



**Mersin Üniversitesi**  
**Sağlık Bilimleri Dergisi**

e-ISSN:1308-0830



**Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2022;15**

**(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri)**

<b>Editörden</b>	<b>i</b>
<b>Özel Sayı Editöründen</b>	<b>ii-vii</b>
<b>Düzenle, Bilimsel Kurul ve Program</b>	<b>viii-xiv</b>
<b>Konuşmacı Metinleri</b>	<b>1-100</b>
<b>Sözlü Bildiriler</b>	<b>101-239</b>
<b>Poster Bildiriler</b>	<b>240-251</b>



## Başeditör



**Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI AD  
ID 0000-0002-3923-570X

## İletişim



**Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI AD  
ID 0000-0002-3923-570X

## Editör Yardımcısı



**Prof. Dr. Ozlem İZCİ AY** ✓  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI  
ID 0000-0002-4847-6943



## 21. MERSİN PEDIATRİ GÜNLERİ ÖZEL SAYISI EDİTÖRLER KURULU

**Editör :**

Prof.Dr. Ali DELİBAŞ Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

**Yardımcı Editörler:**

Doç.Dr. Serra SÜRMELE DÖVEN, Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Dr. Öğr.Üyesi. Aylin KONT ÖZHAN, Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

## Editörden

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg: 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri)*

Değerli Bilim İnsanları,

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin 15. Cildinde ilk özel sayımızı yayınlamaktan mutlu olduğumuzu belirtmek isterim. İlk özel sayımızın 1998 yılından beri düzenli olarak yapılan ve bu sene 21. düzenlenen Mersin Pediatri Günlerinin Sempozyum konuşma ve bildiri metinlerini içermesi de ayrıca bir mutluluk kaynağıdır.

İlk özel sayımızın editörlüğünü yapan Prof.Dr. Ali DELİBAŞ hocam ile yardımcıları Doç. Dr Serra SÜRMEİ DÖVEN ve Dr. Öğr. Üyesi Aylin KONT ÖZHAN dergi politikamız gereği belirlediğimiz kriterler çerçevesinde konuşma metin ve sempozyum bildirilerinin hazırlanmasında büyük bir emek ve zaman harcadılar. Özellikle sözlü ve poster bildirilerin hakem değerlendirme süreçlerini bilimsel nitelikten ödün vermeden titizlikle yaptılar. Özel sayıda yer alması planlanan konuşma metin ve sempozyum bildirilerinin sayfa düzeni çalışmalarını özenle yaptılar. Kendilerine buradan sevgi ve teşekkürlerimi iletmek istiyorum.

Özel sayı dosyalarının yayına hazırlanmasında Yardımcı Editör Prof.Dr. Özlem İzci AY'a hiçbir detayı kaçırmadan dikkatli ve sabırlı çalışmasından dolayı teşekkür ederim.

Değerli Bilim İnsanları,

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi olarak bu güzel başlangıç sonrasında, gücümüz yettiğinde, bilimsel etkinliklerin bildirilerini içeren özel sayılar yayınlamayı planlamaktayız. Bu konuda bizimle işbirliği içinde olursanız, binbir zahmetle hazırlanan ve yapılan bilimsel etkinlik sonuçlarının bilim insanlarına daha kolay ve hızlı ulaştırılabiliriz. Bilimsel bilgi birikimine katkı sağlayan bütün bilim insanlarına teşekkür ederken, *"Dünyada her şey için, medeniyet için, hayat için, muvaffakiyet için en hakiki mürşit ilimdir, fendir. İlim ve fennin haricinde mürşit aramak gaflettir, cehalettir, dalalettir"* diyen Mustafa Kemal Atatürk'ü

saygıyla anmak istiyorum. Bugün her zamankinden daha fazla bilimsel bilgiye ihtiyacımız var. Amacımız bilimsel bilgiyi üretip bir köşeye koymak değil, onu toplum ve olmazsa olmaz olan çevrenin yararına kullanmaya çalışmaktır...

Bilimsel ve dostça kalın, görüşmek üzere...

Prof.Dr. C. Tayyar ŞAŞMAZ

Editör

## Özel Sayı Editöründen

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg: 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri)*

### 21. Mersin Pediatri Günleri, 25-26 Mart 2022, Mersin

 Ali Delibaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, Mersin, Türkiye

Değerli Bilim İnsanları,

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin 2022 yılı Ek sayısından merhaba.

