	74,27±20,85	<0,001
FSTP	59,40±22,48	70,88±20,52	70,13±21,82	78,89±18,37	<0,001
PSTP	64,42±17,12	73,63±15,51	71,22±16,81	79,86±15,72	<0,001
ÖTP	62,35±17,49	72,32±16,08	70,79±16,97	79,45±14,80	<0,001

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: PsikoSosyal işlevsellik sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek puanı

*Kruskall Wallis-testi

kötü hissetmesine ve yaşam kalitelerinin daha da olumsuz etkilenmesine sebep olabilir. Gençleri değerlendirirken yaşanan sorunlara eşlik eden olası fiziksel ve duygusal olası diğer olumsuzlukları da değerlendirmek ve genci bir biyopsikososyal bir bütün olarak görmek gençlere yardımcı olmayı kolaylaştırabilir.

Çalışmamızda da obez grubun kendi içinde MBSS'ye göre yaşam kalitesinin karşılaştırılmasında MBSS skoru 11 ve üzeri olanlarda tüm alt ölçekler daha olumsuz bulundu. Bu sonuçlar MBD'nin ve obezitenin yaşam kalitesini kötüleştirmede aynı zamanda birbirinin komorbid durumları olduğunu gösterdi.

Çalışmamızın bulguları bazı kısıtlılıklar ile yorumlanmalıdır. Bunlardan ilki ölçümlerin subjektif verilere dayanan ölçek skorlamaları ile elde edilmiş olmasıdır. Her ne kadar tüm ölçümler anonim şekilde yapılmış olsa da bazı katılımcılar dürüst cevap vermemiş olabilir. Bu kısıtlayıcı yöne rağmen dilimizde geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiş yüksek bilimsel kalitede ölçeklerle tamamlanmış olan hastane bazlı bir klinik çalışmadır.

Sonuç

Sonuç olarak obezite ve MBD'nin ayrı ayrı yaşam kalitesini bozan durumlar olmalarının yanında, MBD'nin yaşam kalitesini daha da olumsuz etkilediği, her ikisinin birlikte olduğu grupta ise yaşam kalitesinin en çok etkilenen grup olduğu bulundu. Bu sebeple gerek obezite gerekse MBD tanısı olan olguların erken dönemde tedavisinin yaşam kalitesini de arttıracak yaklaşım olduğu ve bu iki hastalığın komorbid ilişkisinin göz önünde bulunması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Obezite ve mesane bağırsak disfonksiyonunun yaşam kalitesi parametrelerinin birbiri ile olan ilişkisinin incelendiği bu çalışmada tüm parametrelerinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği, MBD'nin yaşam kalitesini obeziteden daha fazla etkilediği ve her ikisinin birlikte olduğu durumlarda yaşam kalitesininin daha da olumsuz yönde etkilendiğini saptandı.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için gerekli onay lokal etik kuruldan alındı (Karar no: 2019/3-5).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Murray C, Pilling D, Shaw N. Persistent acquired lobar overinflation complicating bronchopulmonary dysplasia. *European journal of pediatrics*. 2000;159(1-2):14-7.
2. Erermis S, Cetin N, Tamar M, Bukusoglu N, Akdeniz F, Goksen D. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? *Pediatrics International*. 2004; 46(3):296-301.
3. Buttitta M, Iliescu C, Rousseau A, Guerrien A. Quality of life in overweight and obese children and adolescents: a literature review. *Quality of life research*. 2014;23(4):1117-39.
4. Fishman L, Lenders C, Fortunato C, Noonan C, Nurko S. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(2):253-4.
5. Oliver JL, Campigotto MJ, Copley DE, Traxel EJ, Austin PF. Psychosocial comorbidities and obesity are associated with lower urinary tract symptoms in children with voiding dysfunction. *The Journal of urology*. 2013;190(4S):1511-5.
6. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *Jama*. 2003;289(14):1813-9.
7. Borzekowski D, Bayer AM. Body image and media use among adolescents. *Adolesc Med Clin*. 2005;16(2):289-313.
8. Dallar Y, Erdeve ŞS, Çakır İ, Köstü M. Obezite, çocuklarda depresyon ve özgüven eksikliğine neden oluyor mu. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2006;48(1):1-3.
9. Strauss CC, Smith K, Frame C, Forehand R. Personal and interpersonal characteristics associated with childhood obesity. *Journal of Pediatric Psychology*. 1985;10(3):337-43.
10. Sureshkumar P, Jones M, Cumming R, Craig J. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. *The Journal of urology* 2009;181(2):808-16.
11. Bulum B, Özçakar ZB, Kavaz A, Hüseyinova M, Ekim M, Yalçınkaya F. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatrica*. 2014;103(10):454-8.
12. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
13. Drzewiecki BA, Thomas JC, Pope JC, Adams MC, Brock JW, Tanaka ST. Use of validated bladder/bowel dysfunction questionnaire in the clinical pediatric urology setting. *The Journal of urology*. 2012;188(4S):1578-83.
14. Narter FK, Tarhan F, Narter KF, Sabuncu K, Eser RA, Akin Y, et al. Reliability and validity of the Bladder and Bowel Dysfunction Questionnaire among Turkish children. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(6):1765-9.
15. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL™: Measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care*. 1999;37(2):126-39.
16. Memik NÇ, Ağaoğlu B, Coşkun A, Üneri ÖŞ, Karakaya I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007;18(4):353-63.
17. Çuhadaroğlu F. Adölesanlarda Benlik Saygısı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2018;8(1):51-58.

18. Yeung CK, Sreedhar B, Leung YFV, Sit KYF. Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU international*. 2007;99(3):651-5.
19. Tikkinen KA, Auvinen A, Huhtala H, Tammela TL. Nocturia and obesity: a population-based study in Finland. *American journal of epidemiology*. 2006;163(11):1003-11.
20. Swallen KC, Reither EN, Haas SA, Meier AM. Overweight, obesity, and health-related quality of life among adolescents: The National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Pediatrics*. 2005;115(2):340-7.
21. Joinson C, Heron J, von Gontard A. Psychological problems in children with daytime wetting. *Pediatrics*. 2006;118(5):1985-93.
22. Perez J. Early intervention for childhood continence problems. *Community Practitioner*. 2014;87(7):44-7.
23. Ferguson CJ, Kilburn J. The public health risks of media violence: A meta-analytic review. *The Journal of Pediatrics*. 2009;154(5):759-63.
24. Chang S-J, Yang SS. Inter-observer and intra-observer agreement on interpretation of uroflowmetry curves of kindergarten children. *Journal of Pediatric Urology*. 2008;4(6):422-7.
25. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2009;124(1):53-9.
26. Cummings J, Rodning C. Urinary stress incontinence among obese women: review of pathophysiology therapy. *International Urogynecology Journal*. 2000;11(1):41-4.
27. Fraga L, Sampaio A, Boa-Sorte N, Veiga M, Braga ANM, Barroso U. Obesity and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: Further research into new relationships. *Journal of pediatric urology*. 2017;13(4):387.
28. Weintraub Y, Singer S, Alexander D, Hacham S, Menuchin G, Lubetzky R, et al. Enuresis—an unattended comorbidity of childhood obesity. *International Journal of Obesity*. 2013;37(1):75-8.

Bursa Bölgesinde Alerjik Astım Tanılı Çocuklarda Ağaç Polen Alerjenlerine Duyarlılık Oranlarının Araştırılması

Investigation of Sensitivity Rates to Tree Pollen Allergens in Children with Allergic Asthma in Bursa Region

Yakup Canitez (0000-0001-8929-679X), Şükrü Çekiç (0000-0002-9574-1842)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Alerjik astım tanılı çocuk olgularda ağaç polenleri alerjenlerine karşı duyarlılık oranlarının, ağaç polen duyarlılığına etki eden çeşitli faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alerjik astım tanılı 5-18 yaş arası 560 çocuk olgu alındı. Olguların klinik, laboratuvar ve deri prik testi verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmada yer alan olgularda deri prik testlerinde, ağaç polen alerjenlerine genel duyarlılık [*Olea europaeae* (Zeytin ağacı), *Alnus glutinosa* (kızıl ağaç), *Platanus acerifolia* (Çınar ağacı), *Corylus avellana* (Fındık ağacı), *Betula verrucosa* (Huş ağacı), *Pinus silvestris* (Sarıçam ağacı)]' den en az birine duyarlılık varlığı oranı %17,7 olarak saptandı. Diğer alerjen duyarlılıkları; akarlar %75,0, çimen polenleri %47,3, tahıl polenleri %39,5, yabancı ot polenleri %18,4, kedi ve/veya köpek %13,4, mantarlar %12,9, hamam böceği %6,1 olarak bulundu. Ağaç polen alerjenlerine genel duyarlılık oranlarının 5-8 yaş grubunda (%9,5), 9-13 yaş grubunda (%20,7), 14-18 yaş grubunda (%28,8) oranlarında bulunduğu ve yaş ile paralel artış gösterdiği saptandı ($p<0,001$). Ağaç polenleri genel duyarlılığının, eşlik eden alerjik rinit veya alerjik konjonktivit varlığında daha yüksek oranlarda görüldüğü (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,002$), akar duyarlılığı varlığında ise daha düşük oranda görüldüğü ($p<0,001$) bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada 5-18 yaş alerjik astımlı çocuklarda ağaç polen duyarlılığı oranları dikkate değer bir oranda saptanmıştır. Ağaç polen ve diğer alerjen duyarlılıkları ile ilgili alerjik astımlı çocuklardan elde edilen bu veriler, hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarında göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler

Astım, alerjik astım, çocuk, alerjen, duyarlılık, deri prik test

Keywords

Asthma, allergic asthma, child, allergen, sensitivity, skin prick test

Geliş Tarihi/Received : 01.03.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 22.03.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0010

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Dr. Yakup Canitez, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Abstract

Introduction: It was aimed to investigate the sensitivity rates against tree pollen allergens and various factors affecting tree pollen sensitivity in children with allergic asthma.

Materials and Methods: 560 children aged 5-18 years with a diagnosis of allergic asthma were included in the study. Clinical, laboratory, and skin test data of the cases were analyzed retrospectively.

Results: In skin prick tests of the cases included in the study, the rate of general sensitivity to tree pollen allergens [presence of sensitivity to at least one of *Olea europaeae* (olive), *Alnus glutinosa* (alder), *Platanus acerifolia* (plane), *Corylus avellana* (hazel), *Betula verrucosa* (birch), *Pinus silvestris* (pine)] was found to be 17.7%. Other allergen sensitivities; mites 75.0%, grass pollen 47.3%, grain pollen 39.5%, weed pollen 18.4%, cat and/or dog 13.4%, fungi 12.9%, cockroach 6.1% was determined. It was found that the general sensitivity rates to tree pollen allergens were in the 5-8 age group (9.5%), the 9-13 age group (20.7%), the 14-18 age group (28.8%) and increased in parallel with age ($p<0,001$). Tree pollen

sensitivity was found to be higher in the presence of concomitant allergic rhinitis or allergic conjunctivitis ($p=0.019$, $p=0.002$, respectively), and lower in the presence of mite sensitivity ($p<0.001$).

Conclusions: In this study, tree pollen sensitivity rates were remarkable in children aged 5-18 years with allergic asthma. The data on tree pollen and other allergen sensitivities obtained from children with allergic asthma should be considered in the diagnosis and treatment approaches of the patients.

Giriş

Astım genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisiyle ortaya çıkan çocukluk çağıının en sık kronik inflamatuvar solunum yolu hastalığıdır. Çocukluk çağıında astım görülme sıklığı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklılıklar gösterebilmektedir (1,2). Çocukluk çağı astımının genel olarak yaklaşık %70-80 oranlarında alerjik (atopik) astım olarak tanımlandığı bilinmektedir (3,4).

Alerjenler, çocukluk çağıında alerjik astım, alerjik rinit ve alerjik konjonktivitte semptomları ortaya çıkaran en önemli çevresel etkenlerdir. Çocukluk çağıında alerjik astımlı olgularda saptanan alerjen duyarlılıkları içinde; akarlar, çeşitli bitki polenleri (çimen, tahıllar, ağaçlar, yabani otlar), mantar alerjenleri sık saptanan inhalan alerjenlerdir. Ayrıca kedi ve hamam böceği alerjenleri de etken olan inhalan alerjenler olarak bildirilmektedir. Hastalarda görülen alerjen duyarlılıkları; iklim, bitki örtüsü, nem oranı, coğrafi özellikler, yaşam koşulları gibi çevresel faktörlere bağlı olarak bölgeler ve ülkelere göre farklılıklar göstermektedir (2,5).

Ağaç polenlerinin atmosferde yüksek düzeyde bulunduğu aylar, bölgesel ve iklimsel farklılıklara göre çeşitlilikler göstermektedir, Türkiye'nin Marmara ve Batı bölgelerinde birçok ağaç için polinizasyon (tozlaşma) miktarlarının genellikle Şubat ve Nisan ayları arasında atmosferde en yüksek düzeyde görüldüğü bildirilmektedir (6-8). Ancak bazı ağaçlarda bu durum farklıdır. Örneğin; atmosferde polen yoğunlukları *Platanus* (çınar ağacı) polenleri için nisan-mayıs aylarında, *Olea europaeae* (zeytin ağacı) polenleri için ise mayıs ve haziran aylarında en yüksek seviyededir (9,10).

Alerjen ile temas sonrası alerjene spesifik immunglobulin (Ig) IgE oluşması veya deri prik testinde duyarlılık saptanması "atopi" olarak tanımlanmaktadır (3). Atopi varlığı, astım gelişme riskini 10-20 kat arttırmaktadır (11). Deri prik testleri,

çeşitli alerjenlere karşı var olan Tip 1 (IgE aracılıklı) aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösteren in vivo bir testtir. Deri testleri ile alerjenlere karşı duyarlılığın varlığı ve derecesi belirlenebilir (12,13,14).

Alerjik astım, alerjik rinit ve alerjik konjonktivitte birçok ülke ve bölgede yapılan çalışmalarda bitki polenleri içinde çimen polenleri en sık alerjen duyarlılığının saptandığı bildirilen ve üzerinde en çok araştırma yapılmış olan gruptur. Ancak çocukluk çağıında alerjik astımlı olgularda spesifik olarak ağaç polen alerjenlerine karşı duyarlılık oranlarını ve ilişkili faktörleri araştırmaya odaklanmış çalışmalar az sayıdadır.

Bu nedenlerle Türkiye'nin Marmara bölgesinde yer alan Bursa bölgesinde, alerjik astım tanısı almış olan çocukluk çağıındaki olgularda ağaç polen alerjenleri ve diğer yaygın inhalan alerjenlere karşı duyarlılık oranlarının, ağaç polen duyarlılığına etki eden çeşitli faktörlerin (cinsiyet, yaş vb.) saptanması, eşlik eden diğer alerjik hastalıkların, diğer alerjen duyarlılıklarının birlikte görülme oranlarının araştırılması amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Polikliniği'nde 01.01.2011-30.12.2015 tarihleri arasında Astım için Küresel Girişim (Global strategy for asthma management and prevention - GINA) (15) kriterlerine göre astım tanısı almış ve yaygın alerjenlerle deri prik testlerinde en az bir inhalan alerjene duyarlılık saptanarak alerjik astım olarak tanımlanmış olan 5-18 yaş arası 560 olgu çalışmaya alındı.

Tüm hastaların yaş (hastanın son değerlendirildiği yaş), cinsiyet, astım semptomlarının başlangıç yaşı, eşlik eden diğer alerjik hastalıklar varlığı, yaygın alerjenlerle deri prik test sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Alerjenlerle Deri Prik Testleri

Alerjenlerle deri prik (epidermal) testleri, ALK-Abello (Horsholm, Denmark) standart alerjen ekstreleri ile ve tek kullanımlık Stallerpoint plastik lansetler (Stallergenes, Antony, France) kullanılarak Çocuk Alerji Bilim Dalı Laboratuvarında uygulanmıştır. Yaygın alerjenlerle deri prik testlerinde, standart rutin uygulama gereği alerjenler her iki ön kolun volar yüzüne birbirinden en az 3 cm aralıklı şekilde damlatıldıktan sonra her alerjen için ayrı tek kullanımlık plastik lanset kullanılarak deri içine (epidermal) uygulandı. Pozitif kontrol olarak histamin % 0,1 (1 mg/ml) ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Alerjenler uygulandıktan 15 dk sonra negatif kontrole kıyasla 3 mm veya daha fazla ödem saptandığında deri testi sonuçları pozitif kabul edildi (16).

Yaygın alerjenlerle deri prik testlerinde kliniğimizde 5 yaş ve üstü tüm hastalara standart test listesi olarak uygulanan, tekli olarak çalışılan inhalan alerjenler (toplam 25 alerjen) aşağıda belirtilmiştir.

a) Ağaç polenleri; *Olea europeae* (Zeytin ağacı), *Alnus glutinosa* (Kızılğaç), *Platanus acerifolia* (Çınar ağacı), *Corylus avellana* (Fındık ağacı), *Betula verrucosa* (Huş ağacı), *Pinus silvestris* (Sarıçam ağacı),

b) Akarlar; *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*,

c) Çimen polenleri; *Cynodon dactylon*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*

d) Tahıl polenleri; *Secale cereale*, *Avena sativa*, *Triticum sativum*,

e) Yabani ot polenleri; *Artemisia vulgaris*, *Chenopodium album*, *Plantago lanceolata*, *Pariteria judaica*,

f) Mantar sporları; *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*,

g) Evcil hayvanlar; Kedi (*Felis domesticus*), Köpek (*Canis familiaris*),

h) Hamam böceği; *Blatella germanica*.

Deri prik testi sonuçlarına göre en az bir alerjene karşı duyarlılık saptanan olgular alerjik (atopik) olarak kabul edildi (16). Ayrıca deri prik testi sonuçları alerjen gruplarına göre gruplandırıldı; ağaç polenleri genel duyarlılığı; ağaç polen türleri içinde en az bir tür ağaç polenine karşı duyarlılık saptanması durumu olarak tanımlandı. Benzer şekilde diğer alerjenler içinde o gruba ait genel duyarlılık sonuçları belirlendi; çimen polenleri genel duyarlılığı, tahıl polenleri genel duyarlılığı, yabani ot polenleri genel duyarlılığı, akar

genel duyarlılığı, mantar genel duyarlılığı; her bir grup için o grupta yer alan en az bir alerjene karşı duyarlılık saptanması durumu olarak tanımlandı.

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Değişkenler ortalama \pm standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucuna göre nicel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız çift örneklem T testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edilmiş olup bağımsız değişkenler için Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, p değeri 0,05'in altında anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma grubunda yer alan alerjik astımlı tüm olguların (560 olgu), genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Alerjik astımlı olguların %58,2'si erkek ve %41,8'i kız, ortalama yaşları 10,4 \pm 3,5 yıl (5-18 yıl, erkekler 10,1 \pm 3,5, kızlar 10,8 \pm 3,6), alerjik astım semptomlarının başlangıç yaşı 5,3 \pm 3,6 yıl (0-17 yaş) idi. Olguların %36,4'ü 5-8 yaş, %40,4'ü 9-13 yaş, %23,2'si 14-18 yaş grubunda bulunmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada grubundaki alerjik astımlı olguların genel özellikleri (n=560)

	Olgu sayısı (n)	(%)
Cinsiyet		
Erkek	326	%58,2
Kız	234	%41,8
Yaş grupları		
5-8 yaş	232	36,4
9-13 yaş	217	40,4
14-18 yaş	111	23,2
Yaş (yıl)	10,4 \pm 3,5 (5-18)	
Semptomların başlangıç yaşı (yıl)	5,3 \pm 3,6 (0-17)	
Tanı yaşı (yıl)	8,1 \pm 3,4 (1-17)	
İzlem süresi (yıl)	2,25 \pm 2,4 (0-15)	

Alerjik astımlı çocuklarda (n=560) deri prik testleriyle ağaç polen alerjenlerine genel duyarlılık (deri prik testi yapılmış olan 6 ayrı ağaç polen alerjisi; *Olea europaeae*, *Alnus glutinosa*, *Platanus acerifolia*, *Corylus avellana*, *Betula verrucosa*, *Pinus silvestris*' den en az birine duyarlılık) oranı %17,7 (n=99) olarak saptandı (Tablo 2). Alerjik astımlı olgularda deri prik testi ile çeşitli alerjen gruplarına karşı saptanan duyarlılık oranları Tablo 2'de alerjen gruplarına göre belirtilmiştir. Tüm alerjen grupları içinde en yüksek oranda (%75) akar alerjenlerine (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae*) duyarlılık saptandığı gözlemlendi. Çimen polenleri genel duyarlılığı (*Cynodon dactylon*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense* alerjenlerinden

en az birine karşı duyarlılık varlığı) %47,3 oranı ile 2. sırada saptanmıştı (Tablo 2). Çimen polenlerini sırasıyla; tahıl polenleri (%39,5), yabancı ot polenleri (%18,4), ağaç polenleri (%17,7), evcil hayvanlar (kedi ve/veya köpek) (%13,4), mantar alerjenleri (%12,9) genel duyarlılıkları, hamam böceği (%6,1) şeklinde sıklık sırasına göre izlediği saptandı (Tablo 2).

Çalışma grubundaki tüm olgularda (n=560), çeşitli alerjen gruplarına karşı saptanan duyarlılık oranları, yaş gruplarına (5-8, 9-13, 14-18 yaş grupları) göre ayrı ayrı incelendiğinde (Tablo 3), ağaç polen alerjenlerine duyarlılık oranlarının 5-8 yaş grubunda (%9,5), 9-13 yaş grubunda (%20,7), 14-18 yaş grubunda (%28,8) oranında saptandığı ve yaş ile paralel artış gösterdiği saptandı (p<0,001) (Tablo 3). Benzer şekilde çimen polenleri, tahıl polenleri, yabancı ot polenleri duyarlılık oranlarının da istatistiksel anlamlı yaş ile paralel artış gösterdiği saptandı (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001). Akarlar ve mantar alerjenleri duyarlılığı için ise yaş gruplarına göre belirgin farklılık mevcut değildi (sırasıyla p=0,076, p=0,442) (Tablo 3).

Alerjik astımlı olgularda ağaç polen genel duyarlılığı (en az bir ağaç alerjenine duyarlılık) olan ve olmayan olguların çeşitli özelliklerinin karşılaştırıldığında (Tablo 4); kız veya erkek cinsiyetin ağaç polen genel duyarlılığı varlığı üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır (p=0,654). Alerjik rinit veya konjonktivit varlığında ise ağaç polen genel duyarlılığının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (sırasıyla p=0,019, p=0,002). Ağaç polen genel duyarlılığı varlığında çimen, tahıl ve yabancı otlar polen genel duyarlılıklarının

Tablo 2. Alerjik astımlı olgularda çeşitli alerjen gruplarına karşı saptanan duyarlılık oranları (n=560)

Alerjenler	Test yapılan olgu sayısı	Duyarlı olan olgu sayısı	%
Ağaç polenleri genel*	560	99	17,7
Çimen polenleri genel*	560	265	47,3
Tahıl polen genel*	560	221	39,5
Yabancı ot polen genel*	560	103	18,4
Akar genel*	560	420	75,0
Mantarlar genel*	560	72	12,9
Kedi ve/veya köpek	560	75	13,4
Hamam böceği	545	33	6,1

*: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

Tablo 3. Çalışma grubundaki tüm alerjik astımlı olgularda (n=560), yaş gruplarına göre deri prick testi ile çeşitli alerjen gruplarına karşı saptanan duyarlılık oranları

Alerjenler	5-8 yaş (n=232)		9-13 yaş (n=217)		14-18 yaş (n=111)		p
	n	%	n	%	n	%	
Ağaç polenleri genel*	22	9,5	45	20,7	32	28,8	<0,001
Çimen polenleri genel*	77	33,2	113	52,1	75	67,6	<0,001
Tahıl polenleri genel*	58	25	92	42,4	71	64	<0,001
Yabancı ot polen genel*	17	7,3	49	22,6	37	33,3	<0,001
Akar genel*	184	79,3	152	70	84	75,7	0,076
Mantarlar genel*	25	10,8	32	14,7	15	13,5	0,442
Kedi ve/veya köpek	19	8,2	33	15,2	23	20,7	0,004
Hamam böceği	7	3,1	19	8,9	7	6,5	0,035

*: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

en yüksek oranlarda saptandığı (sırasıyla %90,9 %84,8, %56,6) görülmüştür. Genel olarak Akarlar genel duyarlılığı ise ağaç polen duyarlılığı varlığı olan grupta anlamlı olarak daha düşük oranda bulundu ($p<0,001$). Diğer inhalan alerjen duyarlılıkları ise ağaç polen duyarlılığı varlığı olan grupta anlamlı oranda daha yüksek oranlarda saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4).

Çalışmada yer alan 560 alerjik astımlı olgu eşlik eden diğer tanılarına göre gruplara ayrıldığında; sadece alerjik astımı olanlar grubunda 313 (%55,9) olgu, astım + alerjik rinit tanılı grubunda 246 (%43,9) olgu, astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit tanılı grupta 71 olgu (%12,7) bulunduğu saptandı (Tablo

5). Alerjik astıma en sık alerjik rinit ($n=246$, %43,9), ikinci sırada alerjik rinit + konjonktivit ($n=71$, %12,7) eşlik etmekteydi (Tablo 5).

Sadece alerjik astım tanısı olan (eşlik eden alerjik rinit veya konjonktivit tanısı olmayan) grupta ($n=313$); ağaç polen alerjenlerine duyarlılık (6 ayrı ağaç polen alerjeni; *Olea europaea*, *Alnus glutinosa*, *Platanus acerifolia*, *Corylus avellana*, *Betula verrucosa*, *Pinus silvestris*' den en az birine duyarlılık) oranı %14,3 oranında saptandı (Tablo 5). Ağaç polenleri içinde en sık *Olea europaea* (%14) duyarlılığı, sonra sırasıyla, *Betula verrucosa* (%2,8), *Alnus glutinosa* (%2,1), *Corylus avellana* (%2,1), *Platanus acerifolia* (%1,4),

Tablo 4. Alerjik astımlı olgularda ($n=560$) ağaç polen duyarlılığı olan ve olmayan olguların çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Ağaç polenleri genel duyarlılığı (-) ($n=461$)		Ağaç polenleri genel duyarlılığı (+) ($n=99$)		p	
	n	%	n	%		
Alerjik rinit varlığı	192	41,6	54	54,5	0,019	
Alerjik konjonktivit varlığı	50	10,8	22	22,2	0,002	
Çimen polenleri genel*	175	37,9	90	90,9	<0,001	
Tahıl polenleri genel*	137	29,7	84	84,8	<0,001	
Yabani ot polen genel*	47	10,2	56	56,6	<0,001	
Akar genel*	369	80	51	51,3	<0,001	
Mantarlar genel*	46	9,9	26	26,3	<0,001	
Kedi ve/veya köpek	43	9,3	32	32,3	<0,001	
Hamam böceği	17	3,8	16	16,5	<0,001	
Cinsiyet						
	Kız	195	42,3	39	39,4	0,654
	Erkek	266	57,7	60	60,6	

*: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

Tablo 5. Alerjik astım, astım + alerjik rinit, astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit tanılı olgularda alerjen duyarlılıklarının dağılımı

Alerjenler	Astım ($n=313$)		Astım ve alerjik rinit ($n=246$)		Astım ve al. rinit ve al. konjonktivit ($n=71$)		p
	n	%	n	%	n	%	
Ağaç polenleri genel*	45	14,3	54	22,0	22	31,0	0,002
Çimen polenleri genel*	123	39,3	141	57,3	45	63,4	<0,001
Tahıl polenleri genel*	97	30,9	124	50,4	40	56,3	<0,001
Yabani ot polen genel*	36	11,5	67	27,2	22	31,0	<0,001
Akar genel*	244	77,7	176	71,5	47	66,2	0,062
Mantarlar genel*	36	11,5	36	14,6	9	12,7	0,546
Kedi ve/veya köpek	26	8,3	49	19,9	13	18,3	<0,001
Hamam böceği	8	2,6	25	10,5	3	4,2	0,001

*: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

Pinus silvestris (%1) duyarlılıkları saptanmıştır. Sadece alerjik astımı olan bu grupta inhalan alerjenler arasında en sık olarak akar alerjenlerine duyarlılık (%77,7) saptandığı gözlemlendi. Akarları sırasıyla çimen polenleri %39,3, tahıl polenleri %39,3, yabancı ot polenleri %11,5, mantarlar %11,5 duyarlılık oranları ile takip ediyordu. En düşük duyarlılık varlığı oranı ise hamam böceği duyarlılığı idi (%2,6) (Tablo 5).

Alerjen duyarlılıklarının dağılımı tanılara göre 3 gruba ayrılarak incelendiğinde; ağaç polen genel duyarlılık oranlarının sadece alerjik astımı olan olgularda %14,3 iken, alerjik astım + alerjik rinit grubunda daha yüksek olarak %22 oranında, alerjik astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit tanılı olgularda ise en yüksek oranda (%31) saptandı (alerjik astımlı grup ile alerjik astım + alerjik rinit grubu arasında $p<0,02$, astımlı grup ile alerjik astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit grubu arasında $p<0,001$) (Tablo 5). Alerjik astım + alerjik rinit grubu ile + alerjik astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit grupları arasında ise ağaç polen genel duyarlılığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,116$). Akar ve mantar grubu alerjen duyarlılığı için ise tanı gruplarına göre istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcut değildi (alerjik astım ile alerjik astım + alerjik rinit grubu ve alerjik astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit grupları arasında sırasıyla $p=0,062$, $0,546$) (Tablo 5). Alerjik astıma, alerjik rinit ile alerjik konjonktivit eşlik ettiği 2 grupta da; çimen polenleri, tahıl polenleri, yabancı ot polenleri duyarlılık oranlarının sadece alerjik astım tanılı gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek oranlarda bulunduğu saptandı ($p<0,001$). Alerjik astım + alerjik rinit grubu ile astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit grupları arasında ise çimen polenleri, tahıl polenleri, yabancı ot polenleri genel duyarlılığı oranları açısından anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Alerjik hastalarda inhalan alerjen duyarlılıkları bölgesel, iklim, bitki örtüsü, coğrafik vb. çevresel faktörlerle değişkenlikler göstererek değişen oranlarda bildirilmektedir (17). Astım semptomlarını genel olarak en sık tetikleyebildiği bildirilen alerjenler akarlar, polenler ve mantar sporlarıdır. Ağaç polenlerinin diğer inhalan alerjenlere göre astım semptomlarına daha seyrek olarak etken olabileceği bildirilmekle birlikte, çocukluk çağı alerjik astımlı popülasyonlarda ağaç

polen duyarlılığı görülme sıklığı hakkındaki veriler diğer inhalan alerjenlere göre daha azdır.

Bu çalışmada Bursa bölgesinde atmosferinde de bulunduğu (6) bildirilen 6 ayrı ağaç polen alerjeni olan *Olea europaeae* (zeytin), *Alnus glutinosa* (kızıl ağaç), *Platanus acerifolia* (çınar), *Corylus avellana* (findık), *Betula verucosa* (huş ağacı), *Pinus silvestris* (sarı çam) alerjenlerinin alerjik astımlı çocuk olgularda duyarlılık oranları konusunda optimal sonuçlara ulaşmak amaçlanmıştır.

Çocukluk çağında astım, önemli oranlarda alerjik rinit ve/veya alerjik konjonktivit ile birlikte görülmektedir ve bu birliktelik birçok çalışmada saptanan alerjen duyarlılığı sonuçlarını da etkilemektedir. Bu nedenlerle çalışmamızda özellikle deri prik testleri ile alerjik astım tanısı alan astımlı olgulara odaklanarak, ayrıca sadece alerjik astımı olan olgularda (alerjik rinit ve/veya alerjik konjonktivit eşlik etmeyen) olgu grubunda da ağaç polen duyarlılıklarını araştırmak amaçlanmıştır. Çalışma popülasyonundaki olgularda deri prik testlerinde karışım alerjen ekstreleri yerine, daha ayrıntılı sonuçlara ulaşabilmek amacıyla tüm alerjenler tek alerjen olarak çalışılarak deri prik testleri gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada Bursa bölgesinde ilk ayrıntılı veri olarak; alerjik astımlı dışında eşlik eden başka alerjik hastalığı olmayan çocuk olgularda test edilen 6 ayrı ağaç polen alerjeni; *Olea europaeae* (zeytin), *Alnus glutinosa* (kızıl ağaç), *Platanus acerifolia* (çınar), *Corylus avellana* (findık), *Betula verucosa* (huş ağacı), *Pinus silvestris* (sarı çam) en az birine karşı duyarlılık oranı dikkate değer bir oranda (%14,3) saptanmıştır. Aynı hasta grubunda, bölgemizde *Olea europaeae* polenine karşı duyarlılığın ağaç polen alerjenleri içinde en sık rastlanan duyarlılık olduğu saptanmıştır.

Türkiye’de farklı bölgelerde alerjik solunum yolu hastalığı olan olgularla yapılmış çalışmalarda alerjen duyarlılıkları incelenmiştir. Alerjik solunum yolu şikayetleriyle incelenen veya astım ve alerjik rinitli olgularda deri prik testleriyle çeşitli inhalan alerjen duyarlılıklarını araştırıldığı çalışmalar içinde rutin olarak karışım veya tek alerjen olarak çalışılan ağaç polen duyarlılıklarının da saptanmış olduğu duyarlılık oranlarının bölgelere değişen rakamlarda olduğu görülmektedir. Ankara’da alerjik solunum hastalığı şüphesi olan (2-18 yaş) 2547 çocukta deri prik testleri sonuçlarını geriye dönük olarak analiz edildiğinde,

ağaç polen alerjenleri *Corylus avellana* %1,8, *Betula alba* %1,7, *Populus alba* %1,6, *Platanus vulgaris* %0,7, *Olea europaea* %1,1, oranlarında bildirilmiştir (18). İzmir’de 2003 yılında, astım+alerjik rinitli çocuk ve erişkin hastalarda tüm alerjenlerin retrospektif olarak tarandığı çalışmada ağaç karışımı-1 alerjenleri (*Alnus glutinosa*, *Corylus avellana*, *Populus alba*, *Ulmus scabra*, *Salix caprea*) ile %14, ağaç karışımı-2 (*Betula verrucosa*, *Fagus silvatica*, *Quercus robur*, *Platanus orientalis*) ile %17 oranında duyarlılık saptandığı bildirilmiştir (19). Elazığ’da 5-18 yaş arasındaki 786 astımlı çocukta (%55,8’inde ek olarak alerjik rinit mevcut olan) kızılâğaç, kavak, söğüt, fındık, karaağaç polen karışımı duyarlılığı %10,1; huş, meşe, çınar, kayın polen karışımı duyarlılığı %7,9; kavak ağacı poleni duyarlılığı %4,1, söğüt ağacı poleni duyarlılığı %3,8, çınar ağacı poleni duyarlılığı %2 ve çam ağacı poleni duyarlılığı ise %1,5 olarak bildirilmiştir (20). Edirne’de solunum yolu alerjisi olan 4-17 yaş 539 çocukta (%77,9’u atopik) genel alerjen taraması çalışmasında astımlı çocuklarda çeşitli ağaç polen alerjenlerine ayrı ayrı oranlarda duyarlılık (%0,3-4,5) olarak bulunmuş, ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde alerjik rinitli olgularda astımlı çocuklara göre daha yüksek oranlarda ağaç polenleri ve çimen, tahıl, yabancı ot polenleri duyarlılıkları saptandığı bildirilmiştir (21). Ankara’da 236 astımlı çocukta retrospektif olarak alerjen duyarlılıklarının araştırıldığı yeni bir çalışmada ise deri testi sonuçlarına göre en az bir alerjene karşı duyarlılık sıklığı %42,6 bulunmuş, ağaç polen karışımları huşgiller [*Betula alba*, *Alnus glutinosa*, *Corpinus betulus*, *Corylus avellana*], zeytingiller [*Olea europa*, *Ligustrum vulgare*, *Fraxinus excelsior*], söğütgiller [*Populus alba*, *Salix caprea*] ile astım grubu çocuklarda %3,7, astım+alerjik grubu çocuklarda %8,2 oranında ağaç polenlerine duyarlılık bildirilmiştir (22).

Ağaç polen genel duyarlılığının ve diğer polen duyarlılıklarının çocukluk çağında yaş artışına paralel anlamlı bir artış gösterdiği bu çalışmada görülmüştür. Ayrıca çimen polenleri, tahıl polenleri ve yabancı ot polenleri genel duyarlılık oranlarında da benzer şekilde yaş ile birlikte belirgin bir artış bulunmuştur. Çocukluk çağı içinde genel olarak yaş artışı ile birlikte inhalan alerjenlere duyarlılık saptanma oranlarının artışı bilinmektedir (23). Ankara’da yapılan çalışmada 2-18 yaş çocuk ve adolesanlarda deri prik testleri sonuçları incelendiğinde, 2-5 yaş, 6-11 yaş, 12-18

yaş gruplarında inhalan alerjenlerin ve özellikle polen duyarlılığının yaş ile birlikte arttığı bildirilmiştir (18). Adana’da çocuklarda yapılan benzer bir çalışmada da polen duyarlılıklarının yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (24). İtalya’da astımlı hastaların 1-3 yaş, 4-6 yaş, 7-9 yaş, 10-17 yaş olmak üzere 4 gruba ayrılarak incelendiği çalışmada polen duyarlılığı görülme oranlarının yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (25). Benzer şekilde Güney Kore’de okul çocukları ve adolesanları kapsayan bir çalışmada da polen duyarlılığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (26).

Alerjen duyarlılığı çoğu kez birkaç inhalan alerjene karşı birlikte duyarlılanma şeklinde görülmektedir, atopik bireylerde çimen polenleri, tahıl polenleri, ağaç polenleri ve yabancı ot polenleri duyarlılıkları aynı olguda birlikte bulunabilen alerjen duyarlılıklarıdır (22). Bu çalışmada da alerjik astımlı olgularda ağaç polen genel duyarlılığı (en az bir ağaç alerjenine duyarlılık) varlığında; çimen, tahıl ve yabancı otlar polen genel duyarlılıklarının yüksek oranlarda ve birlikte bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda alerjik astıma, alerjik rinit ve/veya konjonktivit eşlik eden olgularda polen (çimen, tahıl, ağaç, yabancı ot) duyarlılıklarının anlamlı olarak daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarla benzer şekilde Ay ve ark. tarafından Ankara’da 236 astım tanılı çocuk ile yapılan bir çalışmada da astıma alerjik rinit eşlik eden olgularda polen duyarlılıkları daha sık saptanmıştır (22). İzmir’de 5055 çocuk ve erişkin olguyu kapsayan bir çalışmada da astımlı olgulara göre alerjik rinitli olgularda daha yüksek oranda çeşitli polen duyarlılıkları saptandığı bildirilmiştir (27). Li ve ark. tarafından Çin’de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde alerjik rinitin eşlik ettiği astımlı olgularda polen duyarlılığı daha yüksek saptanmıştır (28). Alerjen duyarlılıkları gelişimi çevresel faktörlerden de etkilenmektedir, genel olarak alerjik rinit ve/veya alerjik konjonktivit olgularında polen duyarlılığının daha sık olarak görülebildiği bildirilmektedir (21,27,28). Patogenezi çok iyi bilinmemekle birlikte, çevresel faktörler, atmosferdeki polen bulunma miktar veya süreleri, polen çaplarının diğer sık görülen inhalan alerjenlere nispeten daha büyük çapta olması ve bu nedenlerle çeşitli bitki polen maruziyetinin özellikle üst solunum yollarında klinik tablo ve semptomlara yol açabilmelerinin bu durumu açıklayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çok sayıda hastanın dahil edildiği çeşitli alerjen duyarlılıklarını araştıran geniş çalışmalarda yaygın alerjenler içinde en sık alerjik duyarlılığa sahip olduğu bildirilen alerjenler araştırılabilmektedir. Bu çalışmada da ağaç polen duyarlılığı araştırılırken Bursa bölgesinde atmosferde görüldüğü bildirilen ve çocukluk yaş grubunda en sık alerjen duyarlılığa yol açtığı bildirilen alerjenler kullanılmıştır. Astımlı olgularda daha düşük oranlarda saptanabileceği bildirilen diğer bazı ağaç polen alerjenlerinin de eklenmesiyle genel toplam duyarlılık oranlarında bir miktar artış saptanabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın tek bir merkeze başvurmuş olan hastalar arasında yapılmış olması da bir kısıtlılık olarak belirtilebilir.