Bu sayıda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 25-26 Mart 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi'nde düzenlemiş olduğu 21. Mersin Pediatri Günleri'nin poster bildirileri özet olarak, sözlü bildiri ve konuşmalar tam metin olarak yayınlanmıştır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 1998 yılında Doç. Dr. Esat YILGÖR'ün başkanlığında faaliyete geçmiş olup 2003'de bilim dalları kurulmuştur. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın ilk organize ettiği Mersin Pediatri Günleri 1998 yılında hastanemiz faaliyete geçmeden gökdelende çalışıldığı zaman "Kern ikterus ve nörolojik sekeller" konusunda yapılmıştır. İlk yıllar yılda iki kere kısa süreli düzenlenen toplantılar 20-21 Şubat 2004 9. Mersin Pediatri Günleri'nden sonra iki-üç günlük kongre-sempozyum şeklinde yapılmıştır. Daha sonra yılda bir olmak üzere toplantılar düzenli olarak gerçekleştirilmiştir. Üniversitemizin kuruluşunun 30. yılında 21. Mersin Pediatri Günleri Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü'nde Prof.Dr. Uğur Oral Kültür Merkezi'nde düzenlenmiştir.

Covid 19 pandemisi nedeniyle iki senedir ara verdiğimiz toplantımızı yeniden yüz yüze olarak gerçekleştirdik. Toplam 290 kişi toplantımıza katılmıştır. Toplantımızın programı Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarına ait temel konular arasından seçilmiş olup Çocuk Sağlığıyla ilgilenen pratisyen ve uzman

hekimlerin bilgilerinin güncellenmesi açısından yararlı olacaktır. Ayrıca toplantılar sırasında pratikte sık karşılaşılan sorunlar da tartışılmıştır. İlkbahara merhaba dediğimiz günlerde kongremizdeki bilimsel programın yorgunluğunu sosyal program ile atmaya çalıştık.

Toplantıda altı oturumda 19 konuşma yapılmıştır. Ayrıca 6'sı poster ve 18'i sözlü bildiri olmak üzere toplam 24 adet bildiri sunulmuştur. Sözlü ve poster bildiri oturumlarıyla güncel çalışmalar değerlendirilmiştir. Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU'nun "Dünden bugüne Mersin Pediatri Günleri" başlıklı açılış konuşmasında Anabilim Dalımızın ilk gündenden beri nasıl gelişmiş olduğunu izlemiş olduk. Fotoğraflar eşliğinde eski günleri hatırlayarak MEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan uzmanlığını alan ve emekli olan hocalarımızı ve arkadaşlarımızı andık.

2021 yılında kaybettiğimiz Çocuk Onkolojisi hocamız Prof. Dr. Çağlar ÇITAK'ı, Covid 19 hastalığı nedeniyle hayatını kaybeden Romatoloji hocamız Prof.Dr. Abdullah CANATAROĞLU'nu, yine Covid 19'dan hayatını kaybeden doktor, hemşire ve diğer sağlık personellerini de saygıyla ve rahmetle andık.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının kurucusu olan ve Mersin Pediatri Günleri'ni başlatan Prof.Dr. Esat YILGÖR'e, önceki dönemlerde anabilim dalı başkanlığı yapan Prof.Dr. Aytuğ ATICI'ya halen anabilim dalı başkanımız olan Prof.Dr. Necdet KUYUCU'ya, Kongre düzenlemede bana yardımcı olan ve bu sayının da editör yardımcılığını yapan Doç.Dr. Serra SÜRMELE

DÖVEN'e ve Dr.Öğr. Üyesi Aylın KONT ÖZHAN'a, uyumlu ve aile gibi bir ekip olarak çalıştığımız anabilim dalımız öğretim üyesi arkadaşlarıma, asistan ve hemşirelerimize, stajyer öğrencilerimize, katılımcı meslektaşlarıma ve sevgili eşim Dr. Özlem KEMAL DELİBAŞ'a, ilaç endüstrisinden destek olan firmalara ve kongre düzenleme firmasına katkılarından ve teşekkürlerinden dolayı ayrı ayrı teşekkür ediyorum.

Ayrıca 21. Mersin Pediatri Günleri'nin Özel Sayı olarak yayınlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen Editör Prof.Dr. C. Tayyar ŞAŞMAZ ve Yardımcı Editör Prof.Dr. Özlem İnci AY'a çok teşekkür ederim.

Bir sonraki 22. Mersin Pediatri Günleri'nde sağlıklı bir şekilde buluşmak üzere hoşçakalın.