Sonuç

Alerjik astımlı çocuklarda bölgemizde ilk kez detaylı olarak ağaç polen alerjenleri duyarlılığı konusunda elde edilen bu verilere göre ağaç polen alerjenlerine duyarlılık (en az bir ağaç alerjenine duyarlılık) oranı %17,7 olarak saptanmıştır. Alerjik astımlı çocuklarda en sık duyarlılığın akarlar karşı olduğu (%75,0), daha sonra ise sıklık sırasıyla çimen polenleri, tahıl polenleri, ağaç polenleri, yabani ot polenleri, kedi ve/veya köpek alerjenleri, mantar sporları ve hamam böceğine karşı alerjik duyarlılık olduğu tespit edilmiştir. Ağaç polen alerjenlerine duyarlılık oranları yaş ile paralel artış göstermektedir. Ağaç polen genel duyarlılık oranının sadece alerjik astım tanılı olgularda %14,3 iken, alerjik astım + alerjik rinit grubunda, alerjik astım + alerjik rinit + alerjik konjonktivit tanılı olgularda ise anlamlı daha yüksek oranlarda var olduğu bulundu. Çocukluk yaş grubunda alerjik astımlı olgularda ağaç polen duyarlılığının akarlar, çimen polenleri, tahıl polenlerinden sonra dördüncü sıklık sırasında saptandığını da gösteren bu çalışmadan elde edilen verilerin, hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarında göz önünde bulundurulmasının faydalı olacağı değerlendirilmiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- GINA, Global strategy for asthma management and prevention. 2017. Chapter 1 Definition, description, and diagnosis of asthma. www.ginasthma.org.
- Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachart C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507-15.
- Oksel C, Custovic A. Development of allergic sensitization and its relevance to paediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:109-16.
- Liu AH, Martinez FD, Taussig LM. Natural history of allergic diseases and asthma, in Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ (ed): *Pediatric Allergy*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 2003, pp 10-22.
- Bıçakçı A, Altunoğlu MK, Bilişik A, Sevcan Ç, Canitez Y, Malyer H ve ark. Türkiye'nin atmosferik polenleri. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:11-7.
- Bıçakçı A, Tatlıdil S, Sapan N, Malyer H, Canitez Y. Airborne pollen grains in Bursa, Turkey, 1999-2000. *Ann Agric Environ Med* 2003;10:31-6.
- Bıçakçı A, Tosunoğlu A, Saatçioğlu G. Allergenic Platanus (plane tree) pollen concentrations in Turkey. *Asthma Allergy Immunol* 2015;13:76-89.
- Bıçakçı A, Altunoğlu MK, Bilişik A, Sevcan Ç, Canitez Y, Malyer H ve ark. Türkiye'nin atmosferik polenleri. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:11-7.
- Bıçakçı A, Tosunoğlu A, Saatçioğlu G. Allergenic Platanus (plane tree) pollen concentrations in Turkey. *Asthma Allergy Immunol* 2015;13:76-89.
- Bıçakçı A, Altunoğlu MK, Tosunoğlu A, Çelenk S, Canitez Y, Malyer H, Sapan N. Allergenic airborne Olea (olive) and Fraxinus (ash) pollen concentrations belonging to the Oleaceae family in Turkey. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:133-46.
- Holgate ST. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2010;2:165-71.
- Atkins D, Leung DYM. Diagnosis of Allergic Disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds.). *Nelson Textbook of pediatrics*. 19th ed. Saunders Elsevier, 2015. 764-8.
- Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997;7:3-7.
- Carr WW. Improvements in skin-testing technique. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:100-3.
- GINA, Global strategy for asthma management and prevention updated 2010. Chapter 2 Diagnosis and classification. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2010-GINA.pdf>.
- Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, Muraro A, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

- (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195-209.
17. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62:301-9.
 18. Şahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki AB, Tuncer A, Şekerel BE: Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157: 391-8.
 19. Tezcan D, Uzuner N, Sule Turgut C, Karaman O, Kose S. Retrospective evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. *Allergol Immunopathol* 2003;31: 226-30.
 20. Kılıç M, Taşkın E. Alerjik Astımlı Çocukların Klinik Özelliklerinin ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Derg/Fırat Med J* 2015; 20(4): 199-205.
 21. Yazıcıoğlu M, Oner N, Celtik C, Okutan O, Pala O. Sensitization to common allergens, especially pollens, among children with respiratory allergy in the Trakya Region of Turkey. *Asian Pasific J Allergy Immunol* 2004;22:183-90.
 22. Ay S, Civelek E, Kınık Kaya E, Güvenir H, Mısırlıoğlu ED, Toyran M, ve ark. Astımlı ve Astım-Alerjik Rinit Birlikteliği Olan Çocuklarda Deri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis* 2017;3:153-8.
 23. Moral L, Roig M, Gadre J, Alós A, Toral T, Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:128-33.
 24. Şaşıhüseyinoğlu AŞ, Kont Özhan A, Serbest Mark. Çocukluk Yaş Grubunda Deri Testi ile Allerjen Duyarlılığının Dağılımı. *Asthma Allergy Immunol*. 2017;15:43-8.
 25. Verini M, Rossi N, Verrotti A, et al. Sensitization to environmental antigens in asthmatic children from a central Italian area. *Sci Total Environ*. 2001;270:63-9.
 26. Park SH, Lim DH, Son BK, et al. Sensitization rates of airborne pollen and mold in children. *Korean J Pediatr*. 2012;55:372-9.
 27. Turgut CŞ, Tezcan D, Uzuner N, Köse S, Karaman Ö. İzmir İli ve Çevresinde Allerjen Duyarlılık Oranları. *SSK Tepecik Hast Derg* 2003;13(1):19-24.
 28. Li J, Sun B, Huang Y, Lin X, Zhao D, Tan G, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy* 2009;64:1083-92.

The Association Between Obesity, Being Overweight and Socio-economic Status Among School-Age Children Living in Big Cities

Büyük Şehirlerde Yaşayan Okul-Çağı Çocuklarında, Obezite, Kilolu Olmak ve Sosyo Ekonomik Durum Arasındaki İlişki

Sibel Aka (0000-0002-4279-6727), Mujde Arapoğlu (0000-0003-4169-0530)

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Faculty of Medicine, Division of General Pediatrics, İstanbul, Turkey



Abstract

Introduction: Obesity has become a serious health concern worldwide. Risk factors of obesity are different in urban and rural areas. The aim of this study was to determine the risk factors related to obesity and being overweight among children in low and high socio-economic groups in a big metropolitan city, İstanbul.

Materials and Methods: A cross-sectional study was carried out on 490 school-age children between 5 and 15 years. Low and high socio-economic groups were determined according to socio-economic status (SES). Socio-demographic characteristics of children were collected from the parents.

Results: The effect of having frequent snacks rich in carbohydrates ($p=0,001$) and sedentary lifestyles ($p=0,001$) on BMI was significant in both SES groups. In high SES group, BMI of the <10 years boys was significantly higher than that of the <10 years girls; Boys also had higher BMI at both age groups of either younger or older than 10 years. In low SES group, girls were significantly more overweight than boys. High family income, high paternal BMI and consuming energy rich products increased the obesity risk in children 1,560 times (OR: 1,560, %95 CI: 1,046-2,326), 2,015 times (OR: 2,015, %95 CI: 1,092-3,720), and 4,33 times (OR: 4,330, %95 CI: 2,897-6,472), respectively.

Conclusions: As conclusion, high family income, high paternal BMI and consuming energy rich products increased the obesity risk. We suggest that every community has own characteristics but boys tend to have high BMIs in families with high SES.

Öz

Giriş: Obezite dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş olup, obezitenin risk faktörleri kentsel ve kırsal alanlarda farklılık göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, büyük bir metropol olan İstanbul'da düşük ve yüksek sosyo ekonomik gruptaki öğrencilerde obezite ve fazla kilolu olma ile ilgili risk faktörlerini belirlemek-tir.

Gereç ve Yöntem: Enine kesitli çalışma 5-15 yaş arası 490 okul çağı çocuğu üzerinde gerçekleştirildi. Sosyo ekonomik duruma (SES) göre düşük ve yüksek sosyo ekonomik gruplar belirlendi. Çocukların sosyo demografik özellikleri ebeveynlerden toplandı.

Bulgular: Karbonhidrat bakımından zengin sık ara öğün yemenin ($p=0,001$) ve hareketsiz yaşam tarzının ($p=0,001$) VKİ üzerindeki etkisi her iki SES grubunda anlamlıydı. Yüksek SES grubunda, <10 yaşındaki erkek çocukların BMI'si <10 yaşındaki kızlarınkinden anlamlı derecede yüksekti; Erkekler ayrıca 10 yaşından küçük veya daha büyük her iki yaş grubunda daha yüksek BMI'ye sahipti. Düşük

Keywords

Childhood, obesity, overweight, socio-economic status

Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı, obezite, fazla kilolu olma, sosyo ekonomik statü

Received/Geliş Tarihi : 25.10.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 31.12.2020

DOI:10.4274/jcp.2020.0011

Address for Correspondence/Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar):

Sibel Aka, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Faculty of Medicine, Division of General Pediatrics, İstanbul, Turkey

SES grubunda, kızlar erkeklerden önemli ölçüde daha fazla kiloluydu. Yüksek aile geliri, yüksek baba BMI ve enerji açısından zengin ürünler tüketmek çocuklarda obezite riskini 1.560 kat (OR: 1.560,% 95 CI: 1.046-2.326), 2.015 kat (OR: 2.015,% 95 CI: 1.092-3.720), ve 4,33 kez (OR: 4,330,% 95 CI: 2,897-6,472).

Sonuç: Sonuç olarak, yüksek aile geliri, yüksek baba BMI ve enerji açısından zengin ürünler tüketmek obezite riskini artırmıştır. Her topluluğun kendine has özellikleri olduğunu, ancak erkek çocukların yüksek SES'li ailelerde yüksek BMI'lere sahip olduğunu düşünüyoruz.

Introduction

Recently, obesity has become a serious health concern with increasing prevalence and important consequences in all pediatric age groups, in both sexes and in all socio-economical levels, worldwide. Genetic susceptibility, environment, socio-economic status and individual lifestyle factors are believed to play important roles for the development of obesity; although, their importance may differ between individuals and countries (1-3).

Many countries constitute their health policies by determining their own demographic characteristics, risk factors and high risk groups. Various population-based programs and policies are developed to improve countries' health policies (4, 5). In this study, we aimed to investigate the rate and other associated factors of obesity and overweight among 5 -15 years old school-age children in low and high socio-economic groups in a big metropolitan city, Istanbul.

Material and Methods

Study Population and Data Collection

The study was designed as a cross-sectional study and randomly selected 490 school-age children between 5 and 15 years old who were followed in the well child follow-up clinic of a university hospital were included in this study. Children were divided into two groups as living in low and high socio-economical status (SES). Family income measures were based on per capita annual income of household by dividing gross annual income of the family by household size. Per capita family income tertiles were used to indicate low and high SES.

Our research was approved by the Ethics Committee of Acibadem University (2019-9/18). This study was conducted according to the principles of Declaration of Helsinki, 1989.

During the study, height and weight of each child was recorded and body mass index (BMI)

was calculated. Weight was measured with a scale and height with a stadiometer (Seca, Germany) for children fully undressed or while wearing light clothes in an upright position without shoes. BMI values were calculated as weight divided by height squared (kg/m^2).

Overweight and obesity were determined by comparing calculated BMIs to International Obesity Task Force (IOTF) cut-offs (6). Childhood weight, height and BMI values were converted to centile levels for age and sex by Centers for Disease Control and Prevention, BMI charts. Obesity is described as a BMI greater than the 95th. centile for age and sex growth charts, overweight is classified as a BMI-for-age between the 85th. and 95th. centiles. Children with metabolic and/or endocrine disease and underweight children were excluded from the study.

Questionnaires

Children were admitted to the study after being volunteered by their parents. Written informed consent was obtained from all parents. A questionnaire was filled out for each patient. An inquiry form including questions such as duration of breastfeeding, parental education level, number of siblings, type of school attended (state or private), timing of breakfast and lunch (at home or school) was filled out by questioning the parents. The assessment of participants' social and demographical characteristics were based on the data from the questionnaires. Age, gender and parental obesity parameters were also recorded.

Results

Main sociodemographic characteristics are summarized in Table 1. Study population composed of total 490 children; 243 of them (49,6%) were girls and 247 (50,4%) were boys. Ages were between 5-15,4 years; mean age was $9,26 \pm 2,64$ years. 61,8% (n=303) of the children had normal BMI, 23,1% (n=113) were overweighted and 15,1% (n=74) were obese. 51,6%

of the patients were from the high socio-economical status and 48,3% were from the low SES. 43,5% (n=213) of the patients had only breast-milk in the first 4-6 months, 50,8% (n=249) had both breast-milk and formula, and 5,7% (n=28) had only formula. Breast-feeding or formula feeding had no significant effect on obesity in either high SES group (p=0,238) or low-

middle SES group (p=0,611). 42,7% of the children attended private school and 57,3% attended public school. Type of school was not effective on obesity (p=0,886). 60% (n=294) had a sibling. Having a sibling did not have a significant effect on obesity in high (p=0,59) or low SES (p=0,16) groups. 78,8% had breakfast at home. No significant effect was found

Table 1. Socio-demographic characteristics

	<10 years	292 (59,6)
Age (years); n(%)	≥10 years	198 (40,4)
	Min-Max (Median)	5-15,4 (9,01)
	Mean ± SD	9,26±2,64
Gender; n(%)	Female	243 (49,6)
	Male	247 (50,4)
	Min-Max (Median)	2500-4000 (3250)
Birthweight (gr)	Mean ± SD	3287,33±349,71
	Min-Max (Median)	105-182 (137)
Height (cm)	Mean ± SD	137,86±15,81
	Min-Max (Median)	14-101 (33)
Weight (kg)	Mean ± SD	36,54±14,61
	Normal	303 (61,8)
BMI (kg/m²); n(%)	Overweight	113 (23,1)
	Obese	74 (15,1)
	Min-Max (Median)	12,7-33 (18)
Type of feeding in 4-6 months; n(%)	Mean ± SD	18,79±3,66
	Only formula	28 (5,7)
	Only breastfeeding	213 (43,5)
Total breastfeeding period (months)	Beastfeeding and formula	249 (50,8)
	Min-Max (Median)	1-36 (9)
	Mean ± SD	10,40±6,38
Family income; n(%)	High	253 (51,6)
	Low	237 (48,4)
	Private	209 (42,7)
School; n(%)	Public	281 (57,3)
	Yes	294 (60,0)
Sibling; n (%)	No	196 (40,0)
	At home	386 (78,8)
Breakfast; n(%)	At school	104 (21,2)
	Yes	193 (39,4)
Consuming energy rich products; n(%)	No	297 (60,7)
	Normal	128 (42,1)
Sedentary behavior >2 hrs/day; n(%)	Overweight	67(58,9)
	Obese	48(65,1)

on obesity (high SES, $p=0,481$, low SES $p=0,079$). Statistically significant correlation was observed between children's BMI and sedentary behavior as screen time and watching TV/computer more than 2 hours/day ($p=0,001$) (Table 1).

The rate of obesity was 15,4% ($n=39$) and the rate of being overweight was 25,7% ($n=65$) among the high SES group. The rate of obesity was 14,8% ($n=35$) and the rate of being overweight was 20,3% ($n=48$) in the low SES group. Socio-economical status was not significantly related to the children's risks of being obese or overweight ($p=0,311$). In the following tables, the relation between SES and BMI of the children will be evaluated by various subgroups differing from age and gender (Table 2).

In both high and low SES groups, those having frequent carbohydrate snacks daily had significantly higher BMI ($p=0,001$) (Table 3) (Figure 1). In high SES group, BMI of the <10 years boys was significantly higher than that of the <10 years girls; this significance was more prominent for high SES group ($p=0,001$) than low SES group ($p=0,078$) (Figure 2). Boys also had higher BMI at both age groups of either younger or older than 10 years. In low SES group, we noticed that girls were significantly more overweight than boys; however, obesity was

again more significant in boys in this SES group (Table 4) (Figure 3).

In high SES group, maternal BMI was positively correlated with the children's BMI with 16,2% statistical significance. ($r=0,162$; $p=0,005$; $p<0,01$). In low SES group, paternal BMI was positively correlated with the children's BMI with 28% statistical significance. ($r : 0,280$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Table 5).

A backward (conditional) logistic regression analysis was performed for the determination of independent variables affecting the childhood obesity

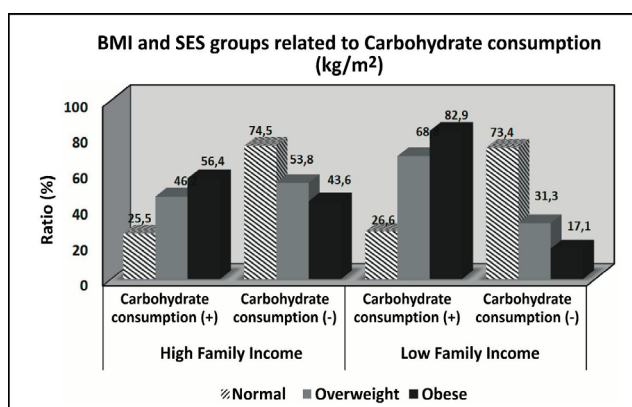


Figure 1. Comparison of BMI and gender related to SES groups and Carbohydrate consumption.

Table 2. The relation between family income and BMI

		High family income (n=253)	Low family income (n=237)
		n (%)	n (%)
BMI (kg/m²)	Normal	149 (58,9)	154 (65,0)
	Overweight	65 (25,7)	48 (20,3)
	Obese	39 (15,4)	35 (14,8)
	p	*0,311	

*Pearson ki-kare test

Table 3. Comparison of BMI in different SES groups related to having frequent snacks rich in carbonhydrates

		High family income		Low family income	
		Energy rich products (+)	Energy rich products (-)	Energy rich products (+)	Energy rich products (-)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
BMI (kg/m²)	Normal	38 (25,5)	111 (74,5)	41 (26,6)	113 (73,4)
	Overweight	30 (46,2)	35 (53,8)	33 (68,8)	15 (31,3)
	Obese	22 (56,4)	17 (43,6)	29 (82,9)	6 (17,1)
	p	0,001**		0,001**	

*Pearson ki-kare test

** $p<0,01$

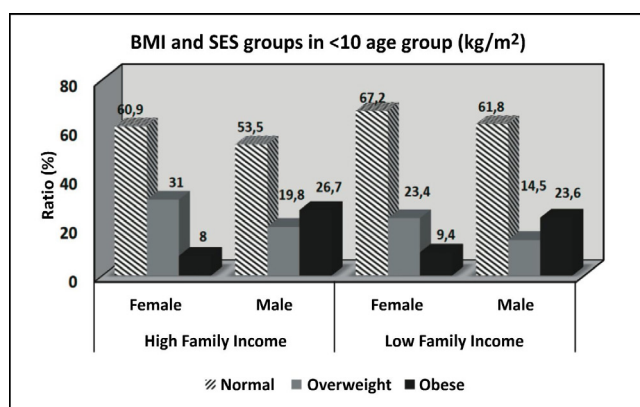


Figure 2. Comparison of BMI with SES groups in <10 age group.

and being overweighted. Statistically significant variables selected from univariate analysis such as gender, age, high family income, high paternal BMI, maternal BMI, total breastfeeding period (months), mothers' education level, fathers' education level, breakfast and consuming energy rich products were entered as the independent variables to the analysis. High family income increased the obesity risk in children 1,560 times (OR: 1,560, %95 CI:1,046-2,326). High paternal BMI also increased the childhood obesity risk as 2,015 times (OR:2,015, %95 CI:1,092-3,720), while consuming energy rich products increased the childhood obesity risk as 4,33 times (OR:4,330, %95 CI:2,897-6,472) (Table 6).

Table 4. Comparison of BMI with family income in different age groups

		High family income		Low family income		
		Female (n=87)	Male (n=86)	Female (n=64)	Male (n=55)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<10 Years	BMI (kg/m²)	Normal	53 (60,9)	46 (53,5)	43 (67,2)	34 (61,8)
		Overweight	27 (31,0)	17 (19,8)	15 (23,4)	8 (14,5)
		Obese	7 (8,0)	23 (26,7)	6 (9,4)	13 (23,6)
		p	^a 0,004**		^a 0,078	
≥10 Years	BMI (kg/m²)	Normal	30 (71,4)	20 (52,6)	26 (52,0)	51 (75,0)
		Overweight	11 (26,2)	10 (26,3)	16 (32,0)	9 (13,2)
		Obese	1 (2,4)	8 (21,1)	8 (16,0)	8 (11,8)
		p	^b 0,026*		^a 0,023*	
Total	BMI (kg/m²)	Normal	83 (64,3)	66 (53,2)	69 (60,5)	85 (69,1)
		Overweight	38 (29,5)	27 (21,8)	31 (27,2)	17 (13,8)
		Obese	8 (6,2)	31 (25,0)	14 (12,3)	21 (17,1)
		^ap	0,001**		0,033*	

^aPearson ki-kare test, ^bFisher-Freeman-Halton Test
*p<0,05 **p<0,01

Table 5. Comparison of children's BMI with parental BMI in different family income levels

	High family income		Low family income	
	Children's BMI		Children's BMI	
	r	p	r	p
Maternal BMI	0,168	0,007**	0,058	0,372
Paternal BMI	0,111	0,080	0,279	0,001**

r: Pearson korelasyon katsayısı
**p<0,01

Statistical Analysis

All analyses were performed using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (NCSS, LLC Kaysville, Utah, USA) programs. Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables. Pearson's chi-squared test and Fisher's Freeman Tests were used to analyse categorical variables. Pearson's correlation analyses was used for comparison of children's BMI and parental BMI. A backward (conditional) logistic regression analysis was performed for the determination of independent variables affecting the childhood obesity and being overweighted. The results were evaluated against a 95% confidence interval and $p < 0.05$ was considered significant.

Discussion

Childhood obesity is an important public health issue with increasing prevalence among school children and adolescents over the past 3 decades (1,2,3). International data regarding childhood obesity varies by age, gender, race, ethnicity, socio-economical status and other factors. Obesity among youth can have immediate health effects as well as longer-term consequences during adulthood (4). Eneli and Dele Davies (5) reported in a worldwide study that in 77% of the countries analyzed, the prevalence rate for children who were overweight was at least 10%. A previous multinational study estimated that 23,8% of the boys and 22,6% of the girls in developed countries and 12,9% of boys and 13,4% of girls in developing countries were overweight or obese in 2013 (1).

Istanbul is a point of intersection among Eastern European, Mediterranean and Middle East countries where people from different cultural and socio-

economical levels live together. In our study, the rate of being overweight was 23,1% and the rate of obesity was 15,1%. This pattern was closer to that seen in developed countries and Mediterranean countries (7). Studies performed between 2000 and 2010 in different regions of Turkey, are demonstrated varying prevalence rates of 10,3%-17,6% and 1,9%-7,8% for being overweight and obesity, respectively, in children aged between 6-16 years old (8). When obesity rates in Istanbul province were compared to that of the smaller cities and rural areas of the country, obesity risk was observed to be quite high and showed parallelism with the rates of urban areas of developed countries (9,10).

Although prevalence of obesity has increased in both boys and girls, the causes and consequences differ between the sexes. Gender related differences in factors associated with obesity change worldwide. Females are more likely tend to be obese than males during the second decade of their life in the previous studies; however, boys from different ethnical and racial groups might have higher risks of obesity (11). A recent European Youth Heart Study suggested that male sex confers a higher risk of obesity in adolescence (12).

In the group, younger than 10 years, the obesity rates were found to be significantly higher in boys in both SES groups in this study. Similarly, 24.9% of the boys and 24.2% of the girls who are at the 2nd grade in Turkey are overweight and obese according to COSI-TUR (The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative) 2016 Survey has been carried out with the participation of 11732 students (primary school, 2nd grade students) from 585 primary schools in 79 provinces (excluding Şırnak and Hakkari), in cooperation with the Republic of Turkey Ministry of National Education in Turkey (13). Boys from both SES

Table 6. The logistic regression analysis for the determination of independent variables affecting the childhood obesity and being overweighted

	p	Odds Ratio	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
High family income	0,029*	1,560	1,046	2,326
Maternal BMI (normal)	0,037*			
Maternal BMI (overweight)	0,959	0,988	0,631	1,548
Maternal BMI (obese)	0,025*	2,015	1,092	3,720
Consuming energy rich products	0,001**	4,330	2,897	6,472

*Variable(s) entered on step 1: Gender, age, family income, paternal BMI, maternal BMI, Total breastfeeding period (months), mothers' education level, fathers' education level, breakfast, Consuming energy rich products. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

groups might have easier access to computer games in Istanbul; thus, they might have more sedentary lifestyles. In the group older than 10 years, boys were again significantly tend to be more obese than girls in the higher SES; however, being overweight was more common in adolescent girls in the lower SES group. Parents might try to have their overweight teenage daughters to lose some weight before they become obese, in order to have a better outlook before marriage in Turkey. Another reason that female adolescents have less obesity might be caused from the gender differences in body satisfaction and well-being. Studies have suggested that females express stronger dislike of their obese peers than males, and that obese females are rated more negatively than obese males. While both males and females with a high BMI wish to be thinner, females may be more vulnerable to the obesity-related victimization (14).

Most of the studies that investigated the association between SES and obesity in children suggest inconsistent results which vary by gender, age and whether the child lived in the urban or rural country (15). Overall, obesity in children appears to be predominantly a problem of the rich in low and middle income countries; whereas, it affects mostly people of lower SES in the developed countries (16,17,18). Wang et al. (16) studied the obesity prevalence published in the past 25 years which were performed on school children from 25 countries and pre-school children from 42 countries. They pointed out that obesity and being overweight has increased more dramatically in economically developed countries and in urbanized populations. Interestingly, high socio-economic status was not significantly related to the children's risks of being obese or overweight due to the univariate analysis but was significant in logistic regression analysis in this study; thus, SES was a major determinant of obesity in a big metropolitan city. Like developed countries. On the other hand, in univariate analysis, boys from the families with high SES are tend to be more obese than the boys from the families with low SES.

Important determinants of childhood obesity between ages of 5-15 years old include parental unawareness and lack of knowledge about nutrition, parental obesity, lifestyle and socio-economic factors in most studies. Residence in metropolitan cities is another risk factor for childhood obesity. Increasingly

sedentary lifestyle in big cities, increased indoor activities as television viewing, internet, computer games, and other screen habits, poor facilities for physical activity, lack of open spaces and playgrounds, unsafe neighborhoods for outdoor activities, increasing pressure on children to perform in academics are some of the risk factors in big cities (17). We also found out that BMI increased significantly as the children had more sedentary lifestyles independent of socio-economical status in our sample of urban children.

Exposure to commercial food advertisements and easier access to unhealthy food products are also common risk factors for obesity in urban than rural areas. Independent of the SES, children having snacks rich in carbohydrates (sugar-sweetened beverages, packed sweet and floury foods) more than 2 times a day had higher BMI in our study. In COSI-TUR 2016 Survey, it was reported that 29.6% of children consume salty snacks (potato chips, corn chips, cookies) some days (1-3 days a week) and 10.7% consume beverages containing sugar for 4-6 days a week. Besides, 36.3% of the children consume sugar bars and chocolate, (1-3 days a week) and 25.3% of the children consume biscuits, cakes and cookies every day (13). Factors such as breast-feeding, education level of the mother and the father, attending a public or private school, having breakfast and lunch at home or at school and having a sibling did not have significant effects on overweight or obesity in our metropolitan city of İstanbul.

Data from two cross sectional studies showed that parental overweight or obesity was another independent risk factor for childhood obesity and that maternal BMI, in particular, was a significant predictor of BMI in children (19). Most overweight children have a familial form of obesity, with one or two obese parents. Obesity may be more normative and family pressure to lose weight may be less for these children when head of the household is obese. Ogden et al. (20) reported that that lower levels of income are not generally associated with childhood obesity. The association differs by sex, race and probably over time and complex.

And differences in the head of household education level are more consistent across subgroups than differences by income. Head of the household is generally the father in low SES groups as in our country. Interestingly, we found statistically significant relation between paternal BMI and childhood obesity in the

low SES group. However; we found a positive relation between maternal BMI and obesity in the higher SES group, where both parents are usually equally effective on the child. Familial patterns of food selection and intake, exercise, and selection of leisure activity, including amount of television watching in the family are also important factors.

As conclusion, high family income increased the obesity risk in children 1,560 times, high paternal BMI also increased the childhood obesity risk as 2,015 times and consuming energy rich products increased the childhood obesity risk as 4,33 times. In high SES group, BMI of the <10 years boys was significantly higher than that of the <10 years girls; In low SES group, girls were significantly more overweight than boys; however, obesity was again more significant in boys in low SES group. In high SES group, maternal BMI was positively correlated with the children's BMI but in low SES group, paternal BMI was positively correlated with the children's BMI. These results are partly in coincidence with the other countries whether developed or developing. We suggest that every community has own characteristics but boys tend to have high BMIs in families with high SES. Healthy eating habits and maintenance of regular physical activity through parental initiative, school policies and social support interventions are the most important strategies in managing childhood obesity. Commercial food advertisements for unhealthy food products, especially on television, must be counteracted. High-risk screening and effective community educational programs on healthy eating habits are needed in developing countries.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Medical School Ethical Committee.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311:806-14.
- Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999- 2012. *JAMA Pediatr* 2014;168:561-66.
- Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2100-9.
- Eneli I, Dele Davis H. Epidemiology of childhood obesity. In: Dele Davis H, ed. *Obesity in Childhood & Adolescence*. Vol 1. Westport, Conn: Praeger Perspectives, 2008, p.3-19.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
- Livingstone MB. Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutr* 2001;4:109-16.
- Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4: -7.
- Sağlam H, Tarım O. Prevalence and correlates of obesity in schoolchildren from the city of Bursa. Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2008;1:80-8.
- Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood Obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48.
- Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet* 2015; 385:2510-20.
- Ortega FB, Labayen I, Ruiz JR, Kurvinen E, Loit HM, Harro J, et al. Improvements in fitness reduce the risk of becoming overweight across puberty. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1891-7.
- Turkey Childhood (Primary School, 2nd Grade Students) Obesity Surveillance Initiative COSI-TUR 2016" Ministry of Health -General Directorate of Public Health, Ministry of National Education, World Health Organization Regional Office for Europe, Ministry of Health Publication No: 1126 Ankara 2019.
- Sweeting HN. Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence. *Nutr J* 2008;7:1.
- Bammann K, Gwozdz W, Lanfer A, Barba G, De Henauw S, Eiben G, et al. Socioeconomic factors and childhood overweight in Europe: results from the multi-centre IDEFICS study. *Pediatr Obes* 2013;8:1-12.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
- Karnik S, Kanekar A. Childhood Obesity: A Global Public Health Crisis. *Int J Prev Med* 2012;3:1-7.
- Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 2012;70:3 21.
- Gibson LY, Byrne SM, Davis EA. The role of family and maternal factors in childhood obesity. *Med J Aust* 2007;186:591-5.
- Ogden CL, Carroll MD, Fakhouri TH, Hales CM, Fryar CD, Li X, et al. Prevalence of obesity among youths by household income and education level of head of household - United States 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:186-9.

Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeği: Türkçe Geçerlilik ve Güvenirliliği

Postoperative Pain Scale in Preschool Children: Validity and Reliability of Turkish

Tufan Aslı Sezer (0000-0003-2423-3725), Figen Işık Esenay (0000-0001-7576-6500),
Gülçin Korkmaz (0000-0002-5447-2164)

Ankara Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye



Öz

Giriş: Bu çalışmada, ülkemizde okul öncesi dönemde (1-5 yaş) olan çocukların ameliyat sonrası ağrının değerlendirilmesi için uygun geçerli ve güvenilir bir ölçek bulunmaması göz önüne alınarak ameliyat sonrası ağrı değerlendirme araçlarından biri olan Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeğinin (The Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale-TPPPS) Türkçe geçerlilik güvenirlilik çalışmasının yapılarak kliniklerde hemşirelere ve araştırmacılara kazandırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma metodolojik nitelikte olup, Ankara Üniversitesi Cebeci Çocuk Hastanesi Çocuk Cerrahi servisinde Nisan-Temmuz 2019 tarihleri arasında (1) 1-5 yaş aralığında olan, (2) çocuk cerrahi kliniğinde ameliyat olmuş ve postop ilk 1 saat içinde olan, (3) ebeveyni çalışmaya katılmaya gönüllü olan çocuklar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan çocukların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmanın verileri Tarbell ve ark. (1992) geliştirdiği “Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeği”, FLACC (Face, Legs, Activity, Crying, Consolability) ve “Sosyo demografik Bilgi Formu” ile toplanmıştır. Hastaların post-op 0., 15. ve 30. dakikalardaki ağrı düzeyleri TPPPS ve FLACC ölçekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. TPPPS Türkçe formunun geçerlilik çalışması kapsamında, önce ölçeğin dil geçerliliği yapılmış daha sonra içerik geçerliliği için uzman görüşleri değerlendirilmiştir. Güvenirlilik çalışması kapsamında ise, iç tutarlılık kat sayısı ve Paralel Test-Hali hazır güvenirliliği incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmanın sonuçlarına göre, TPPPS'nin iç tutarlılık güvenilirlik kat sayısı 0,70'in üzerinde ve FLACC ile yüksek derecede uyumlu bulunmuştur.

Sonuç: TPPPS ölçeği, okul öncesi dönemde (1-5 yaş) olan çocukların ameliyat sonrası ağrılarının değerlendirilmesi için geçerli ve güvenilir bir araçtır.

Anahtar kelimeler

Ağrı, okul öncesi çocuk, ölçek, geçerlilik, güvenirlilik

Keywords

Pain, preschool children, scale, validity, reliability

Geliş Tarihi/Received : 02.02.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 11.02.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0012

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

PhD. Tufan Aslı Sezer, Ankara Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

Abstract

Introduction: There is the lack of a valid and reliable scale suitable for the evaluation of postoperative pain in preschool children (1-5 years old) in Turkey. We aimed to examine the validity of the Postoperative Pain Scale in preschool Children which is one of the postoperative pain assessment tools, nurses and researchers in clinics.

Materials and Methods: The study is methodological and Ankara University Cebeci Children's Hospital Pediatric Surgery Department between April-July 2019. Informed consent was obtained from the parents of the children who met the inclusion criteria which was (1) 1-5 years of age, (2) underwent surgery at the pediatric surgery clinic and had postop within the first hour, (3) children whose parents volunteered to participate in the study. Data of the study was collected by Postoperative Pain Scale in Preschool Children, FLACC-(Face, Legs, Activity, Crying, Consolability) and Sociodemographic

Information Form. The pain levels of the patients were evaluated at post-op 0, 15 and 30 minutes using by TPPPS and FLACC scales. First, the language validity study of the Turkish version of the TPPPS was conducted, then expert opinions were taken for content validity. For reliability analysis, internal consistency coefficient and parallel test-retest reliability were examined.

Results: According to the results of the study, internal consistency coefficient of TPPPS was found over 0.70 and highly compatible with FLACC.

Conclusions: TPPPS is a valid and reliable scale for the assessment of postoperative pain in preschool children.

Giriş

Evransel bir deneyim olan ağrıyı; Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (International Association for the Study of Pain-IASP) “vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum” olarak tanımlanmıştır (1). Çocukluk döneminde yaşanan acı, ağrı ve korku deneyimi, çocukların davranış, beslenme düzeni ve ailesi ile olan etkileşimlerini etkileyebilmekte, yetişkinlik döneminde tıbbi bakım almada korkma ve kaçınmaya neden olabilmektedir (2). Çocuklar tarafından ağrı, hastalık ve hastane sürecinin en stresli ve en korkulan sonucu olarak görülmektedir (3,4). Cerrahi işlemler dokularda travmaya neden olduğu için işlem sonrasında ağrı yaygın olarak görülmektedir (5,6). Literatürde, çocukların cerrahi işlem sonrasında orta ve şiddetli derecede ağrı deneyimledikleri, etkin olmayan ağrı tedavisinin çocuklarda bulantı ve kusma gibi biyolojik olumsuzluklara, iyileşme sürecinde ve hastanede kalış süresinde uzamaya ve sağlık bakım giderlerinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (6,7). Bu nedenle ağrının zamanında ve etkin bir şekilde kontrol altına alınması önemlidir. Ağrının kontrol altına alınabilmesi için ağrı göstergelerinin doğru biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir (8). Bunun için çocukların savunucuları olan hemşirelerin, ağrı değerlendirilmesi ve kontrolü konusunda yeterince bilgi, beceri ve deneyim sahibi olması ve uygun değerlendirme ölçütleri ile çocukların ağrılarını değerlendirmesi gerekmektedir.

Çocuklarda ağrı, kendini ifade edebilme süreçlerindeki farklılıklar ve sınırlı iletişim nedeniyle sağlık çalışanları tarafından değerlendirilmesi, ölçülmesi ve yönetimi zor bir durumdur ve genellikle yetersiz değerlendirilmektedir (5,9,10). Çocukların yaşı, gelişim düzeyi, bilişsel becerileri, iletişim becerileri, önceki ağrı deneyimleri ve inançları ağrıyı algılama ve gösterme şekillerini etkilemektedir (3,4,8). Aynı zamanda ağrıya

neden olan durumlara göre ağrının özelliği farklı olabileceğinden, farklı durumlar için farklı ağrı ölçeklerine ihtiyaç duyulmaktadır (8). Tüm bu farklılıklar, çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde farklı ölçeklere ihtiyaç doğurmaktadır (4). Bu nedenle çocuğun yaşına ve ağrı nedenine özgü ölçekler geliştirilmeli ve kullanılmalıdır. Örneğin bilişsel ve dil gelişimleri yetersiz olan bebeklik döneminde davranışsal özellikleri veya fizyolojik parametreler içeren ölçekler bebeklerin ve yeni doğanların ağrı değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (11). Ülkemizde çocuklarda sıklıkla kullanılan ağrı ölçekleri, FLACC (Yüz, Bacaklar, Hareket, Ağlama, Avutabilme), Görsel Analog Skala (VAS) ve Wong Baker Yüzler Ağrı Ölçeği (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale) yüz skalasıdır. Bu ölçekler görsel ağrı ölçme araçlarıdır ve çocukların sadece yüz ifadeleri değerlendirilmektedir. Ergenlik dönemindeki çocukların ise gelişimleri erişkinine yakın olduğundan, öz bildirim dayalı görsel ağrı araçları güvenle kullanılabilir. Oyun ve okul öncesi dönemdeki çocukların ise duygusal, bilişsel ve dil gelişimleri bebeklerden daha iyi olmasına rağmen ergenler kadar yeterli değildir. Bu nedenle okul öncesi çocuklar için davranış değerlendirme ölçekleri yetersiz ve öz bildirim yüz ölçekleri ise uygunsuz kalabilmektedir (11,12). Ağrı, tek boyutlu ve çok boyutlu ağrı değerlendirme araçları ile değerlendirilebilir. Tek boyutlu araçlar, genellikle girişimsel olmayan uygulamalarda ağrı ile ilgili hızlı bilgi almak ve ağrının varlığını değerlendirmek için kullanılır. Çok boyutlu araçlar ise ağrıyı duygusal ve duygusal yönüyle açıklamak için kullanılır (8). Ağrının değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem olarak öz bildirim ve davranışsal ölçümlerin bir arada kullanılmasını önerilmektedir (4).

Ülkemizde okul öncesi dönemde olan çocukların ameliyat sonrası ağrının değerlendirilmesi için uygun, geçerli ve güvenilir bir ölçek bulunmamaktadır. The Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale (TPPPS), Tarbell ve arkadaşları tarafından 1-5 yaş arası

çocukların ameliyat sonrası ağrısının değerlendirilmesi için geliştirilmiş, çok boyutlu bir ağrı ölçeğidir. Ölçek, üç davranış kategorisinde (vokal, yüz ve bedensel) ağrı ifadelerini gözlemleyen, basit ve uygulanabilirliği yüksek bir ölçektir (12). Bu çalışmada The Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale (Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeği) ölçeğinin Türkçe geçerlilik güvenilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın Şekli

Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı ölçeğinin geçerlik ve güvenilirliğini test etmek amacıyla metodolojik olarak planlanmıştır.

Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma bir üniversite hastanesinin çocuk cerrahi servisinde Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Servis 33 yatak kapasitesine sahiptir. Serviste günde ortalama 15 operasyon yapılmaktadır. Hastalara, ameliyat öncesi anestezi ekiplerince, operasyonun anestezi prosedürüne uygun premedikasyon uygulanmaktadır. Operasyon bitimine yakın, uygulanan operasyonun türüne uygun analjezi (Parasetamol veya opioid grubu analjezikler) uygulanıp, ameliyat sonrası ilk takibin yapıldığı uyandırma alanına alınmaktadır. Hasta, yaklaşık 30 dakika sonra uyandırma alanından servise alınmaktadır. Hastaların ameliyat sonrası ağrı değerlendirilmesi servise alındığında, FLACC ölçeği ile yapılmaktadır. Hastanın ağrı değerlendirmesi ölçekten alınan puan 4'ün altında ise üç saatte, 4'ün üzerinde olduğunda ise iki saat aralıklarla yapılmaktadır. Klinikte ameliyat sonrası takip edilen hastalara üç gün süreyle profilaktik olarak 6 saatte bir analjezi uygulaması order edilmektedir.

Çalışma Grubu

Ölçek çalışmalarında, örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde ölçek madde sayısının en az beş, olabilirse on katı olması önerilmektedir (13). TPPPS ölçeğinin yedi madde olması nedeniyle göre çalışmanın örneklem büyüklüğü, madde sayısının 8 katı olacak şekilde 80 olarak belirlenmiştir. Çalışmanın örneklemini Nisan-Haziran 2019

tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin çocuk cerrahi servisinde ameliyat olmuş, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 1-5 yaş arasındaki çocuklar oluşturmuştur. Çalışmanın dahil edilme kriterleri; (1) 1-5 yaş aralığında olması, (2) çocuk cerrahi kliniğinde ameliyat olması ve ameliyat sonrası ilk 1 saat içinde olması, (3) ebeveyni çalışmaya katılmaya gönüllü olarak kabul eden çocuklar olarak belirlenmiştir.

Veri toplama araçları

Çalışmanın verileri sosyo demografik bilgi formu, TPSSS ve FLACC ağrı skalaları ile toplanmıştır.

Sosyo Demografik Bilgi Formu; İlgili literatür doğrultusunda (11,12,14) araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Çocuğun yaşı, cinsiyeti, tıbbi tanısı, geçmişteki ve mevcut sağlık durumu, daha önce ameliyat geçirip geçirmediği, kullandığı ilaçlar, geçmiş tıbbi öyküsü, geçmiş ağrı deneyimi, ameliyat sırasında aldığı anestezinin türü, ameliyat sonrası analjezi alıp almaması, aldıysa bu analjezik ilacın verilmiş yolu ve türünü tanılamaya yönelik sorulardan oluşmaktadır.

Okul Öncesi Çocuklarda Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeği (The Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale-TPPPS); Tarbell ve arkadaşları tarafından (1992) okul öncesi çocukların ameliyat sonrası ağrısını değerlendirmek için geliştirdikleri bu ölçek vokal ağrı ifadesi, yüz ağrısı ifadesi ve bedensel ağrı ifadesi şeklinde üç davranış kategorisinde bulunan yedi maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler, hasta anesteziden uyandıktan sonra 6 kez beş dakika aralıklar ile değerlendirilmektedir. Hasta uyursa, gözlemci gözlemlemeyi bırakır. Değerlendirme, gözlem periyodu sırasında ağrı davranışı varsa 1-(bir), mevcut değilse 0-(sıfır) olarak puanlanır. Toplam skor altı değerlendirmenin ortalaması alınarak hesaplanır, skor 0 ile 7 arasında değişmektedir. Puanın yüksek olması ağrının da o kadar şiddetli olduğunu göstermektedir. Ölçeğin toplam üç davranış kategorisinde Cronbach alfa katsayısı 0.88 olarak bulunmuştur (12).

FLACC (Face, Legs, Activity, Crying, Consolability) Ağrı Ölçeği; Merkel ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen ağrı değerlendirme ölçeği ile 3-7 yaş arası ameliyat sonrası dönemde kendi ağrısını ifade edemeyen ve iletişim kurulamayan çocuklarda beş davranışsal kategorinin (Yüz ifadesi, bacak hareketleri, aktivite, ağlama, teselli edilirlilik) değerlendirilmesi ile ölçüm yapılmaktadır (15). Akut süreçlere bağlı ve ameliyat sonrası ağrının hastanede

değerlendirilmesinde kullanılan ölçeğin Türkçe dil geçerliliği Şenayli ve ark. (2006) tarafından yapılmıştır (16). Değerlendiriciler arası uyum 2 yönlü çapraz tabakalandırma yöntemi ile değerlendirilmiş ve değerlendiriciler arası uyumluluk oranı için kappa değerleri incelenmiştir. Kappa değerlerinin 0,75 ve üzeri bulunması tam uyum olarak kabul edilmiş ve ölçeğin ameliyat sonrası dönemde ağrının değerlendirilmesinde başarılı olduğu saptanmıştır (16). Ölçek yüz, bacak, hareket, ağlama, aktivite durumu ve teselli edilebilirlik derecesi şeklinde beş unsurdan oluşmaktadır. Ölçek uyanık olan hastalarda 1 ve 5 dakika arası süre ile gözlem yapılarak kullanılmaktadır. Her bir madde 0-2 arasında puanlanmaktadır. 0 puan hastanın rahat olduğunu; 1-3 puan hafif ağrı olduğunu; 4-6 puan orta derece ağrı olduğunu ve 7-10 puan şiddetli ağrıyı ifade etmektedir. Eğer yüzde belirgin ifade yoksa, bacak normal pozisyonda ise, aktivite normal ise, ağlama yok ise, hoşnut veya rahat ise, her bir unsur 0 ile puanlanır. Eğer yüz buruşuk veya kaş çatık ise, bacak hareketleri gergin ise, aktivite gergin ve baş ileri geri hareket eder ise, ağlama inilti şeklinde ise, ilgi ve dokunma ile sakinleşme var ise, her biri için 1 puan verilir. Eğer yüz de çene titremesi ve dişlerini vurma var ise, bacaklar hareketli ise, sert ve burkulan tarzda hareket var ise, çılgık atma ve hıçkırma ağlama var ise, teselli olması zor ise, her biri için 2 puan verilir (16).

İşlem

TPPPS ölçeğinin Türkçeye uyarlama sürecinde ilk olarak, ölçeğin geliştiricisi Sally E. Tarbell ile iletişime geçilmiş ve ölçeğin uyarlamasına ilişkin izin alınmıştır.

Çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada ölçeğin geçerliliği incelenmiş daha sonra güvenilirliğine ilişkin analizler yapılmıştır. Geçerlik aşamasında, ölçek dil geçerliliği ve kapsam geçerliliği için uzman görüşüne sunulmuştur. Güvenirlik aşamasında ise, ölçeğin iç tutarlılık katsayısı hesaplanmış ve paralel test güvenilirliği yapılmıştır.

Bir araştırmacı haftanın iki günü saat 8-16 saatleri arasında klinikte bulunarak, klinikte çalışan bir hemşire yardımı ile çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan pre-operatif çocukları belirlemiş, çocuk ve ebeveynleri araştırma hakkında bilgilendirerek, aydınlatılmış onamlarını almıştır. Ameliyat öncesi dönemde ebeveyn

tarafından tanımlayıcı veri formu doldurulmuştur. Sonrasında çocuk, klinik ekibi tarafından, kliniğin prosedürüne uygun şekilde ameliyata hazırlanmış ve gönderilmiştir. Ameliyat sonrası ağrıları TPPPS ve FLACC ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çocuk, ameliyat sonrası uyanmaya başladığı andan itibaren, ölçeğin uygulanması konusunda eğitilmiş bir klinik hemşire tarafından, TPPPS ölçeğinde yer alan 7 ağrı davranışı açısından 30 dk boyunca gözlenmiş, on beş dakikalık aralıklarla (3 kez) puanlanmıştır. Eğer çocuk bu sırada uyumuş ise değerlendirme sona erdirilmiştir. Tarbell ve arkadaşlarının belirttiği gibi, hasta uyandığında değerlendirme yeniden başlatılmıştır. FLACC ağrı ölçeği ise, ameliyat sonrası dönemde uyanmaya başladığı andan itibaren ilk 30 dakika, on beş dakikalık aralıklarla (3 kez) uygulanmış ve puanlanmıştır. Ameliyat sonrası 30. dakikada değerlendirme sona ermiştir. Değerlendirmeler sonrası hastanın ağrı puanı 4 ve üzerinde ise, kliniğin ağrı yönetim protokolüne uygun olarak ağrı kontrolü uygulamaları klinik ekibi tarafından yapılmıştır.

Verilerin Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS-15.0 versiyon) paket programı kullanılmıştır. Çalışmanın sosyo demografik bilgilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayı ve yüzde kullanılmıştır. TPPPS ölçeğinin iç tutarlılık katsayısı için Cronbach alfa katsayı hesaplanmıştır. TPPPS ve FLACC ölçekleri arasındaki paralel test güvenilirliği incelemek için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışmanın Etik Yönü

Çalışmanın yapıldığı hastaneden gerekli idari izin alınmıştır. Çalışmanın protokolü Üniversite Klinik Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (28.05.2019 tarih, 34986 sayılı ve karar no: 220). Çalışma için TPPPS ölçeğini geliştiren Sally E. Tarbell'den e-posta aracılığı ile ölçeğin kullanılabilmesi için gerekli izin alınmıştır. Çalışma kapsamına alınan çocuklar ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilmiş ve ebeveynlerin yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır. Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışma kapsamına alınan çocukların yaş ortalaması $3,23 \pm 1,32$ olup, %66,3'ü erkektir. Çocuklar en fazla akut apandisit (n=15), hipospadias (n=12) ve sünnet (n=11) ameliyatları nedeniyle cerrahi servisinde yatmaktadır. Hastaların tamamı genel anestezi ile ameliyat olmuştur. Ameliyat sonrası analjezi alan 69 çocuğun (%86,3), % 77,5'i intravenöz yol ile diğerleri ise oral yoldan Parasetamol ilaç almışlardır. Çalışmaya alınan çocukların diğer tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. TPPPS ölçeği ortalama puanı $1,88 \pm 1,05$, FLACC ortalama puanı $3,36 \pm 1,94$ 'dür (Tablo 2).

Geçerlik ve Güvenirlik Analiz Sonuçları

TPPPS ölçeğinin geçerlik ve güvenilirliğinin test edilmesi için aşağıdaki analizler gerçekleştirilmiştir.

Ölçek geçerlilik aşaması

Dil Geçerliliği; Ölçeğin dil geçerliliği için öncelikle kaynak dili İngilizce olan TPPPS ölçek maddeleri çeviri alanında uzman üç kişiye verilerek hedef dil olan Türkçe'ye çevrilmiştir. Üç uzman çevirilerini birbirlerinden bağımsız yapmışlardır. Daha sonra çeviriler araştırmacılar tarafından karşılaştırılarak her bir madde için en uygun çeviri belirlenmiş ve Türkçe ön-ölçek oluşturulmuştur. Bir sonraki aşamada,

ölçek iki dil uzmanı tarafından ana diline (İngilizce) çevrilmiştir. Son olarak, elde edilen ölçek maddelerinin anlam değişikliği olup olmadığı değerlendirilmiş ve her bir maddeyi en iyi ifade eden çeviriler seçilerek ölçeğin Türkçe son versiyonu oluşturulmuştur.

İçerik/Kapsam Geçerliliği

TPPPS ölçeğinin Türkçe formu, uzman görüşü alınarak kapsam geçerliliği açısından incelenmiştir. Çevirisi tamamlanan ölçeğin son hali, alanında uzman 5 kişiye (Çocuk cerrahi hemşiresi, çocuk cerrahisi hekimi, çocuk sağlığı hastalıkları hemşireliği öğretim üyesi) gönderilmiş ve maddelerin uygunluğunun değerlendirilmesi istenmiştir. Uzmanlardan alınan görüşlerin değerlendirilmesinde İçerik/Kapsam Analizi İndeksi (Content Validity Index-CVI) kullanılmıştır. Değerlendirmede uzmanlardan, ölçeğe ilişkin her bir maddeyi "uygun değil çıkartılmalı=1", "Uygun ancak düzeltilmeli (maddelerin/ifadelerin uygun şekilde getirilmesi gerekli) =2", "Uygun=3" şeklinde puanlamaları istenmiştir. Ek olarak her bir maddeye ilişkin uygun gördükleri değişiklik önerilerini yazmaları istenmiştir. Uzman görüşleri toplandıktan sonra her bir madde için uzmanların görüşleri araştırmacılar tarafından tek bir formda birleştirilerek, Lawshe Tekniği dikkate alınarak analizleri yapılmıştır (17). Maddelerin kapsam geçerlik puanı Lawshe'nin belirttiği (1975) $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde Kapsam Geçerlik Ölçütünün (KGÖ) minimum/kritik değerleri

Tablo 1. Tanımlayıcı Özellikler (n=80)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş	$3,23 \pm 1,32$ (min:1 max:5)	
Cinsiyet		
Kız	27	33,7
Erkek	53	66,3
Daha önce ameliyat olma durumu		
Evet	28	35
Hayır	52	65
Ameliyat sonrası analjezi alma durumu		
Evet	69	86,3
Hayır	11	13,8

Tablo 2. Ölçeklerin Puan Ortalamaları

	Ortalama	0.dk	15.dk	30.dk
TPPPS	$1,88 \pm 1,05$	$3,03 \pm 1,73$	$1,77 \pm 1,34$	$0,85 \pm 1,08$
FLACC	$3,36 \pm 1,94$	$5,42 \pm 2,75$	$3,17 \pm 2,13$	$1,52 \pm 1,80$

baz alınarak hesaplanmış ve uzman sayısı beş olduğu için KGÖ kritik değeri 1 olarak alınmıştır (18). Kapsam geçerlik ölçütü, bir maddenin ölçekte kalması yönünde görüş bildiren uzman sayısının, maddeye ilişkin görüş belirten uzman sayısının yarısına oranının 1 eksiği ile elde edilmektedir. KGÖ değeri 0'a eşit ya da negatif ise bu madde ya da maddeler hesaplamaya alınmadan çıkarılmaktadır. KGÖ değerleri pozitif olan her bir madde için anlamlılıkları 0,05 düzeyinde test edilir (18). KGÖ'nün tespitiyle maddeler ölçekte dâhil olmak üzere tanımlandıktan sonra, Kapsam Geçerlik İndeksi (KGİ) testin tamamı için hesaplanmıştır. Bu durumda ölçekte yer almasına karar verilen maddelerin KGÖ değerlerinin ortalaması hesaplanarak KGİ değeri elde edilir. Uzmanlardan elde edilen görüşler doğrultusunda her bir madde için "uygun" görüşü verildiği için, yapılan hesaplamalar sonuncun TPSSS ölçeğinin KGİ değeri 1 olarak bulunmuştur. Buna göre TPSSS ölçeğinin kapsam geçerliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ölçeğin Güvenirlik aşaması

TPPPS ölçeğinin Cronbach alfa iç tutarlılık güvenirlilik katsayısı 0,77 olarak bulunmuştur. TPPPS ölçeği ile birlikte FLACC ağrı ölçeği, aynı hasta grubuna eş zamanlı uygulanmış ve paralel test korelasyon düzeyi incelenmiştir. İki ölçeğin ortalama puanları arasında, her üç ölçüm zamanında (0., 15. ve 30. dk) da anlamlı ve güçlü bir ilişkinin olduğu saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo 3). Elde edilen bu sonuçlar TPPPS ölçeğinin güvenirliliğine kanıt olarak değerlendirilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada ameliyat sonrası ağrı değerlendirme araçlarından biri olan Okul Öncesi Çocuklarda

Ameliyat Sonrası Ağrı Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik güvenirlilik çalışmasının yapılarak kliniklerde ve bilimsel çalışmalarda kullanılabilir bir ölçme aracının literatüre kazandırılması amaçlamıştır. Bu doğrultuda ölçeğin geçerliliğini test etmek için dil geçerliliği ve kapsam geçerliliği, güvenirliliğini test etmek için ise paralel test güvenirliliği ve iç tutarlılık katsayısı kullanılmıştır.

Bir ölçeğin uyarlama aşamasında en önemli işlemlerden birinin çeviri süreci olduğu bilinmektedir (19, 20). Bu süreç bir dilden diğerine yapılan mekanik bir çeviriden öte, ölçek maddeleri ile ölçülen yapının kültürel uyarlamasını içermektedir. Çeviri sürecinin doğru tamamlanması için temel adımlarının ele alınması önemlidir. Bu adımlardan en önemlisi dil alanında uzman ve çevrilen konuya ilgili çevirmenlerden yararlanılması, en az iki çevirmen kullanılması ve her iki çeviri üzerinde düzeltmeler yapacak uzmanların yer almasıdır (21). Bu çalışmada, dil çevirisi için pediatri hemşireliği ve ağrı alanında uzman öğretim üyeleri seçilmiş ve çevirilerin birbirlerinden bağımsız yapıları sağlanmıştır. Ölçeğin çeviri sürecinde, ileri ve geri çeviri yöntemleri kullanılmış olup, bu yöntem kültürlerarası ölçek uyarlamalarında sıkça önerilmektedir (19,20). İleri çeviride ölçek, orijinal dilden hedef dile, geri çeviride ise, kaynak dilden hedef dile bir ya da birkaç çevirmen tarafından uyarlanır. Daha sonra farklı çevirmenler hedef dilden kaynak dile geri uyarlama yaparlar. Orijinal ve geri çevirisi yapılmış durumlar karşılaştırılır ve denkliğine karar verilir. Geri çeviri, kaynak ve hedef dil arasındaki anlamsal denkliğin doğrulanabilmesini sağlamaktadır(19). Bu çalışmada, ileri çeviride araştırmacılar ve alanında uzman iki öğretim üyesi ölçeğin maddelerini ana dilinden hedef dil olan Türkçeye çevirisini yapmıştır. Geri çeviride

Tablo 3. Ölçeklerin Korelasyonu

Ağrı Ölçeği	FLACC 0.dk.	FLACC 15. dk	FLACC 30 dk.	FLACC_Ortalama
TPPPS 0.dk	r: 0,636 p: 0,000*			
TPPPS 15 dk.		r: 0,783 p:0,000*		
TPPPS 30 dk.			r:0,663 p:0,000*	
TPPPS_Ortalama				r :0,813 p:0,000*

* $p<0,01$

ise ölçek iki farklı dil uzmanına verilerek ölçeğin ana dili İngilizce'ye çevirisi sağlanmıştır.

Ölçek uyarlamalarında, ölçeğin içerik (kapsam) geçerliliği için test maddelerinin ölçülmek istenen davranışı yansıtmayı yansıtmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir (22,23). Ölçeklerde kapsam geçerliliği, uzman görüşlerine dayanmakta olup, uzmanların ölçek maddelerinin ölçülen duruma uygunluğunu değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmektedir (24). Kapsam geçerliliğinde yapılacak hesaplamalarda objektif sonuçlar elde edilebilmesi için uzmanların niteliği ve sayısının (5-40 arası) büyük önem taşıdığı belirtilmektedir (18). Bu çalışmada, ölçeğin Türkçe versiyonu alanında uzman beş akademisyene gönderilerek değerlendirmeleri istenmiştir. Lawshe tekniğine göre yapılan analizler sonucunda kapsam geçerlik ölçütü bir olarak belirlenmiş ve maddelerin hiçbirinin bu değer altında bir değer almadığı görülmüştür. Buna göre ölçek maddelerinin tamamının ameliyat sonrası ağrı deneyimini ölçmede geçerli olduğu görüşüne varılmıştır.

TPPPS ölçeğinin iç tutarlığının değerlendirilmesinde Cronbach alfa değeri hesaplanmıştır. Cronbach alfa değerinin 0,40'ın altında olması ölçeğin "güvenilir olmadığını", 0,40-0,59 arasında olması ölçeğin "düşük güvenilirlikte" olduğunu, 0,60-0,79 arasında olması ölçeğin "güvenilir" olduğunu ve "0,80-1,00" arasında olması da ölçeğin yüksek güvenilirlikte olduğunu gösterir (22,23). Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,77 saptanmış, iyi bir iç tutarlılığa sahip ve güvenilir olduğu söylenebilir. Ölçeğin orijinal dilinde uygulanan çalışmada ise Cronbach alfa katsayısı 0,88'dir (12).

Çalışmada yapılan bir diğer güvenilirlik analizi ise paralel test- hali hazır güvenilirliğidir. Yapılan bir derlemede, Türkiye'deki ağrı ölçek çalışmalarının en önemli eksikliğinin, eş zamanlı (paralel) geçerliliğinin ölçülmemesi olarak belirtilmiştir (4). Çalışmamızda, çalışma kapsamına alınan çocuklara farklı bir ölçek eş zamanlı uygulanmış ve ölçek puanları arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Çalışma sonuçlarına göre, 1-5 yaş arası çocukların ameliyat sonrası ağrı ortalamaları TPPPS puanı 1.88 ile hafif düzeyde, FLACC ise 3.36 ile hafif düzeyde değerlendirilmiştir. TPPPS ölçeğinin, ameliyat sonrası ağrıyı genel bir ağrı ölçeğine (FLACC) benzer değerlendiriyor

olması, ölçeğin güvenilirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir. TPPSS ölçeği ile 1-5,5 yaş arasında olan 167 Tai'li ameliyat sonrası çocuklar ile yapılan bir çalışmada ameliyat sonrası ve analjezi öncesi yapılan değerlendirmelerinde ölçek puanını ortalama 3 (3), 100 çocuk ile yapılan diğer bir çalışmada ise ölçek puanı ortalama 2 (25) olarak bulunmuştur. Ölçeğin geliştirildiği ilk çalışmada TPPSS puanı ortalaması ise 2,1 olarak saptanmıştır (12). Çalışma sonuçlarımız literatürdeki sonuçlar ile benzer nitelikte olduğundan, ölçüm aracının güvenilir olduğu söylenebilir. Ek olarak, TPPPS ölçeğinin kolay uygulanabilmesi, pratik olması ve basit bir puanlama yönteminin olması da ölçeğin tercih edilmesini sağlayabilir (12). Ayrıca Türkiye de yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının büyük bir bölümünün ağrıyı çocukların davranışsal tepkilerinden değerlendirdiklerini belirtmiştir (4). Bu açıdan bakıldığında ameliyat sonrası ağrının doğru değerlendirilebilmesi ve çocukların ağrısına yönelik erken müdahale edilebilmesi için çocukların davranışsal tepkilerini içeren TPPSS ölçeği yardımcı olabilir.

Sonuç

Çalışma sonuçları, TPPPS ölçeğinin, okul öncesi dönemde (1-5 yaş) olan çocukların ameliyat sonrası ağrıların değerlendirilmesi için geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğunu göstermiştir. Ülkemizde bir çok ağrı ölçme aracı olmasına rağmen, ölçme araçlarının bu dönem için uygun olmaması ve ameliyat sonrası çocukların ağrı değerlendirilmesi için spesifik bir ölçeğin bulunmaması nedeniyle bu ölçeğin okul öncesi dönemdeki çocukların ameliyat sonrası ağrı değerlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın yapıldığı hastaneden gerekli idari izin alınmıştır. Çalışmanın protokolü Üniversite Klinik Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (28.05.2019 tarih, 34986 sayılı ve karar no: 220).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. International Association for the Study of Pain (IASP) (2010). Pain terminology. <http://www.iasp-pain.org>.
2. Göl İ, Onarıcı M. Nurses' knowledge and practices about pain and pain control in children. *J Hacettepe Univ Faculty of Nurs* 2015;2(3):20-9.
3. Suraseranivongse S, Santawat U, Kraiprasit K, Petcharatana S, Prakkamodom S, Muntraporn N. Cross-validation of a composite pain scale for preschool children within 24 hours of surgery. *Br J Anaesth* 2001;87(3):400-5.
4. Bakır E. Çocuklarda Ağrı Değerlendirme ve Ölçekleri: Kültür ve Yaşın Ağrı Değerlendirmesine Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2017;9(4):299-314.
5. Hancı V, Kiraz HA, Ömür D, Yurtlu BS, Arslan Yurtlu D, Alan C. Postoperative pain in children. *J Anesthesia Clin Res* 2012;3(6):219.
6. Alon E, Knessl P. Prevention and treatment of postoperative pain. *Ağrı*. 2000;12(3):9-14.
7. Sng OW, Taylor B, Liam JLW, Klainin-Yobas P, Wang W, Hong-Gu H. Postoperative pain management experiences among school-aged children: a qualitative study. *J Clin Nurs* 2013;22: 958-68.
8. Akcan E, Yiğit R. Prematüre Bebek Ağrı Profili: Türkçe Geçerlilik ve Güvenirliliği. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg* 2015;29 (3):97-102.
9. Sayar S, Ergin D. Ortopedi Servisinde Yatan Çocuk Hastalarda Ameliyat Sonrası Ağrı Yönetiminde Müziğin Etkisinin İncelenmesi. *DEUHFED* 2019;12(1):67-73.
10. Hla TK, Hegarty M, Russell P, Drake-Brockman TF, Ramgolam A, von Ungern-Sternberg BS. Perception of pediatric pain: a comparison of postoperative pain assessments between child, parent, nurse, and independent observer. *Pediatr Anesth* 2014;24:1127-31.
11. Hartrick C, Kovan JL. Pain Assessment Following general Anesthesia Using the Toddler Preschooler Postoperative Pain Scale: A comparative Study. *J Clin Anesth* 2002;14:411-5.
12. Tarbell SE, Cohen IT, Marsh JL. The Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale: an observational scale for measuring postoperative pain in children aged 1-5. Preliminary report. *Pain* 1992;50:273-80.
13. Esin NM. Veri Toplama Yöntem ve Araçları & Veri Toplama Araçlarının Güvenirlik ve Gecerliliği. In S. Erdoğan, N. Nahcivan, & M. N. Esin (Eds.), *Hemşirelikte Araştırma Süreç, Uygulama ve Kritik* (pp. 216-31). İstanbul, Turkey: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
14. Yasmin R, Akhtaruzzaman AKM, Sarker PC, Ahmed N, Kundu RK, Iqbal KM. Pre-Emptive Analgesia For Postoperative Pain Relief in Children - Role Of Paracetamol. *J BSA*, 2005;18:1-2.
15. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevits JR, Malviya S. The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23:293-7.
16. Senaylı Y, Ozkan F, Şenaylı A, Bicakci U. Evaluation of postoperative pain in children with FLACC pain scale in Turkish translation. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006;4(1):1-4.
17. Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Pers psychol* 1995;28(4):563-75.
18. Ayre C, Scally AJ. Critical values for Lawshe's content validity ratio: revisiting the original methods of calculation. *Meas Eval Couns Dev* 2014;47(1):79-86. doi: 10.1177/0748175613513808.
19. Boztunç Öztürk N, Eroğlu MG, Kelecioğlu H. Eğitim alanında yapılan ölçek uyarlama makalelerinin incelenmesi. *Eğitim ve Bilim* 2015;40(178):123-37.
20. Maneesriwongul W, Dixon JK. Instrument translation process: a methods review. *J Adv Nurs* 2004;48(2):175-86.
21. Hall EOC, Wilson ME, Frankenfield JA. Translation and restandardization of an instrument: The early infant temperament questionnaire. *J Adv Nurs* 2003;42(2):159-68.
22. Yurdugül H. Ölçek geliştirme çalışmalarında kapsam geçerliği için kapsam geçerlik indekslerinin kullanılması, XIV. Ulusal Eğitim Bilimleri Kongresi, Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi, 28-30 Eylül 2005, Denizli, Bildiri Tam metni.
23. Büyüköztürk Ş, Kılıç Çakmak E, Akgün ÖE, Karadeniz Ş, Demirel F. *Bilimsel araştırma yöntemleri*. Ankara: Pegem Akademi Yayınları;2008.
24. Yeşilyurt S, Çapraz C. A road map for the content validity used in scale development studies. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2018;20(1), 251-64.
25. McCarthy C, Hewitt S, Choonara I. Pain in young children attending an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 2000;17:265-7.

Comparison of Corrected QT and Tp-e/QTc Interval in Intoxication with Drugs That Cause QT Prolongation in Children

Çocuklarda QT Uzaması Yapan İlaçlarla Zehirlenmelerde Düzeltilmiş QT ve Tp-e/QTc Süreleri Karşılaştırması

Sinem Sarı Gökay (0000-0002-1467-8619), Buğra Tutun (0000-0002-3803-0489)

Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Emergency, Adana, Turkey



Abstract

Introduction: Childhood intoxications are among the most common reasons for admission to the emergency department. The aim of this study is to evaluate whether there is a primary marker that can determine the risk of arrhythmia by comparison of QT, QTc, QT/QTc, Tp-e/QT, Tp-e/QTc intervals in drug intoxications with prolonging QTc which can be fatal by causing arrhythmia in children.

Materials and Methods: In this study, 55 patients who were admitted to Pediatric Emergency Department of Training and Research Hospital between January 2018 and August 2019 within the first 6 hours due to intoxication with QTc prolongation and followed up in our pediatric emergency department were retrospectively reviewed. In patients hospital records, age, sex, medication, time of application, clinical and physical examination findings, vital signs, treatments and results, laboratory findings, electrocardiogram findings at the time of admission hospital and in the 6. hour control, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT and Tp-e/QTc times were recorded.

Results: The median age of the patients in study was 155 ± 77.2 months. The number of female patients was 33 (60%) and the number of male patients was 22. There was a statistically significant difference between leukocyte count, hemoglobin, platelet, bun, creatinine, SGPT and calcium values at the time of admission and control at the 6th hour. There was no statistically significant difference between CK-MB and troponin levels. Also, there was no statistically significant difference between QT, QTc, QT/QTc, Tp-e/QT and Tp-e/QTc intervals. But there was a statistically significant difference between Tp-e/QTc ratio and gender.

Conclusions: Although QTc interval continues to be used to determine the risk of arrhythmia in children with drugs prolonging QTc, it may be significant to compare Tp-e and Tp-e/QTc ratio. However, studies involving a larger number of patients are needed to determine whether Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio are a priority marker.

Öz

Giriş: Çocukluk çağı zehirlenmeleri sık görülen acile başvuru nedenleri arasındadır. Bu çalışmada amacımız aritmiye neden olarak ölümcül olabilecek QTc uzaması yapan ilaçlarla zehirlenmelerde QT, QTc, QT/QTc, Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranlarını karşılaştırarak çocuklarda aritmi riskini belirleyebilecek öncelikli bir belirteç olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2018 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil servisine QTc uzaması yapan ilaçlarla zehirlenme nedeniyle ilk 6 saat içerisinde başvuran ve çocuk acilimizde takip edilen 55 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta dosyalarından

Keywords

Children, intoxication, Tp-e/QTc ratio

Anahtar kelimeler

Çocuk, zehirlenme, Tp-e/QTc oranı

Received/Geliş Tarihi : 13.10.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 18.12.2020

DOI:10.4274/jcp.2020.0013

Address for Correspondence/Yazışma Adresi
(Sorumlu Yazar):

Sinem Sarı Gökay MD, Adana City Training
and Research Hospital, Clinic of Pediatric
Emergency, Adana, Turkey

yaş, cinsiyet, aldığı ilaç, müraaat süresi, klinik bulgu ve fizik muayene bulgusu, vital bulgular, yapılan tedavi ve sonuçları laboratuvar bulguları ve başvuru anı ve kontrol bakılan 6. saat EKG (elektrokardiyogram) bulguları, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc süreleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortancası $155 \pm 77,2$ ay idi. Kız hasta sayısı 33(%60), erkek hasta sayısı 22 (%40) idi. Çalışmamızda hastaların başvuru anı ve 6. saatte bakılan lökosit sayısı, hemoglobin, platelet, bun, kreatinin, SGPT ve kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). CK-MB ve troponin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). EKG'lerinde QT, QTc, QT/QTc, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Tp-e/QTc süreleri ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

Sonuç: Çocuklarda QTc uzatan ilaçlarla zehirlenmelerde aritmi riskini belirlemek için QTc süresi kullanılmaya devam etmekle birlikte Tp-e ve Tp-e/QTc sürelerinin öncelik bir belirteç olup olmadığını belirlemek için daha fazla sayıda hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Introduction

Childhood intoxications are among the most common causes of emergency admission. According to the 2014 records of the American Poison Control Center, more than two million children are admitted to pediatric emergency services due to intoxication (1,2). Clinical course after drug intoxication may vary from mild clinical symptoms to severe systemic symptoms that may be life threatening. These severe effects are more pronounced in cardio toxic drugs. The frequency of intoxication with drugs cause QTc prolongation such as antiarrhythmic and antidepressants, increases in children. After taking these medications, ECG (electrocardiogram) can show symptoms ranging from sinus tachycardia to severe ventricular arrhythmias and the result can be mortality. QTc prolongation is calculated by serial electrocardiogram scans in intoxication with drugs cause QTc prolongation (Table 1), and it is tried to reduce the risk of arrhythmia by applying sodium bicarbonate and other supportive treatments to patients who are QTc interval prolonged by age (3,4).

It is suggested that Tp-e and Tp-e / QTc ratios as a new ECG finding can be used as a predictive marker for mortality in ventricular arrhythmias, long QT syndrome, sudden cardiac death, hypertrophic cardiomyopathy, myocardial infarction in adult studies. It is also thought that the Tp-e / QT ratio may be a more accurate measurement than QT, QTc and Tp-e interval independent of heart rate (5,6,7)

Although there are very few studies in the literature regarding the Tp-e / QTc ratio in children, there are no studies in intoxications related to QTc prolonging drugs. The aim of this study is to evaluate whether there is a priority marker to determine the risk of arrhythmia in children by comparing QT, QTc, QT /

QTc, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ratios in intoxication with drugs may be fatal due to arrhythmia.

Materials and Methods

Fifty five patients who were admitted to Pediatric Emergency Department of Adana City Training and Research Hospital between January 2018 and August 2019 our study within the first 6 hours due to intoxication with QTc prolonged drugs and followed up in our pediatric emergency department were included in the study. This study was a single center, retrospective, observational case series. The study was approved by the Ethics Committee of Adana City Training and Research Hospital. The files of the patients were retrospectively analyzed by age, sex, medication, time of application, clinical and physical findings, vital signs, treatment and results at the time of admission hospital and 6th hour laboratory findings and ECG findings, QT, QTc, Tp-e, Tp-e / QT and Tp-e / QTc times were recorded. The duration of follow up of our patients was twenty four hours in the pediatric emergency department and was followed them clinical and by monitor and ECG.

Patients who were admitted to the study in the first 6 hours and who were followed up in a pediatric emergency department who had intoxication with QTc prolonged drugs were included. Intoxication with drugs that do not prolong QTc, late admission, patients with underlying disease, use of additional medication, and results were not included the study.

Surface 12-lead ECG was gained from the files (MAC 2000 ECG Machine, GE medical systems information technologies, Inc., WI, USA) with a sinus rhythm of 1 mv / 10 mm and 25 mm / sec standard calibration. Tp-e / QTc ratios were calculated by measuring the interval from the peak of the T wave

Table 1. QTc prolongation drugs

Antiarrhythmic drugs;

Quinidine, procainamide, disopyramide
 Flecainide, pilsicainide, propafenone
 Amiodarone, dronedarone, vernakalant
 Sotalol

Dofetilide, ibutilide

Antianginal drugs

Ranolazine, ivabradine

Anticholinergic drugs (antimuscarinics)

Solifenacin, tolterodine

Anti-infective drugs

Antimalarial: Delamanid, quinidine, quinine Chloroquine, halofantrine, piperaquine

Antituberculous: Bedaquiline

Azole antifungals: Fluconazole, voriconazole, Itraconazole,

Clofazimine

Fluoroquinolones (systemic): Gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin

Foscarnet

HIV antiretrovirals: Saquinavir, Efavirenz, lopinavir-ritonavir, rilpivirine

Macrolide antibiotics: Azithromycin, erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, telithromycin

Pentamidine

Pentavalent antimonials (antiparasitic/antiprotozoal): Meglumine antimoniate, sodium stibogluconate

Telavancin

Antihistamines

Astemizole, bilastine, hydroxyzine, terfenadine

Antineoplastic drugs

- Arsenic trioxide, ivosidenib, lenvatinib, vandetanib
- Ceritinib, crizotinib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, inotuzumab ozogamicin, midostaurin, nilotinib, osimertinib, ribociclib, toremifene, vemurafenib

Analgesic, anesthetic, and sedative drugs

- Anesthetic/sedative: Chloral hydrate, propofol
- Opioids: Buprenorphine, hydrocodone, loperamide, methadone

Bronchodilators (beta-2 agonists)

- Arformoterol, albuterol, formoterol, levalbuterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, terbutaline, vilanterol

Diuretics**Gastrointestinal drugs**

- Antidiarrheal: Loperamide
- Antiemetics: Droperidol, ondansetron (risk with IV use greater than oral)
- Granisetron, dolasetron, hydroxyzine, tropisetron
- Promotility: Cisapride, domperidone, metoclopramide
- Proton pump inhibitor

Neurologic drugs

Apomorphine, deutetrabenazine, donepezil, ezogabine, fingolimod, pimavanserin, tetrabenazine

Psychotropic drugs

Antipsychotics: Chlorpromazine, IV haloperidol, ziprasidone

Amisulpride, clozapine, flupentixol, haloperidol (oral), olanzapine, quetiapine, risperidone, thioridazine

Asenapine, iloperidone, paliperidone, pimavanserin

Tricyclic and tetracyclic antidepressants (TCAs; including doxepin)

Selective serotonin reuptake inhibitors: Citalopram, escitalopram, fluoxetine

Atomoxetine, trazodone, valbenazine

Vasodilator drugs

Bepridil, cilostazol

Other drugs and herbs

Miscellaneous: Anagrelide, alfuzosin, cocaine, eliglustat, gadobenate dimeglumine, lofexidine, mifepristone, papaverine (intracoronary), pasireotide, probucol, terlipressin

Herbs: Cinchona (contains quinine), licorice extract (glycyrrhizin) in overuse leading to electrolyte changes

Toxic exposure: Organophosphate insecticide

to the end of the T wave, measuring the QT interval from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave and calculating $QTc = QTd \sqrt{(RR \text{ interval})}$ according to the corrected QTc Bazett formula (Figure 1) (8).

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics Version 20.0 package program was used for statistical analysis of the data. Categorical measurements were summarized as numbers and percentages, and numerical measurements were summarized as mean and standard deviation (where necessary, median and minimum - maximum). The t test was used to compare categorical variables between groups. The Shapiro Wilk test was used to test whether the numerical measurements provided the normal distribution assumption. T test was used to compare numerical measurements between the groups. Statistical significance was taken as 0.05 in all tests.

Results

Fifty five patients who were admitted to our study within the first 6 hours due to intoxication with QTc prolonged drugs and followed up in our pediatric emergency department were included in the study. The median age of the patients was 155 ± 77.2 months. The number of female patients was 33 (60%) and the number of male patients was 22 (40%). Antidepressants and antipsychotics were the most commonly used drugs. All of the patients were followed-up in the pediatric emergency observation and discharged (Table 2).

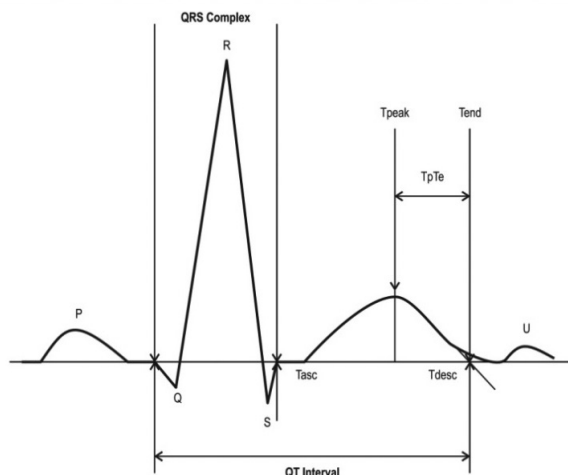


Figure 1. Measurement of QT and Tp-e interval in ECG (8).

Table 2. Epidemiological characteristics of patients

Gender	n(%)
Female	33(60)
Male	22(40)
Age	155±77.2 month
TIME of ARRIVAL HOSPITAL	
0-1 hour	27(49.1)
1-6 hour	28(50.9)
TYPE of DRUGS	
Antipsychotics / antidepressant	31(56.4)
-Selective serotonin reuptake inhibitors	15(27.2)
-Tricyclic and tetracyclic antidepressants	5(9)
-Risperidone	6(10.9)
-Quetiapine	3(5.5)
-Olanzapine	1(1.8)
-Haloperidol	1(1.8)
Antiarrhythmic	5(9.1)
-Beta blocker	3(5.4)
-Ca channel blockers	2(3.7)
Antiepileptic	3(5.5)
-Gabapentin	2(3.7)
-Carbamazepine	1(1.8)
Antipsychotics + other	3(5.5)
-Risperidone+Metoclopramide	1(1.8)
-Tricyclic and tetracyclic antidepressants+Proton pump inhibitor	2(3.7)
Antiarrhythmic + other	1(1.8)
-Beta blocker+proton pump inhibitor	1(1.8)
Antihistamine	2(3.6)
-Desloratadin	2(3.6)
Antihypertensive	1(1.8)
-Metildopa	1(1.8)
Antiepileptic + Antihypertensive	1(1.8)
-Metildopa+carbamazepine	1(1.8)
Antidepressant + Antibiotics + other	1(1.8)
-SSRI+Nidazol+phenylephrine	1(1.8)
Antidepressant + Antiepileptic	1(1.8)
-Quetiapine+valproic acid	1(1.8)
Other	6(10.9)
-Organophosphate insecticide	1(1.8)
-Metoclopramide	2(3.6)
-Proton pump inhibitor	1(1.8)
-Phenylephrine+chlorpheniramine	2(3.6)

Table 2. continued

NUMBER OF DRUGS	
Single	40(72.7)
Multipl	15(27.3)
CLINIC	
No symptoms	46(83.6)
Central nervous system (CNS) symptoms	7(12.7)
Gastrointestinal system (GIS) symptoms	1(1.8)
CNS + GIS symptoms	1(1.8)
Cardiovascular system symptoms	1(1.8)
Respiratory system symptoms	0(0)
TREATMENT	
Gastric lavage, Activated Charcoal	55(100)
Hydration intravenose saline	55(100)
Observation	55(100)
Other (alkalinization)	1(1.8)
HOSPITALIZATION	
Pediatric Emergency Department	55(100)
RESULT	
Recovery	55(100)
Exitus	0(0)

There was a statistically significant difference between leukocyte count, hemoglobin, platelet, blood urea nitrogen, creatinine, SGPT and calcium values at the time of admission hospital and after 6 hours ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between CK-MB and troponin levels ($p > 0.05$). The comparison of laboratory results is summarized in Table 3.

In the ECG of the patients at the time of admission; QT interval was 0.31 ± 0.04 ms, QTc interval was 0.40 ± 0.03 ms, QT / QTc ratio was 0.78 ± 0.10 ms Tp-e / QT ratio was 0.23 ± 0.04 ms and Tp-e / QTC ratio was 0.18 ± 0.02 ms. And control ECG at the 6th hour; the QT interval was 0.32 ± 0.04 ms, the QTc interval was 0.40 ± 0.03 ms, the QT / QTc ratio was 0.79 ± 0.09 ms, the Tp-e / QT ratio was 0.22 ± 0.05 ms, and the Tp-e /QTc ratio was 0.17 ± 0.03 ms. There was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$) (Table 4). There was a statistically significant difference between Tp-e / QTc ratio and gender ($p < 0.05$) (Table 5).

Discussion

Sudden cardiac arrest may develop after drug-induced QT prolongation. Although the arrhythmia side effects associated with QT prolonging drugs are known, cardiac side effects and ECG findings are

Table 3. Comparison of the results of the laboratory at the time of admission hospital and control

	First (n=55) (mean±SD)	6 th Control (n=55) (mean±SD)	p
WBC ($10^3 \mu\text{L}$)	10.82±3.84	9.25±3.17	<0.05
Hgb (g/dL)	12.68±1.47	12.27±1.53	<0.05
Htc (%)	36.18±6.37	35.73±4.17	0.510
PLT ($10^3 \mu\text{L}$)	318.12±95.5	285.82±77	<0.05
Glucose (mg/dL)	102.61±30.54	96.61±21.31	0.280
Bun (mg/dL)	23.82±7.29	21.70±6.33	<0.05
Creatinin (mg/dL)	0.44±0.17	0.40±0.18	<0.05
SGOT (U/L)	27.5±9.23	26±9.5	0.057
SGPT (U/L)	15.2±5.57	14±4.74	<0.05
Sodium (mmol/L)	138.32±2.23	138.7±2.05	0.305
Potassium (mmol/L)	3.97±0.39	4±0.31	0.073
Calcium (mg/dL)	9.79±0.52	9.46±0.48	<0.05
CK-MB (ng/mL)	3.53±3.79	2.62±2.30	0.116
Troponin-I (ng/mL)	2.62±2.43	2.89±3.26	0.633

Table 4. Comparison of the results of electrocardiography at the time of admission hospital and control

ECG	First (mean±SD)	6 th Control (mean±SD)	p
Pulse(min)	103.31±30	98.96±30	0.106
QT DII (ms)	0.31±0.04	0.32±0.04	0.416
QTc DII (ms)	0.40±0.03	0.40±0.03	0.522
QT/QTc (ms)	0,78±0.10	0.79±0.09	0.251
Tp-e/QT DII	0.23±0.04	0.22±0.05	0.118
Tp-e/QTc DII	0.18±0.02	0.17±0.03	0.375

Table 5. Comparison of electrocardiography results by gender

ECG	Female (n=33) (mean±SD)	Male (n=22) (mean±SD)	p
Admission hospital			
QT DII(ms)	0.32±0.04	0.31±0.04	0.308
QTc DII(ms)	0.40±0.02	0.31±0.04	0.193
QT/QTc(ms)	0,80±0.11	0.74±0.09	0.074
Tp-e/QT DII	0.22±0.04	0.24±0.05	0.112
Tp-e/QTc DII	0.17±0.02	0.18±0.03	0.687
Control			
QT DII(ms)	0.32±0.03	0.32±0.04	0.675
QTc DII(ms)	0.40±0.02	0.40±0.03	0.330
QT/QTc(ms)	0,79±0.09	0.80±0.09	0.826
Tp-e/QT DII	0.21±0.04	0.23±0.05	0.175
Tp-e/QTc DII	0.16±0.02	0.18±0.03	<0.05

not clear. In the literature, QT, QTc, Tp-e, QT / QTc interval, especially Tp-e / QT and Tp-e/QTc ratio, have been shown to be indicative of the total distribution of repolarization. In the use of QTc prolonging drugs, it is necessary to evaluate the QTc interval for diagnostic and follow-up by examining the ECGs of the patients, and also to utilize the Tp-e interval which can show the distribution of total repolarization of the ventricle to determine the risk of arrhythmia (9,10,11).

There are a limited number of studies on QT prolongation in children in the literature. Although the studies are related to the use of drugs in the treatment dose, there are no studies on poisoning with QT prolonging drugs. Our study was carried out in a patient group who presented with intoxication with QT prolonging drugs for accident or suicide purposes. Antipsychotic and antidepressant take was the most common intoxication agent (56.4%). Okayasu H et al. (2019) In a study evaluating arrhythmia effects of antidepressants, they found QTD and QTc interval to

be high but there was no significant difference in Tp-e and Tp-e / QT ratio (12,13,14).

It has been shown in the literature that antiepileptic drugs may also cause sudden cardiac arrhythmias (15). Kwon S et al. found a normal QT and QTc interval in a study with antiepileptics. They did not find any significant difference when compared with gender (16). Lee JH et al. In their study with ondansetron and sevoflurane, the other drugs that caused QTc prolongation, they showed that sevoflurane prolonged QTc interval, QTc and Tp-e interval were prolonged in the ondansetron group but there was no change in Tp-e / QT ratio (17). In another study conducted in children, it was observed that sevoflurane used during anesthesia increased QT and QTc interval and did not change Tp-e interval (18). Similarly, Mehta D et al in their study with droperidol and ondansetron did not find a significant difference in QT and Tp-e interval (19). In our study, no statistically significant difference was found between the time of admission

and 6th hour control QT, QTc, Tp-e / QT and Tp-e / QTc ratio ($p>0.05$). Although the mechanism of action of the drugs varies depending on the number of patients included in the study, we think that we did not find any significant change in the duration of the study as a result of early admission to the emergency department.

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) recommended the use of QT / QTc ratio to clinically assess the potential for arrhythmia in non-arrhythmic drugs. They made this suggestion because QTc calculated by Bazett formula could be interpreted as prolonged by mistake at high heart rates (20). There was no statistically significant difference between QT / QTc ratio in our study ($p>0.05$).

In previous studies, it has been shown that QT interval is affected by sex, while the duration of QT in adolescents is shorter in boys and girls in younger children. In the study of Banatar A et al., No difference was found between the sexes in QT interval up to 10 years, but longer QT and QTc interval in girls over 10 years (21). There is no clear data in the literature regarding Tp-e and Tp-e / QTc ratio. In our study, there was no statistically significant difference between the QT, QTc and Tp-e / QT ratio between the male and female groups ($p>0.05$).