Saygılarımla

Prof.Dr. Ali DELİBAŞ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Başkanı

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi  
21. Mersin Pediatri Günleri Özel Sayı Editörü



Resim 1. Toplantının afişi



**Resim 2.** Açılış konuşması sonrası plaket takdimi. Soldan sağa; MeÜTF Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Serap DEMİR, Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU, Prof. Dr. Necdet KUYUCU, Prof. Dr. Ali DELİBAŞ



**Resim 2.** İlk gün 25 Mart 2022 öğle arasında toplu fotoğraf çekimi





**Resim 3.** Kongre başkanı ve bilimsel sekreterler. (Özel Sayı Editörü ve Editör Yardımcıları). Soldan sağa; Dr. Öğr. Üyesi Aylin KONT ÖZHAN, Prof. Dr. Ali Delibaş, Doç. Dr. Serra SÜRMEİ DÖVEN



**Resim 4.** Toplantı arası çay kahve molası. Soldan sağa; Prof. Dr. Çetin OKUYAZ, Prof. Dr. Ali Delibaş, Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU, Prof. Dr. Selma ÜNAL



**Resim 5.** İlk oturum sonrası: Soldan sağa: Doç. Dr. Serra SÜRMEİ DÖVEN, Doç. Dr. Özlem Özgür GÜNDEŞLİOĞLU, Prof.Dr. Ali NAYCI, Dr.Öğr. Üyesi Caner İSBİR; Prof.Dr. Necdet KUYUCU, Prof. Dr. Semanur KUYUCU, Prof.Dr. Ali DELİBAŞ





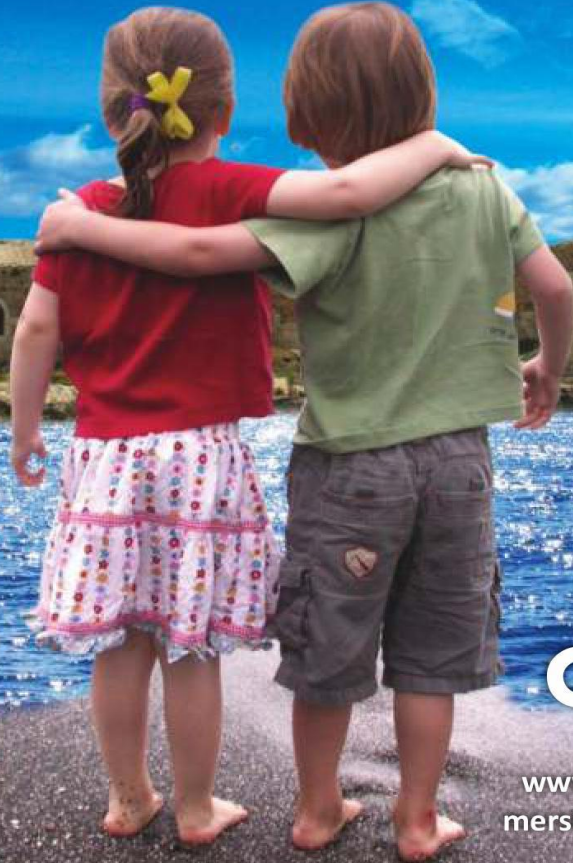
**Resim 6 ve 7.** Toplantı arası grup fotoğraf çekimi





# 21. MERSİN PEDIATRİ GÜNLERİ

25 - 26 Mart 2022  
Mersin Üniversitesi  
Prof. Dr. Uğur Oral Kültür Merkezi  
Çiftlikköy Kampüsü



**OLCARTUR**

Tel : 0850 750 00 00  
[www.mersinpediatrigunleri.org](http://www.mersinpediatrigunleri.org)  
[mersinpediatrigunleri@gmail.com](mailto:mersinpediatrigunleri@gmail.com)



*Değerli Meslektaşlarım,*

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın düzenlemiş olduğu "21. Mersin Pediatri Günleri" 25-26 Mart 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Prof.Dr.Uğur Oral Kültür Merkezi'nde gerçekleştirilecektir.*

*Kongremizin programı Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarına ait temel konular arasından seçilmiş olup Çocuk Sağlığıyla ilgilenen pratisyen ve uzman hekimlerin bilgilerinin güncellenmesi açısından yararlı olacaktır. Ayrıca toplantılar sırasında pratikte sık karşılaşılan sorunlar da tartışılacaktır. Sözlü ve poster bildiri oturumlarıyla güncel çalışmalar değerlendirilecektir. İlkbahara merhaba dediğimiz günlerde kongremizdeki bilimsel programın yorgunluğunu sosyal program ile atmaya çalışacağız.*