Impaired electrolyte values, underlying cardiac disease, and additional drug use may also lead to QT prolongation (16). There was a statistically significant difference between leukocyte count, hemoglobin, platelet, bun, creatinine, SGPT and calcium values at the time of admission and after 6 hours ($p<0.05$). There was no significant difference in other laboratory values. We think that the changes in the laboratory values of the patients are due to hydration especially after the treatment.

The retrospective nature of our study and the insufficient number of cases in our study and the lack of a control group were the limitations of our study.

As a result, QTc prolonging drugs may cause sudden arrhythmia and cardiac arrest. QTc durations and arrhythmia risk continue to be determined in ECG. Prospective studies involving a large number of patient groups are needed to predict which parameters should be used to determine the risk of arrhythmia in children with these drugs.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study received an approval from the Adana City Training and Research Hospital.

Authorship Contributions

Availability of data and materials: All materials taken from other sources (including our own published writing) were clearly cited. S.S.G. contributed to study concept and design. S.S.G. and B.T. contributed to analysis and interpretation of the data. S.S.G. and B.T. contributed to drafting of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

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

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Human rights: Our work does not infringe on any rights of others, including privacy rights, and intellectual property rights. There is no human rights violation in our manuscript.

References

1. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clinical Toxicol (Phila)*. 2015;53:962-1147.
2. Akgül F, Er A, Çelik FÇ, Çağlar A et al. Retrospective Analysis of Childhood Poisoning. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2016;3:91-6.
3. Li EC, Esterly JS, Pohl S, Scott SD, McBride BF. Drug-induced QT interval prolongation: considerations for clinicians. *Pharmacotherapy*. 2010;30(7):684-701.
4. CredibleMeds QT drugs list website sponsored by Science Foundation of the University of Arizona. Available at <http://crediblemeds.org/>.
5. Zhao X, Xie Z, Chu Y et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol*. 2012; 35: 559-64.
6. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, Hnatkova K et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J. Electrocardiol*. 2011; 44: 301-8.
7. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm*. 2007;4: 1114-16.
8. Pater C. Methodological considerations in the design of trials for safety assessment of new drugs and chemical entities. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005;6(1):1.

9. Cavero I, Mestre M, Guillon JM, Crumb W. Drugs that prolong QT interval as an unwanted effect: assessing their likelihood of inducing hazardous cardiac dysrhythmias. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(5):947-73.
10. Yıldız SS, Sutaşır MN, Sığırcı S, Topçu H, Gürdal A, Keskin K, Kılıçkesmez KO. Acute effects of synthetic cannabinoids on ventricular repolarization parameters. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(5):384-90.
11. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41:567-74.
12. Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Shinozaki T, Ohru M, Shimoda K. Investigation of the Proarrhythmic Effects of Antidepressants according to QT Interval, QT Dispersion and T Wave Peak-to-End Interval in the Clinical Setting. *Psychiatry Investig*. 2019;16(2):159-66.
13. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:181-94.
14. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:441-9.
15. Feldman AE, Gidal BE. Qtc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):421-6.
16. Kwon S, Lee S, Hyun M, Choe BH, Kim Y, Park W, Cho Y. The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children. *Pediatr Neurol*. 2004;30(2):99-101.
17. Lee JH, Park YH, Kim JT, Kim CS, Kim HS. The effect of sevoflurane and ondansetron on QT interval and transmural dispersion of repolarization in children *Paediatr Anaesth*. 2014;24(4):421-5.
18. Kim HS, Kim JT, Kim CS, Kim SD, Kim K, Yum MK Effects of sevoflurane on QT parameters in children with congenital sensorineural hearing loss. *Anaesthesia*. 2009;64(1):3-8. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05678.x.
19. Mehta D, Sanatani S, Whyte SD. The effects of droperidol and ondansetron on dispersion of myocardial repolarization in children. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(10):905-12.
20. ICH E14 guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs. Questions and answers (R2). 2014 <http://www.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=6753>.
21. Benatar A, Feenstra A. QT correction methods in infants and children: effects of age and gender *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(2):119-25.

Subklinik Hipotiroidisi Olan Obez Çocuk ve Adölesanlarda Lipid Metabolizması Anormallikleri

Lipid Metabolism Abnormalities in Obese Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism

Birgül Kirel (0000-0002-8313-5677), İlhan Hazer (0000-0003-0529-6691),
Hilmi Onur Kabukçu* (0000-0001-6869-9397), Murat Yağcı* (0000-0003-1196-1678),
Zeynep Ertürk* (0000-0002-9598-4406), Gonca Kılıç Yıldırım** (0000-0001-6769-667X)

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

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Öz

Giriş: Subklinik hipotiroidi (SH); serum serbest T4 (sT4) düzeylerinin normal sınırlarda ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin yaşa göre referans düzeylerinin üzerinde olduğu bir tablodur. Obez bireylerde vücut kitle indeksindeki artış ile birlikte serum TSH düzeylerinin arttığı; böylece obez bireylerde SH sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir. Hipotiroidi ve obezite sekonder dislipideminin ana sebeplerindedir. Bu çalışmada; fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlarda; SH sıklığı ve SH'nin lipid metabolizması anormallikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Fazla kilolu/obez 291 çocuk ve adölesanın (169 kız, 122 erkek) klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Lipid ve lipoprotein düzeyleri yaşa ve cinsine göre referans değerleri ile karşılaştırılarak; düşük, normal ve yüksek olarak kaydedildi. Serum sT4 düzeyleri normal ve TSH düzeyleri: 4,5-10 mIU/ml olan ve sodyum L-throxin tedavisi almayan hastalar SH grubunu (n=53), normal serum T4 ve TSH düzeyleri olan hastalar kontrol grubunu oluşturdu (n=238). Bu iki grup lipid metabolizması anormallikleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm çalışma grubunda SH sıklığı %18,2 idi. Yaşa göre referans değerleri ile karşılaştırıldığında; tüm çalışma grubunda, SH grubu ve SH olmayan grupta; median total kolesterol ve LDL-K düzeyleri sınırdan yüksek, median TG düzeyleri yüksek, median HDL-K düzeyleri normal-yüksek ve median TG/HDL>2 idi. SH grubunda SH olmayanlara göre; serum total kolesterol düzeyleri, hipertrigliseridemi sıklığı ve TG/HDL-K oranı >2 olan hastaların sıklığı daha yüksekti (p<0,05). Serum TSH düzeyleri; TG ile pozitif korele idi (r=0,13, p<0,05).

Sonuç: Fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlarda yüksek SH sıklığı bulunmaktadır. Obez hastalarda dislipidemi olduğu; SH varlığında bu durumun daha belirginleştiği ve SH'nin aterosjenik lipid profili gelişmesine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular obez hastaların kilo vermelerinin hem SH'nin hem de lipid metabolizması anormalliklerinin düzelmesi açısından da önemli olduğunu düşündürmüştür.

Abstract

Introduction: Subclinical hypothyroidism (SH); is a condition in which serum free T4 (fT4) levels are within normal limits and thyroid stimulating hormone (TSH) levels are above age-related levels. In obesity, serum TSH levels increase with the increase in body mass index; Thus, the frequency of SH is reported to be high in obese patients. Hypothyroidism and obesity are the main causes of

Anahtar kelimeler

Lipid, subklinik hipotiroidi, obez, çocuk

Keywords

Lipid, subclinical hypothyroidism, obese, children

Geliş Tarihi/Received : 29.06.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 18.12.2020

DOI:10.4274/jcp.2020.0014

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Dr. Birgül Kirel, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

secondary dyslipidemia. In this study; in overweight / obese children and adolescents; the frequency of SH and its relationship with lipid metabolism abnormalities were investigated.

Materials and Methods: The clinical findings and laboratory results of 291 overweight / obese children and adolescents (169 girls, 122 boys) were evaluated retrospectively. Lipid and lipoprotein levels of the patients were compared according to the reference values according to age and gender and were recorded as low, normal and high. Patients with normal serum fT4 levels and TSH levels: 4.5-10 mIU / ml and not receiving sodium L-throxin treatment comprised the SH group (n = 53), and patients with normal serum T4 and TSH levels constituted the control group (n = 238). These two groups were compared in terms of lipid metabolism abnormalities.

Results: The frequency of SH in the whole study group was 18.2%. When compared with reference values according to age; in the whole study group and as well as in both the groups with and without SH were found borderline high levels of median total cholesterol and LDL-C levels, high median TG levels and normal-high median HDL-C levels. Median TG/HDL-C levels were >2 in these three groups. In the SH group compared to the group without SH; serum total cholesterol levels, the frequency of hypertriglyceridemia and TG / HDL-C ratio > 2 were higher (p <0.05). Serum TSH levels were positively correlated with TG (r = 0,13, p <0,05).

Conclusions: There is a high frequency of SH in obese children and adolescents. It was understood that obese patients had dyslipidemia and this situation became more pronounced in the presence of SH and SH contributed to the development of atherogenic lipid profile. These findings made us think that weight loss of obese patients can also improve both SH and lipid metabolism abnormalities.

Giriş

Subklinik hipotiroidi (SH); hafif hipotiroidizm olarak da tanımlanan, serum serbest t4 (sT4) düzeylerinin yaşa göre referans aralığı arasında iken tiroid uyaran hormon (TSH) düzeylerinin üst referans değerlerden hafif yüksek olduğu bir durumdur. Klinik olarak asemptomatik bir tablo olan SH; çocuklarda nörokognitif gelişim, lineer büyüme, kemik sağlığı ile ilişkilendirilmesine rağmen bu sistemlere direkt kötü bir etkisi gösterilememiştir (1-6). Çocuklarda SH'nin atherojenik kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları için erken dönem risk faktörleri olan hafif dislipidemi, santral obezite, artmış homosistein düzeyleri, endotelial disfonksiyon parametreleri ve sol ventrikül disfonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2-8). SH'in tedavi edilmesi ve tedavi kriterleri konusunda bir söz birliği yoktur (1-4,7,9). Eğer TSH düzeyi >10 mIU/ml ise, büyük guatr, Hashimoto tiroiditi, Down Sendromu ve Turner Sendromu varlığında ve eğer tiroid fonksiyonları progresif bozuluyorsa tedavi önerilmektedir (3,4,9).

Tiroid hormonları, serum lipid ve lipoprotein düzeylerini sentez, metabolizma ve mobilizasyon aşamalarında etkilemektedir. Aşikâr hipotiroidizmde atherojenik lipid profili ortaya çıkmaktadır. SH'de lipid metabolizması değişiklikleri konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Aşikâr hipotiroidizmde görülen değişikliklere benzer ama daha hafif derecede lipid metabolizması değişiklikleri olduğunu gösterilmişse de; bu hastalarda lipid profilinin ötiroid bireylerden

farklı olmadığı da rapor edilmiştir (4,7,10-16).

Obez çocuklarda normal popülasyona göre SH sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1-3,14,17,18). Obez ve SH'si olan bireylerde TSH düzeyindeki artışın; vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış ile ilişkili olduğu ve kilo verme ile TSH düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (3,9,14,19,20). Obez bireylerde de artmış düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), total kolesterol (TK) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ile karakterize atherojenik lipid profili görülmektedir (20). Birbiri ile ilişkili olduğu gösterilen obezite ve SH durumlarında dislipidemi geliştiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada; fazla kilolu/obez çocuk ve adolesanlarda; SH sıklığı ve SH'nin lipid metabolizması anormallikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda; 2013-2018 yılları arasında Çocuk Endokrinolojisi ile Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dallarında muayene edilen ve fazla kilolu/obez tanısı alan hastaların dosya kayıtlarından klinik ve laboratuvar bulguları alındı. VKİ skoru >+1,5 standart değer sapma (SDS) olan hastalar fazla kilolu/obez kabul edildi. Hastaların fizik muayeneleri ile eş zamanlı sT4 ve TSH düzeyleri ölçülen 291 hasta (169 kız, 122 erkek) çalışmaya dahil edildi. Serum sT4 düzeyleri normal olan ve TSH düzeyleri >4,5-10 mIU/ml arasında olan hastalar (n=53) belirlendi. Bu grup SH olarak tanımlandı. LT4 tedavisi alan hastalar

çalışmaya alınmadı. Serum T4 ve TSH düzeyi normal olan hastalar (n=238) kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı (VA), boy, VKİ ve VKİ SDS değerleri, sT4, TSH, LDL-K, HDL-K, trigliserid (TG) ve TK düzeyleri kaydedildi. Lipid ve lipoprotein düzeyleri yaşa göre tanımlanmış ortalama değerler ile kıyaslandı (21). Hastaların LDL-K, HDL-K, TG, TK düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre referans değerlere göre kıyaslanarak düşük, normal ve yüksek olarak kaydedildi (22). TG/HDL-K oranının >2 olması yüksek olarak kabul edildi (23).

Çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.12.2018/10) onaylandı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Verilerin analizinde IBM SPSS 21 paket programı kullanıldı. Nicel verilere ait değerler ortalama \pm SD ya da medyan (25-75. persantil) olarak, nitel veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Karşılaştırmalar için normal dağılan değişkenlerde t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare yöntemi ile

incelendi. Sonuçlarda $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm çalışma grubunda SH sıklığı %18,2 (n=53) idi.

Yaşa göre ortalama referans değerlerine göre kıyaslandığında; tüm çalışma grubunda, SH ve SH olmayan gruplarda median TK düzeyleri sınırdan yüksek (eşik değer: 170-179 mg/dl), median TG düzeyleri yüksek (eşik değer >100 mg/dl), median LDL-K düzeyleri sınırdan yüksek (eşik değer: 110-129 mg/dl) göre sınırdan yüksek, median HDL-K düzeyleri normal-yüksek (eşik değer >40 mg/dl) ve median TG/HDL >2 idi.

Subklinik hipotiroidizmi olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, boy, VKİ SDS skorları ile serum HDL-K, LDL-K, TG düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). SH'si olan grubun median TG/HDL-K oranı kontrol grubundan farklı değildi ($p > 0,05$). Ancak SH grubunda TG/HDL-K oranı >2 olan hastaların sıklığı (n=34, %64) kontrollerden (n=93, %39) daha yüksekti ($p < 0,05$). Yine bu grupta TG düzeyi yüksek olanların (hipertrigliseridemi) sıklığı (n=26, %49) kontrol grubundan (n=83, %34,8) daha yüksekti ($p < 0,05$).

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri*

	SH (+) (n=53)	Kontrol (n=238)	Toplam (n=291)
Yaş (ay)	136 \pm 37	140 \pm 40	139 \pm 40
Kız/Erkek (n) (%)	29/24 (54,7/45,2)	140/98 (58,8/41)	169/122 (58/42)
VA (kg)	66 \pm 22	66 \pm 22	66 \pm 22
Boy (cm)	155 (139-163)	152 (140-162)	143 (112-170)
VKİ (kg/m ²)	28 (25-32)	28 (24-31)	27 (25-31)
VKİ SDS	2,47 \pm 0,53	2,55 \pm 0,7	2,53 \pm 0,67
TK** (mg/dl)	187 (157-210)	174 (144-198)	175 (144-199)
TG (mg/dl)	119 (91-152)	101 (74-154)	105 (75-154)
HDL-K (mg/dl)	47 (39-53)	44 (39-52)	45 (39-52)
TG/HDL-K	2,8 (1,58-3,95)	2,1 (1,42-3,41)	2,31 (1,6-3,57)
LDL-K (mg/dl)	130 (101-143)	113 (84-136)	118 (86-138)
sT4 (ng/dl)	1,2 (1,12-1,29)	1,24 (1,14-1,35)	1,23 (1,13-134)
TSH** (mIU/ml)	5,08* (4,57-5,82)	2,51 (1,8-3,17)	3,06 (2,1-3,66)

*Normal dağılan veriler ortalama \pm SD, normal dağılmayan veriler median (25-75 persantil) olarak gösterilmiştir.

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviyasyon skoru, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, sT4: serbest T4, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol. ** $p < 0,01$

Serum TSH düzeyleri; TG düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,13$, $p<0,05$). Çalışmada tayin edilen tüm parametreler arasında başka bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Obez çocuklarda SH sıklığının normal popülasyona göre relatif yüksek olduğu; %10-24 oranında değiştiği bildirilmiştir (2,4,14,17,18). Diğer yandan SH'si olan çocuk ve adölesanlarda da fazla kilolu olma/obezite sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (24). Fazla kilolu/obez hastalardan oluşan çalışma grubumuzda %18 oranında SH olduğu saptanmıştır. Obez bireylerde TSH düzeylerinin normal vücut ağırlığında olanlara göre daha yüksek olduğu ve TSH düzeyindeki artışın VKİ'de artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,17-19,25). Obez bireylerde artan VKİ'ye bağlı olarak; TSH düzeyinin 7 mIU/ml'ye kadar yükselmesi normal olarak kabul edilmektedir (3). Çalışma grubumuzda VKİ ile TSH arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgunun çalışma grubumuzun tümüyle fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlardan oluşması ile ilgili olabileceği akla gelmektedir. Obez bireylerde kilo verme ile TSH düzeyleri normale gelmektedir (2-4,1,19). Bu nedenle obezitede; SH'nin sebep olmaktan daha çok, artmış kilo alımına bağlı gelişen ve enerji harcanmasını arttırmaya yönelik bir adaptasyon süreci olduğu; bu hastalara LT4 tedavisine gerek olmadığı kabul edilmektedir (2-5,19,26). Hastalarımızın hiçbirini LT4 tedavisi almıyordu.

Tiroid hormonları çeşitli mekanizmalarla lipid metabolizmasını etkilemektedir. Hipotiroidizmde atherojenik lipid profili gözlenmektedir (11). Bu lipid değişiklikleri LT4 tedavisi ile büyük oranda normale dönmektedir (7,11). Tiroid hormon eksikliğinde LDL-K reseptör gösterimi ve dolayısıyla serum LDL-K klirensi azaldığından serum LDL-K düzeyleri artar. Yine bu durumda barsaktan kolesterol emilimi arttığı için serum TK düzeyi artar. Aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivitesi azaldığı için serum TG düzeyleri artar. Bu hastalarda HDL-K metabolizmasında rol alan kolesterol ester transfer protein ve hepatic lipaz aktivitesi azaldığı için normal veya hafif yüksek HDL-K düzeyleri gözlenir (10,11). SH'i olan hastalarda da serum lipid profilinde değişiklikler olmaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. SH'si olanlarda normal veya yüksek TK, LDL-K ve TG ve normal HDL-K

düeyleri olduğu saptanmıştır (7,10). Bir çalışmada aşikâr hipotiroidisi olan erişkin hastalarda; SH'i olan hastalardan daha yüksek TK olduğu; ancak SH'si olanlar ile ötiroid bireyler arasında lipid profilinin farksız olduğu tespit edilmiştir (12). Grandone ve ark. (14), obez çocuklarda TSH düzeylerinin yüksek ve %12,8 oranında SH sıklığı olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada TSH düzeyinin VKİ ile korele olduğu, TSH düzeyi ile lipid düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı ve kilo veren bir grup hastada TSH düzeyinin normale döndüğü gösterilmiştir. Jin (18) ise SH'si olan obez çocuklarda daha yüksek TK ve TG düzeyleri olduğunu ve bu lipid düzeylerinin TSH düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Ruminska ve ark. (16), obez çocuklarda TSH düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu ve atherojenik lipid profiline sahip olduklarını saptamışlardır. Ancak TSH düzeyinin atherojenik lipid profili ve karotid intima kalınlığına etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda obez ve SH'si olan hastalarımızın TK düzeylerinin SH'si olmayanlardan daha yüksek olduğu; bu grupta hipertrigliseridemi sıklığının da yüksek olduğu saptanmıştır. Obez bireylerde TG/HDL-K >2 olmasının artmış koroner hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (23). Çalışmamızda SH grubunda TG/HDL-K oranı >2 olan hasta oranının yüksek olduğu da saptanmıştır. Ayrıca TSH düzeyleri ile TG düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Hepsi fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlardan oluşan tüm çalışma grubumuzda; SH'si olan ve SH'si olmayan olarak ayırdığımızda; bu üç grupta da TK, TG ve LDL-K düzeyleri yaşa göre referans düzeylerin üzerinde ve TG/HDL-K oranı >2 idi. Bu bulgular obez bireylerde gözlenen atherojenik dislipidemi ile uyumludur. Obez ve SH'si olan grupta; SH'i olmayan gruba göre ilave lipid anormalliklerinin saptanması; SH varlığının obez çocuk ve adölesanlarda serum lipid düzeylerinin değişmesi ve KVS hastalık riski açısından ek bir risk faktörü oluşturduğuna işaret etmektedir.

Aşikâr hipotiroidizmde yukarıda bahsedildiği gibi; artmış serum TK, LDL-K ve Apo B, normal-yüksek lipoprotein (a), normal-sınırdaki yüksek TG ve normal-yüksek HDL-K düzeyleri ile karakterize atherojenik lipid profili ortaya çıkmaktadır (7,10,11). Kotwal ve ark.nın (7) yaptığı bir meta analiz araştırmasında aşikâr hipotiroidizmi olanlarda görülen bu lipid anormalliklerinin büyük ölçüde LT4 tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada SH'si

olanlarda sınırdan yüksek TK, LDL-K ve Apo B düzeyleri ile kabul edilebilir HDL-K, TG ve Apo A ve lipoprotein (a) düzeyleri saptanmıştır. SH'si olanlarda LT4 tedavisinin bu değişikliklere etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir (4,11,13,15,16). Kotwal ve ark. (7) SH olgularında LT4 tedavisi ile lipid değişikliklerinde aşikâr hipotiroidizmde olduğu kadar düzelme olmadığını tespit etmiştir. Cantürk ve ark. (15) SH'si olan erişkinlerde serum TK düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu ve altı ay LT4 tedavisinden sonra TK ve LDL-K düzeylerinin tedavi öncesine göre belirgin azaldığını saptamışlardır. Meier ve ark. (26). SH'si olan erişkin kadınlarda LT4 tedavisi ile özellikle LDL-K düzeyi çok yüksek ve serum TSH düzeyi 12 mIU/L'nin üzerinde olanlarda LDL-K ve TK düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Obez erişkinlerde kilo verme ile lipid anormalliklerinin düzeldiği gösterilmiştir (27). Reihner ve ark. (28), 246 obez çocukta TSH düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Lipid düzeyleri ile TSH düzeyi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bu hastaları bir yıl süre ile sadece beslenme, egzersiz ve davranış tedavisi ile izlemişlerdir. TSH düzeyi yüksek olanlar ile normal olanlar arasında lipid düzeyleri açısından çalışmanın başlangıcında ve bir yıl sonra bir farklılık olmadığını saptanmamıştır. Kilo veren 43 çocuktan oluşan grupta TSH ve T3 düzeyinin anlamlı olarak azaldığını, kilo vermeyenlerde ise TSH düzeyinde azalma saptamamışlardır. TSH yüksekliğinin obez bireylerde bir sebep değil bir sonuç olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızın geriye dönük ve kesitsel bir çalışma olması, LT4 tedavisi almayan hastalardan oluşması nedeniyle tedavinin etkinliği değerlendirilememiştir. Ayrıca aynı nedenle obez olan hastalarımızda kilo verme ile TSH düzeylerinin ve lipid metabolizması anormalliklerinin normal düzeylere dönüp dönmediği hakkında yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak; obez çocuk ve adölesanlarda yüksek SH sıklığı bulunmaktadır. Obez hastalarda dislipidemi olduğu ve SH varlığında bu durumun daha belirginleştiği ve SH'nin atherojenik lipid profili gelişmesine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular obez hastaların kilo vermelerinin hem SH'nin hem de lipid metabolizması anormalliklerinin düzelmesini sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Kaynaklar

1. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:281453. doi:10.1155/2010/281453
2. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M. Mild hypothyroidism in childhood: who, when, and how should be treated? *J Endocr Soc.* 2018;2(9):1024–39. doi:10.1210/js.2017-00471.
3. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
4. Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T, et al. Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):25. doi:10.1186/s13052-018-0462-4.
5. Kotwal A, Cortes T, Genere N, et al. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa672.
6. Ergin Z, Savaş-Erdeve S, Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Follow-up in children with non-obese and non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Ped Endocrinol Metabol* 2018;31:1133–8. doi.org/10.1515/jpem-2018-0095.
7. Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1): 21–4. doi:10.4274/Jcrpe.497.
8. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:2697–703.
9. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(1):23-8.
10. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:326–33.
11. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2438–44.
12. Alamdari S, Amouzegar A, Tohidi M, et al. Hypothyroidism and lipid levels in a community based study (TTS). *Int J Endocrinol Metab.* 2016;14(1): e22827.
13. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 2008;25(5):430–37. DOI:10.1007/s12325-008-0053-7.
14. Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, Del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocrinol Disord* 2010;10:8.
15. Cantürk Z, Cetinarıslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Özden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2003;29(3):307-16.
16. Ghergherechi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):51–5.
17. Jin HY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(9):975-80. doi: 10.1111/jpc.13926.

18. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Brzewski M, Krawczyk M, Pyrzak B. Serum TSH level in obese children and its correlations with atherogenic lipid indicators and carotid intima media thickness. *J Ultrason*. 2018;18:296–301.
19. Matusik P, Gawlik A, Januszek-Trzciakowska A, Malecka-Tendera E. Isolated subclinical hyperthyrotropinemia in obese children: Does levothyroxine (LT4) improve weight reduction during combined behavioral therapy? *Int J Endocrinol*. 2015;2015:792509. doi: 10.1155/2015/792509.
20. Mika A, Sledzinski T. Alterations of specific lipid groups in serum of obese humans: a review. *Obes Rev*. 2017;18(2):247-72. doi:10.1111/obr.12475.
21. Dursun A, Aykan. Dislipidemiler. *Pediatrici*. Editör: Yurdakök M. Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti. 2018. Sayfa: 271-86.
22. Willian AN, Collin CJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition volume 1*. Ed. Kliegman RM. Philadelphia: John F. Kennedy Blvd, 2016:691-705.
23. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(4):427–32.
24. Rapa A, Monzani A, Moia S, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: A wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;94:2414–20.
25. Stichel H, Allemann D, Gruters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res*. 2000;54:14–9.
26. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-Controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clinical Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4860–66. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7973>.
27. Hasan B, Nayfeh T, Alzuabi M, et al. Weight loss and serum lipids in overweight and obese adults: A systematic review and meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dga673. doi:10.1210/clinem/dga673.
28. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3088–91.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Bebeklerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Babies with Viral Lower Respiratory Tract Infections in Neonatal Intensive Care Unit

Tuba Kasap (0000-0002-6993-8780), Şahin Takır* (0000-0001-9836-9727), Pelin Özcan (0000-0001-9861-3777)

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye



Öz

Giriş: Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE); tüm dünyada çocukluk çağında hastaneye yatış gerektiren ve mortaliteye sebep olan nedenlerin başında gelmektedir. Bu çalışmanın amacı; viral ASYE tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenen hastaların özelliklerinin değerlendirilmesi, viral etkenlerin ortaya konulması ve risk faktörlerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; bir üniversite hastanesinde 3. basamak YYBÜ'ye Ocak 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında takip ve tedavi için yatırılıp viral ASYE tanısı koyulan hastaların özellikleri ve solunum yolu viral paneli sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar RSV (+) saptananlar ve RSV-dışı viral etken saptananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı ve gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 24 hasta dahil edildi. SYVP sonuçlarında 6 (%25) hastada RSV-A, 8 (%33,3) hastada RSV-B, 10 (%41,6) hastada RSV dışı viral etkenler saptandı. RSV saptanan hastalar ile RSV dışı etkenlerin saptandığı hastalar arasında sosyo demografik özellikler açısından fark bulunmazken; RSV saptanan grupta akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı (pnömoni) daha fazla, solunum ya da oksijen desteği alma oranı daha yüksek ve ortalama yatış süresi daha uzun olarak saptandı (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001 ve 0,017). Yatış süresi ile C-reaktif protein düzeyi arasında pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon saptandı ($r=0,558$, $p=0,005$).

Sonuç: YYBÜ'de viral ASYE'de en sık etken RSV olarak bulunmuştur. Bu nedenle YYBÜ'de çalışanların hijyen kurallarına çok dikkat etmeleri ve ziyaretçilerin de bu konuda ciddi şekilde eğitildikten sonra YYBÜ ortamına alınmaları vurgulanmalıdır. Viral ASYE düşünülen hastalarda erken tanı-tedavi yapılabilmesi ve hastalığın yayılımının önlenmesi için viral testlere ulaşımın artırılması ve testlerin yaygınlaştırılması önem arz etmektedir.

Abstract

Introduction: Lower respiratory tract infections (LRTIs) are one of the leading cause of hospitalization and mortality in childhood worldwide. The aim of this study was to evaluate the characteristics of the patients hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) with the diagnosis of viral LRTI, to reveal the viral agents and to investigate the risk factors.

Materials and Methods: In this study; the characteristics and the respiratory tract viral panel results of the patients who were hospitalized in the NICU of a university hospital between January 2018 and March 2020 with the diagnosis of viral LRTI were examined retrospectively. The patients were divided into two groups as RSV (+) and non-RSV viral agents, and the groups were compared.

Anahtar kelimeler

Yenidoğan, alt solunum yolu enfeksiyonu, solunum virüsleri, respiratuvar sinsityal virüs, yenidoğan yoğun bakım

Keywords

Newborn, lower respiratory tract infection, respiratory viruses, respiratory syncytial virus, neonatal intensive care unit

Geliş Tarihi/Received : 03.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 11.02.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0015

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Tuba Kasap, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Results: 24 patients were included in the study. RSV-A was detected in 6 (25%), RSV-B in 8 (33.3%), and non-RSV viral agents in 10 (41.6%) patients. There were no significant difference between the sociodemographic features of RSV (+) group and non-RSV group. However presence of infiltration on chest radiography (pneumonia) was more common, the rate of receiving respiratory or oxygen support was higher and hospitalization duration was longer in RSV (+) group compared to non-RSV group (p values 0.001, 0.001 and 0.017, respectively). There was a positively, moderate level correlation between hospitalization duration and C-reactive protein ($r = 0.558, p=0.005$).

Conclusions: RSV was the most common agent in viral LRTI in NICU, it should be emphasized that the staff in the NICU should pay close attention to the hygiene rules and that the visitors should be taken into the NICU after they are educated on this issue. It is important to increase the access to viral tests and provide wider use in order to make early diagnosis and treatment in viral LRTI and to take the necessary measures for preventing spread of the disease.

Giriş

Alt solunum yolları enfeksiyonları (ASYE); tüm dünyada çocukluk çağında hastaneye yatış gerektiren ve mortaliteye sebep olan nedenlerin başında gelmektedir (1,2). İlk iki yaşta solunum yolu enfeksiyonlarının %80'i viral kökenli olup, bunların da %40'ını respiratuar sinsityal virüs (RSV) oluşturmaktadır (3-5). Yenidoğan döneminde de viral etkenlerin önemli olduğu bilinmekte ve son yıllarda geliştirilmiş olan viral testler ile yenidoğanlarda ASYE'de viral etkenler ortaya konulabilmektedir. Özellikle ayaktan başvuran ve ASYE tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan yenidoğanlarda viral etyolojinin saptanması; gereksiz ve uzun süre antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi, hastaların izole edilmesi ve hastalığın diğer bebeklere yayılmasının önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı; viral ASYE tanısıyla YYBÜ'de izlenen hastaların sosyo demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, etkenlerin ortaya konulması ve risk faktörlerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada; bir üniversite hastanesinde 3. basamak YYBÜ'ye Ocak 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında takip ve tedavi için yatırılan ve viral ASYE tanısı konulan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Merkezimizde; 16 adet üçüncü basamak küvöz, 5 adet ikinci basamak küvöz, 3 izole ve 2 kot yatak mevcuttur ve 'aile-merkezli yenidoğan bakımı' yürütülmektedir. YYBÜ'ye yatırılmış olan viral ASYE tanılı hastaları belirlemek amacıyla hastane otomasyon sisteminde solunum yolu viral paneli (SYVP) hizmet kodu taraması yapıldı ve çalışma tarihlerinde sonucu pozitif bulunanlar belirlendi. Bu hastalar arasından yalnızca evden gelen ve ASYE tanısıyla yatırılan, postmenstürel yaşı 44 haftaya kadar olan prematürelere ile postnatal

yaşı 28 güne kadar olan term bebekler dahil edildi. Altta yatan hastalığı (konjenital anomali, kardiyak problem vs.) olan bebekler ve başka bir nedene bağlı YYBÜ'de yatmakta iken SYVP pozitif bulunan hastalar nozokomiyal enfeksiyon düşünülerek çalışma dışında bırakıldı. Hastane otomasyon sisteminden hastaların sosyo demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, yatış boyunca klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, akciğer grafileri, viral test sonuçları ve yatış süreleri incelenerek kaydedildi.

Merkezimizde ASYE tanısıyla yatırılan tüm bebeklerden kan kültürü, hemogram, C-reaktif protein gibi belirteçler alınmakta, akciğer grafisi çekilmekte ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Ailede yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü ile hastaların kan kültürleri, laboratuvar sonuçları ve kliniği değerlendirilerek bakteriyel enfeksiyon dışlanan ve viral etyoloji düşünülen hastaların antibiyotikleri erken dönemde kesilmektedir. Ayrıca; viral ASYE düşünülen yenidoğanlarda başvuruda nazofarengeal sürüntü, aspirat ya da endotrakeal aspirat örneklerinden SYVP gönderilmesi rutin bir işlem olarak uygulanmaktadır. Bu panelde; multipleks revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile solunum yolu virüslerinden İnfluenza A/B, İnfluenza H1N1, RSV A/B, Parainfluenza 1-4, Coronavirüs (OC43, 229E, NL63, HKU1 tipleri), Rhinovirüs/Enterovirüs, Adenovirüs, Human Metapnömovirüs, Bocavirüs tip 1 açısından pozitiflik değerlendirilmektedir.

SYVP sonuçlarına göre hastalar RSV(+) saptananlar ve RSV-dışı olmak üzere iki gruba ayrıldı ve gruplar sosyo demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve klinik izlem özellikleri (solunum desteği, oksijen ihtiyacı, yatış süresi gibi) açısından karşılaştırıldı. RSV grubu RSV-A ya da RSV-B saptanan hastalardan oluşmaktaydı, diğer hastalar RSV-dışı grubuna alındı.

Çalışma için kurumumuz bünyesindeki Etik Kurul Komisyonu'ndan onay alındı.

İstatistiksel analiz için SPSS-20 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve ki kare analizi kullanıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel testlerin tümünde p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı olarak tanımlandı.

Bulgular

Ocak 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında YYBÜ'ye yatırılan 2013 hastanın 105'inde (%5,2) ASYE tanısı mevcuttu. Bu tarihlerde akut viral ASYE düşünülen 54 hastadan toplam 61 SYVP örneği gönderildiği, 26 hastada (%42,6) pozitiflik saptandığı görüldü. İki hastada numune hastane yatışı sırasında alındığından bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak toplamda 24 hasta çalışmaya alındı ve bu hastaların sosyo demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile SYVP sonuçları değerlendirildi.

Hastalarımızın başvurudaki ortalama postnatal yaş $22,2 \pm 7,2$ gündü. Ortalama doğum kilosu 3097 ± 532 gr (1750-3900), ortalama doğum haftası $37,9 \pm 2,1$ (32-41), beş hastada (%20,8) prematüre doğum söz

konusu idi. Hastalarımızın 13'ü kız idi (%54,2). En sık başvuru mevsimi kış, en sık başvuru ayı ise Şubat (6-%25) ve Mart (6-%25) ayları idi. Hastaların sosyo demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Başvuru semptomlarında tüm hastalarda öksürük şikayeti vardı. Buna ek olarak 9 hastada (%37,5) burun akıntısı, 3 (%12,5) hastada ateş, 4 (%16,6) hastada morarma ve 6 (%25) hastada hırıltılı solunum şikayetleri vardı. Laboratuvar bulgularında 5 hastada (%20,8) C-reaktif protein (CRP) pozitifliği mevcuttu. Hastalarımızın laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalarımızın hepsine ampirik antibiyotik tedavisi başlandığı, 5 hasta dışında erken dönemde (ilk 5 gün içinde) tedavinin kesildiği görüldü. Hastalarımızın hiçbirinde kan kültüründe üreme olmadı.

SYVP sonuçlarında 6 (%25) hastada RSV-A, 8 (%33,3) hastada RSV-B, 10 (%41,6) hastada RSV dışı viral etkenler saptandı (Tablo 3).

Çalışmamızda RSV saptanan hastalar (14-%58,3) ile RSV dışı etken saptanan hastaların (10-%41,6) özellikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında sosyo demografik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı fark görülmez iken RSV saptanan grupta diğer gruba göre akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı (pnömoni) daha fazla, solunum ya da oksijen desteği alma oranı daha yüksek ve ortalama yatış süresi daha uzun olarak saptandı (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001 ve 0,017) (Tablo 4).

Tablo 1. Çalışmadaki hastaların sosyo demografik özellikleri

	Ort ± SS (Min. - Maks.)	Median
Postnatal yaş (gün)	22,2±7,2 (8-37)	24
Cinsiyet (K) - n (%)	13 (54,2)	-
Doğum şekli (NSVY) - n (%)	13 (54,2)	-
Doğum kilosu (gr)	3097±532 (1750-3900)	3192
Doğum haftası	37,9±2,1 (32-41)	38
Anne yaşı (yıl)	28,1±6,3 (19-43)	27,5
Evdeki kişi sayısı	5,1±1,8 (3-10)	5
Kardeş sayısı	1,25±1 (0-4)	1
Evde ÜSYE olan kişi varlığı - n (%)	15 (62,5)	-
Başvuru mevsimi - n (%)		
Sonbahar	4 (16,6)	
Kış	11 (45,8)	-
İlkbahar	9 (37,5)	
Yaz	0	

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, Min.: Minimum, Maks.:Maksimum, K: kız, NSVY: normal spontan vajinal yol, ÜSYE: Üst solunum yolları enfeksiyonu.

Tablo 2. Çalışmadaki hastaların laboratuvar parametreleri

	Ort, ± SS (Min, - Maks,)	Ortanca
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	9371±2798 (2880-14900)	9400
ANS (/mm ³)	3625±2360 (230-9030)	3260
ALS (/mm ³)	4805±1321 (1560-6410)	5110
CRP (mg/L)	2,6±3,1 (0,12-12)	1,20
NLO	0,81±0,54 (0,03-1,91)	0,73

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: minimum, Maks.: maksimum, ANS: Absolutü (mutlak) nötrofil sayısı, ALS: Absolutü lenfosit sayısı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/ lenfosit sayısı oranı.

Tablo 3. Hastalarda saptanan viral etkenlerin dağılımı

Viral etkenler	n (%)
RSV-A	6 (%20,8)
RSV-B	8 (%29,1)
Adenovirüs	1 (%4,1)
Coronavirüs-229E	1 (%4,1)
İnfluenza A	1 (%4,1)
İnfluenza-H3N2	1 (%4,1)
Rhinovirüs	1 (%4,1)
Ko-enfeksiyon	
Adenovirüs + Parainfluenza 4	1 (%4,1)
Coronavirüs NL63 + Human metapnömovirüs	1 (%4,1)
Rhinovirüs + Enterovirüs	1 (%4,1)
Coronavirüs NL60 + Rhinovirüs + Enterovirüs	1 (%4,1)
Adenovirüs + Rhinovirüs + Enterovirüs	1 (%4,1)

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

Çalışmamızda 17 hastanın (%70) solunum desteği (mekanik ventilasyon) ya da oksijen desteği ihtiyacı olduğu görüldü. Bir hastaya (%4,1) invaziv mekanik ventilasyon, bir hastaya (%4,1) ise invaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulandı, 15 hastaya ise sadece oksijen desteği verildi. Mekanik ventilasyon uygulanan 2 hasta da RSV saptanan grupta idi. Solunum veya oksijen desteği alma ile; kış mevsiminde başvurma ve RSV saptanması arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla 0,041 ve 0,001), diğer demografik ve laboratuvar bulgular arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Hastalarımızın ortalama yatış süresi 7,8±4,5 (1-24) gündü. Yatış süresi ile cinsiyet, doğum şekli, doğum kilosu, doğum haftası arasında anlamlı ilişki bulunmazken laboratuvar parametrelerinden CRP düzeyi ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı (r=0,558. p=0,005). Ayrıca RSV saptanan grupta yatış süresi daha uzundu (p=0,017).

Tartışma

Bu çalışmada YYBÜ'ye akut ASYE nedeniyle yatırılan ve viral etken tespit edilen, ek problemi olmayan hastalar değerlendirilmiş, bu hastalarda en sık etkenin RSV olduğu ve RSV saptanan hastaların diğer hastalara göre pnömoni oranının daha yüksek, solunum desteği ihtiyacının daha fazla ve yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Literatürde de RSV'nin bebeklerde en sık ASYE etkeni olduğu belirtilmiştir (1,2,6-8). Okulu ve ark.(6) tarafından yapılan çalışmada YYBÜ'de ASYE nedeniyle yatan hastalarda RSV %80 ile en sık etken olarak saptanmıştır. Bu oran Cho ve ark.'ın (7) çalışmasında %80, Bukhari ve ark.'ın (8) çalışmasında ise %95 bulunmuştur. Tek başına bir etkenin bu kadar büyük bir orana sahip olması alınacak önlemler ve koruma tedavileri açısından bir avantaj olarak düşünülebilir. Bilindiği gibi RSV büyük oranda direk temas ve kontamine eşyalarla, az oranda da damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Homaira ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada YYBÜ'de RSV'nin ribonükleik asit molekülü ziyaretçilerin kıyafetlerinden ve sık kullanılan yüzeylerden izole edilmiş ve bunun kontaminasyonda önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle YYBÜ'de hijyen kurallarının ciddi şekilde

Tablo 4. RSV saptanan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılması

	RSV (+) n=14	RSV (-) n=10	P
Sosyo demografik özellikler (ort±ss)			
Postnatal yaş (gün)	20,8±5	24,3±9,4	0,259
Cinsiyet (K)*	9 (64,3)	4 (40)	0,239
Doğum şekli (NSVY)*	8 (57,1)	5 (50)	0,729
Doğum kilosu (gr)	3200±387	2953±684	0,270
Doğum haftası	38,3±1,7	37,6±2,7	0,434
Kardeş sayısı	1,5±1,16	0,9±0,74	0,165
Anne yaşı (yıl)	28,2±5	28±8,2	0,937
Ailede ÜSYE varlığı*	11 (78,6)	4 (40)	0,054
Evdeki kişi sayısı	4,8±1,1	5,6±2,5	0,291
Laboratuvar bulguları			
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	9859±2747	8689±2868	0,324
ANS (/mm ³)	4264±2709	2794±1573	0,142
ALS (/mm ³)	5095±935	4428±1680	0,238
CRP (mg/L)	2,91±3,43	2,32±2,89	0,666
NLO	0,88±0,57	0,72±0,52	0,493
Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı*	13 (92,8)	3 (30)	0,001
Klinik izlem			
Solunum veya oksijen desteği alan hasta sayısı *	11 (91,7)	1 (8,3)	0,001
Yatış süresi (gün) (Ort±SS)	9,64±4,88	5,3±2,5	0,017

*: n-(%).

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, K: Kız, NSVY: Normal spontan vajinal yol, ANS: Absolutü (mutlak) nötrofil sayısı, ALS: Absolutü lenfosit sayısı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/lenfosit sayısı oranı.

uygulanması ve direk temasın en aza indirilmesi önem arz etmektedir. Özellikle son yıllarda YYBÜ'de kanguru bakımını da kapsayan aile merkezli yenidoğan bakımının yaygınlaştığı düşünüldüğünde RSV'nin yayılımının engellenmesi için çok daha sıkı önlemlerin alınması gerektiği açıktır (10).

Çalışmamızda RSV saptanan hastaların diğer hastalara göre pnömoni oranının daha yüksek, solunum desteği ihtiyacının daha fazla ve yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Okulu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da YYBÜ'de RSV'ye bağlı ASYE ile izlenen bebeklerde yatış süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (6). Siyah Bilgin ve ark.'ın (11) yaptıkları benzer bir çalışmada ise RSV saptanan grupta RSV dışı virüs saptananlara göre solunum desteği oranının daha fazla olduğu ve RSV'nin solunum desteği ihtiyacı için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Jung Cho ve ark. (7) da RSV saptanan yenidoğanlarda pnömoninin daha sık,

oksijen ihtiyacının daha fazla, yatış süresinin daha uzun olduğunu ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda hastaların en sık Şubat ve Mart aylarında başvurdukları saptandı. Ülkemizde Alan S. ve ark. tarafından ulusal düzeyde yapılan çalışmada da RSV'ye bağlı ASYE nedeniyle yatışların en sık Şubat ayında olduğu saptanmıştır (12). Okulu ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada da RSV enfeksiyonuna bağlı yatışların Şubat ayında zirve yaptığı bulunmuştur.

Bebeklik ve çocukluk döneminde ASYE'de solunumsal virüslerin önemli yeri olduğu bilinmekte ve YYBÜ'de de bu etkenler yaygın olarak görülebilmektedir. ASYE nedeniyle yatırılan yenidoğanlarda rutin laboratuvar testleri ve radyolojik incelemeler ile viral - bakteriyel ayrımı yapılamamakta ve çoğunlukla ampirik antibiyotik tedavisi verilmektedir (10). Bizim çalışmamızda da hastaların hepsine ampirik antibiyotik tedavisi başlandığı ancak izlemde büyük bir kısmında; laboratuvar tetkikleri,

Tablo 5. Hastaların solunum desteği veya oksijen ihtiyacı olma durumlarını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

	Solunum desteği veya oksijen ihtiyacı olma durumu (Ort ± SS)		p
	(+)	(-)	
Postnatal yaş (gün)	20,9±4,7	23,67±9,1	0,363
Cinsiyet- K*	8 (66,7)	5 (41,7)	0,219
Doğum kilosu (gr)	3075±393	3119±661	0,847
Doğum şekli- NSVY*	8 (66,7)	5 (41,7)	0,219
Doğum haftası	38,2±1,7	37,7±2,5	0,57
Anne yaşı (yıl)	27,3±4,9	28,92±7,7	0,555
Mevsim*	Sonbahar	0 (0)	4 (33,3)
	Kış	8 (66,7)	3 (25)
	İlkbahar	4 (33,3)	5 (41,7)
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	10028±2810	8715±2745	0,26
ANS (/mm ³)	4318±2829	2868±1499	0,145
ALS (/mm ³)	5074±1062	4512±1555	0,319
CRP (mg/L)	3,69±3,87	1,64±1,93	0,115
NLO	0,91±0,62	0,7±0,46	0,361
RSV	(-)	1 (8,3)	9 (75)
	(+)	11 (91,7)	3 (25)

*: n-(%). Ki-kare test kullanıldı. İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, K: Kız, NSVY: Normal spontan vajinal yol, ANS: Absolut (mutlak) nötrofil sayısı, ALS: Absolut lenfosit sayısı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/lenfosit sayısı oranı, RSV: Respiratuvar sinsiyal virüs.

kan kültürü ve klinik durum değerlendirilerek tedavinin erken dönemde kesildiği görülmüştür ve bu durum literatürle de uyumludur (10,13). Viral etkenin tespiti ve erken tanı; tedavinin düzenlenmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi ve özellikle yüksek riskli birçok bebeğin izlendiği YYBÜ'de enfeksiyonun izolasyonunun sağlanabilmesi için son derece önemlidir. Literatürde, kullanımı giderek artan moleküler testlerle viral etkenlerin daha yüksek oranda ortaya konabildiği ve bunun da bakteriyel enfeksiyonlara karşı gereksiz tedavi oranını önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir (14). E. Gonzalez-Carrasco ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada burun akıntısı, apne ve yüksek oksijen gereksinimi olan ve sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının da akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır. Diğer bir çalışmada ise; odaksız ateş ile başvuran 3 ay altı bebeklerde viral testlerin etiolojii aydınlatmak konusunda önemli katkısı olabileceği gösterilmiştir (14). Kiszun ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada; YYBÜ'de klinik kötüleşme gösteren ve geç başlangıçlı sepsis düşünülen

yenidoğan bebeklerin bir kısmında kan kültüründe üreme saptanmadığı, nazofaringeal aspiratta solunumsal virüslerin tespit edildiği gösterilmiştir. Çalışmada solunumsal viral enfeksiyonların bakteriyel sepsisi taklit ederek sistemik bir enfeksiyon gibi belirti verebileceği ortaya koyulmuş ve laboratuvar bulgularının viral-bakteriyel nedenler açısından ayırt ettirici olmaması nedeniyle viral testlerin yaygınlaştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları retrospektif olması ve vaka sayısının oldukça az olmasıdır. Ayrıca bir kısım hastalar hafif klinik bulgular ile başvurmuş, ayaktan takip edilmiş ve buna bağlı olarak rakamlara yansımamış olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak YYBÜ'de viral solunum yolu enfeksiyonlarının sık olabileceği bilinmelidir ve erken tanı tedavi yapılabilmesi ve gerekli izolasyon

önlemlerinin alınabilmesi için viral testlere ulaşımın artırılması ve testlerin yaygınlaştırılması önem arz etmektedir. Özellikle RSV'nin en sık etken olması nedeniyle YYBÜ'de çalışanların hijyen koşullarına çok dikkat etmeleri ve ziyaretçilerin de bu konuda ciddi şekilde eğitildikten sonra YYBÜ ortamına alınmaları vurgulanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için kurumumuz bünyesindeki Etik Kurul Komisyonu'ndan onay alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126(6):e1453-60.
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:5-9.
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
- Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Takayanagi N, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2008;14:424-32.
- Karakoyun M, Akıncı Ataoğlu E, Büyükkayhan D, Eevli M. Solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran 2 yaş altı çocuklarda Respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonlarının sıklığı ve klinik özellikleri. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018;3:56-69.
- Okulu E, Akduman H, Tunç G, Çiftçi E, İnce E, Erdeve Ö, ve ark. Viral alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılan yenidoğanların epidemiyolojik ve klinik özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2018;12:31-5.
- Cho HJ, Shim SY, Son DW, Sun YH, Tchah H, Jeon IS. Respiratory viruses in neonates hospitalized with acute lower respiratory tract infections. *Pediatr Int* 2013;55:49-53.
- Bukhari EE, Elhazmi MM. Viral agents causing acute lower respiratory tract infections in hospitalized children at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2013;34:1151-5.
- Homaira N, Sheils J, Stelzer-Braid S, Lui K, Oie JL, Snelling T, et al. Respiratory syncytial virus is present in the neonatal intensive care unit. *J Med Virol* 2016;88:196-201.
- Kidszun A, Klein L, Winter J, Schmeh I, Gröndahl B, Gehring S, et al. Viral Infections in Neonates with Suspected Late-Onset Bacterial Sepsis-A Prospective Cohort Study. *Am J Perinatol* 2017;34:1-7.
- Si' yah Bilgin B, Yazıcı A, Özkaya Parlakay A, Ünal S. Acute lower respiratory tract infections caused by PCR-proven viruses in the NICU. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020;14:168-75.
- Alan S, Erdeve Ö, Çakır U, Akduman H, Zenciroğlu A, Akçakuş M, et al; Turk NICU-RSV Trial Group. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: A prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2186-93.
- Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, van Loon TM. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:901-4.
- Epalza C, Hallin M, Busson L, Debulpaep S, De Backer P, Vandenberg O, et al. Role of Viral Molecular Panels in Diagnosing the Etiology of Fever in Infants Younger Than 3 Months. *Clin Pediatr (Phila)* 2020;59:45-52.
- Gonzalez-Carrasco E, Calvo C, García-García ML, Beato M, Muñoz-Archidona C, Pozo F, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit. *An Pediatr (Engl Ed)* 2015;82:242-6.

Türkiye'deki Yenidoğan Hekimlerinin Klinik Ultrasonografi Kullanımı ve Bakışının Değerlendirildiği Ulusal Anket Çalışması

A National Survey and Assessment for Clinical Ultrasound Use of Neonatal Physicians in Turkey

Burak Ceran (0000-0001-5914-5325), Ufuk Çakır (0000-0002-9409-185X), Yavuzalp Solak* (0000-0001-5274-7606), Cüneyt Tayman (0000-0002-9970-0714)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
*Sağlık Bakanlığı, Dörtöyl İlçe Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Birimi, Hatay, Türkiye



Öz

Giriş: Türkiye'deki yenidoğan hekimlerinin klinik ultrasonografi (US) kullanımı, görüş ve deneyimleri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı ülkemizdeki yenidoğan hekimlerinin klinik US kullanımı konusundaki, tutum, tercih, kullanım sıklığı ve bakış açılarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Türkiye'deki yenidoğan hekimlerinin anket yoluyla elektronik ortamda 01 Şubat-1 Mart 2020 tarihleri arasında katılımı ile gerçekleştirildi. Katılımcıların yaş, cinsiyet, görev yapılan sağlık kurumu, yenidoğan yoğun bakımdaki deneyim süresi ve akademik unvan bilgileri kaydedildi. Ankete katılan katılımcılara, klinikte US kullanıp kullanmadığı, kullanıyorsa hangi vücut bölgesi ve hangi girişim için kullandığı, bunun için eğitim alıp almadığı gibi sorular yöneltildi. Klinik US ile ilgili tutumları 5 noktalı Likert skalası ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 120 yenidoğan hekimi katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması $40,38 \pm 5,24$ yıl olarak bulundu. Katılımcıların kliniklerinde %90 (n=108) oranında US cihazı bulunurken katılımcılar arasında US yapma sıklığı %69,1 (n=83) olarak tespit edildi. Klinikte US cihazı mevcudiyeti, kullanımı, klinik US eğitimine katılım, pediatrik radyoloji rotasyonunun yenidoğan yandal eğitim programında yer alması, kranial US, abdominal US ve santral ven kateterizasyonu için US kullanımı konusunda akademik ünvana göre cevaplarda gruplar arası fark bulunmadı ($p>0,05$). Akciğer US kullanımı yandal araştırma görevlisi grubunda (%86,7) diğer akademik ünvanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız alanındaki ilk ulusal çalışmadır; Ülkemizde kritik hasta grubu olan yenidoğanların tanısı, izlemi ve tedavisinde önemli yeri olan US'nin yenidoğan hekimleri tarafından yeterince etkin kullanılmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler

Yenidoğan, ultrasonografi, tıp eğitimi

Keywords

Neonatal, ultrasonography, medical education

Geliş Tarihi/Received : 17.01.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 29.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0016

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Burak Ceran, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Abstract

Introduction: There is no information about the clinical ultrasonography (US) use, opinion and experiences in neonatal physicians in Turkey. The aim of our study is to evaluate the attitudes, preferences, frequency of use and perspectives of neonatal physicians in our country regarding clinical use of US.

Materials and Methods: The study was conducted through a survey with the participation of neonatal physicians in Turkey with electronically between 1 February to 1 March 2020. The information about participants' age, gender, type of institution, experience period in neonatal intensive care and academic title were recorded. The participants were asked questions such as whether they use US in the clinic, if they are using, which part of body and for which

intervention, and whether they received training for this purpose. The attitudes about Clinical US were evaluated using a 5-point Likert scale.

Results: 120 neonatal physicians participated in the study. The average age of the participants was determined as 40.38 ± 5.24 years. While 90% (n=108) of the participants had US devices in their clinics, the use of frequency of US among the participants was found as 69.1% (n=83). There was no difference between groups in the answers according to academic title about US device availability in the clinic, use of, participation in clinical US training, pediatric radiology rotation in the neonatal fellow education program, use of US for cranial US, abdominal US and central vein catheterization ($p>0.05$). Lung US use was found at a significantly higher rate in the neonatology fellows group (86.7%) compared to other academic titles ($p<0.05$).

Conclusions: The study is the first national study in its field. It has been determined that US, which has an important role in the diagnosis, monitoring and treatment of the critically ill group in Turkey, is not used effectively by neonatal physicians.

Giriş

Ultrasonografi (US) kullanımı, hızlı, erişilebilir ve hasta başı uygulanabilir olması, ön hazırlığa gereksinim duyulmaması, radyasyon riskinin olmaması gibi uygulamada kolaylaştırıcı sebeplerden ve etkinliğinden dolayı günlük pratiğe girmiştir (1). Hasta başında yapılan hedefe yönelik US (HYUS) son zamanlarda tanımlanmıştır. Klinisyen tarafından hasta bazında ve hedefe yönelik soruyu cevaplamak amacıyla yapılır ve yorumlanabilir (2).

Son yirmi yılda, tüm dünyada klinik tıbbın birçok alanında HYUS kullanımı önemli ölçüde artmıştır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde HYUS eğitimi için birçok uzmanlık dalının (acil tıp, anesteziyoloji, kadın doğum gibi) eğitim müfredatı yapılandırılmıştır (4). Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde resmi bir akreditasyon programı çerçevesinde neonatoloji hekimleri için eğitim ve sertifika programı düzenlenmektedir (5). Resmi bir eğitim programı veya sertifikası mevcut olmamasına rağmen Avrupa'daki yenidoğan hekimleri arasında HYUS kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (6).

Son yıllarda yoğun bakım hekimleri tarafından HYUS kullanımının giderek artmasına rağmen yenidoğan hekimlerinin bu konudaki deneyimleri sınırlıdır. Ayrıca, Türkiye'de radyoloji rotasyonu ile, US eğitimi birçok dahili ve cerrahi branşın uzmanlık eğitim müfredatında yer alırken, yenidoğan yan dal uzmanlık eğitiminde bulunmamaktadır (7). Bu çalışmada, Türkiye'de görev yapan yenidoğan hekimlerinin klinik US kullanımı konusundaki, tutum, tercih, kullanım sıklığı ve bakış açılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada kullanılan, anket elektronik ortamda 01 Şubat-1 Mart 2020 tarihleri arasında

gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Ankara Bilkent Şehir Hastanesi bilimsel etik komiteden etik kurul onamı (Karar no: E1/276/2020) alındı. Türkiye'de aktif olarak görev yapan yenidoğan hekimleri ile yüz yüze görüşülerek ya da mobil telefonlara "Google Forms" aracılığıyla hazırlanan "Yenidoğan Hekimlerinin Klinik Ultrasonografi Kullanımı ve Bakışının Değerlendirilmesi" anketinin yer aldığı formun sayfa uzantısı gönderilerek formun doldurulması sağlandı. Yurt dışında çalışan ve aktif görev yapmayan hekimler çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılara anketin giriş kısmında anketin amacı ve niteliği ile ilgili bilgilendirme yapıldı. Bilgilendirilmiş onamın ardından katılımcılardan isim, soy isim, çalışılan kurumun adı gibi özel bilgiler alınmadan anket formunu doldurmaları istendi. Soru seçeneklerinde tarafsızlık ve katılımcıların yanıtlarının yönlendirilmemesi ilkesine uygun davranıldı. Anketin tamamlanması için herhangi bir zaman kısıtlaması yapılmadı.

İlk beş soru demografik verileri değerlendirmek amacıyla yaş, cinsiyet, görev yapılan sağlık kurumunun niteliği, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki (YDYBÜ) deneyim süresi ve akademik ünvan bilgilerine yönelik soruları içermekteydi. 8 soru ise yenidoğan hekimlerinin US'nin kliniğe katkısıyla ilgili düşüncelerini öğrenmek için 5'li Likert tipinde derecelendirilen 1 ölçek taslağı olan Likert 5 seçenekli skora sisteminden (1=kesinlikle katılıyorum, 2=katılıyorum, 3=fikrim yok, 4=katılmıyorum, 5=kesinlikle katılmıyorum) oluşmaktaydı (8). Uygulanan anket ile ilgili sorular Tablo 1'de sunulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Anket verileri bilgisayar ortamında SPSS 20'ye (Statistical Package for Social Sciences)

(IBM, Armonk,N.Y.,USA) yüklendi ve analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Chi-Square test ve Fisher's Exact test uygulandı. İki'den fazla grubu

karşılaştırmak için ANOVA yöntemi kullanıldı ve anlamlı farklılığın belirlendiği yerlerde farkın kimden kaynaklandığını belirlemek için post-hoc ki-kare kullanıldı. Devamlı değişkenler normal dağılım gösteren verilerde ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için sıklık olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Tablo 1. Yenidoğan hekimlerinin klinik ultrasonografi kullanımına bakışının değerlendirilmesi anket soruları

Sıra	Sorular
1.	Cinsiyetinizi belirtiniz?
2.	Yaşınız?
3.	Hangi Kurumda görev yapmaktasınız?
4.	Çalıştığınız kurumdaki akademik ünvanınızı belirtiniz?
5.	Yenidoğan yoğun bakımdaki çalışma süreniz?
6.	Kliniğinize ait bir Ultrasonografi cihazı var mı?
7.	Ultrasonografi cihazını kullanıyor musunuz?
8.	Ultrasonografi cihazını kaç yıldır kullanıyorsunuz?
9.	Neonatoloji klinik pratiğinde Ultrasonografinin katkısının olduğunu düşünüyor musunuz?
10.	Klinik Ultrasonografi eğitimi için kursa katıldınız mı?
11.	Ultrasonografi eğitimi için yapılan kursların faydalı olduğunu düşünüyor musunuz?
12.	Neonatoloji yandal asistanlık eğitimi süresince klinik ultrasonografi kullanımının yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?
13.	Pediyatrik radyoloji rotasyonu neonatoloji yandal eğitim programında yer almalı mıdır?
14.	Yandal Araştırma Görevlisi iseniz hangi kurumda uzmanlık eğitimi almaktasınız, bulunduğunuz kurumda eğitimcileriniz tarafından Ultrasonografi eğitimi veriliyor mu?
15.	Klinik pratiğinizde hangi alanlarda Ultrasonografik görüntülemeler yapıyorsunuz?
16.	Kranial Ultrasonografik görüntüleme ve değerlendirme yapıyor musunuz?
17.	Kranial Ultrasonografik değerlendirmeniz sırasında hangi ölçümleri yapıyorsunuz?
18.	Kranial Ultrasonografik görüntüleme ve değerlendirme yapıyor olmanın yenidoğan hekimlerinin klinik pratiğine katkı sağladığını düşünüyor musunuz?
19.	Akciğer Ultrasonografik görüntüleme ve değerlendirme yapıyor musunuz?
20.	Akciğer Ultrasonografik değerlendirme ve görüntülemesini hangi amaçlar için yapıyorsunuz?
21.	Akciğer Ultrasonografik görüntüleme ve değerlendirmesi yapıyor olmanın yenidoğan hekimlerinin klinik pratiğine katkı sağladığını düşünüyor musunuz?
22.	Abdominal Ultrasonografik görüntüleme ve değerlendirme yapıyor musunuz?
23.	Abdominal Ultrasonografik değerlendirme ve görüntülemesini hangi amaçlar için yapıyorsunuz?
24.	Abdominal Ultrasonografik görüntüleme ve değerlendirme yapıyor olmanın yenidoğan hekimlerinin klinik pratiğine katkı sağladığını düşünüyor musunuz?
25.	Santral ven(Juguler/Subklaviyan/Femoral) kateterizasyonu yapıyorsanız hangi sıklıkla yapıyorsunuz?
26.	Santral ven kateterizasyonunda hangi girişimlerde Ultrasonografi kullanıyorsunuz?
27.	Santral ven kateterizasyonun da ultrasonografik görüntüleme ve değerlendirme yapıyor olmanın yenidoğan hekimlerinin klinik pratiğine katkı sağladığını düşünüyor musunuz?

Bulgular

Çalışmaya toplam 120 yenidoğan hekimi katıldı. Katılımcıların %90'ı (n=108) kliniklerinde US cihazı bulunduğunu belirtirken, katılımcılar arasında US yapma sıklığı %69,1 (n=83) olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların yaşları 29 ile 57 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 40,38±5,24 yıl olarak bulundu. Ultrasonografi kullanan katılımcıların yaş ortalaması 40,46±5,20 yıl, kullanmayanların yaş ortalaması ise 40,22±5,38 yıl olarak tespit edildi (p=0,817). Katılımcıların YDYBÜ'deki çalışma süreleri 1 ile 22 yıl arasında değişmekte olup ortalama çalışma süresi 8,10±4,77 yıl olarak tespit edildi. Ultrasonografi kullanan katılımcıların YDYBÜ'de çalışma süresi 8,34±4,78 yıl olarak bulunurken US kullanmayan katılımcıların çalışma süresi ise 7,69±4,78 yıl olarak tespit edildi (p=0,502). Katılımcıların %53,3'ü (n=64) kadın cinsiyetti. Erkek katılımcıların YDYBÜ'de çalışma süreleri (9,05±4,98 yıl) kadın katılımcıların çalışma sürelerinden (7,27±4,45 yıl) anlamlı olarak daha uzun tespit edildi (p=0,042). Katılımcıların %38,3'ü (n=46) üniversite hastanesinde, %49,2'si (n=59) eğitim araştırma hastanesinde, %7,5'i (n=9) devlet hastanesinde, %5'i (n=6) özel hastanede görev yapmaktaydı. Katılımcıların büyük çoğunluğu %43,3 (n=52) oran ile uzman doktor iken bu oranı %30,8 (n=37) ile doçent doktor ünvanlı katılımcılar takip etmektedir. Ek olarak, %7,5 (n=9) oranında profesör doktor ve %18,3 (n=22) oranında yan dal araştırma görevlisi çalışmaya katılmıştır. Katılımcıların

cinsiyet, akademik unvan, çalıştığı kurum ve YDYBÜ deneyimine ait sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Klinikte US cihazı mevcudiyeti, kullanımını, klinik US eğitimi için kursa katılım ve pediatrik radyoloji rotasyonu yenidoğan yan dal eğitim programında yer almalı mı? sorusuna verilen cevaplarda akademik ünvana göre gruplar arasında fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 3). Kraniyal US, abdominal US ve santral ven kateterizasyon için US kullanımını açısından akademik ünvanlar arası fark bulunmadı (p>0,05). Ancak akciğer US kullanımını yan dal araştırma görevlilerinde (%86,7) diğer akademik ünvanlara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p<0,05) (Tablo 4). Kraniyal US, akciğer US, abdominal US ve santral ven kateterizasyon için US kullanımını açısından çalışılan kurumlara göre gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 5).

Yenidoğan yan dal asistanlık eğitimi sürecinde klinik US kullanımını kesinlikle yeterli ve yeterli bulanlarda en yüksek oran %33,3 ile profesör doktorlarda iken yetersiz ve kesinlikle yetersiz bulanlarda en yüksek oran %78,4 ile doçent doktorlardadır. Üniversitede görev yapan yan dal araştırma görevlilerinde klinik US eğitimi için kursa katılma oranı %35,7 (n=5) iken eğitim araştırma hastanelerinde bu oran %12,5 (n=1) olarak tespit edildi. Klinik US eğitimi kursuna katılan katılımcı oranı %47,5 (57 kişi) olarak tespit edildi. Ultrasonografi cihazını kullanan katılımcıların %59'u (49 kişi) daha önce klinik US eğitim kursuna

Tablo 2. Demografik özellikler

Katılımcı bilgileri	n=120
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	64 (%53,3)
Akademik Ünvan	
Profesör Doktor, n (%)	9 (%7,5)
Doçent Doktor, n (%)	37 (%30,8)
Uzman Doktor, n (%)	52 (%43,3)
Yandal Araştırma Görevlisi, n (%)	22 (%18,3)
Çalıştığı Kurum	
Üniversite Hastanesi, n (%)	46 (%38,3)
Eğitim Araştırma Hastanesi, n (%)	59 (%49,2)
Devlet Hastanesi, n (%)	9 (%7,5)
Özel Hastane, n (%)	6 (%5)
Yenidoğan Yoğun Bakım Deneyimi	
<=5 yıl, n (%)	36 (%30)
5-10 yıl, n (%)	49 (%40,8)
>10 yıl, n (%)	35 (%29,2)

katıldığını belirtmiştir. Ultrasonografi cihazını kullanmayan katılımcılarda bu oran %21,6 (8 kişi) olarak tespit edildi. Klinik US eğitimi kursu alan katılımcılarda US kullanma oranı %86 (49 kişi) iken kursa katılmayan katılımcılarda bu oran %54 (34 kişi) olarak tespit edildi. Klinik US eğitimi alma durumu ile US kullanım oranının arttığı tespit edildi ($p<0,05$).

Ultrasonografi kullanan katılımcıların %91,5'i (n=76) klinik pratiklerinde US ile kraniyal görüntüleme yaptığını belirtirken, %51,8'i (n=43)

akciğer görüntülemesi, %33,7'si (n=28) abdominal görüntüleme ve %31,3'ü (n=26) ise vasküler girişim için yaptığını belirtmiştir. Kraniyal görüntüleme %96,0 gibi (n=73) en yüksek oranla intrakraniyal kanama tanısı ve takibini için yapıldığı tespit edildi. Akciğer US değerlendirmesi yapan hekimlerin %87,5'i (n=35) plevral effüzyonu, %82,5'i (n=33) respiratuvar distres sendromunu ve %77,5'i (n=31) ise pnömotoraks değerlendirmesi için US kullandığı belirlenmiştir. Abdominal US'nin %57,1'i (n=16)

Tablo 3. Akademik ünvana göre US kullanımına bakışın değerlendirilmesi

Sorular	Cevap	Profesör Doktor n=9 n(%)	Doçent Doktor n=37 n(%)	Uzman Doktor n=52 n(%)	Yandal Araştırma Görevlisi n=22 n(%)	p
Kliniğinizde US cihazı var mı?	Evet	8 (%88,9)	33 (%89,2)	46 (%88,5)	21 (%95,5)	0,825
US cihazını kullanıyor musunuz?	Evet	6 (%66,6)	27 (%72,9)	35 (%67,3)	15 (%68,1)	0,946
Klinik US eğitimi için kursa katıldınız mı?	Evet	4 (%44,4)	19 (51,4)	28 (%53,8)	6 (%27,3)	0,195
Pediyatrik radyoloji rotasyonu yenidoğan yandal eğitim programında yer almalı mıdır?	Evet	7 (%77,8)	31 (%83,8)	46 (%88,5)	22 (%100)	0,202

US: Ultrasonografi

Tablo 4. Ultrasonografi kullanımının akademik ünvana göre dağılımı

US kullanım amacı	Cevap	Profesör Doktor n=6 n(%)	Doçent Doktor n=27 n(%)	Uzman Doktor n=35 n(%)	Yandal Araştırma Görevlisi n=15 n(%)	p
Kraniyal US	Evet	6 (%100)	26(%96,3)	32 (%91,4)	12 (%80)	0,269
Akciğer US	Evet	4 (%66,7)	11(%40,7)	15 (%42,9)	13 (%86,7)	0,016
Abdominal US	Evet	5 (%83,3)	7 (%25,9)	12 (%34,3)	4 (%26,7)	0,053
Santral Ven Kateterizasyonu US	Evet	2 (%50)	7 (%41,2)	12 (%44,4)	6 (%50)	0,966

US: Ultrasonografi

Tablo 5. Ultrasonografi kullanımının hastanelere göre dağılımı

Kullanılan US tipi	Cevap	Üniversite Hastanesi n=29 n(%)	Eğitim Araştırma Hastanesi n=46 n(%)	Devlet Hastanesi n=3 n(%)	Özel Hastanesi n=5 n(%)	p
Kraniyal US	Evet	27 (%93,1)	42 (%91,3)	3 (%100)	4 (%80)	0,745
Akciğer US	Evet	16 (%55,2)	23 (%50)	2 (%66,7)	2 (%40)	0,865
Abdominal US	Evet	13 (%44,8)	12 (%26,1)	0 (%0)	3 (%60)	0,118
Santral Ven Kateterizasyonu US	Evet	9 (%42,9)	17 (%58,6)	1 (%20)	0 (%0)	0,056

US: Ultrasonografi

abdominal acil durumlarda, %53,5'i (n=15) umbilikal venöz/arter kateter yerleşiminin değerlendirilmesinde, %39,2'si (n=11) solid organ değerlendirmesinde, %35,7'si (n=10) nekrotizan enterekolit (NEK) tanı ve takibinde, %14,2'si (n=4) ise intestinal motilite değerlendirilmesinde kullandığı tespit edildi.

Santral ven kateterizasyon yapan katılımcıların %55'i (n=33) kateterizasyon için US kullanmadığı, %45'i (n=27) ise US kullandığı tespit edildi. Santral ven kateterizasyon yapanların %11,66'sı (n=7) femoral ven kateterizasyonu sırasında, %36,6'sı (n=22) juguler ven kateterizasyonu sırasında ve %13,3'ü (n=8) subklavyen ven kateterizasyonu sırasında US kullandığı belirlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışma, ülkemizdeki yenidoğan hekimleri üzerinde US kullanım oranlarını, tutum ve görüşlerini ulusal düzeyde ilk olarak araştıran çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçları, yenidoğan hekimlerinin klinikte US kullanımını, akademik ünvana ve çalışılan kuruma göre US'nin klinikte yeri ve US'ye bakış açısı ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Birçok klinikte US cihazının var olduğu, yaklaşık 3 yenidoğan hekiminden 2'sinin US kullandığı, kurs katılım oranlarının akademik ünvanla arttığı ve US eğitimi alınmasını düşünenlerin oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca US kullanım alanları açısından akademik ünvanlar arasında fark bulunmaz iken, özellikle son dönemde kullanımı artan akciğer US'sinin yan dal araştırma görevlileri tarafından daha yüksek oranda kullanıldığı tespit edilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde eğitim alan yenidoğan hekimlerine US eğitimi verilmemektedir. Ancak hedefe yönelik ekokardiyografi eğitimi verilir ve bu eğitim için kılavuzlar yayınlanmıştır (9,10). Birçok uzman US eğitimlerinin geliştirilmesine, standardize edilmesine ve kalite standartlarının belirlenmesine ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (11). Tıpta uzmanlık kurulu verilerine göre çocuk acil, çocuk nörolojisi, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, iç hastalıkları, nefroloji gibi ana dal ve yan dal eğitim programlarında radyoloji rotasyonu yer almaktadır (7). Ülkemizde birçok ana dal ve yan dal eğitiminde radyoloji rotasyonu olmasına rağmen yenidoğan yan dal eğitim programında pediatrik radyoloji rotasyonu yer almamaktadır.

Sonuçlarımıza göre katılımcıların %88,3'ü pediatrik radyoloji rotasyonunun yenidoğan yan dal eğitim programına dahil edilmesi gerektiğini düşünmektedir. Yan dal araştırma görevlisi katılımcıların tamamı US eğitiminin, eğitim programında yer alması gerektiği konusunda görüş bildirirken profesör doktorlarda bu oran azalmaktadır. Ülkemizde standart bir US eğitim programı mevcut değildir. Ancak, üniversite hastanelerinde görev yapan yan dal araştırma görevlilerinde eğitimcilerinden US eğitimi alma oranı eğitim araştırmadaki yan dal araştırma görevlilerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından aralıklı olarak ülkemizin farklı bölgelerinde US kursları düzenlenmektedir. Çalışmamızda akademik unvan artışı ile klinik US eğitimi için kursa katılım oranının artışı ve kurs katılım oranının en düşük yan dal araştırma görevlilerinde %27,3 olduğu bulundu. Bu durum kursa katılım için yeterli kontenjana sahip olunamamasından, yan dal araştırma görevlilerinin yoğun çalışma ve nöbet temposu dolayısıyla vakit bulamamasından ve görevdeki hizmet süresinin kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir. Kursa katılanların ise büyük çoğunluğu kursların kesinlikle faydalı ya da faydalı olduğu şeklinde görüş bildirmektedir. Dolayısıyla kursların sayısının artırılması ve yan dal araştırma görevlilerine yönelik ek kursların düzenlenmesi düşünülebilir.

Kraniyal US izleminin yenidoğan uzmanları tarafından yapılması dünyada giderek yaygınlaşan bir uygulamadır. Kranial US ile görüntüleme bazı ülkelerde yenidoğan hekimleri tarafından yıllardır uygulanmaktadır (9). Sonuçlarımıza göre US kullanan katılımcıların büyük oranda intrakraniyal kanama tanı ve takibini için kraniyal US yaptıkları belirlenmiştir. Özellikle intrakraniyal kanamanın sık görüldüğü prematüre hastalarda sık aralıklarla kraniyal US takibi yapılması bu yüksek oranı açıklamaktadır.

Akciğer US, YDYBÜ'de yatak başı kolay uygulanması, tanısal açıdan güvenilir bilgi vermesi, akciğer direkt grafisine kıyasla radyasyon hasarı oluşturmaması ve düşük maliyetli olmasından dolayı avantajlıdır (12). Bazı YDYBÜ'lerde akciğer US direkt grafisinin yerini almış ve yenidoğanın akciğer hastalıklarının tanı ve ayırıcı tanısı için kullanılan ilk basamak yaklaşım olmuştur (13). Çalışmaya katılan yenidoğan hekimlerinin yaklaşık yarısı akciğer US görüntüleme yapıyor olması ülkemizde bu konuda

yeterli eğitim ve eğilimin olmadığına göstergesidir. Ayrıca ankete katılanlar içinde akciğer US kullanım oranının en yüksek yan dal araştırma görevlilerinde olduğu dikkati çekmektedir. Dünya genelinde akciğer US standardizasyonu için kılavuzlar hazırlanmıştır. Ülkemizde bu tip bir kılavuz bulunmamaktadır (13). Yenidoğan hekimlerinin sık karşılaştığı akciğer hastalıklarına US yaklaşımı ile ilgili ülkemizde daha geniş çaplı eğitimlere ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Katılımcılar abdomen US kullanırken sıklık sırasına göre kullanım sebepleri acil durumlar, umbilikal venöz/arter kateter yerleşiminin, solid organ değerlendirilmesi, NEK tanı ve takibi ile intestinal motilite değerlendirilmesi olarak beyan etmiştir. Abdominal US umbilikal venöz kateterin yerini doğrulamak için radyografiye kıyasla oldukça iyi bir alternatiftir (14,15). Abdominal direkt grafiler, özellikle preterm bebeklerde NEK tanısında US'ye göre oldukça düşük özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Çoklu radyografiler genellikle teşhis veya NEK'li bebeklerin izleminde kullanılır. Abdominal US ise radyografinin yetersiz kaldığı durumlarda yardımcı olur ve ayrıca, NEK'in erken tespit edebilmesine de olanak sağlar (16). Son yayınlanan TND, nekrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi 2021'de NEK'in tanısında abdominal US'nin kullanımının direkt radyografiye üstünlüğü vurgulanmaktadır (17). Kraniyal US'de göreceli yüksek kullanım oranı varken, abdominal US'deki düşük kullanım oranları radyoloji hekimlerine ulaşımın kolay olmasına, deneyimin az olması ve yenidoğan hekimlerinin yasal çekincelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Yenidoğan bebeklerde vasküler erişim, YDYBÜ'de önemli ve en sık kullanılan invaziv bir girişimdir (18). Santral venöz kateter yerleştirilmesi esnasında US kullanımı ile olası komplikasyonlar azalmaktadır (18-20). Matava ve ark.'nın yaptığı çalışmada, katılımcıların %54'ünün santral kateterizasyonda rutin US kullandıklarını ve en sık juguler venöz kateterizasyonda tercih ettiklerini belirtmişlerdir (21). Santral ven kateterizasyonu yapan katılımcılarımızın %45'i kateterizasyon için US kullandığını belirtmiştir ve bu oran erişkin literatür verilerine kıyasla daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen çalışmamıza katılan katılımcılar literatür ile benzer şekilde en sık juguler venöz kateterizasyon girişimi esnasında US kullanımını tercih ettikleri belirlenmiştir (20,21).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Ülke genelinde TND'ye yaklaşık 400 hekim kayıtlıdır. Kayıtlı olanlar en az yenidoğan uzmanı düzeyindedir. Yenidoğan yan dal eğitimi gören hekimler kayıtlı değildir. Dolayısıyla eğitim alan hekimlerde dahil olmak üzere ülke genelinde yenidoğan hekim sayısı net olarak bilinmemektedir. Buna bilgiye göre ülke genelinde tüm yenidoğan hekimlerinde ankete katılım oranları kesin olarak belli değildir. Ayrıca, çalışmanın metodu gereği hekimlerin çalıştığı kurum bilgileri anket sorusunda yer almadığı için ülke genelinde toplam kaç merkezin katıldığına verisine sahip değiliz. Bu açıdan çalışmamız kısıtlılığa sahiptir.

Bu araştırma, ülkemizdeki klinik US eğitimi ile ilgili eksikliklerin belirlenmesi açısından yapılan ilk araştırmadır. Türkiye'de görev yapan yenidoğan hekimlerinin klinik US kullanımını konusundaki, tutum, tercih, kullanım sıklığı ve bakış açılarını değerlendirmesi üzerine yaptığımız bu anket çalışması öncelikli olarak US konusunda klinisyenlerin kullanım oranı ve tecrübesinin istenilenden daha düşük olduğunu göstermiştir. Ultrasonografi eğitiminin yenidoğan yan dal eğitimi sırasında ya da uzmanlık eğitimini tamamladıktan kısa süre sonra erken dönemde alınarak US değerlendirme yapabilme becerisinin kazandırılması hem klinisyene hasta yönetiminde kolaylık sağlarken hem de hastanın sağ kalımında iyileşmeye yardımcı olabilir. Hedefe yönelik US yenidoğan hekimleri için hasta takibinde tamamlayıcı bir uygulama olmalıdır. Ancak, kesinlikle radyolog değerlendirmesine alternatif olarak düşünülmemelidir. Sonuç olarak, standardize edilmiş bir US eğitiminin yan dal eğitim programına dahil edilmesi ve halen görev yapmakta olan yenidoğan hekimleri için standardize eğitimlerin yaygınlaştırılarak düzenlenmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma öncesinde Ankara Bilkent Şehir Hastanesi bilimsel etik komiteden etik kurul onamı (Karar no: E1/276/2020) alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Coker BJ, Zimmerman JM. Why Anesthesiologists Must Incorporate Focused Cardiac Ultrasonography Into Daily Practice. *Anesth Analg* 2017;124:761-5.
2. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011;364:749-57.
3. Gillman LM, Kirkpatrick AW. Portable bedside ultrasound: the visual stethoscope of the 21st century. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:18.
4. Deshpande R, Montealegre-Gallegos M, Matyal R, Belani K, Chawla N. Training the anesthesiologist in point-of-care ultrasound. *Int Anesthesiol Clin* 2016;54:71-93.
5. Singh Y, Gupta S, Groves AM, Gandhi A, Thomson J, Qureshi S, et al. Expert consensus statement 'Neonatologist-performed Echocardiography (NoPE)'—training and accreditation in UK. *Eur J Pediatr* 2016;175:281-7.
6. Roehr CC, Te Pas AB, Dold SK, Breindahl M, Blennow M, Rüdiger M, et al. Investigating the European perspective of neonatal point-of-care echocardiography in the neonatal intensive care unit—A pilot study. *Eur J Pediatr* 2013;172:907-911.
7. Tıpta Uzmanlık Kurulu. Uzmanlık Eğitimi Rotasyonları, 82 sayılı Karar Eki, 2010, s: Ek sayfa 10-17.
8. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology* 1932;22:5-55.
9. Evans N, Gourmay V, Cabanas F, Kluckow M, Leone T, Groves A, et al. Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:61-68.
10. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:715-736.
11. Finan E, Sehgal A, Khuffash AE, McNamara PJ. Targeted neonatal echocardiography services: need for standardized training and quality assurance. *J Ultrasound Med* 2014;33:1833-1841.
12. Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B. Radiation exposure early in life can be reduced by lung ultrasound. *Chest* 2011;139:730-1.
13. Liu J, Copetti R, Sorantin E, Lovrenski J, Rodriguez-Fanjul J, Kurepa D, et al. Protocol and guidelines for point-of-care lung ultrasound in diagnosing neonatal pulmonary diseases based on international expert consensus. *J Vis Exp* 2019;145.
14. Pulickal AS, Charlagorla PK, Tume SC, Chhabra M, Narula P, Nadroo AM. Superiority of targeted neonatal echocardiography for umbilical venous catheter tip localization: accuracy of a clinician performance model. *J Perinatol* 2013;33:950-953.
15. Michel F, Brevaut-Malaty V, Pasquali R, Thomachot L, Vialet R, Hassid S, et al. Comparison of ultrasound and X-ray in determining the position of umbilical venous catheters. *Resuscitation* 2012;83:705-709.
16. Miller LE, Stoller JZ, Fraga MV. Point-of-care ultrasound in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:216-227.
17. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Nekrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi-2021; 1-48.
18. Bodenham Chair A, Babu S, Bennett J, Binks R, Fee P, Fox B, et al. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: Safe vascular access 2016. *Anaesthesia* 2016;71:573-85.
19. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123-33.
20. Serafimidis K, Sakorafas GH, Konstantoudakis G, Petropoulou K, Giannopoulos GP, Danias N, et al. Ultrasonography-guided catheterization of the internal jugular vein in oncologic patients; comparison with the classical anatomic landmark technique: a prospective study. *Int J Surg* 2009;7:526-8.
21. Matava C, Hayes J. A survey of ultrasound use by academic and community anesthesiologists in Ontario. *Can J Anaesth* 2011;58:929-35.

Maternal Obezitenin Preterm Bebeklerin Morbidite ve Mortalitesine Etkisi

Impact of Maternal Obesity on Morbidity and Mortality of Preterm Babies

Esra Beşer (0000-0002-3368-1514), Hayriye Gözde Kanmaz Kutman (0000-0002-3177-9411),
Gülsüm Kadioğlu Şimşek (0000-0003-4831-8950), Esin Okman (0000-0002-0846-4032),
Burak Ceran (0000-0001-5914-5325), Fuat Emre Canpolat (0000-0001-9307-3003)

Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye



Öz

Giriş: Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Literatürde maternal obezitenin, prematüre bebekler üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmada maternal obezitenin preterm bebeklerin morbidite ve mortalitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Gestasyon haftası ≤ 34 olan bebeklerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Doğum sırasındaki maternal vücut kitle indeksine (VKİ) göre anne-bebek çiftleri iki gruba ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) ayrılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 100 anne-bebek çiftinin verileri analiz edildi. Doğum sırasında $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan $n=33$ (%33) anne saptandı ve Grup 1 olarak tanımlandı. $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar Grup 2 olarak tanımlandı. Grup 1 ve 2'de ortalama gebelik yaşı sırasıyla $29,89 \pm 2,98$ ve $30,36 \pm 2,79$ ($p=0,682$) hafta ve doğum ağırlıkları 1368 ± 512 ve 1475 ± 515 ($p=0,331$) gram idi. Grup 1'de mortalite anlamlı olarak yüksek bulundu (%30,3, $p=0,009$). Diğer preterm morbiditeleri her iki grupta benzer oranlardaydı. Regresyon analizinde maternal $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması neonatal mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (OR 4,5, %95CI 1,4-14,5, $p=0,01$).