*Kongremiz değerli konuşmacılar ve sizlerin katılımıyla güzelleşecektir. Sizleri "21. Mersin Pediatri Günleri"ne davet etmekten ve aramızda görmekten mutluluk ve onur duyuyoruz.*

*Saygılarımızla*



*Kongre düzenleme kurulu adına  
Prof. Dr. Ali DELİBAŞ  
Kongre Başkanı*



**ONURSAL KURUL**

*Prof. Dr. Ahmet ÇAMSARI*  
(Mersin Üniversitesi Rektörü)

*Prof. Dr. Ali KAYA*  
(Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı)

*Prof. Dr. Necdet KUYUCU*  
(Mersin Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. A.D. Başkanı)

**BAŞKAN**

*Prof. Dr. Ali DELİBAŞ*

**BİLİMSEL SEKRETERLER**

*Doç. Dr. Serra SÜRMEİ DÖVEN*      *Dr. Öğr. Üyesi Aylın KONT ÖZHAN*

**DÜZENLEME KURULU**

*Prof. Dr. Necdet KUYUCU*

*Prof. Dr. Semanur KUYUCU*

*Prof. Dr. Selma ÜNAL*

*Prof. Dr. Çetin OKUYAZ*

*Prof. Dr. Ali DELİBAŞ*

*Prof. Dr. Yusuf USTA*

*Prof. Dr. A.Ertuğ ARSLANKÖYLÜ*

*Doç. Dr. Mustafa KÖMÜR*

*Doç. Dr. Yalçın ÇELİK*

*Doç. Dr. Tuğba ARIKOĞLU*

*Doç. Dr. Derya KARPUZ*

*Doç. Dr. Gülçin BOZLU*

*Doç. Dr. Özlem TEZOL*

*Doç. Dr. Serra SÜRMEİ DÖVEN*

*Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ALAKAYA*

*Dr. Öğr. Üyesi Asuman Nur KARHAN*

*Dr. Öğr. Üyesi Aylın KONT ÖZHAN*

*Dr. Öğr. Üyesi Meltem Ç. DİREK*

*Dr. Öğr. Üyesi Ayşen ORMAN*

*Dr. Öğr. Üyesi Derya DUMAN*

*Dr. Öğr. Üyesi Fatma DURAK*

*Öğr. Gör. Dr. Khatuna MAKHAROBLIDZE*

*Öğr. Gör. Dr. Banu İNCE DURHAN*





**BİLİMSEL KURUL**

- Prof. Dr. Ali DELİBAŞ*  
*Prof. Dr. Ali Ertuğ ARSLANKÖYLÜ*  
*Prof. Dr. Ali NAYCI*  
*Prof. Dr. Aytuğ ATICI*  
*Prof. Dr. Çetin OKUYAZ*  
*Prof. Dr. Esat YILGÖR*  
*Prof. Dr. Feramuz Demir APAYDIN*  
*Prof. Dr. Fevziye TOROS*  
*Prof. Dr. Hakan KAR*  
*Prof. Dr. Hayri Levent YILMAZ*  
*Prof. Dr. Necdet KUYUCU*  
*Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU*  
*Prof. Dr. Selma ÜNAL*  
*Prof. Dr. Semanur KUYUCU*  
*Prof. Dr. Yusuf USTA*  
*Doç. Dr. Derya KARPUZ*  
*Doç. Dr. Gülçin BOZLU*  
*Doç. Dr. Mustafa KÖMÜR*  
*Doç. Dr. Özlem Özgür GÜNDEŞLİOĞLU*  
*Doç. Dr. Özlem TEZOL*  
*Doç. Dr. Tuğba ARIKOĞLU*  
*Doç. Dr. Yalçın ÇELİK*  
*Doç. Dr. Serra SÜRMELE DÖVEN*  
*Dr. Öğr. Üyesi Asuman Nur KARHAN*  
*Dr. Öğr. Üyesi Aylin KONT ÖZHAN*  
*Dr. Öğr. Üyesi Ayşen ORMAN*  
*Dr. Öğr. Üyesi Caner İSBİR*  
*Dr. Öğr. Üyesi Derya DUMAN*  
*Dr. Öğr. Üyesi Fatma DURAK*  
*Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ALAKAYA*  
*Dr. Öğr. Üyesi Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK*  
*Öğr. Gör. Dr. Banu İNCE DURHAN*  
*Uzm. Dr. Edanur YEŞİL*  
*Uzm. Dr. Feryal KARAHAN*  
*Uzm. Dr. Gizem ÜREL DEMİR*  
*Uzm. Dr. Sevcan BİLEN*