Sonuç: Önemli bir sağlık sorunu olan obezitenin; prematüre bebeklerde önlenebilir mortalite sebebi olması dikkat çekicidir. Yakın perinatal takibin bu sürece olumlu etkisinin olacağını düşünmekteyiz.

Abstract

Introduction: Obesity is among the most important health problems facing developed and developing countries today. Data are scarce regarding the impact of maternal obesity on preterm infants. This study aimed to investigate the effect of maternal obesity on morbidity and mortality in preterm infants.

Materials and Methods: The records of infants born at ≤ 34 weeks of gestation were analyzed retrospectively. Mother/infant pairs were grouped according to the mother's prepartum body mass index ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ and $< 30 \text{ kg/m}^2$) for comparison.

Results: Data from a total of 100 mother/infant pairs were analyzed. Prepartum BMI was $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in 33 (33%) of the mothers and defined as group 1. Those with a $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ were defined as Group 2. Mean gestational age in group 1 and 2 was 29.89 ± 2.98 and 30.36 ± 2.79 weeks ($p=0.682$) and mean birth weight was 1368 ± 512 and 1475 ± 515 g ($p=0.331$), respectively. Mortality was found to be significantly higher in group 1 (30.3%; $p=0.009$). Other preterm morbidities occurred at similar rates in both groups. In regression analysis, maternal $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ was found to be an independent risk factor for neonatal mortality (odds ratio 4.5, 95%CI 1.4-14.5; $p=0.01$).

Anahtar kelimeler

Maternal obezite, mortalite, prematürite, vücut kitle indeksi

Keywords

Body mass index, maternal obesity, mortality, prematurity

Geliş Tarihi/Received : 02.03.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 11.03.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0017

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Esra Beşer, Ankara Şehir Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

Conclusions: Obesity is a major health problem and is notable as a preventable cause of mortality in preterm infants. We believe that close perinatal follow-up may help mitigate this risk.

Giriş

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre obezite prevalansı 1975-2016 yılları arasında yaklaşık üç kat artmıştır (1). Genel popülasyondaki obezite artışına paralel olarak, gebelikte de obezite insidansı dünya genelinde artmaktadır. Maternal obezitenin etkilerinin, yalnızca bir nesli hedeflememesi kuşaklar arası obezite döngüsünün de temelini oluşturması bu konuda ki endişeleri arttırmıştır (2).

Gebelik öncesi maternal vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 kg/m² olması maternal, fetal ve neonatal komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir (3). Maternal obezitenin komorbiditelerinin; perinatal mortalite, respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre apnesi, kronik akciğer hastalığı, ventilatör desteği gereksinimi, konjenital defektler, uzamış hastanede kalış süresi ve mortalite için artmış bir risk taşıdığı gösterilmiştir (4-8). Ayrıca maternal obezite 28 haftadan önce doğan bebeklerde kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (9).

Obez kadınlarda gebelikte önerilen kilo artışının 5-9 kg ile sınırlı tutulmasına rağmen %47-72'si önerilenden çok daha fazla kilo almakta ve erken doğum riski bu gebeliklerde önde gelen problemler arasında yer almaktadır (10).

Literatürde maternal obezitenin, prematüre bebeklerin morbidite ve mortalitesi ile ilişkisine ait veriler sınırlıdır. Bu çalışmada maternal vücut kitle indeksinin, ≤ 34 hafta preterm bebeklerin morbidite ve mortaliteleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Mayıs - Kasım 2018 tarihleri arasında hastanemizde doğan, gestasyon haftası ≤ 34 hafta olan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenen prematüre bebekler çalışmaya dâhil edildi. Hastaların hastane kayıt numaraları kullanılarak anne ve bebek dosyalarına ulaşıldı.

Doğum sırasındaki maternal VKİ'ye göre anne-bebek çiftleri; VKİ ≥ 30 kg/m² ve VKİ < 30 kg/m² olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yenidoğan morbidite ve mortalitesi açısından gruplar karşılaştırıldı. Çalışma

retrospektif yürütüldü. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı (Etik kurul numarası 68/2019).

Vücut kitle indeksi: kilonun boya metrekare cinsinden oranı ile hesaplandı (kg/m²). Vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan gebelerden doğan bebekler grup 1, VKİ < 30 kg/m² olanlar grup 2'yi oluşturdu (11).

Hipotiroidi, gestasyonel diyabet, preeklampsi veya eşlik eden maternal kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü gibi bilgilere hasta dosyalarından ulaşıldı. Gebelik öncesinde veya süresince tıbbi takip gerektiren herhangi bir hastalığı olmayan anneler sağlıklı gebe olarak kaydedildi.

Gebelere doğumdan en az 24 saat önce toplam 2 doz betametazon uygulanması; bir kür antenatal steroid uygulaması olarak tanımlandı. Bebeklerin doğumda canlandırma gereksiniminin olup olmadığı kaydedildi. Geriye dönük olarak tıbbi bilgileri ve medikal tedavileri incelendi.

Radyolojik ve klinik bulgular altında sürfaktan gereksinimi olan hastalara RDS tanısı konuldu. RDS yönetiminde ve sürfaktan gereksinimini değerlendirmede Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerine uyuldu (12). Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, izlemde tercih edilen invaziv ve non-invaziv ventilasyon ihtiyacı ve süreleri kaydedildi (13,14).

Prematüre bebeklerin beslenmesinde, bakımında, izleminde karşılaşılan patent duktus arteriozus, bronkopulmoner displazi, erken ve geç neonatal sepsis, prematüre retinopatisi gibi morbiditelerin tanısı ve yönetiminde Türk Neonatoloji Derneği rehberlerinden faydalandı (15-20). İntraventriküler kanama Papile sınıflamasına göre derecelendirildi (21). Nekrotizan enterokolit, Bell sınıflamasına göre değerlendirildi (22).

Çoğul gebeliği olan anneler, major konjenital anomalisi olan bebekler ve dosya bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veriler, bir kişisel bilgisayarda SPSS 22.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik

yöntemlerle incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD), normal dağılmayan değişkenler için median (çeyrekler arası genişlik) olarak sunuldu. Bağımsız grup karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler, unpaired t test, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare ya da Fisher testi kullanılarak karşılaştırıldı. Maternal VKİ ve neonatal mortalite arasındaki ilişki regresyon analizi ile araştırıldı. P değeri <0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 100 anne-bebek çiftinin verileri analiz edildi. Doğum sırasında VKİ \geq 30 kg/m² olan n=33 (%33) anne saptandı. Grup 1 ve Grup 2'de bebeklerinin ortalama gebelik yaşı sırasıyla 29,89 \pm 2,98, 30,36 \pm 2,79 (p=0,682) hafta ve doğum ağırlıkları 1368 \pm 512, 1475 \pm 515 (p=0,331) gram idi. Maternal yaş, doğum şekli, antenatal steroid tedavisi uygulanma, gestasyonel diyabet, preeklampsi, koryoamniyonit ve uzamış membran rüptürü oranları her iki grupta benzer bulundu (Tablo 1). Solunumla ilgili morbiditeler kıyaslandığında; sürfaktan ihtiyacı VKİ $<$ 30 kg/m² olan grupta daha fazla iken (%32,8) bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,055). Hava kaçağı oranlarında gruplar arası fark yoktu. Hastaların invaziv ve non-invaziv mekanik

ventilatör süresi, bronkopulmoner displazi oranları benzer bulundu (Tablo 2). Preterm morbiditeleri açısından incelendiğinde patent duktus arteriozus, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi, intraventriküler kanama (evre III-IV) açısından gruplar arası fark saptanmadı. (Tablo 3). Ancak mortalite oranları açısından anlamlı farklılıklar vardı: Grup 2'de mortalite oranı %8,9 iken; Grup 1'de mortalite oranı %30,3 (p=0,009) olarak yüksek bulundu. Regresyon analizinde maternal VKİ \geq 30 kg/m² olması neonatal mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (OR 4,5, %95CI 1,4-14,5, p=0,01).

Tartışma

Bu çalışma ile benzer demografik özelliklere ve postnatal morbiditelere sahip preterm bebeklerde yüksek maternal vücut kitle indeksi ile mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme alışkanlıkları nedeniyle üreme çağındaki kadınlarda artan VKİ olumsuz neonatal sonuçlara neden olduğu önceki çalışmalar ile gösterilmiştir (4-9). Maternal obezite nedeniyle prematüre doğum riski özellikle gestasyon haftası $<$ 33 hafta doğumlarda arttığı bilinmektedir (23). Ancak prematürelere bu konuyla ilgili literatür verileri sınırlıdır.

Maternal obezite; perinatal-neonatal mortalite ilişkisi daha önce yayınlanmış birkaç çalışmada incelenmiştir. Tennant ve arkadaşları; erken gebelik

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=33)	Grup 2 (n=67)	p
Gebelik yaşı, hafta [†]	29,89 \pm 2,98	30,36 \pm 2,79	0,682
Doğum ağırlığı, g [†]	1368 \pm 512	1475 \pm 515	0,331
Erkek, n (%)	19 (57,6)	31 (46,3)	0,287
C/S, n (%)	30 (90,9)	55 (82,1)	0,248
Apgar 5. dakika [‡]	7 (7-8)	7 (7-8)	0,565
Antenatal steroid, n(%)	21 (63,6)	27 (40,3)	0,071
Preeklampsi, n (%)	3 (9,1)	6 (9)	0,982
Koryoamniyonit, n (%)	0 (0)	2 (3)	0,318
GDM, n (%)	2 (6,1)	2 (2,9)	0,592
PPROM, n (%)	8 (24,2)	7 (10,3)	0,074
Sağlıklı gebe, n (%)	29 (87,9)	64 (94,1)	0,412

[†]ortalama \pm standart sapma

[‡]median (minimum-maksimum)

C/S: Sezaryen, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, PPRM: Preterm prematür membran rüptürü

Tablo 2. Solunumla ilgili morbiditelerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=33) n (%)	Grup 2 (n=67) n (%)	P
Sürfaktan gereksinimi, n (%)	8 (24,2)	22 (32,8)	0,055
Mekanik ventilatör süresi, gün†	0 (0-70)	1 (0-21)	0,354
Non-invaziv mekanik ventilatör süresi, gün†	2 (0-88)	3 (0-50)	0,952
Toplam solunum desteği süresi, gün†	5 (0-92)	4 (0-104)	0,791
Pnömotoraks, n (%)	0 (0)	2 (2,9)	0,467
BPD, orta-ağır, n (%)	8 (24,2)	10 (14,9)	0,277

†median

BPD: Bronkopulmoner Displazi

Tablo 3. Preterm morbiditelerinin ve mortalitenin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=33) n (%)	Grup 2 (n=67) n (%)	P
PDA, n (%)	7 (21,2)	19 (28,4)	0,444
NEK (evre≥II), n (%)	0 (0)	2 (3)	0,389
İntraventriküler kanama, evre III-IV, n (%)	3 (9,1)	4 (6)	0,819
ROP (lazer ihtiyacı), n (%)	1 (3)	2 (3)	0,573
Kanıtlanmış sepsis, n (%)	12 (36,4)	22 (32,4)	0,823
Hastanede yatış süresi, gün†	29,32±27,88	36,67±35,35	0,315
Mortalite, n (%)	10 (30,3)	6 (8,9)	0,009

†ortalama, ± standart sapma

PDA: Patent duktus arteriozus, NEK: Nekrotizan enterokolit, ROP: Prematüre retinopatisi

döneminde obezitenin daha önce açıklanmış artmış konjenital anomali, artmış diyabet sıklığı gibi mekanizmalardan bağımsız olarak fetal ve infant mortalitesini arttırdığını göstermişlerdir (24). Güncel bir meta-analizde ise maternal vücut kitle indeksindeki ılımlı bir artışın dahi, fetal, perinatal, neonatal veya bebek ölüm riskini arttırdığı gözlenmiştir (25). Büyük çaplı bu analizde maternal VKİ'deki her beş birimlik artış için; fetal ölümdede 1,21 (% 95 CI 1,09-1,35), ölü doğumda 1,24 (% 95 CI 1,18-1,30), perinatal ölümdede 1,16 (% 95 CI 1,00-1,35), neonatal ölümdede 1,15 (% 95 CI 1,07-1,23) ve bebek ölümünde 1,18 (% 95 CI 1,09-1,28) oranında rölatif riskin arttığı saptanmıştır (25). Bu bulgular ile benzer şekilde biz de çalışmamızda maternal VKİ≥30 kg/m² olmasını neonatal mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptadık (OR 4,5, %95CI 1,4-14,5).

Maternal metabolik anormallikler, inflamasyon, obezite nedeniyle artan oksidatif stres ve maternal sitokin üretimi; fetal akciğer gelişimine etki ederek

neonatal dönemde solunum morbiditelerine neden olabilir (26-27). Khalak ve arkadaşlarının gestasyon haftası 23^{0/7} ile 33^{6/7} olan hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada VKİ≥40 kg/m² olan anne bebeklerinin; doğum salonu resusitasyon oranı ve altı saatten uzun süren ventilasyon ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur (28). Başka bir çalışmada da maternal obezitenin solunum sıkıntısı (OR 1,71, % 95 CI 1,38-2,11) ve resusitasyon (OR 1,75, % 95 CI 1,26-2,43) riskini artırdığı gösterilmiştir (29). Maternal vücut yağ oranı ölçümü yapılan diğer bir çalışmada ise antenatal steroid dozları tamamlanmış, gruplar arası VKİ benzer, ancak maternal yağ oranı %30'un üzerinde olan anne bebeklerinde RDS oranı daha yüksek saptanmıştır (30). Bu çalışmaların aksine tam kür antenatal steroid alan gebelerde VKİ'nin solunum morbiditelerini etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır (31,32). Biz de benzer antenatal steroid oranlarına sahip çalışma grubumuzda sürfaktan ihtiyacı, RDS sıklığı ve solunum desteği süresi açısından gruplar arası fark saptamadık.

Maternal obezite ve neonatal ölüm ilişkisini açıklamaya yönelik birçok hipotez öne sürülmüştür (25). Preeklampsi, hipertansiyon, gestasyonel diyabet gibi artmış maternal morbiditelerin fetüs/yenidoğan üzerine olumsuz etkileri olabileceği öngörülmekle beraber çalışmamızda her iki grupta perinatal riskler benzer olmasına rağmen maternal obezitenin neonatal mortalite riskini belirgin arttırdığı görülmüştür.

Preeklampsi/hipertansiyon ilişkili endotel hasarı, tanımlanmamış fetal hiperglisemi, adipositokin metabolizmasındaki değişiklikler, artmış inflamasyon, enfeksiyona abartılı yanıt, oksidatif hasar gibi mekanizmalar obezite ve olumsuz fetal/neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için öne sürülmüştür (33,34). Çalışmamızda bu mekanizmaları destekleyecek maternal/neonatal bir izlem yapılmamış ya da bir belirteç çalışılmamıştır. Bu mekanizmaların kesin ve net etkilerinin anlaşılması için prospektif büyük çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise kısa süreli bir kohortu içermesi nedeni kısıtlı hasta sayısını içermesidir. Güçlü yanı ise benzer prenatal ve postnatal sağlık bakımı sunulmuş, morbiditeleri standart olarak yönetilmiş anne-bebek çiftlerinde maternal obezitenin neonatal mortalite üzerine etkisinin gösterilmesi olmasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak; önemli bir sağlık sorunu olan maternal obezitenin; premature bebeklerde önlenebilir mortalite sebebi olması dikkat çekicidir. Perikonsepsiyonel dönemde obez kadınların danışmanlık alıp ideal kiloya ulaşmaları perinatal riskleri azaltacaktır. Yakın perinatal takip gerektiren bu sürecin olası morbiditeler nedeniyle üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerinin olduğu merkezlerde tamamlanması anne ve bebek için güvenli olacaktır.

Kaynaklar

- World Health Organization. Obesity and overweight. 2020 (1 April 2020). Available from: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Mitanchez D, Jacqueminet S, Nizard J, Tanguy ML, Ciangura C, Lacorte JM, et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: A prospective clinical trial. *Plos one* 2017;12(7):e0181307.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015;16(8):621-38.
- Valent AM, Hall ES, DeFranco EA. The influence of obesity on perinatal out-comes in pregnancies achieved with assisted reproductive technology: a population-based retrospective cohort study. *Obstet Med* 2016;9:34-9.
- Gallardo JM, Gómez-López J, Medina-Bravo P, Juárez-Sánchez F, Contreras-Ramos A, Galicia-Esquivel M, et al. Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1650-4.
- Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *Jama* 2010;304:419-25.
- McGillick EV, Morrison JL, McMillen IC, Orgeig S. Intrafetal glucose infusion alters glucocorticoid signaling and reduces surfactant protein mRNA expression in the lung of the late-gestation sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;307: R538-45.
- Kim T, Burn SC, Bangdiwala A, Pace S, Rauk P. Neonatal Morbidity and Maternal Complication Rates in Women With a Delivery Body Mass Index of 60 or Higher. *Obstet Gynecol* 2017;130(5):988-93.
- van der Burg JW, Allred EN, Kuban K, O'Shea TM, Dammann O, Leviton A. Maternal obesity and development of the preterm newborn at 2 years. *Acta Paediatr* 2015;104(9):900-3.
- Faucher MA, Hastings-Tolsma M, Song JJ, Willoughby DS, Bader SG. Gestational weight gain and preterm birth in obese women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:199-206.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72: 694-701.
- Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S45-S54.
- Cummings JJ, Polin RA, American Academy of Pediatrics, the Committee on Fetus and Newborn. Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153758.
- Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD003666.
- Oygür N, Önal EE, Zenciroğlu. A. Turkish Neonatal Society national guideline for the delivery room management. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S3-S17.
- Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1): S76-S87.
- Satar M, Engin Arisoy A, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S88-S100.
- Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on enteral feeding of the preterm infant. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S109-S118.
- Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S138-S150.

20. Koç E, Yağmur Baş A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S151-S160.
21. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-34.
22. Bell MJ: Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1978;298:281-2.
23. Mitanchez D, Palmer PC. Review shows that maternal obesity induces serious adverse neonatal effects and is associated with childhood obesity in their offspring. *Acta Paediatr* 2018 Jul;107(7):1156-65.
24. Tennant PW, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod* 2011;26:1501-11.
25. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2014; 311: 1536-46.
26. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1164-70.
27. McGillick EV, Lock MC, Orgeig S, Morrison JL. Maternal obesity mediated predisposition to respiratory complications at birth and in later life: understanding the implications of the obesogenic intrauterine environment. *Paediatr Respir Rev* 2017;21:11-18.
28. Khalak R, Rijhsinghani A, McCallum SE. Impact of maternal obesity on very preterm infants. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(5):945-9.
29. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev* 2008;9:635-83.
30. Çelik HT, Korkmaz A, Özyüncü Ö, Yiğit Ş, Yurdakök M. Maternal adipose tissue, antenatal steroids, and Respiratory Distress syndrome: complex relations. *Turk J Pediatr* 2019;61(6):859-66.
31. Claire L, Vieux R. Efficacy of antenatal corticosteroids according to maternal and perinatal factors: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol* 2015;32: 070-7.
32. Hashima JN, Lai Y, Wapner RJ, Sorokin Y, Dudley DJ, Peaceman A, et al. The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:263.e1-263.e5.
33. Eising JB, Uiterwaal CS, Ent CK. Maternal body mass index, neonatal lung function and respiratory symptoms in childhood. *Eur Respir J* 2015;46(5):1342-9.
34. Eising JB, Uiterwaal CSPM, Evelein AM, Visseren FLJ, van der Ent CK. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. *Eur Respir J* 2014;43(4):1189-92.

Kistik Fibroziste Mikrobesein Ögelerin Önemi

The Importance of Micronutrients in Cystic Fibrosis

Sevinç Eşer Durmaz (0000-0002-2425-1715), Nurcan Yabancı* (0000-0003-1233-246X)

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

*Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye



Öz

Kistik fibrozis, kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör (KFTR) geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu, solunum sistemi başta olmak üzere epitel dokuya sahip hücrelerin tümünü etkileyen klinik olarak ilerleyici akciğer hastalığı ile karakterize otozomal ressesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bireylerin yaklaşık olarak %90'ında pankreatik yetersizlik ve bununla birlikte malabsorbsiyon durumu görülmektedir. Hastalığın patogeneğinde yer alan kronik enfeksiyon ve artmış enerji gereksinimi, malabsorbsiyonlar ile birlikte yetersiz beslenme için risk oluşturmaktadır. Malabsorbsiyonlar nedeniyle mikrobesein ögelerin emiliminde azalma, gereksinimdeki artış, yetersiz alım ve bu durumun sonucu olarak hastalığın kötü prognozu, yaşam kalitesinin ve süresinin azalmasına neden olmaktadır. Kistik fibroziste beslenme durumu değişikliklerinin belirlenmesi, buna yönelik erken ve uygun beslenme müdahalelerinin yapılması gerekmektedir. Kistik fibrozisli bireylerde yaşam boyunca büyüme ve beslenme durumunun takip edilmesi önerilir. Pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT), hidrasyon ve elektrolit dengesi ile birlikte yaşamın erken dönemlerinde diyetisyen kontrolünde optimal beslenme durumu sağlanmalıdır. Kistik fibroziste optimal beslenme, doğru pişirme yöntemleri ile birlikte diyet ile mikrobesein ögeleri alımında etkili olmasına rağmen, bu hastalarda mikrobesein ögeleri yetersizliği önlenemeyebilmektedir. Bu durumda optimal beslenme ile birlikte rehberlerin önerileri göz önünde bulundurularak, bireylerin gereksinimine ve biyokimyasal değerlerine uygun vitamin-mineral desteğine gereksinim duyulmaktadır.

Abstract

Cystic fibrosis is an inherited disease with an autosomal recessive transition, characterized by a clinically progressive lung disease, which is caused by mutations occurring in the transmembrane conductance regulator (KFTR) gene, affecting all cells with epithelial tissue, especially the respiratory system. Approximately 90% of individuals experience pancreatic insufficiency and malabsorption. Chronic infection and increased energy requirement in the pathogenesis of the disease, together with malabsorption, pose a risk for malnutrition. Decreased absorption of micronutrients due to malabsorptions, increase in the requirement, inadequate intake, and as a result, poor prognosis of the disease leads to decreased quality of life and duration. Nutritional status changes should be determined in cystic fibrosis and early and appropriate nutritional interventions should be made. It is recommended to follow the growth and nutritional status throughout life in cystic fibrosis. Optimal nutritional status should be provided in the early stages of life, under the control of a dietitian, with pancreatic enzyme replacement therapy (PERT), hydration and electrolyte balance. Although optimal nutrition in cystic fibrosis is effective in diet and micronutrient intake with proper cooking methods, deficiency of micronutrients in these patients can not be prevented. In this case, taking into account the recommendations of the guidelines along with optimal nutrition, vitamin-mineral supplements in accordance with the needs and biochemical values of individuals are needed.

Anahtar kelimeler

Kistik fibrozis, malabsorbsiyon, mikrobesein ögeleri, beslenme

Keywords

Cystic fibrosis, malabsorption, micronutrients, nutrition

Geliş Tarihi/Received : 17.07.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 14.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0018

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Sevinç Eşer Durmaz, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

Giriş

Kistik fibrozis ya da mukoviskidozis; KFTR proteininin kodladığı gende meydana gelen mutasyonların neden olduğu, yaklaşık 2500 doğumda bir meydana gelen beyaz ırkta en sık görülen otozomal ressesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1). Türkiye’de prevalansı tam bilinmemekle birlikte 5000 doğumda bir olabileceği bildirilmiştir (2). Kromozom yedi üzerinde bulunan kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen, hücre membranından sodyum ve klor geçişinin kontrolünden sorumludur. Gende oluşan bir mutasyon; akciğerler, karaciğer ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere epitel hücreye sahip tüm organlara yoğun sekresyon akışına neden olmaktadır (3). Klinik olarak ilerleyici akciğer hastalığı ile karakterize olan kistik fibroziste bireylerin yaklaşık olarak %90’ında ekzokrin pankreatik yetersizlik ve bunu takip eden malabsorbsiyon sendromları söz konusudur. Malabsorbsiyonlar, kistik fibrozisli bireylerde artmış enerji gereksinimi ve kronik enfeksiyonlarla birlikte yetersiz beslenme için önemli bir risk faktörüdür (4). Bir zamanlar bebeklerin ve küçük çocukların ölümcül bir hastalığı olan kistik fibroziste son yıllarda beklenen yaşam süresinin arttığı belirtilmekte, yaşam beklentisi artmasına rağmen hastalık, yaşam kalitesini sınırlamaya devam etmektedir. Beslenme durumu, akciğer fonksiyonları, yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi arasında sıkı bir ilişki olduğundan kistik fibrozisli bireylerde beslenme durumunun değerlendirilmesi ve yönetimi önemli bir yere sahiptir (3).

Kistik fibrozisli bireylerde pankreatik enzim yetersizliği yağ, protein, karbonhidrat emiliminde bozukluklara neden olur. Bununla birlikte yağda eriyen vitaminlerin de (A, D, E, K vitaminleri) malabsorbsiyonu ortaya çıkar. Malabsorbsiyon ve artan besin ögesi gereksinimleri, protein-enerji malnütrisyonu ve vitamin-mineral eksikliklerine neden olabilmektedir (5). Pankreatik enzimleri yeterli kistik fibrozisli bireyler de yetersiz beslenme ve mikrobesein ögesi yetersizliği bakımından risk altındadır. Kistik fibroziste pankreas disfonksiyonunun yanı sıra, steatore nedeniyle artan besin ögesi kaybı, safra tuzu anormallikleri, değişen gastrointestinal motilite ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme gibi nedenler beslenme yetersizliklerine neden olabilmektedir (3).

Son zamanlarda kistik fibrozisli bireylerin beslenmelerinde, doymuş yağ alımının artışı

endişe verici bir hale dönüşmüştür. Artmış enerji gereksiniminin karşılanmasına yönelik yaklaşımlar enerji içeriği yoğun ancak besleyici değeri düşük bir beslenme şekline dönüşebilmektedir (6). Enerji içeriği yüksek ancak besin ögesi içeriği düşük beslenme şekli beslenme ile ilişkili kronik hastalıkların ortaya çıkmasına ve mortalite riskinin artmasına neden olmaktadır (7). Kistik fibrozisin beslenme tedavisinde, tekli ve çoklu doymamış yağ asidi kaynaklarının tercih edilmesi, yeterli ve kaliteli protein alımının sağlanması ve kompleks karbonhidrat kaynaklarının tercih edilmesi gerekmektedir. Ayrıca malabsorbsiyon sendromları nedeniyle vitamin-minerallerden zengin süt ve süt ürünlerinin, sebze-meyve tüketiminin teşvik edilmesi, diyetisyen tarafından bireye özgü beslenme planının oluşturulması, gerektiği durumlarda mikrobesein ögesi desteğinin sağlanması belirtilmektedir (8). Mikrobesein ögelerinin vücut çalışmasındaki birçok rolü ile birlikte kistik fibroziste hastalığın prognozunu iyileştirici ve semptomlarını azaltıcı etkileri nedeniyle ayrıca önem kazanmaktadır. Bu nedenle derleme olarak hazırlanan bu makalede kistik fibrozisli bireylerin beslenmesinde mikrobesein ögelerinin önemi ve tedavideki etkinliği literatüre dayalı olarak değerlendirilmiştir.

Yağda Eriyen Vitaminler

Ekzokrin pankreatik yetmezlik ve değişen safra tuzu metabolizması kistik fibrozisli hastaların çoğunda yağda çözünen vitaminlerin yetersizliklerine neden olmaktadır. Kistik fibrozis hastalarından vitamin A, vitamin D, vitamin E ve vitamin K düzeylerinin yılda en az bir defa değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. En az yılda bir kere kapsamlı metabolik durum ve tam kan sayımı bakılması anemi, elektrolit anormallikleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonunun takibi açısından önemlidir (4). Yapılan bir çalışmada kistik fibrozisli bireylerde en sık eksikliği saptanan vitaminlerin vitamin A ve D olduğu belirtilmektedir (9) Kistik fibrozisli bireylerde malabsorbsiyonlar ve artmış gereksinim nedeniyle yağda eriyen vitamin gereksinimi artmıştır (10).

Vitamin A

A vitamini metabolizması, azalmış hepatik salınım nedeniyle A vitamini ve retinol bağlayıcı proteinin serum düzeylerindeki düşüş ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerdeki artış ile değişmektedir. Akut inflamasyon, retinol bağlayıcı

proteinin hepatik sentezinde azalmaya ve retinol bağlayıcı protein kompleksinin salgılanmasında yetersizliğe bağlı olarak serum A vitamini düzeyinin azalmasına neden olur (11). Kistik fibrozisli bireylerde yetersizliği rapor edilen ilk vitamin A vitamini (12). A vitamini yetersizliği küresel olarak insan popülasyonunda yaygın olarak görülen malnütrisyon nedenlerinden biri olup, oküler bozukluklar, büyüme-gelişme bozuklukları ve immün sistemin baskılanması ile sonuçlanır. Kistik fibrozisli bireylerin %90'ında pankreatik yetersizlik görülmekte, bu durum yağ malabsorbsiyonu sonucu gittikçe büyüyen A vitamini yetersizliğine neden olmaktadır (13). Vitamin A yetersizliği gece körlüğü ve kseroftalmiye neden olup, gelişmiş ülkelerde kistik fibrozisli çocuklarda körlüğe neden olduğu bildirilmiştir (14). Geçmiş yıllarda kistik fibrozisli bireylerde A vitamini yetersizliği prevalansı %15-40 olarak bildirilmiştir (15). A vitamini yetersizliği, mevcut olan retinolün fekal kaybının fazla olması, retinolün gastrointestinal sistem aracılığı ile taşınmasındaki muhtemel hasar ile ilişkilendirilmektedir. A vitamininin karaciğerden taşınmasında ve plazma retinol bağlayan protein düzeyinde azalma, elzem çinko kofaktörünün yetersizliği de bu duruma katkıda bulunmaktadır (16).

Serum A vitamini konsantrasyonunun yüksekliği ve yağda çözünen vitamin içeriği yüksek besinlerin alımındaki artış ile kistik fibrozisli hastalarda semptomların azaldığı bildirilmiştir (13). Pankreatik yetersizliği olan kistik fibrozisli bireylere, bireysel gereksinimler göz önünde bulundurularak rutin günlük 5000-10000 IU destek önerilmektedir (17). A vitamini takviyelerinin doktor ve diyetisyen gözetiminde alınması önerilmekte, fazla miktarda A vitamini alımının bazı bireylerde toksik etki oluşturabileceği belirtilmektedir (10). Kistik fibroziste kronik olarak yüksek A vitamini alımı karaciğer hastalıklarına, osteoporozise ve anoreksiyaya neden olabilmektedir (16). Avrupa Enteral ve Parenteral Beslenme Derneği (ESPEN); kistik fibrozisli bireylerde beslenme ve tıbbi öykü, antropometrik ölçümler, vitamin yetersizlik belirtileri ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek vitamin mineral destek dozlarının belirlenmesi gerektiğini belirtmektedir (3).

Vitamin D

Pankreatik yetersizlik nedeniyle yağda çözünen vitaminlerin emilim bozukluğu, antibiyotik kullanımı

nedeniyle ışığa duyarlılığın oluşması ve güneş ışığından kaçınma, yetersiz beslenme durumları kistik fibrozisli bireylerde düşük D vitamini düzeylerine neden olmaktadır. Plazma 25-hidroksivitamin D düzeyinin değerlendirilmesi D vitamini durumunun iyi bir göstergesi olup, mevsimsel farklılıklar iyi tanımlanmalıdır (18). Kistik fibrozisli bireylerin %90'ı D vitamini yetersizliğinden (25 (OH) D<30 ng/ml) etkilenmekte, bu durum kemik minerilizasyonunda azalmaya yol açarak kemik sağlığının bozulmasına neden olmaktadır (19). Bununla birlikte kistik fibrozisli bireylerde D vitamininin, akciğer fonksiyonlarını ve enfeksiyonlarını, bağırsak mikrobiyotasını, bağışıklık sistemini etkilediği belirtilmektedir (20). Kistik fibrozisli bireylere uygulanan anti-inflamatuar tedavilerin, D vitamini yetersizliği üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (21). Kistik fibrozisli bireylerde D vitamininin yetersiz olduğu bildirildiğinden, D vitamini alımının bireylerde tedavinin etkinliğini artıracığı belirtilmektedir (20). Serum D vitamini düzeylerinin akciğer fonksiyonu ile pozitif, solunum yolu inflamasyonu ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Akciğer hastalığı olan bireylerde D vitamini yetersizliği daha şiddetli osteoporoz ve kemik kırıklarına neden olmaktadır. Vitamin D'nin vücutta kullanımı, metabolizma ile doğrudan ilişkilidir. Yağda çözünen vitamin alımının azalması, kistik fibrozis hastalarında D vitamini metabolizmasının bozulmasının temel nedenlerindedir. Yüksek doz vitamin D takviyesinin kemik fonksiyonlarında ve iskelet sisteminin stabilizasyonunda iyileşmelere yol açacağı bildirilmiştir (20). Bununla birlikte toksik etkisine rağmen kistik fibrozisli yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada yüksek doz kolekalsiferol desteğinin optimal serum 25-hidroksi D düzeyinin sağlanmasında etkili olduğu belirlenmiştir (22).

Kistik fibrozisli bireylerde D vitamini yetersizliğinde, kolekalsiferol ya da ergokalsiferol kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır, ancak besin desteği olarak kolekalsiferolün ergokalsiferole kıyasla daha etkin olduğu belirtilmektedir (13, 20). Serum D vitamini düzeyleri yetersiz olan kistik fibrozisli bireylere, bireylerin gereksinimine ve hastalığın prognozuna bakılarak günlük 400-800 IU kolekalsiferol takviyesinin, serum düzeylerinde optimal düzeyin sağlanmasında böylece hastalığın semptomlarının azaltulmasında etkili olacağı bildirilmiştir (3).

Vitamin E

Hücre zarının oksidasyonunun önlenmesi, nörolojik fonksiyonların devamı ve kistik fibrozisli bebeklerde bilişsel fonksiyonların gelişiminde E vitamini görev alır (10, 23). Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle kistik fibrozisli bireylerde oksidatif stres artmakta ve pankreasın yetersizlik durumundan bağımsız olarak hemen hemen tüm yeni tanı alan bireylerde vitamin E düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (24). Kistik fibroziste E vitamini yetersizliği düşük plazma α - tokoferol düzeyi ve hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiştir. Yenidoğan taramasında kistik fibrozisli bebeklerin %40-70'inde düşük serum α - tokoferol düzeyi belirlenmiştir (12). Malabsorbsiyon nedeniyle kistik fibrozisli bireylerde E vitamini yetersizliği görülebilmektedir. Genç çocuklarda düşük E vitamini düzeylerinin özellikle beyin fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (10). Çalışmalar, artmış vitamin E düzeylerinin kistik fibrozis semptomlarının iyileştirilmesinde etkili olabileceğini göstermektedir (13, 25).

Serum E vitamini düzeyi, toplam vücut E vitamini düzeyinin bir kısmını yansıtabilmektedir. Vitamin E, plazma lipit düzeyleri ile ilişkili olduğundan düşük ya da yüksek α - tokoferol düzeylerinin lipit durumu ile birlikte izlenmesi gerekmektedir. Yetersizliğin değerlendirilmesinde α - tokoferol/toplam lipit oranının kullanılması önerilmektedir (1). Kistik fibrozisli bireylere, bireysel gereksinimler ve hastalığın prognozu göz önünde bulundurularak günlük 10-200 mg vitamin E takviyesi yapılabileceği bildirilmiştir (18).

Vitamin K

Vitamin K, yeterli kan pıhtılaşması ve kemik oluşumu için glutamil kalıntılarının osteokalsine dönüştürülmesinde görev alır (26). Bağırsakta bakteriyel flora tarafından K vitamini üretilmesine rağmen kistik fibrozisli bireylerde rutin K vitamini desteği yapılmazsa yetersizlik görülmektedir. Kronik antibiyotik kullanımı ile enterik floranın bozulması sonucu bakteriyel üretimin azalması, pankreatik yetersizlik, karaciğer hasarı ile safra tuzu yetersizliği ve yağ malabsorbsiyonu nedeniyle K vitamini yetersizliği gelişmektedir. Kistik fibrozisli bireylerde K vitamini yetersizliği ölüm ile sonuçlanabilecek birçok semptom ve soruna neden olmaktadır (13).

Vitamin K yetersizliğinin belirlenmesinde inaktif protrombin (PIVKA-II) düzeyi ve protrombin zamanının değerlendirilmesi gerekmektedir (1). Cochrane Library (2020); kistik fibrozisli bireylerde rutin bir ay süresince günde 1 mg vitamin K desteğinin yetersiz karboksillenmiş osteokalsin ve vitamin K düzeylerini iyileştirdiği bildirilmiştir (27).

Suda Çözünen Vitaminler

Kistik fibrozisli stabil bireylerde suda çözünen vitaminlerin yetersizliği nadir görülmektedir. Ancak gebelik planlayan kistik fibrozisli kadınlara prekonsepsiyonel dönemde ve ilk trimester boyunca nöral tüp defektinin önlenmesi amacıyla 400 mcg/gün folik asit desteğinin sağlanması önerilmektedir. Mekonyum ileusu nedeniyle cerrahi operasyon geçiren bireylerde B₁₂ vitamin yetersizliği görülebilir. Bu durumdaki bireylere ömür boyu parenteral yolla 100 μ g/ay vitamin B₁₂ desteğine gereksinim duyulacağı bildirilmiştir. Diyet ile yetersiz C vitamini alan, C vitamini yetersizlik riski olan bireylere C vitamini desteği gerekebilir. Öncelikli olarak diyet ile yeterli C vitamini alımı sağlanmalı, eksiklik devam ederse C vitamini desteğinin uygun olacağı belirtilmektedir (28).

Kistik fibrozisli bireylerde yağda eriyen vitaminler ile ilgili yapılan bir çalışmada izokalorik diyet ile 12 hafta süresince vitamin desteğinin, plasebo grubuna kıyasla vitamin A ve K düzeylerinde iyileştirmelere yol açtığı, vitamin D ve E düzeylerinin ise değişmediği belirtilmektedir (23). Başka bir çalışmada kistik fibrozisli bireylerde 16 hafta süresince antioksidandan zengin multivitamin desteğinin antioksidan konsantrasyonu, inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri ve klinik sonuçlar üzerine etkisi değerlendirilmiş, antioksidan multivitamin desteği alan bireylerin, rutin multivitamin desteği alan bireylere kıyasla sistemik antioksidan düzeylerinin arttığı, 4. haftadan itibaren dolaşımdaki kalprotektin ve miyeloperoksidazın azaldığı, antibiyotik gerektiren pulmoner şiddetlenme riskinin düşük olduğu belirlenmiştir (29). Kistik fibrozisli bireylerde pulmoner fonksiyonlarda bozulma ile gut mikrobiyotasının bozulabileceğini belirten bir çalışmada, mikrobesein öğeleri alımı ile gut mikrobiyotası arasındaki ilişki incelenmiş, özellikle antioksidan vitamin (A, C ve E vitamini) alımının gut mikrobiyotasının çeşitliliğine katkı sağladığı belirlenmiştir (30). Randomize kontrollü çalışmaların

değerlendirildiği sistematik bir derlemede, kistik fibrozisli bireylerde antioksidan mikrobesein öğeleri ve elzem yağ asitleri desteğinin akciğer fonksiyonlarını iyileştirebileceği ve inflamatuvar belirteçleri azaltabileceği ancak rutin kullanımları için yeterli kanıtın olmadığı, etki mekanizmalarının, doz ve sıklıklarının araştırıldığı daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğu bildirilmiştir (31).

Mineraller

Kistik fibrozisli bireylerde artan terleme, intestinal malabsorbsiyon ve kronik inflamasyonun bir sonucu olarak sodyum, kalsiyum, demir, çinko, selenyum gibi mineral gereksinimi normal bireylere kıyasla fazladır (28). Kistik fibrozisli bireylerde en sık rastlanan laboratuvar bulgusunun demir eksikliği anemisi ve elektrolit bozuklukları olduğu belirtilmektedir (32).

Sodyum (Na)

Kistik fibrozisli bireylerde, ter ile yüksek sodyum kaybı nedeniyle sodyum yetersizliği görülebilmektedir. Bu nedenle kistik fibrozisli bireylerin sodyum gereksinimi sağlıklı bireylerden yüksektir. Sodyum yetersizliğine neden olan birincil faktör, sodyum-klor iyonları ve suyun hücre içi ve hücre dışı akışını etkileyen KFTR gen mutasyonudur (33). Ter ile sodyum ve klor kaybı ciddi bir hiponatremik dehidrasyon ve şoka neden olabilen katabolik bir sürece yol açabilmektedir. Kistik fibrozisli çocuklarda düşük sodyum düzeyleri büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemekte, kistik fibrozisli bebekler ise hiponatremi, metabolik alkaloz, hipokloremik dehidratasyon, sinirlilik ve halsizlik riski altındadır. Bu nedenle yüksek çevresel sıcaklıklara maruz kalma, aşırı terleme gibi elektrolit kaybı söz konusu olduğunda elektrolit durumu değerlendirilmelidir (12). Sodyum gereksinimi bireysel gereksinimler göz önünde bulundurularak diyet ile alım, egzersiz durumu ve terleme durumuna göre düzenlenmelidir. Sodyum takviyesinin, elma püresi, bebek formülaları veya tuz çözeltisinin gün boyunca bölünmüş dozlarda enjeksiyonu ile sağlanması bununla birlikte ticari tuz takviyesi, tuzlu yiyecek tüketimini teşvik etme, yemeklere tuz ekleme gibi çeşitli öneriler rehberlerde yer almaktadır (33). Toplam vücut sodyum düzeyini yansıtmada serum sodyum düzeylerinin bakılması yetersiz olup üriner sodyum düzeylerine bakılması gerekmektedir. İleri yaş çocuk ve yetişkin kistik fibrozisli bireylerde

diyetin genel olarak sodyum içeriğinin gereksinimin çok üzerinde olduğu göz önünde bulundurularak rutin sodyum takviyesi önerilmemekte ancak uzun süreli ter ile kayıp durumunda sodyum takviyesi gerekebilir (12).

Kalsiyum (Ca)

Yetersiz kalsiyum alımı ve düşük kemik mineral yoğunluğu genel pediatrik popülasyonda bile endişe vericidir. Kistik fibrozisli çocuklar büyüme geriliği, gecikmiş puberte, kemik sağlığı için gerekli olan besin öğelerinin malabsorbsiyonu (Ca, vitamin D, vitamin K), düşük fiziksel aktivite düzeyi, artmış sitokinler sonucu oluşan akciğer inflamasyonu, glukokortikoid tedavisi gibi faktörlerin etkisiyle kemik hastalıkları açısından yüksek risk altındadır (34). Kalsiyum alımının yıllık olarak değerlendirilmesi, büyüme yetersizliği ya da ağırlık kaybı görülen çocuklarda daha sık değerlendirilmesi önerilmektedir. Günlük kalsiyum alımının Avrupa Gıda Güvenliği (EFSA) otoritesi tarafından önerilen diyet alımını (RDA) sağlaması gerektiği belirtilmektedir. Yetersiz kalsiyum alımı olan bireylerin kalsiyum içeriği yüksek besinleri (süt ve süt ürünleri) tüketmeleri teşvik edilmelidir. Gerekli görüldüğü durumda bireysel gereksinimler ve yetersizlik durumu göz önünde bulundurularak kalsiyum takviyesi yapılabilir. Lipolizi korumak ve kalsiyumun sabunlaşarak atımını önlemek için yeterli Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi (PERT) gerekmektedir (28).

Demir (Fe)

Kistik fibrozisli bireylerde kronik inflamasyon, yetersiz besin ögesi alımı, gastrointestinal komorbiditeler, ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme, kronik bakteriyel solunum yolu kolonizasyonu gibi nedenlerden dolayı demir yetersizliği riskinin arttığı bilinmektedir. Enfeksiyon varlığında serum ferritin düzeyleri yanıltıcı bir şekilde yüksek olabilir. Eğer serum demiri düşük, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksek, serum ferritini normal ise demir eksikliği göz ardı edilmemelidir. Çözünbilir transferrin reseptör düzeyinin ölçülmesi, inflamasyondan etkilenmediği için demir durumunun değerlendirilmesinde etkili olabilmektedir (33). Rehberler, transferrin, ferritin kombinasyonu ve CRP inflamasyon belirteci, demir durumunun biyokimyasal parametrelerinin yorumlanmasında kullanılarak yıllık

demir durumunun değerlendirilmesini önerir (35). Demir yetersizliği görülen kistik fibrozisli bireylerde inflamasyona neden olan etkenin ortadan kaldırılması, dirençli yetersizlik durumunda besin desteği yapılması önerilmektedir (28). Hayvansal ve bitkisel kaynaklı demir içeriği yüksek besinlerin diyet ile sağlanması bununla birlikte rehberlerin önerdiği sıvı ya da tablet formda demir desteği önerilmektedir. Birey demir takviyesini tolere edemediğinde ve demir durumu düzelmediğinde demir infüzyonu düşünülmelidir (35).

Çinko (Zn)

Kararlı izotop çalışmaları kistik fibrozisli bebek ve çocuklarda çinko emiliminin azaldığını ve fekal çinko kayıplarının arttığını göstermiştir (36, 37). Çinko yetersizliği büyümeyi ve A vitamini durumunu etkilemekte ancak serum çinko düzeylerinin, vücut çinko durumu için yeterli bir ölçüt olmadığından tanımlanması zorlaşmaktadır. Bu nedenle kistik fibrozis rehberleri yeterli enerji alımı ve yeterli PERT tedavisine rağmen büyüme yetersizliği görülen çocuklara 6 ay süresince 1 mg/kg/gün çinko takviyesinin denenebileceğini önermektedir (12, 38). Avrupa Enteral ve Parenteral Beslenme Derneği (ESPEN); önerilerinde ise çinko yetersizliği riski altındaki kistik fibrozisli bireylere çinko takviyesi önerilmektedir (3).

Selenyum (Se)

Kistik fibrozisli bazı bireylerde selenyum durumunun düşük olduğu bildirilmesine rağmen selenyumun terapötik aralığının dar olması nedeniyle, inorganik selenyum takviyesi ile mortaliteler bildirilmiştir (39). Bununla birlikte bazı pankreatik enzim replasman preparatları yeterli

ve güvenli miktarlarda selenyum içermektedir. Düşük serum selenyum düzeylerinin, toprak ve tarım ürünlerindeki selenyum miktarlarının yetersizliğinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir. ESPEN tarafından selenyumun rutin takviyesinin önerilemeyeceği bildirilmiştir (28).

Sağlıklı çocuklarda günlük önerilen mikrobesein ögesi yeterli alım miktarları (40) ile kistik fibrozisli çocuklarda günlük önerilen mikrobesein ögesi destek dozları, yaş, cinsiyet ve biyokimyasal parametrelere bağlı olarak değişmekle birlikte (3), Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada kistik fibrozisli bireylerde hastalığın şiddetlendiği ve enfeksiyonun arttığı süreçte mikrobesein ögesi yetersizliklerinin daha sık görüldüğü, serum demir ve kalsiyum düzeylerinin iyileştirilmesi ile hastalığın akut dönem şiddetlenmelerinin iyileştirilebileceği belirlenmiştir (41). Tham ve ark. (2020) yapmış oldukları çalışmada, 2-18 yaş arasındaki çocuklarda yaş arttıkça diyetin mikrobesein ögesi içeriğinin azaldığı, adolesan döneme doğru mikrobesein ögesi alımlarının önerilen düzeyleri karşılayamadığı belirlenmiştir (11). Pankreatik yetersizliği olan kistik fibrozisli bireylerde besin destekleri kullanımına gereksinim duyulmasına rağmen bireylerin çoğunun, tedavide önemli bir yer olan besin desteği kullanımına uyumunun zor olduğu belirlenmiştir (42). Başka bir çalışmada kistik fibrozisli bireylerin yetersiz ve dengesiz beslendikleri, bu bireylere gereksinimlerine uygun enerji alımı ve gerektiği durumlarda mikrobesein ögesi desteklerinin sağlanması gerektiği belirtilmektedir (3). Kistik fibrozisli yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada yüksek enerji ve protein alımına rağmen bireylerde malnütrisyon prevalansının yüksek olduğu, düşük

Tablo 1. Sağlıklı çocuklarda günlük mikrobesein ögesi yeterli alım miktarları ile Kistik Fibrozisli çocuklarda günlük mikrobesein ögesi önerilen destek dozları

Mikrobesein ögeleri	Sağlıklı çocuklar [†]	Kistik fibrozisli çocuklar*
A (IU)	10.000-16.000	5.000-10.000
D (IU)	600	400-800
E (mg)	6-13	100
K (mg)	0,03-0,06	10
Kalsiyum (mg)	450-800	1.000-2.500
Demir (mg)	7-11	40-45
Çinko (mg)	4,3-7,4	5-25

[†]Türkiye Beslenme Rehberi (2015) Yeterli Alım Düzeyleri, *ESPEN (2020) Günlük önerilen destek dozları yaş, cinsiyet ve biyokimyasal düzeylere göre yapılmalıdır

vücut yağ yüzdesi ve düşük beden kütle indeksine sahip oldukları belirlenmiştir (5).

Sonuç olarak, kistik fibrozisli bireylerde tedavinin etkinliğinde ve hastalığın prognozunun iyileştirilmesinde optimal ve gereksinime uygun beslenmenin sağlanması gerekmektedir. Enerji açığını karşılamak amacıyla enerji içeriği yüksek, besleyici değeri düşük besinlerin tüketilmesi mikrobesein ögesi yetersizliklerine neden olup morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Kistik fibrozis, kronik bir malabsorbsiyon sendromu olduğundan, besinler ile yeterli besin öğelerinin alımı ile birlikte besin desteğine gereksinim duyulabilmektedir. Yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda çözünen vitaminler başta olmak üzere mikrobesein öğelerinin serum düzeylerinin ve bireylerin besinler ile besin ögesi alımlarının düzenli takip edilmesi, yetersizlik durumlarının doğru tespit edilmesi gerekli durumlarda rehberlere ve gereksinime uygun besin desteğinin sağlanması önerilebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rogers CL. Nutritional Management of the Adult with Cystic Fibrosis. *Nutrition Issues in Gastroenterology*. 2013;113:10-24.
- Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis. 2017. Erişim adresi: <https://www.toraks.org.tr/halk/News.aspx?detail=4356>.
- El-Koofy N, El-Mahdy M, Fathy M, El Falaki M, El Dine Hamed DH. Nutritional rehabilitation for children with cystic fibrosis: Single center study. *Clinical nutrition ESPEN*. 2020;35:201-6.
- Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clinics in chest medicine*. 2016;37:97-107.
- Schonenberger KA, Reber E, Bally L, Geiser T, Lin D, Stanga Z. Nutritional assessment in adults with cystic fibrosis. *Nutrition*. 2019;68:510-8.
- Tham A, Katz TE, Sutherland RE, Garg M, Liu V, Tong CW, et al. Micronutrient intake in children with cystic fibrosis in Sydney, Australia. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2020;19(1):146-52.
- Sutherland R, Katz T, Liu V, Quintano J, Brunner R, Tong CW, et al. Dietary intake of energy-dense, nutrient-poor and nutrient-dense food sources in children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2018;17(6):804-10.
- Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis - an update for the 21st century. *Paediatric respiratory reviews*. 2018;26:4-6.
- Karhan AN, Emiralioğlu N, Tuğcu GD, Yalçın E, Ersöz D, Özçelik U ve ark. Kistik Fibrozis'li Çocuk ve Erişkin Hastalarda, Yağda Eriyen Vitamin Eksiklikleri ile Malnutrisyon Sıklığının Değerlendirilmesi ve Pulmoner Fonksiyonlarla İlişkisinin Araştırılması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2019;13(6): 463-7.
- Irish Nutrition & Dietetic Institute (INDI). *Vitamins and Minerals in Cystic Fibrosis* 2016. Erişim Adresi: https://www.indi.ie/images/Vitamins_and_Minerals_CF_INDI_2016.pdf.
- Greer RM, Buntain HM, Lewindon PJ, Wainwright CE, Potter JM, Wong JC, et al. Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2004;3(3):143-9.
- Zhang Z, Chin LH, Lai HJ. Nutrition and Cystic Fibrosis. 2017:911-34.
- Singh VK, Watson RR. Fat-Soluble Vitamin Deficiency in Cystic Fibrosis. 2015:109-15.
- Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(3):397-400.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(3):246-59.
- Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):174-82.
- Woestenenk JW, van der Ent CK, Houwen RH. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Coefficient of Fat Absorption in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(3):355-60.
- Patchell C. Cystic Fibrosis. In: Shaw V, editor. *Clinical Paediatric Dietetics*. Fourth Edition ed: Wiley Blackwell; 2019. p. 222-41.
- Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *International Journal of Endocrinology*. 2009; 1-9.
- Le TN. Updates in vitamin D therapy in cystic fibrosis. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2018;25(6):361-5.
- Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an antimicrobial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2014;15(2):154-62.
- Regalado Lam Chew Tun R, Porhownik N, Taback S, Oleschuk C. Effect of high dose vitamin D3 therapy on serum vitamin D3 levels in vitamin D insufficient adults with cystic fibrosis. *Clinical nutrition ESPEN*. 2018;23:84-8.
- Bertoloso C, Groleau V, Schall JI, Maqbool A, Mascarenhas M, Latham NE, et al. Fat-soluble vitamins in cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: efficacy of a nutrition intervention. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(4):443-8.
- Akbıyık H, Gökmen Özel H, Emiralioğlu N, Köksal G, Yalçın E, Ersöz D, Özçelik H, Kiper N. Kistik Fibrozisli Hastalarda Malnutrisyon ve Beslenme Durumunun Saptanması. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2015;43:43-50.
- Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;9:1-3.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):574-81.
- Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(6): 1-3.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical nutrition*. 2016;35(3):557-77.
- Sagel SD, Khan U, Jain R, Graff G, Daines CL, Dunitz JM, et al. Effects of an Antioxidant-enriched Multivitamin in Cystic

- Fibrosis. A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;198(5):639-47.
30. Li L, Krause L, Somerset S. Associations between micronutrient intakes and gut microbiota in a group of adults with cystic fibrosis. Clinical nutrition. 2017;36(4):1097-1104.
 31. Simon M, Dalle Molle R, Silva FM, Rodrigues TW, Feldmann M, Forte GC, et al. Antioxidant Micronutrients and Essential Fatty Acids Supplementation on Cystic Fibrosis Outcomes: A Systematic Review. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2020; 120(6): 1016-33.
 32. Arslan D, Kendirci M, Poyrazoğlu MH, Hasanoğlu A. Kliniğimizde Son On Yılda Tanı Alan Kistik Fibrozisli Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. 2000;9(3):141-4.
 33. Van der Haak N, King SJ, Crowder T, Kench A, Painter C, Saxby N, et al. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2020;19(1):16-25.
 34. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1888-96.
 35. Saxby N PC, Kench A, King S, Crowder T, van der Haak N, et al. Nutrition guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand. Thoracic Society of Australia and New Zealand; 2017; 73-89.
 36. Krebs NF, Westcott JE, Arnold TD, Kluger BM, Accurso FJ, Miller LV, et al. Abnormalities in zinc homeostasis in young infants with cystic fibrosis. Pediatr Res. 2000;48(2):256-61.
 37. Easley D, Krebs N, Jefferson M, Miller L, Erskine J, Accurso F, et al. Effect of pancreatic enzymes on zinc absorption in cystic fibrosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 1998;26(2):136-9.
 38. Cystic Fibrosis F, Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. J Pediatr. 2009;155(6):106-16.
 39. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2006;20(3):531-46.
 40. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015. 2016; Yayın No:1031. Erişim Adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf>.
 41. Lee MJ, Alvarez JA, Smith EM, Killilea DW, Chmiel JF, Joseph PM, et al. Changes in Mineral Micronutrient Status During and After Pulmonary Exacerbation in Adults With Cystic Fibrosis. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2015;30(6):838-43.
 42. Hommel KA, Rausch J, Towner EK, Schall J, Maqbool A, Mascarenhas M, et al. Adherence to Nutritional Supplementation in Cystic Fibrosis. Journal of pediatric nursing. 2019;47:18-22.

Antibiotic Usage in the Pediatric Population: The Need for Effective Role of Parents and Prescribers

Pediyatrik Popülasyonda Antibiyotik Kullanımı: Ebeveynlerin ve Reçete Yazanların Etkili Rolüne Duyulan İhtiyaç

Yusuf Karataş (0000-0002-2892-5625), Zakir Khan (0000-0003-1365-548X)

Çukurova University, Department of Pharmacology, Adana, Turkey



Abstract

Antibiotics are an important aspect of pediatric medical treatment and infectious diseases are the leading cause of child mortality. Antibiotics are the cornerstone of the treatment for bacterial infections, and children received these drugs more frequently than any other class of medication. Inappropriate use of antibiotics is of international concern and promotion of appropriate and safe antibiotic usage is the need of the hour. The high percentage of inadequate antibiotic prescriptions in hospitals and the community is reported in the pediatric population around the globe. The improper and excessive use of antibiotics in children leads to resistance and adverse drug reactions (ADRs). Parents and prescribers influence the prescription of antibiotics in children. It is reported that only proper educational intervention by the right people with the right tools for both parents and prescribers can sufficiently improve the problem of inappropriate antibiotic practices and gradually eliminate the risk of antibiotic resistance. This narrative review paper provides an overview of the use, ADRs, allergy, errors, and off-label usage of antibiotics in children and also discusses the important role of the parents and prescriber in the use of antibiotics therapy.

Öz

Antibiyotikler pediyatrik tıbbi tedavinin önemli bir yönüdür ve enfeksiyon hastalıkları çocuk ölümlerinin önde gelen nedenidir. Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinin temel taşıdır ve çocuklar bu ilaçları diğer ilaç sınıflarından daha sık almıştır. Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı uluslararası bir endişe kaynağıdır ve uygun ve güvenli antibiyotik kullanımının teşviki saatin ihtiyacıdır. Hastanelerdeki ve toplumdaki yetersiz antibiyotik reçetelerinin yüksek yüzdesi, dünya genelindeki pediyatrik popülasyonda bildirilmektedir. Çocuklarda uygunsuz ve aşırı antibiyotik kullanımı direnç ve advers ilaç reaksiyonlarına (ADR'ler) yol açar. Ebeveynler ve reçete yazanlar, çocuklarda antibiyotik reçetesini etkiler. Hem ebeveynler hem de reçete yazanlar için doğru araçlarla, yalnızca doğru kişiler tarafından uygun eğitim müdahalesinin, uygun olmayan antibiyotik uygulamaları sorununu yeterince iyileştirebileceği ve antimikrobiyal direnç riskini kademeli olarak ortadan kaldıracabileceği bildirilmektedir. Bu anlatı gözden geçirme belgesi, çocuklarda antibiyotiklerin kullanımı, ADR'ler, alerji, hatalar ve endikasyon dışı kullanımına genel bir bakış sağlamakta ve antibiyotik tedavisinin kullanımında ebeveynlerin ve reçete yazanın önemli rolünü tartışmaktadır.

Keywords

Antibiotics, adverse drug reactions, pharmacotherapy, pediatrics, resistance

Anahtar kelimeler

Antibiyotikler, advers ilaç reaksiyonları, farmakoterapi, pediatri, direnç

Received/Geliş Tarihi : 09.11.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 04.01.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0019

Address for Correspondence/Yazışma Adresi
(Sorumlu Yazar):

Zakir Khan, Çukurova University,
Department of Pharmacology, Adana, Turkey

Introduction

World Health Organization (WHO) describe the ideal medication for children as “a drug that suits the child’s age, medical condition, and body weight and is available in a flexible solid oral dosage form that can be taken completely, diluted in a variety of liquids or sprinkled on food, and making it easier for children to take it (1). Infectious diseases are one of the most common causes in the pediatric population for seeking emergency treatment. More than 5 million children under the age of five die each year worldwide, with pneumonia, diarrhea, malaria, and other neonatal causes (2). These morbidities situations can be treated with safe and effective medications. Whereas, inappropriate usage of the medications has led to adverse drug reactions (ADRs) and resistance issues (3,4).

The promotion of appropriate and safe use of drugs is a global need (5,6). Over the past decades, the prevalence of antibiotic resistance (AMR) has increased to bacteria that cause common infections in children at a global level (1,3,4). The usage pattern of antibiotics among children also vary between countries (2,5,6). The role of prescribers and parents in the appropriate use of antibiotics is crucial. In this mini analysis, we discuss the use, ADRs, allergy, errors, and off-label usage of antibiotics in children. We also explore the important role of parents and prescribers in the use of antibiotics therapy.

Antibiotics and Children

Antibiotics are a drug that prevents the growth of microorganisms or kills them. The word antibiotic means anti- against and biotic- used for life. Antibiotics are the cornerstones of the treatment of bacterial infections and children received these drugs more frequently than any other class of medication (7). However, the improper and excessive use of antibiotics in children leads to resistance and ADRs (6-8). The high percentage of inadequate antibiotic prescriptions in hospitals and the community is reported in the pediatric population around the globe (8,9). The prescription of these medicines is reported to be inappropriate in up to 30-50% of cases (9). Antibiotics can also cause ADRs and drug toxicity on the intestinal microbiota and enteric immune system (8-10). The lack of relevant pediatric clinical trials on antibiotics has led to a shortage of evidence-based

knowledge (11). All the medical leaders and possibly all members of society must be aware of the problem of antibiotic resistance. A plan for an effective strategy to increase appropriate antibiotic use around the world is highly needed (7,12).

Adverse Drug Reactions

An adverse drug reaction (ADR) implies damage from the use of medication. ADRs are further divided into predictable and unpredictable reactions. Predictable reactions are characterized as occurring in healthy children, linked to known pharmacological actions of the drug and typically dose dependent. On the other hand, unpredictable reactions occur in vulnerable children, unrelated to pharmacological activities actions, and are not a dose dependent. Unpredictable reactions may also be further subdivided into drug intolerance, drug idiosyncrasy, drug allergy, and pseudo-allergic reactions (13,14). Historically, the impression has been given that children are at a lower risk of ADRs than adults (15). While the majority of this research has been done among adults, there are a limited but growing number of studies that show that children do have a significant risk for ADRs (15,16). The fact that there is a significant risk of ADR in children is partly due to known risk factors and partly due to the nature of pharmacotherapy in children (17). Antibiotics are significantly overused, and a certain predictable rate of adverse reactions can be associated with all classes of antibiotics. Multiple drug-resistant infections are highly prevalent (10). Therefore, when making treatment decisions every prescriber needs to be aware of the very real risk of ADRs due to antibiotic treatment.

Antibiotic Allergy

Based on the traditional Gell and Coombs classification system, a common definition is to categorize allergic reactions as either immediate (response within one hour after the drug administration) or non-immediate (response more than one hour after the drug administration; often days to weeks). These reactions can also be classified as Type I (immunoglobulin [IgE]-mediated), Type II (cytotoxic), type III (immune complex), and type IV (delayed hypersensitivity) (18). Data on the prevalence and incidence of antibiotic hypersensitivity reactions are limited, particularly in pediatric age and vary globally.

Antibiotic allergy constitutes roughly 5-10 percent of all adverse drug reactions (13,19). It was noted that ADRs constitute a “major public health issue” in children. Specifically, the recent focus is on the assessment of children with antibiotic allergy such as beta-lactam allergy due to the amoxicillin, which is the most used drug in children and also causes well-known ADRs (19). A key point for antibiotic allergy management is to make a proper diagnosis and prescribe a safe and effective alternative antibiotic (20,21). Furthermore, there is an urgent need for the implementation of an effective antibiotic stewardship program in pediatric health care specialties. Therefore, the prescribers should properly inform the caregiver about the risks of avoiding certain types of antibiotics ADRs due to allergy. Prescribers should be able to evaluate and/or refer individuals with reported antibiotic allergy or ADRs safely and efficiently and should know when to perform diagnostic tests or desensitization (19,22).

Medication Errors

Medication error (ME) is described briefly as any preventable incident that may lead to inappropriate use of a drug or cause patient harm while the drug is under the control of the health care provider, patient, or consumer (23). Globally, per year ME's economic effect is estimated at United States Dollar (USD) 42 billion (24). ME has been reported to occur more frequently in pediatrics than in other populations (25,26). Potential contributing factors behind such incidents may include: excessive use of unlicensed or off-label medicines (25), lack of appropriate dosing knowledge for children (26,27), the difference in age, interpatient variation, need for stock drug dilution (28,29), lack of computerized order entry (COE) and unit-based clinical pharmacists (30). In the pediatric treatment care situation, the error rate may increase due to the speedy response and a large number of prescriptions (23). The burden of mortality and morbidity associated with ME is high and WHO has pledged to a global work plan to reduce the harm caused to patients by ME to 50% by 2022 (24).

A detailed and organized research work on this topic would be desirable and possibly also beneficial. Generally, raising the health care staff awareness about this issue and relevant continuing education alone results in fewer MEs. Access to data on pediatric drug therapy (age-specific doses,

preparation, and contraindications) must be assured. The data can be made available online or in the form of tables or booklets that may be carried in staff pockets. Prescriptions should be written on standard prescription forms and the lowest possible number and concentration of drugs should be used, whenever possible. Where prescriptions are issued orally, a communication structure must be established in which a structured, complete request is made and repeated in full by the recipient as confirmation (31,32).

Off-label Antibiotic Usage

The usage of a drug that is not included in the package insert (approved labeling) for that drug is referred to as “off-label” use (33). Off-label drug use remains a major public health issue, particularly for infants, young children, and children with rare diseases. It is reported that many of the drugs prescribed to children are reported to be used outside of their approved doses, age ranges, indications and routes of administration (34-36). Antibiotics are the most common drugs administered to children (36-38). Off-label antibiotic use can cause significant damage to the developing fetus or infant, with one of the best examples being the chloramphenicol-related grey baby syndrome (39), and also resulting in many mild, but not negligible, adverse events requiring hospitalization or additional therapies (36,40). Unlicensed and off-label prescribing is a global phenomenon (34). Regular research studies in children are urgently required to reduce the off-label drug use problems (36). Worldwide educational campaigns should be introduced to enhance the awareness of pediatricians about the use of antibiotics in children and to minimize unregulated prescription behaviors which could increase the risk of antibiotic resistance (34).

Parents Role

Globally, a variation in antibiotic use practices reflect differences in local drug policies, barriers to access to treatment, and preferences of health care providers and parents (9). Previous studies reported that more than 40% of parents make errors while dosing liquid medication (41,42). The other most common errors committed by parents, such as the use of a common spoon instead of a dispenser for the administration of antibiotics, failing to shake the contents of the bottle of antibiotics, not checking the

expiry date on the packaging of the medication, not knowing about the administration of the medication with meals, dissolving the drug in the child's milk, insist on the same drug, stop the antibiotics once symptoms subside and the child seems to be healthy, rush to give the child antibiotics for recurrent or chronic diseases and they do not inform the pediatrician about potential allergies or side effects of the previously used antibiotic (43,44).

Consequently, parental malpractices and overconsumption of antibiotics contribute to germ resistance. Parents or careers should also understand the nature of the illness, the course of antibiotics, and should obey the pediatrician's specific advice on effective antibiotic therapy for their children (45). Unfortunately, many parents have a bad habit of having an antibiotic at home for "every event". This is a bad practice as only a qualified prescriber can decide whether the child needs antibiotics and of course each illness requires a different antibiotic. Parents should avoid the use of unnecessary antibiotics when a child becomes ill. The appropriate antibiotics for the specific disease should always be prescribed by the doctor (46). Multifaceted educational approaches involving parents are needed for the rational use of antibiotics.

Prescriber Role

There are some additional challenges to the use of antibiotics in children. The off-labeled and unlicensed use of medicinal products is common, which may increase the risk of preventable harm due to antibiotic therapy (13). A small mistake in the dosage of medication prescribed to children has a greater chance of harm compared to adults. Pediatric prescription also requires weight-related dose adjustments and other dose calculations that are less common in adults (47). Studies have indicated that prescribing antibiotics in children is influenced by prescriber characteristics such as the location of medical training, specialization, years in practice, affiliation to the hospital, and type of practice (private or clinic) (48-50). Prescribers may feel that they do not have the time to adequately monitor doses according to the child's weight, which is change with time and may, therefore, lead to incorrect prescriptions being written and dispensed (47,51). The availability of antibiotics without the prescription of a doctor varies, and the laws limiting access to antibiotics is still poorly enforced (52). Drug shortages in some settings may be a significant limiting factor

in antibiotic use. Also, cultural preferences and high parental demand affect antibiotic practices. Even if prescribers are aware of the appropriate antibiotic usage, there may be differences between knowledge and practice exist (53).

It is recommended that an empiric therapy must be followed when an infection is believed to be responsible for a disease, but the actual pathogen has not been identified. It includes the use of a broad-spectrum antibiotic based on the identified signs and symptoms and is undertaken to await tests from the laboratory, which can take several days. On the other side, when the pathogenic microorganism responsible is already recognized or established, definitive therapy can be initiated. This will normally require the use of an antibiotic that is narrow spectrum (54,55). The antibiotic option will also be dependent on their cost (56). Furthermore, accurate identification is important because it can minimize the cost and toxicity of antibiotic therapy and reduce the potential for resistance to antibiotics (55,57). Although many of these practices are not considered evidence-based antibiotic prescribing, they do occur regularly (55,58). The intervention targeting health care prescribers would have the greatest impact on the use of antibiotics in the pediatric population. Interventions such as academic detailing, periodic training, and prescribing feedback have proved successful in reducing inappropriate antibiotic usage (56,58).

Conclusion

There is an urgent need to improve the quality of antibiotic prescriptions in the pediatric population. Because of the growing threat posed by antibiotic resistance, adverse reactions, and other harmful consequences, this has become a global health priority. Rational prescribing practices and the pediatric antibiotic stewardship programs (ASPs) must be implemented in all countries including Turkey. Both physicians and parents need simultaneous training to reduce the overuse of antibiotics. It is concluded that only proper educational intervention by the right people with the right tools for doctors and patients can sufficiently improve the problem of inappropriate antibiotic practices and eliminate the risk of antibiotic resistance, which insidiously results in major medical and social problems.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Medicines for children. Geneva: World health organization (WHO); 2020 (https://www.who.int/medicines/access/mother-children/med_child/e/).
2. United Nations Children's Fund (UNICEF). Under-five mortality; 2019 (<https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/>).
3. Ofori AR, Agyeman AA. Irrational use of medicines-a summary of key concepts. *Pharmacy* 2016;4(4):35. doi:10.3390/pharmacy4040035.
4. Yewale VN, Dharmapalan D. Promoting appropriate use of drugs in children. *Int J Pediatr* 2012;2012:906570. doi:10.1155/2012/906570.
5. Center for disease control and prevention (CDC). Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR); 2019 (<https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>).
6. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist* 2018;11:1645-58, doi: 10.2147/IDR.S173867.
7. Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10(9):4274-4305, doi:10.3390/ijerph10094274.
8. Tham DWJ, Abubakar U, Tangiisuran B. Prevalence and predictors of antibiotic use among children visiting the emergency department in a tertiary hospital in Malaysia. *Eur J Pediatr* 2020;179:743-8, doi: 10.1007/s00431-019-03560-z.
9. Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC, John S, Mahfuz M, Ulak M, et al. Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. *Bull World Health Organ* 2017;95(1):49-61, doi:10.2471/BLT.16.176123.
10. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT* 2015;40(4):277-83, (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/>).
11. Thompson G, Barker CI, Folgori L, Bielicki JA, Bradley JS, Lutsar I. Global shortage of neonatal and paediatric antibiotic trials: rapid review. *BMJ open* 2017;7(10):e016293, doi:10.1136/bmjopen-2017-016293.
12. Milani RV, Wilt JK, Entwisle J, Hand J, Cazabon P, Bohan JG. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports. *BMJ Open Qual* 2019;8(1):e000351, doi:10.1136/bmjopen-2018-000351.
13. Abrams E, Netchiporouk E, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. Antibiotic allergy in children: more than just a label. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180(2):103-112, doi:10.1159/000501518.
14. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med* 2016;16(5):481-5. doi:10.7861/clinmedicine.16-5-481.
15. Rieder M. Adverse drug reactions in children: pediatric pharmacy and drug safety. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24(1):4-9, doi:10.5863/1551-6776-24.1.4.
16. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One* 2012;7(12): e50127, doi: 10.1371/journal.pone.0050127.
17. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19:16, doi:10.1186/s40360-018-0207-4.
18. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int* 2015;24(3):94-105, doi: 10.1007/s40629-015-0052-6.
19. Calamelli E, Caffarelli C, Franceschini F, Saretta F, Cardinale F, Bernardini R, et al. A practical management of children with antibiotic allergy. *Acta Biomed* 2019;90(3-S):11-9, doi:10.23750/abm.v90i3-S.8157.
20. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Cardinale F, Crisafulli G, Liotti L, et al. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2019;90(3):44-51. doi:10.23750/abm.v90i3-S.8160.
21. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019;393(10167):183-198, doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9.
22. Srinivasan A. Antibiotic stewardship: Why we must, how we can. *Cleve Clin J Med* 2017;84(9):673-9, doi:10.3949/ccjm.84gr.17003.
23. Shitu Z, Aung MMT, Kamauzaman THT, Rahman AFA. Prevalence and characteristics of medication errors at an emergency department of a teaching hospital in Malaysia. *BMC Health Serv Res* 2020;20:56, doi: 10.1186/s12913-020-4921-4.
24. World Health Organization (WHO). Global patient safety challenge: medication without harm; 2017, (<http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>).
25. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DA. Prevalence and nature of medication errors and preventable adverse drug events in paediatric and neonatal intensive care settings: a systematic review. *Drug Saf* 2019;42:1423-1436, doi:10.1007/s40264-019-00856-9.
26. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285(16):2114-20.
27. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child*. 2011;96(3):305, doi:10.1136/adc.2010.191940.
28. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M, Shoaib QU. Antibiotic prescribing practices and errors among hospitalized pediatric patients suffering from acute respiratory tract infections: a multicenter, cross-sectional study in pakistan. *Medicina* 2019;55(2):44, doi:10.3390/medicina55020044.
29. Zeleke A, Chanie T, Woldie M. Medication prescribing errors and associated factors at the pediatric wards of dessie referral hospital, northeast Ethiopia. *Int Arch Med* 2014;3(7):18, doi: 10.1186/1755-7682-7-18.
30. Poole RL, Carleton BC. Medication errors: neonates, infants and children are the most vulnerable!. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2008;13(2):65-67, doi:10.5863/1551-6776-13.2.65.
31. Kaufmann J, Laschat M, Wappler F. Medication errors in pediatric emergencies: a systematic analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(38):609-616, doi:10.3238/arztebl.2012.0609.

32. Kozler E, Scolnik D, Keays T, Shi K, Luk T, Koren G: Large errors in the dosing of medications for children. *N Engl J Med* 2002; 346: 1175-6.
33. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014;133(3):563-7, doi: 10.1542/peds.2013-4060.
34. Tukayo BLA, Sunderland B, Parsons R, Czarniak P. High prevalence of off-label and unlicensed paediatric prescribing in a hospital in Indonesia during the period Aug.—Oct. 2014. *PLoS ONE* 2020;15(1): e0227687, doi: 10.1371/journal.pone.0227687.
35. Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-label medication use in children, more common than we think: a systematic review of the literature. *J Okla State Med Assoc* 2018;111(8):776-83.
36. Porta A, Esposito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(9):919-27, doi: 10.1007/s00228-010-0842-1.
37. Mukattash TL, Hayajneh WA, Ibrahim SM, Ayoub A, Ayoub N, Jarab AS, et al. Prevalence and nature of off-label antibiotic prescribing for children in a tertiary setting: A descriptive study from Jordan. *Pharm Pract* 2016;14(3):725, doi:10.18549/PharmPract.2016.03.725.
38. Zingg W, Posfay-Barbe KM. Antibiotic use in children - off-label use. *Curr Drug Targets* 2012;13(7):885-92.
39. Holt D, Harvey D, Hurley R. Chloramphenicol toxicity. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1993;12:83-95.
40. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre MM. Adverse drug reactions and offlabel drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665-670.
41. Parand A, Garfield S, Vincent C, Franklin BD. Carers' medication administration errors in the domiciliary setting: a systematic review. *PLoS One* 2016;11(12):e0167204, doi: 10.1371/journal.pone.0167204.
42. Yin HS, Dreyer BP, Moreira HA, Van SL, Rodriguez L, Boettger S, et al. Liquid medication dosing errors in children: role of provider counseling strategies. *Acad Pediatr*. 2014;14(3):262-270, doi:10.1016/j.acap.2014.01.003.
43. Kourkouta L, Kotsiftopoulos CH, Papageorgiou M, Iliadis CH, Monios A. Use of antibiotics in child age - a review. *Prog Health Sci* 2018;8(1):162-6.
44. Al-Ramahi RJ, Zaid AA, Anabousi H. Problems associated with reconstitution, administration, and storage of antibiotic suspensions for pediatrics: a cross-sectional study in Nablus city, Palestine. *BMC Res Notes* 2015;8:760. doi:10.1186/s13104-015-1746-z.
45. Finkelstein JA, Dutta LM, Meyer R, Goldman R. Childhood infections, antibiotics, and resistance: what are parents saying now?. *Clin Pediatr* 2014;53(2):145-50, doi:10.1177/000922813505902.
46. Leibovici L, Shraga I, Andreassen S. How do you choose antibiotic treatment?. *BMJ* 1999;318(7198):1614-6. doi:10.1136/bmj.318.7198.1614.
47. World health organization (WHO). Medication errors; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252274/9789241511643-eng.pdf?sequence=1>).
48. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco D. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health* 2017;17(1):886. doi:10.1186/s12889-017-4905-4.
49. Livorsi D, Comer A, Matthias MS, Perencevich EN, Bair MJ. Factors influencing antibiotic-prescribing decisions among inpatient physicians: a qualitative investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(9):1065-1072, doi:10.1017/ice.2015.136.
50. Zolaly MA, Hanafi MI. Factors affecting antibiotics' prescription in general pediatric clinics. *J Taibah Univ Med Sci* 2011;6(1):33-41, doi:10.1016/S1658-3612(11)70154-8.
51. Velo GP, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):624-628, doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03425.x.
52. Ayukebong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:47, doi:10.1186/s13756-017-0208-x.
53. Chem ED, Anong DN, Akoachere JKT. Prescribing patterns and associated factors of antibiotic prescription in primary health care facilities of kumbo east and kumbo west health districts, north west Cameroon. *PLoS One* 2018;13(3):e0193353. doi:10.1371/journal.pone.0193353.
54. Le Saux N. Antimicrobial stewardship in daily practice: Managing an important resource. *Paediatr Child Health* 2014;19(5):261-270, doi:10.1093/pch/19.5.26.
55. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86(2):156-167, doi:10.4065/mcp.2010.0639.
56. Anthea D, Mieke VD, Thea VDM, Parker M. Antibiotic prescribing for the future: exploring the attitudes of trainees in general practice. *British Journal of General Practice* 2014; 64(626): e561-e567, doi:10.3399/bjgp14X681373.
57. Simoens S. Factors affecting the cost effectiveness of antibiotics. *Chemother Res Pract* 2011;2011:249867, doi:10.1155/2011/249867.
58. Kozyrskyj AL, Dahl ME, Chateau DG, Mazowita GB, Klassen TP, Law BJ. Evidence-based prescribing of antibiotics for children: role of socioeconomic status and physician characteristics. *CMAJ* 2004;171(2):139-145. doi:10.1503/cmaj.1031629.

Pediatric Vakalarda Philadelphia Benzeri Akut Lenfoblastik Lösemi

Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Cases

Ecem Efendi Erdem (0000-0001-9003-8755), Gülşah Cecener (0000-0002-3820-424X),
Havva Tezcan Ünlü (0000-0002-0910-4258), Melike Sezgin Evim* (0000-0002-4792-269X)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

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



Öz

Lösemi, hematopoietik hücrelerin malign transformasyonu sonucu gelişen, heterojen neoplastik hastalıklar grubudur. Philadelphia (Ph) benzeri akut lenfoblastik lösemi (ALL), yüksek risk sınıflamasında yer alan ve kötü prognoz gösteren B- hücreli akut lenfoblastik lösemnin (B-ALL) alt grubudur. Gen ekspresyon profili olarak Ph pozitif ALL'ye benzemektedir, ancak bu alt tipte BCR-ABL1 füzyonu mevcut değildir. Hastalık genetik olarak heterojendir. Ayrıca, etnik kökenleri farklı olan Ph benzeri ALL vakalarının genetik değişimleri de farklılık göstermektedir. Ph benzeri ALL vakalarının B-ALL'li hastalar arasından ayırt edilerek sınıflandırılabilmesi etkin tedavi almaları için önemlidir. Son yıllarda, Ph benzeri ALL alt grubuna ait vakaların tanımlanması için, B-ALL vakalarında genetik ve klinik bulgular değerlendirilmesinin yanı sıra, gen ifade farklılıklarının analiz edildiği panellerin tasarlanması gündemdedir.

Abstract

Leukemia is a heterogeneous group of neoplastic diseases that develop as a result of the malignant transformation of hematopoietic cells. Philadelphia (Ph)-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a subgroup of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), which is included in the high-risk classification and has a poor prognosis. It is similar to Ph-positive ALL in gene expression profile, but this subtype does not have BCR-ABL1 fusion. The disease is genetically heterogeneous. In addition, the genetic changes of Ph-like ALL cases with different ethnic origins also differ. It is important to distinguish and classify Ph-like ALL cases from patients with B-ALL for effective treatment. In recent years, it is on the agenda to design panels in which gene expression differences are analyzed in addition to evaluating genetic and clinical findings in B-ALL cases to identify cases belonging to the Ph-like ALL subgroup.

Anahtar kelimeler

Philadelphia-benzeri, akut lenfoblastik lösemi, pediatrik

Keywords

Philadelphia-like, acute lymphoblastic leukemia, pediatric

Geliş Tarihi/Received : 18.04.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 11.12.2020

DOI:10.4274/jcp.2020.0020

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Ecem Efendi Erdem, Bursa Uludağ
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Giriş

Lösemi, hematopoietik hücrelerin malign transformasyonu sonucu gelişen, heterojen neoplastik hastalıklar grubudur. Morfolojik yönden hastalığın olduğu hücre dizisinin tipine göre (miyeloid ya da lenfoid) ve proliferen olan kan hücresinin genç ya da olgunlaşmış olmasına göre (akut ya da kronik) sınıflandırması yapılmaktadır (1). Lösemiler çocukluk çağı malignitelerinin %25-30'luk bölümünü oluşturmaktadır.

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre yıllık lösemi insidansı 1.5/100.000 olarak belirtilmektedir. En sık 1-4 yaş arasında saptanmaktadır. Kız/Erkek oranı 1/1.2-1.3'tür. Beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka göre daha sık saptanmaktadır (2). ALL'nin klinik tablosu kanda ve kemik iliğinde olgunlaşmamış lenfoid seri hücrelerinin birikimi ve lösemik transformasyonu ile karakterizedir (3). ALL'de klinik veriler değerlendirildiğinde; yüksek lökosit sayısı, yüksek periferik blast sayısı, B-hücreli ALL, L3 morfolojik yapı, Ph kromozomu varlığı ve birden fazla indüksiyon ile remisyon tedavisi, sağkalım oranlarını olumsuz etkileyen faktörler olarak gösterilmektedir. Standart riskli (SR) hastalarda uzun süreli sağkalım oranı %70 iken, yüksek riskli (YR) hastalarda bu oran %30 olarak belirlenmektedir. ALL'nin tedavisi remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve rezidüel hastalığı yok etmek için idame tedavisinden oluşmaktadır. Tedavideki hedef, erken dönemde yoğun ve yüksek oranda ilaçlar ile en yüksek oranda lösemik hücre ölümünü sağlayabilmektir. Kemoterapi tedavisi ile genellikle başarılı sonuçlar alınsa da, hastaların yaklaşık %20-40'ında terapötik direnç ortaya çıkmaktadır (4,5). Bu nedenlerden dolayı, hem relaps riski hem de ilaç yanıtları ile ilişkili faktörlerin tanımlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (6).

Lösemi multifaktöriyel bir hastalıktır. Tıbbın temelini oluşturan moleküler alt tiplendirmeler 1970'li yıllarda, lösemi hastalarının prognozunu belirlemek için T hücreli membran belirteçlerinin kullanılmasıyla başlamıştır (7). Lösemi etiyojisinde temel olarak genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu ifade edilmektedir. Akut lösemnin gelişmesinde genetik faktörlerin önemli bir rolü vardır (1). Translokasyonlar, lösemilerde gözlenen en sık genetik değişikliklerdir ve çocukluk çağı ALL'lerinin %75'inde saptanmaktadır. Bu genetik değişiklikler, hastalığın bazı tiplerinde diagnostik amaçla kullanılacak kadar sık ve spesifik görülebilirler. *BCR-ABL1* füzyon geni [t(9;22)(q34;q11)], kromozom 9 ve 22'nin uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon sonucu oluşur ve Philadelphia kromozomu (Ph) olarak da tanımlanmaktadır. *BCR/ABL1* kimerik/füzyon proteini, pediatrik ALL'nin %3-5'inde ve yetişkin ALL olgularının yaklaşık %25'inde bulunmaktadır ve hastaların klinik tanılarında sonra planlanan tedavi protokollerinde varlığı çok belirleyicidir.