**PROGRAM**

**25 Mart 2022 Cuma (Birinci Gün)**

12:30 - 13:00 *Açılış Töreni*

13:00 - 13:30 **I. OTURUM**

*Oturum Başkanları : Prof. Dr. Aytuğ ATICI*

*Prof. Dr. Esat YILGÖR*

*Dünden Bugüne Mersin Pediatri Günleri*

*Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU*

13:30 - 14:00 **II. OTURUM**

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Necdet KUYUCU*

*Çocuklarda Covid 19 Hastalarında Medikal Tedavi*

*Doç. Dr. Özlem Özgür GÜNDEŞLİOĞLU*

14:00 - 14:30

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Ali DELİBAŞ*

*Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım*

*Doç. Dr. Serra SÜRMELE DÖVEN*

14:30 - 15:00

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Ali NAYCI*

*Enürezis Nokturna*

*Dr. Öğr. Üyesi Caner İSBİR*

15:00 - 15:30

*Ara*

15:30 - 16:00 **III. OTURUM**

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Semanur KUYUCU*

*Besin Alerjilerine Güncel Yaklaşım*

*Dr. Öğr. Üyesi Aylin KONT ÖZHAN*

16:00 - 16:30

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Yusuf USTA*

*Çocuklarda Kusmaya Yaklaşım*

*Dr. Öğr. Üyesi Asuman Nur KARHAN*





## 21. MERSİN PEDIATRİ GÜNLERİ

### 25 Mart 2022 Cuma (Birinci Gün)

16:30 - 17:00 Oturum Başkanı : Prof. Dr. Selma ÜNAL  
Olgularla Nötropenik Hastaya Yaklaşım  
Olgu sunumları : Öğr. Gör. Dr. Banu İNCE DURHAN  
Nötropenik Hastaya Yaklaşım : Uzm. Dr. Feryal KARAHAN

17:00 - 17:30 Ara

17:30 - 19:00 Sözlü Sunumlar (Salon A)  
Oturum Başkanları :  
Doç. Dr. Gülçin BOZLU - Doç. Dr. Özlem TEZOL

Sözlü Sunumlar (Salon B)  
Oturum Başkanları :  
Doç. Dr. Mustafa KÖMÜR - Doç. Dr. Tuğba ARIKOĞLU

Poster sunumları  
Oturum Başkanları :  
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ALAKAYA  
Dr. Öğr. Üyesi Asuman Nur KARHAN  
Dr. Öğr. Üyesi Fatma DURAK

### 26 Mart 2022 Cumartesi (İkinci Gün)

08:30 - 09:00 IV. OTURUM  
Oturum Başkanı : Prof. Dr. Çetin OKUYAZ  
Febril Konvülsiyon  
Dr. Öğr. Üyesi Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK

09:00 - 09:30 Oturum Başkanı : Prof. Dr. Olgü HALLIOĞLU  
Çocuklarda Miyokardit/Miyoperikarditlerde Güncel Yaklaşım  
Doç. Dr. Derya KARPUZ

09:30 - 10:00 Oturum Başkanı : Doç. Dr. Yalçın ÇELİK  
Yüksek Riskli Yenidoğanlarda Poliklinik İzlemi  
Dr. Öğr. Üyesi Ayşen ORMAN

10:00 - 10:30 Ara





## 21. MERSİN PEDIATRİ GÜNLERİ

### 26 Mart 2022 Cumartesi (İkinci Gün)

10:30 - 11:00

#### **V. OTURUM**

*Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ali Ertuğ ARSLANKÖYLÜ  
Çocuklarda Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu ve Tedavisi  
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ALAKAYA*

11:00 - 11:30

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Hayri Levent YILMAZ  
Pediatrik Temel ve İleri Yaşam Desteği'nde Neler Değişti?  
Uzm. Dr. Sevcan BİLEN*

11:30 - 12:00

*Oturum Başkanı : Doç. Dr. Gülçin BOZLU  
Çocuk Hastalarda Beyin Bilgisayarlı Tomografi  
Endikasyonları (PECARN)  
Dr. Öğr. Üyesi Fatma DURAK*