Ph pozitif kromozom yapısına sahip ALL hastalarında p190 kB büyüklüğünde füzyon proteini oluşur ve yüksek tirozin kinaz aktivitesine neden olur. Ph negatif hastalarda ise füzyon proteini bulunmaz. Lösemik lenfoblastların sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerinin incelenmesi ile 2009 yılında ALL hastalarında Ph-benzeri ALL alt grubu tanımlanmıştır. Ph benzeri ALL'nin görülme sıklığı; yaş, cinsiyet, etnik yapı ile tanımlanan risk gruplarına göre farklılık göstermektedir (8,9,10). Ph pozitif ALL ile benzer şekilde Ph benzeri ALL hastalarında da yaş arttıkça kötü prognoz görülmektedir (8).

Philadelphia Benzeri Akut Lenfoblastik Lösemi

Lösemik lenfoblastların sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerinin incelenmesinin ardından birbirinden bağımsız 2 araştırma grubu, 2009 yılında Ph benzeri ALL'yi tanımlamıştır (9,10). Ph benzeri ALL, yüksek riskli bir B hücresi ALL alt tipidir. Ph pozitif ALL'ninkine benzer bir gen ekspresyon profili ile karakterize edilmekle birlikte, bu alt tipte *BCR-ABL1* füzyonu mevcut değildir (7). Ph benzeri ALL prevalansı; yaşa, cinsiyete, etnik kökene ve Ulusal Kanser Enstitüsü'ne (*National Cancer Institute*, NCI) göre tanımlanmış risk grupları ile belirlenmektedir (9). Bu alt grup, B-ALL'nin SR sınıflamasında yer alan çocukların %10'unda ve NCI'a başvuran çocukların %15'inde görülmektedir ve neredeyse Ph pozitif ALL'den 3-4 kat daha yaygındır. Genel olarak B-ALL grubu içerisinde görülme sıklığı; çocuklarda yaklaşık %12, 16-20 yaş aralığında %21, 40 yaş ve üzeri yetişkinlerde %20 ila %24 oranındadır (11). Minimal rezidüel hastalık (MRD) seviyelerinin değerlendirildiği ilk klinik çalışma olan St. Jude Total XV'de, Ph benzeri ve Ph benzeri olmayan ALL hasta grupları karşılaştırılmıştır. Ph benzeri ALL vakalarında cinsiyetin erkek olması, Down sendromlu olması ve remisyon indüksiyonu sırasında ve/veya sonrasında MRD'nin yüksek seviyesi dikkat çekmektedir. Bu özellikler Ph benzeri ve Ph pozitif vakalar arasındaki farkı oluşturmaktadır. Ph benzeri grup, Ph benzeri olmayan hasta grubuna göre daha yüksek MRD seviyelerine sahip olduğundan bu gruba daha yoğun post-remisyon tedavisi uygulanmaktadır (Ph benzeri MRD seviyesi %60, Ph benzeri olmayan MRD seviyesi %41) (9). Ph pozitif ALL ile benzer şekilde Ph benzeri ALL hastalarında da yaş arttıkça kötü prognoz görülmekte ve bu hastalarda tanı

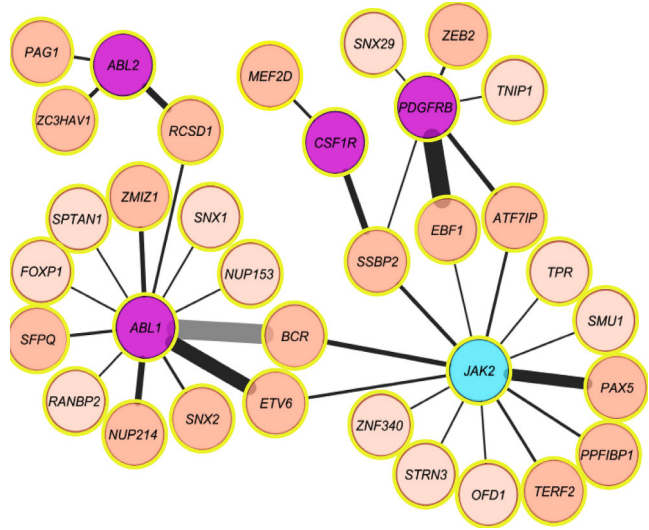
sırasında >100.000/uL başlangıç lökosit değeri tespit edilmektedir (12). Bunun yanında, Ching-Hon Pui ve arkadaşlarının 2017’de yayınlanan çalışmalarında, Ph benzeri ALL hastalarının genomik değişimlerinin diğer yüksek riskli kohortlar için bildirilenlerden farklı olabileceğine dikkat çekmiştir (9).

Ph benzeri ALL’de görülen genetik değişimler mevcut sitokin reseptörü veya kinaz füzyonunun tipine bağlı olarak 5 ayrı alt grupta incelenmektedir (Şekil 1):

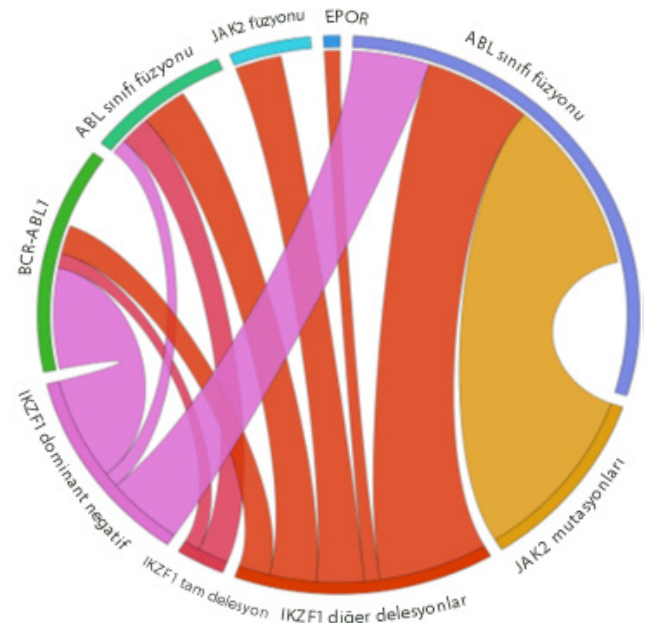
1. *CRLF2*’nin yeniden düzenlenmesi ve *JAK2* mutasyonları,
2. *ABL* sınıfı genlerin yeniden düzenlenmeleri veya mutasyonları,
3. *EPOR* geninin yeniden düzenlenmesi,
4. JAK-STAT/MAPK sinyal yollarını aktive eden delesyonlar veya dizi mutasyonları ve
5. Nadir görülen RAS yolağı (*KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *PTPN11*) mutasyonlarıdır (9).

IKZF1 geni; lenfoid transkripsiyon faktörü İkaros’u kodlamaktadır. İkaros’taki değişiklikler, tirozin kinaz ile aktive olan Ph benzeri vakalarında sıklıkla görülmektedir. Deneysel modellerdeki moleküler çalışmalar, İkaros’un Ph pozitif hücrelerinde hücre siklusunu durdurduğunu ve lösemi regresyonuna aracılık eden bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğünü belirtmektedir (12). Ph benzeri hastalarda, Ph pozitif ALL hasta gruplarındaki genetik değişimlere benzer şekilde *IKZF1* değişikliklerinin görüldüğü belirtilmektedir. *IKZF1*’deki delesyonların ve mutasyonların, Ph pozitif ve Ph benzeri B-ALL’de görülme oranı sırasıyla %70 ve %40’dır (13). Ph pozitif ALL’de en sık görülen *IKZF1* değişimleri ekzon 4 ve 7’de görülen delesyonlardır. Delesyonlar ve mutasyonlar da dahil olmak üzere *IKZF1* değişiklikleri; *ABL/JAK* sınıfı füzyon vakalarının %50-100’ünde, *EPOR*’un yeniden düzenlendiği hastaların yaklaşık %78’inde ve *CRLF2*-yeniden düzenlenmiş hastaların ise %40-70’inde görülmektedir (Şekil 2). Günümüzde, çeşitli *IKZF1* delesyon tipleri arasındaki patobiyolojik farklar yeterince bilinmemektedir, ancak *IKZF1* delesyonlarının tüm tipleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ph benzeri ALL tanısı almış 15 çocuğun dahil edildiği bir araştırmada; hastalara ait transkriptom analizleri ve tüm genom dizi analizleri gerçekleştirilmiştir. 15 hastada da sitokin reseptörü, tirozin kinaz genlerinin düzenini bozan ALL kromozomal yeniden düzenlemeleri veya dizi

mutasyonları belirlenmiştir (14). Ayrıca kinaz aktive edici bazı sınıflar da tanımlanmıştır. Bunlar: JAK/STAT sinyalizasyonunu aktive eden değişimler (*CRLF2*, *JAK2*, *EPOR*), *ABL* sınıfı füzyonları (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRα*, *PDGFRβ*) ve RAS sinyal yolu mutasyonları (*KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *PTPN11*)’dır. En büyük tirozin kinaz aktivasyon lezyonları, JAK/



Şekil 1. B hücreli ALL’de ABL ve JAK2 sınıfı tirozin kinaz aktive edici füzyonlar (12).



Şekil 2. Tirozin kinaz füzyonuna sahip hastalarda; *IKZF1* delesyonları sık görülürken, *CRLF2*’nin yeniden düzenlendiği hastalar çoğunlukla JAK2 mutasyonlarına sahiptir (12).

STAT sinyal yolunun aktifleşmesi sonucu oluşmaktadır (9). Sitokin reseptörlerinin ve *JAK* ailesi üyelerinin rolü, B-ALL çalışmalarında büyük öneme sahiptir. *JAK* ailesi,

JAK-*STAT* sinyal yolağı ile ilişkili reseptör olmayan dört tirozin kinazı (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *TYK2*) kodlamaktadır. Kodlanan tirozin kinazlarda meydana gelen mutasyonlar, yüksek riskli çocukluk çağı B-ALL vakalarının yaklaşık %10'unda görülmektedir (12).

CRLF2'deki değişimler (Xp22.3 / Yp11.3); çocukluk çağı B-ALL vakalarının %8'inde, yüksek riskli B-ALL vakalarının ise %15'inde görülmektedir. Ph benzeri ALL hasta grubunun yaklaşık %50'sinde *CRLF2* yeniden düzenlenmesinin söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak, *CRLF2*'nin aşırı ekspresyonuna neden olan birkaç genetik düzenlenme vardır. Bu düzenlenmeler 3 yolla gerçekleşmektedir (Şekil 3) (12,14):

1. *P2RY8-CRLF2* füzyonuna neden olan cinsiyet kromozomlarının psödoozomal bölgesinin fokal interstisyel delesyonu,

2. *CRLF2*'nin, immünoglobülinin ağır zincir arttırıcı bölgesine translokasyonu (*IGH-CRLF2*) veya,

3. *CRLF2*'yi aktifleştiren F232C nokta mutasyonudur (15).

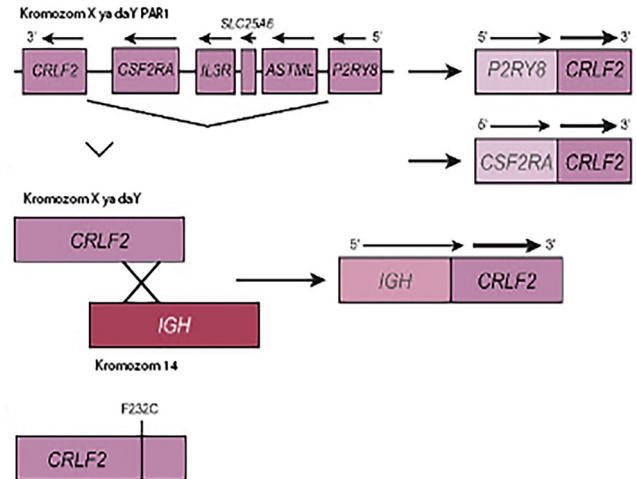
IGH-CRLF2 translokasyonu, lösemi patogenezinin erken dönemlerinde ve relaps vakalarında görülmektedir. *P2RY8-CRLF2* translokasyonu ise hastalık gelişimi sırasında gerçekleşmektedir. *P2RY8-CRLF2*, genellikle subklonaldir ve relaps görülen hastaların 1/3 veya yarısında tanımlanamaz. *CRLF2* ekspresyonu, *IGH-CRLF2* füzyonuna sahip hastalarda *P2RY8-CRLF2*'li hastalara göre 10 ila 100 kat daha yüksektir. Prognostik etki olarak, *IGH-CRLF2* füzyonlu ALL hastalarının relaps riski *P2RY8-CRLF2*'li hastalara göre iki kat daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Yüksek *CRLF2* ekspresyon seviyesi, genetik düzenlenmeler ile birlikte değilse kötü prognoz işareti olarak görülmemektedir. Özellikle Hispanik etnik kökene sahip hastalarda yüksek *CRLF2* ekspresyon seviyesine sık rastlanmaktadır (16).

CRLF2 yeniden düzenlenmeleri, çoğunlukla lökomejeneze yol açan *STAT5* yolağının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Son dönemde gerçekleştirilen moleküler çalışmalar ile, *PI3K/mTOR* sinyal yolağı da lökomejeneze sürecine dahil edilmiştir (9,12). *CRLF2* yeniden düzenlenmenin görüldüğü çocukluk ve ergenlik çağı vakalarının

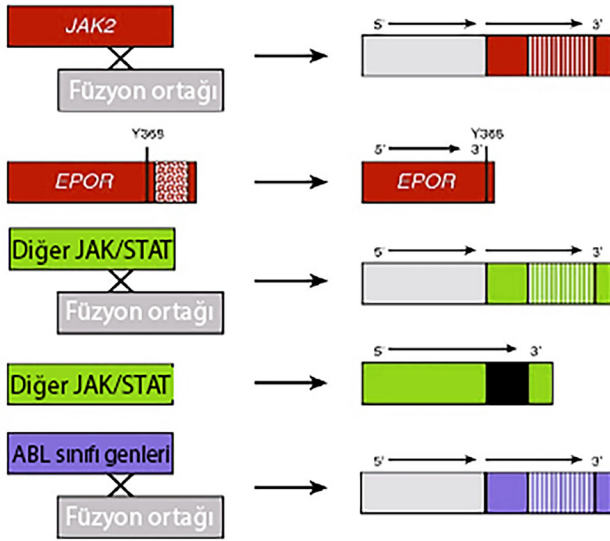
yaklaşık yarısında, Janus Kinaz genlerinden *JAK1* ve *JAK2*'nin aynı zamanda aktive olacağı mutasyonlar görülmüştür ve bu durum *JAK*-*STAT* sinyalizasyonunun aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Düzenlenmenin görüldüğü vakaların yaklaşık %40'ı *JAK2* mutasyonlarını barındırmaktadır. En sık görülen mutasyon psödokinaz bölgesinde bulunan R683G nokta mutasyonudur (9,12). Yapılan çalışmalarda, lökomejeneze sürecinde; *JAK2* ve *ABL* kinaz sınıfı genlerini içeren ve füzyon oluşumunu aktive eden tirozin kinazın oluştuğunu, ayrıca bu füzyon proteinlerinin Ph benzeri gruplara özel olduğu belirlenmiştir. *ABL* sınıfı ve *JAK2* füzyon proteinleri, pediatrik ve yetişkin Ph benzeri vakaların %18.25'inde görülmektedir. Füzyon proteinlerinin subselüler konumunun araştırılması ile birçok *JAK2* füzyonu hücresel düzeyde incelenmiş ve bu proteinlerin çoğunun (*PAX-JAK2* füzyon proteini hariç) sitoplazmik olduğu görülmüştür (13).

Ph benzeri ALL'nin %13'ünü içeren ikinci ana alt grup, *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRβ* ve *CSF1R* gibi *ABL* sınıfı genlerin yeniden düzenlenmesini içermektedir. *JAK2* ve *EPOR* düzenlenmelerinin birlikte görülme oranı, Ph benzeri ALL'li hastalarda %11'dir. Tek başına *EPOR* düzenlenmeleri ise Ph benzeri ALL'nin ~%4'ünde tanımlanmıştır (Şekil 4) (11).

Translokasyonlar sonucu oluşan "füzyon" genlerinden sentezlenen yeni proteinlerin hastalık seyrine etkisinin belirlenmesi yeni tedavi prensiplerinin geliştirilmesi açısından yol göstericidir. Hastalığın tanısı ve tedavisinden sonra spesifik kromozomal düzensizliklerin kalitatif ve kantitatif olarak



Şekil 3. Ph benzeri ALL'de *CRLF2* düzenlenmeleri (27).



Şekil 4. Ph benzeri ALL'de ABL sınıfı kinaz füzyonları ve diğer JAK sinyal yolu değişimleri (27).

saptanması; hastalığın seyri, terapötik ilaca verilen yanıtın değerlendirilmesi ve MRD takibi bakımından büyük önem taşımaktadır (9,17).

Ph benzeri ALL, gen ekspresyon profillerinin analiz edildiği çalışmalar ile tanımlanabilmektedir. Ayrıca bu alt grup, ekspresyon profili olarak Ph pozitif alt gruba benzer gen ifade profilleri göstermektedir. Ph benzeri hastaların kemoterapi süreçleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Tanı amaçlı gerçekleştirilen sitogenetik testler sonucu Ph benzeri ALL hastaları kimerik proteini bulunmadığı için Ph negatif grup olarak tanı almaktadır. Bu nedenle, Ph benzeri hasta grubuna Ph negatif tanısı almış hastaların klasik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Gerçekleştirilen araştırmalar ışığında, ABL sınıfı füzyonları görülen Ph benzeri ALL vakalarının tedavilerine ABL inhibitörlerinin eklenmesi ile remisyona sağlandığı belirtilmiştir. Ph benzeri hasta grubunda çoğunlukla ABL1 sınıfı ve JAK-STAT sinyal yolağı değişiklikleri görülse de, ABL sınıfı veya JAK inhibitörleri tarafından inhibe edilemeyen birkaç kinaz değişiklikleri de vardır (örn; *BLNK*, *NTRK3* ve *TYK2*). Gelecekteki çalışmalar, bu kinazları hedefleyebilecek inhibitörlerin geliştirilmesine yönelik olacaktır. Ph benzeri ALL'nin tedavi protokollerine, Ph pozitif hastaların tedavisi için kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) eklenmesi hasta grubunun etkin tedavi almasını sağlayabilmektedir (9).

Tirozin kinaz aktive edici lezyonları olan hastaların çoğunluğu induksiyon kemoterapisine zayıf yanıt vermektedir. Pediatrik çalışmalarda bu hastalara kök hücre transplantasyonu ile kombine edilmiş yoğun kemoterapi uygulandığı ve beş yıllık olaysız sağkalm oranlarının ABL sınıfı füzyonlarda %50-89, *JAK2/EPOR/CRFL2* değişimlerinin görüldüğü vakalarda %67'nin altında olduğu bildirilmiştir (Şekil 3) (9).

Ph benzeri ALL'li hastaların tanısının konması oldukça güç olduğundan, son yıllarda yapılan çalışmalar çeşitli ayırt edici tanı yöntemlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. 2016 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 yayımını revize ederek bu hasta grubunun tanısal güçlüğüne dikkat çekmiştir. Günümüzde, farklı pediatrik çalışma grupları ve merkezleri klinik çalışmaların coğrafi yapısına, hastaların etnik kökenine, test edilecek hasta sayısına, tanı laboratuvarlarındaki genom/transkriptom dizileme altyapısının kullanılabilirliğine ve klinik hedefe dayanarak Ph benzeri ALL'nin teşhisi ve karakterize edilmesi için farklı stratejiler geliştirmektedir. Tanı yöntemlerini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli parametreler; moleküler karakterizasyonun dikkate alınması ve hedeflenen terapiye potansiyel olarak uygun olan moleküler lezyonların tanımlanabilmesidir (9).

Ph benzeri ALL'nin patolojik tanısı ve alt sınıflandırmasında kullanılan yöntemler avantaj ve dezavantajları yönünden ele alındığında 6 alt başlık altında değerlendirilebilmektedir (Şekil 5).

1. Sitogenetik

Geleneksel karyotipleme yöntemi, kromozomal anomalilerin belirlenmesinde ve bilinmeyen veya beklenmeyen yeniden düzenlenmelerin tespitinde kullanılmaktadır. Sitogenetik yöntemler ile Ph benzeri ALL vakalarında görülen *ETV6-RUNX1* ve *CRLF2*'nin interstisyel delesyonlarının belirlenemeyecek olması, yöntemin sınırlayıcı yönünü oluşturmaktadır (18). Ayrıca, Ph benzeri alt grupta görülen çok sayıda gen ifade değişikliklerinin sitogenetik analizler ile ayırt edilebilmesi mümkün olmadığından bu yöntem ciddi sınırlamaya sahiptir.

2. Floresan in Situ Hibridizasyon (FISH)

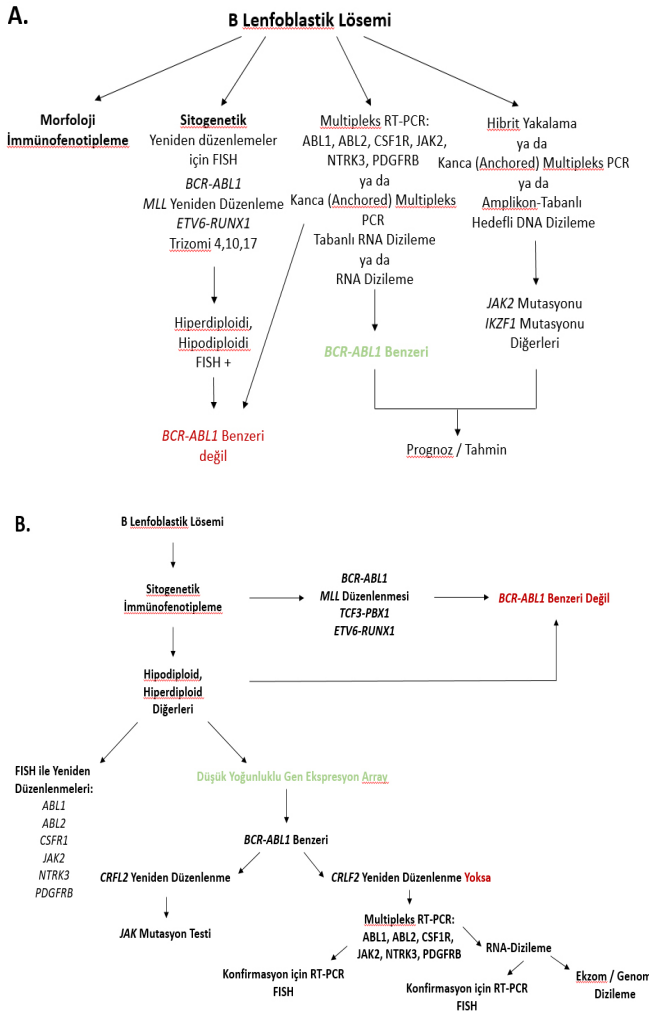
FISH yöntemi, çalışılacak gen probleminin önceden belirlenmesi koşuluyla geleneksel karyotiplemeden daha yüksek hız ve çözünürlükte kromozomal

anomalilerin tanımlanmasını sağlamaktadır. Ph benzeri hastaların tanısında spesifik FISH panelleri kullanılmaktadır ancak analizin pozitif bulgusu sonucunda tespit edilen translokasyonları tanımlamak için ek füzyon problemlerine veya ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi ek testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Birkaç genin [örn; inv (9) *PAX5-JAK2* füzyonu, del(X)(p22p22)/del(Y)(p11p11) sonucu oluşan *P2RY8-CRLF2* füzyonu gibi] yeniden düzenlenme bulgularını eş zamanlı olarak bu metodoloji ile tespit etmek mümkün değildir. Ancak, CLIA onaylı laboratuvarlar (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA, klinik denemeler ve temel araştırmalar hariç, Amerika Birleşik Devletleri'nde insanlar üzerinde yapılan tüm klinik

laboratuvar testlerine uygulanan ABD federal mevzuat standartlarıdır.); Ph benzeri ALL vakalarının tanı ve karakterizasyon basamaklarında kullanılmak üzere çok yönlü FISH testlerini önermektedir (18).

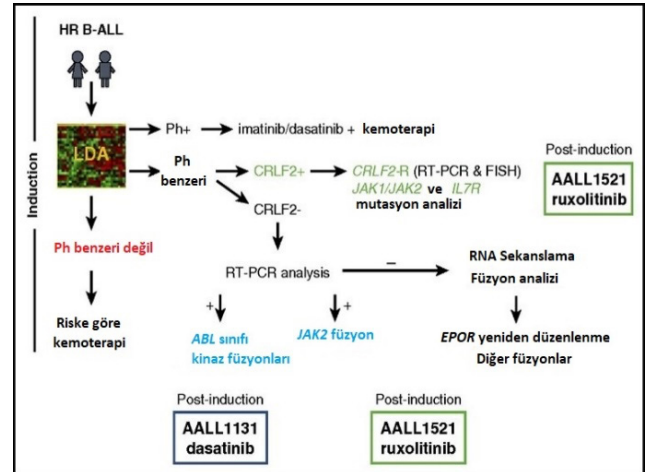
3. Akım (Flow) Sitometri Yöntemi

Akış sitometri, B-ALL tanısı için yaygın olarak kullanılan, hızlı ve uygulama kolaylığı olan bir yöntemdir. Akım sitometri yönteminde süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller lazer ışığı ile aydınlatılan bir bölmeden geçirilir; hücrelerin lazer önünden geçerken verdikleri sinyaller göz önüne alınarak analiz gerçekleştirilir. Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin büyüklüğü, granülarite gibi fiziksel özellikleri olabileceği gibi; hücreye bağlanan çeşitli florokromlar da olabilmektedir. Deney sonucunda hücre ya da partikülün immunfenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli ve canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi elde edilmektedir. Akış sitometri yönteminde periferik kan örneği, kemik iliği aspirasyon materyali ve biyopsileri, ince iğne aspirasyon materyalleri ve tüm vücut sıvılarından hücrelerin analizi gerçekleştirilebilmektedir. Akut lösemilerin %95'i temel antikörlerin kullanıldığı bir panel ile tanımlanmaktadır. Ph benzeri ALL tanısında akım sitometri yönteminden faydalanılabilir. Bu vakalarda da B-ALL alt tiplerindeki gibi CD19⁺ ve CD10⁺ varlığı görülmektedir. Yüksek *CRLF2* ekspresyon seviyeleri; *JAK2/JAK1* ve *IL7R* genlerindeki mutasyonlar da dahil olmak üzere, JAK-STAT sinyal yolundaki



Şekil 5. Ph benzeri ALL'de Kullanılan Tanı Algoritmaları.

A: Geniş tabanlı Ph benzeri ALL tanı algoritması, **B:** Aşamalı Ph benzeri ALL tanı algoritması (18).



Şekil 6. Çocuk Onkoloji Grubu tarafından kullanılan güncel Ph-benzeri ALL genetik test algoritması (27).

genetik değişimlerle ilişkilidir. Bu sayede Ph benzeri ALL'de lenfoblastların yüzeyinde *CRLF2*'nin fazla ekspresyonu akım sitometri yöntemi *CRLF2*'ye karşı geliştirilmiş antikolar kullanılarak gösterildiğinde hızlı tanı sağlar. Her yöntemde olduğu gibi akım sitometrisinden yararlanırken de tanı için standardize edilmiş yöntemlerin tercih edilmesi, cihazın optimum koşullara uygun olması, periyodik kontrollerin düzenli yapılıyor olması ve cihaz kalibrasyonu testin güvenilirliği açısından önemlidir (18,19).

CRLF2 antibodies are commercially available and have been incorporated into panels in many flow cytometry laboratories

CRLF2 antibodies are commercially available and have been incorporated into panels in many flow cytometry laboratories

4. Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

RT-PCR; RNA moleküllerinin retrovirüslerden izole edilen revers transkriptaz enzimi yardımıyla komplementer DNA (cDNA) sentezini gerçekleştirmesi sonucu, gen ekspresyon analizlerinin yapılabildiği cDNA'nın çoğaltımını ve ürünlerini tek bir tüpte belirlemeyi mümkün kılan hızlı, hassas ve füzyon partnerlerinin varlığını tanımlayabilmek için kullanılan multipleks özellikte bir yöntemdir. Bu metodoloji ile reaksiyon başına 30 veya 50 gen probu kullanılarak geniş bir translokasyon aralığı testi gerçekleştirilir ancak yeni oluşan füzyonlar RT-PCR yöntemi ile tespit edilememektedir. CLIA sertifikalı laboratuvarın bazılarında Ph benzeri ALL'nin tanı ve karakterizasyonu için multipleks RT-PCR panelleri kullanılmaktadır (18,20,21).

5. Dizileme Teknolojileri

Ph benzeri ALL'de genomik düzenlenmelerin ve klinik sonuçlar ile yapılacak korelasyonların tespiti için dizileme teknolojilerinin çalışmalara dahil edilmesi önem taşımaktadır. Ph benzeri ALL hastalarının tanısında kullanılan Yeni Nesil Dizileme (*Next Generation Sequencing*, NGS) yöntemleri birçok avantaj ve dezavantaja sahiptir. Yeni oluşan füzyonların belirlenebilmesi, sekonder mutasyonların analiz edilebilmesi, daha hassas ve duyarlı sonuçların elde edilebiliyor olması sistemin dikkat çeken avantajlarını oluştururken, NGS tabanlı bazı yöntemlerde yeni füzyon partnerlerinin tanımlanamaması, yüksek

maliyet, tanı sürelerinin uzun olması ve altın kural sayılan temel yöntemler ile doğrulanma gerekliliği bu yöntemin dezavantajı olarak görülmektedir. Kullanılan yöntemler; Hibrit yakalama (*Capture*)-bazlı hedefli NGS, Kanca (*Anchored*) multipleks PCR-bazlı hedefli NGS, Tüm ekzom dizileme, Tüm transkriptom dizileme ve Tüm genom dizileme yöntemleridir (18).

6. Gen Ekspresyon Profilleri

Mikroarray'ler (mikroçipler ve mikrodizilimler) birçok biyolojik sistemde olduğu gibi, hematolojide de yüksek çıktılı gen ifade analizleri için rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem ile aynı anda birçok genin ifadesini değerlendirmek mümkündür. Çok sayıda oligonükleotidin lamlar ya da naylon membranlar üzerine noktalması ile mikroarrayler oluşturulmaktadır. Kullanım alanları, gen ifade profillerinin araştırılması, mutasyon taraması ve analizi, genotipleme çalışmaları, genlerin ve klonların haritalanması, mikrodelesyon ve kromozomal aberasyonların tespiti olarak sıralanabilir. Hastalık tanısında kullanılan mikroarray platformlarının en önemli avantajları; aynı anda birçok gen ile ilgili bilgi alınması, hızlı sonuç elde edilmesi, deney sürecinin kısa olması, güvenilir olması ve sistemin optimizasyonu sonrasında diğer yöntemlere göre daha ucuz olmasıdır. Mikroarray'ler hematolojik malignitelerin moleküler tanısının doğru olarak yapılmasında yaygın olarak kullanılmaya aday gösterilmektedir. Ayrıca mikroarray analizleri tümör gelişiminde hangi genlerin ve biyolojik süreçlerin sorumlu olabileceğini göstermektedir. Gen ekspresyon analizi, Ph benzeri ALL'nin tanısında "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle Ph benzeri tanısında kullanılacak en doğru ve geçerli yöntem olarak görülmektedir. Mikroarray uygulamaları, günümüzde yaygın olarak Illumina, Agilent ve Affymetrix platformlarında gerçekleştirilir. Bu alt grubun tanımlanmasında ticari olarak kullanılan mikroarrayler Affymetrix platformlarıdır. Yöntem; mRNA ekstraksiyonu ve ardından gen ekspresyon analizini içermektedir. Affymetrix platformları ile yüksek uyum gösteren Taqman tabanlı 8 veya 15 gen içeren düşük yoğunluklu dizi platformları (Taqman Low-Density Array/TLDA) yıllardır gerçekleştirilen çalışmalar doğrultusunda geliştirilmiştir. Ph benzeri ALL teşhisinde kullanılan bu yöntem Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri onayı olmayan

laboratuvarlarda uygulanamamaktadır. Bu metodoloji genel olarak, hematolojik malignitelerin ön bilgi olmadan sınıflandırılmasında, yeni alt grupların belirlenmesinde, hastalığın tanısının doğru olarak yapılmasında, tedaviye cevabın ve relapsın önceden belirlenmesinde ve en önemlisi tedavi için yeni hedeflerin bulunmasında mikroarray platformları büyük önem taşımaktadır (18,22).

Ph benzeri ALL grubunun tanımlanabilmesi ve etkin tedavi protokollerinin başlatılabilmesi için güncel çalışmalarda önerilere yer verilmektedir. Harvey ve arkadaşları (2020) Ph benzeri ALL vakalarında görülen yeniden düzenlenmelerin tanımlandığı ayrıntılı moleküler analizler devam ederken, lösemi tanısı sonrası (7-10 gün içerisinde) rutin FISH testi füzyonların belirlenmesini ve indüksiyon kemoterapinin erken dönemlerinde JAK veya ABL/PDGFR inhibitörlerinin eklenmesini erken terapötik müdahale için önermektedir. Ek olarak, RT-PCR yöntemi ile tespit edilen füzyonların, indellerin ve nokta mutasyonlarının Sanger dizi analizi ile konfirmasyonunun sağlanmasını vurgulamaktadır. Tüm genom dizileme; Ph benzeri ALL'yi karakterize etmek için en yararlı yöntemlerden biridir. Ancak yüksek maliyet ve test sonucunun uzun süren analiz

basamakları nedeni ile tercih edilmemektedir. Ph benzeri ALL'de sadece araştırmalar için tüm genom dizileme kullanılmaktadır (23).

Ph benzeri ALL hastaları, Ph benzeri olmayan vakalara kıyasla yüksek indüksiyon başarısızlığı oranı, indüksiyon sonrası yüksek MRD pozitifliği ve yüksek relaps oranları ile geleneksel kemoterapiye zayıf yanıt vermektedir (24). Ph benzeri ALL grubunun aldığı etkin tedavi hala Dünya genelinde standart tedavi değildir ve ilgili grup çok heterojendir. Bu nedenle tedavi algoritmalarında tam olarak nerede oldukları bilinmemektedir. Potansiyel tedavilerle doğru hastaları eşleştirmek için, Ph benzeri alt tipinin dahi sınıflandırılmaya ihtiyacı vardır (7,9).

Lösemide tedavi yanıtı ve prognoz direkt ilişkilidir. MRD; ALL'de tedavi yanıtının belirlenmesinde en duyarlı yöntem olarak bilinmektedir. MRD ile, remisyon indüksiyonunun herhangi bir aşamasında $\geq 10^{-2}$ blastı olan hastalar için relaps riski çok yüksek yorumu yapılabilmektedir ve hedefe yönelik tedavilerin konvansiyonel tedavilere eklenmesi gerekmektedir. Ancak $< 10^{-2}$ blastı olan hastalarda sağkalımı arttırmak için tedavi yoğunluğunun artırılması, tedavi süresinin uzatılması ve/veya transplantasyon seçenekleri hâlâ tartışmalıdır (25,26).

Tablo 1. Ph benzeri ALL'de tanımlanan kinaz füzyonları [28]

Kinaz Geni	Tirozin Kinaz İnhibitörü	Füzyon Partnerleri	Hasta	Genler
sayı				
<i>ABL1</i>	Dasatinib	6	14	<i>ETV6, NUP214, RCSD1, RANBP2, SNX2, ZMIZ1</i>
<i>ABL2</i>	Dasatinib	3	7	<i>PAG1, RCSD1, ZC3HAV1</i>
<i>CSF1R</i>	Dasatinib	1	4	<i>SSBP2</i>
<i>PDGFRB</i>	Dasatinib	4	11	<i>EBF1, SSBP2, TNIP1, ZEB2</i>
<i>CRLF2</i>	JAK2 inhibitörü	2	30	<i>IGH, P2RY8</i>
<i>JAK2</i>	JAK2 inhibitörü	10	19	<i>ATF7IP, BCR, EBF1, ETV6, PAX5, PPFIBP1, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR</i>
<i>EPOR</i>	JAK2 inhibitörü	2	9	<i>IGH, IGK</i>
<i>DGKH</i>	Bilinmiyor	1	1	<i>ZFAND3</i>
<i>IL2RB</i>	JAK1 inhibitörü, JAK3 inhibitörü ya da ikisi birden	1	1	<i>MYH9</i>
<i>NTRK3</i>	Krizotinib	1	1	<i>ETV6</i>
<i>PTK2B</i>	FAK inhibitörü	2	1	<i>KDM6A, STAG2</i>
<i>TSLP</i>	JAK2 inhibitörü	1	1	<i>IQGAP2</i>
<i>TYK2</i>	TYK2 inhibitörü	1	1	<i>MYB</i>

Tedavi sürecinde ALL hastalarına uygulanan ilk tedavi protokolü indüksiyon tedavisidir. Genetik değişimlerine göre tedaviye eklenecek ilaçların belirlenmesi ve uygulanması gereken basamak konsolidasyon tedavi basamağıdır. Bu basamağa kadar Ph benzeri ALL'li hastaların teşhis edilmesi gerekmektedir. Ph benzeri alt grubun diğer hasta gruplarına göre yaşam oranları oldukça düşük olduğundan, klasik tedaviye yeni ilaçların eklenmesi gerekliliği doğmaktadır (5). Tanı yöntemleri sonucunda Ph benzeri ALL tanısı almış vakalarda saptanan mutasyona göre tedaviye Tablo 1'deki ilaçların eklenmesinin yaşam sürelerine olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. Bunların yanı sıra tedavide yeni ilaçlarla ilgili çalışmalar da devam etmektedir (27,28).

Ph benzeri hastalara uygulanan risk odaklı terapi (yoğun kemoterapi protokolleri ve allojenik kemik iliği nakli) olumsuz prognostik durumu ortadan kaldırmaktadır. Ching-Hon Pui ve ark.'larının 2015 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, transplantasyona gerek kalmadan hastaların büyük çoğunluğunda *ABL* tirozin kinaz inhibitörleri ve potansiyel olarak *JAK* inhibitörleri ile inhibe edilmeye uygun genomik değişikliklerin olduğu belirlenmiştir (10).

BCR-JAK2 translokasyonuna [t(9;22)(p24; q11.2)] sahip ksenograft fare modellerine uygulanan, *JAK2* inhibitörü olan Ruxolitinib'in tümör oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda *CRLF2*'nin yeniden düzenlendiği ve *JAK2* mutasyonlu lösemik hücrelerin in vitro tedavisinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir (12).

Sonuç olarak; Ph benzeri ALL hastalarının sıklığı pediatrik vakalarda %9, adolesanlarda %25 oranındadır. Tanı, gen ekspresyon profilleri ile konulmaktadır ve hastalık genetik olarak heterojendir. Vakalarda *BCR-ABL1* füzyon proteini bulunmamaktadır. Aynı zamanda bu alt grupta *IKZF1* delesyonları yüksek oranlarda görülmektedir. Ph benzeri ALL vakalarında görülen bir diğer genetik değişim ise *CRLF2* geni yeniden düzenlenmesidir. *CRFL2* geninin yeniden düzenlenmesi, vakaların %50'sinde görülmektedir. Bu değişime ek olarak vakalarda *ABL1*, *ABL2*, *JAK2*, *IL7R*, *FLT3* mutasyonları, *EPOR* yeniden düzenlenmeleri de görülebilmektedir. Ph benzeri alt grubunun ayırt edici moleküler analizler kullanılarak tanımlanması, tanı ve tedavi için belirleyicidir. Etkin tedavi protokolleri için genetik değişimler mutlak değerlendirilmelidir. Ph benzeri alt gruba ait

hastaların gen ifadelerinin belirlenmesi ile tedavilerine kemoterapik ilaçların ilave edilmesi sağlanarak, etkin tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve kötü prognozun öngörülerek yaşam süresinin ve kalitesinin artırılması mümkün olabilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ching-Hon Pui, Jun J. Yang, Stephen P. Hunger et. al.(2015), Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration, August/24, Journal Of Clinical Oncology.
2. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology 3th ed Malden, Massachusetts Blackwell, 2006 pp 450-81.
3. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. Curr. Opin. Oncol. 2000;12: 3-12.
4. Chessels JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia. Lancet 1995; 345: 143-8.
5. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Dalton V, Cohen HJ, Sallan SE. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 740-7.
6. Cosma G, Crofts F, Taioli E, Toniolo P, Garte S. Relationship between genotype and function of the human CYP1A1 gene. J. Toxicol. Environ. Health 1993; 40: 309-16.
7. Wells J, Jain N, Konopleva M (2017) Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress in a New Cancer Subtype. Clin Adv Hematol Oncol 15(7):554-61.
8. Ching-Hon Pui, Kathryn G. Roberts, Jun J. Yang, Charles G. Mullighan; Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 17, No. 8, 464-70. 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.
9. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ et al (2017) Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 17(8):464-70.
10. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP et al (2015) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. J Clin Oncol 2015 Sep 20;33(27):2938-48.
11. Tran TH, Loh ML (2016) Ph-like acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (1):561-6.
12. Boer JM, Den Boer ML (2017) BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. Eur J Cancer 82:203-18.
13. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA (2014) Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update. Exp Hematol Oncol 13;3:16.
14. Roberts KG, Payne-Turner Y. Li, D., Harvey R.C., et al (2015) Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 11; 371(11):1005-15.
15. Eric S. Schafer, Judith Margolin, David G. Poplack, and Karen R. Rabin. (2015) Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic

- Leukemia. The molecular basis of cancer. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, Print book: English: Edition 4.
16. Frisch A, Ofra Y. (2019). How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia, Vol. 104 No. 11 (2019): November, 2019 <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.207506>.
 17. Nordgren A, Schoumans J, Söderhall S, et al. (2001) Interphase fluorescence in situ hybridization and spectral karyotyping reveals hidden genetic aberrations in children with acute lymphoblastic leukaemia and a normal banded karyotype. *Br J Haematol.* 2001 Sep;114(4):786-93.
 18. Siegele BJ, Nardi V (2018) Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 93(7):971-7.
 19. Dalva K. Hematoloji'de Akım Sitometri Kullanımı. Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi, Temel Moleküler Hematoloji Kursu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji.
 20. Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ve Uygulama Alanları Araş.Gör.Burcu Okutucu* Yrd. Doç.Dr. Sacide Pehlivan.
 21. Sayitoğlu-Aydın M. Hematoloji'de Real Time Pcr. Moleküler Hematoloji Ve Sitogenetik Alt Komitesi, Temel Moleküler Hematoloji Kursu. İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul.
 22. Cemaliye Boylu Akyerli. Hematoloji'de Mikroarray Kullanımı. Temel Moleküler Hematoloji Kursu, 12-13 Mart 2005. Ankara.
 23. Harvey R.C., Tasian S.K (2020) Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia Affiliations. *Blood Adv.* 2020 Jan 14;4(1):218-28. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000163.
 24. Prescott K., Jacobs M., Stock W., Wynne J. (2020) New Approaches to Treating Challenging Subtypes of ALL in AYA Patients Current. *Hematologic Malignancy Reports* <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00597-y>. 2020 Sep 12.
 25. Cazzaniga G, d'Aniello E, Corral L et al. (2003) Results of minimal residual disease (MRD) evaluation and MRD based treatment stratification in childhood ALL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 15:623-38.
 26. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G et al. (2008) Minimal residual disease-directed risk stratification using realtime quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008; 31.
 27. Tasian SK, Loh LM, Hunger SP (2017) Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 130:2064-72.
 28. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al (2014) Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 371(11):1005-15.