12:00 - 12:30

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Necdet KUYUCU  
Akılcı İlaç Kullanımı: Çocuklarda İVİG Kullanım İlkeleri  
Uzm. Dr. Edanur YEŞİL*

12:30 - 13:30

*Öğle Yemeği*

13:30 - 14:00

#### **VI. OTURUM**

*Oturum Başkanı : Prof. Dr. Ali DELİBAŞ  
Olgularla Radyolojik Değerlendirme  
Prof. Dr. Feramuz Demir APAYDIN*

14:00 - 14:30

*Oturum Başkanı : Doç. Dr. Mustafa KÖMÜR  
Dismorfik Hastaya Yaklaşım  
Uzm. Dr. Gizem ÜREL DEMİR*

14:30 - 15:00

*Oturum Başkanı : Doç. Dr. Tuğba ARIKOĞLU  
Otizm Belirtileri Ne Zaman Başlar ve Nasıl Tanı Konulur?  
Prof. Dr. Fevziye TOROS*

15:00 - 15:30

*Oturum Başkanı : Doç. Dr. Özlem TEZOL  
Pediatrikte Adli Olguların Bildirimi  
Gereken Konular  
Prof. Dr. Hakan KAR*

15:30 - 16:00

*Kapanış*





## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):1-6

### Çocuklarda Covid-19 enfeksiyonu tedavisi

#### Covid-19 treatment in children

 Özlem Özgür Gündeşlioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı. Adana, TÜRKİYE

#### Giriş

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli RNA virüsleridir. İnsan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63 ve HKU1 genellikle kendini sınırlayan, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar.

Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen olguların artışıyla birlikte bunun yeni bir koronovirüs alt tipi ile oluştuğu saptandı ve etken SARS-CoV-2 hastalık koronavirus hastalığı 19 (COVID-19) olarak adlandırıldı. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak kabul edildi. Çocuklarda her yaş grubunda enfeksiyon görülmekte ancak yaş arttıkça COVID-19 görülmeye sıklığı arttığı bildirilmiştir. Çocukların genellikle index vaka olan ev halkı üyelerinden enfekte olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda COVID-19 erişkinlere kıyasla daha hafif seyirlidir. 18 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde ise 20 yaş ve altı çocuk hastalarda asemptomatik enfeksiyon oranı %15-42 arasında bildirilmiştir. Ancak immün yetmezlik, altta yatan kronik hastalığı olan hastalarda ağır seyirli hastalık gelişmektedir. Çocuklarda halen COVID-19 tedavisi net olmayıp hasta bazlı tedavi önerilmektedir.

#### Epidemiyoloji

Çocuklarda olguların büyük kısmını asemptomatik ve hafif seyirli olgular

oluşturduğu için sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Tüm olguların %15-22'sini çocuk hastaların oluşturduğu tahmin edilmektedir. Çocuklarda yaş arttıkça görülmeye sıklığı artmaktadır. 0-4 yaş arası çocuklarda %17.4, 5-10 yaş arası çocuklarda %18.6, 11-13 yaş arası çocuklarda %25.7, 14-17 yaş arası çocuklarda %38.3 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.

#### Klinik

Çocuklarda COVID-19 olgularında Dong ve arkadaşları klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerine göre hastalık şiddetini tanımlamıştır. Buna göre; herhangi bir klinik ve radyolojik bulgusu olmayan ama nazofaringeal sürüntü de SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hasta asemptomatik, akut üst solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olan ancak klinik ve radyolojik olarak pnömonisi olmayan hasta hafif dereceli, solunum yolu bulguları ve pnömoni tanısı olan hasta orta dereceli, dispne, siyanoz gibi ilerleyici bulguları olan ve hasta ağır dereceli olarak tanımlanmıştır. COVID-19 çocuklarda genellikle hafif seyirlidir. 7780 laboratuvar olarak doğrulanmış COVID-19 tanımlı çocuk vakanın değerlendirildiği metaanalizde olguların %19.3'ü asemptomatik, %42 hafif seyirli, %39 orta ve %2 ağır seyirli hastalık olarak bildirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda çocuklarda %40-70 arasında ateş yakınması %37-64.5 öksürük yakınması en sık görülen belirtilerdir.

**Yazının geliş tarihi:** 25.03.2022

**Yazının kabul tarihi:**25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Özlem Özgür Gündeşlioğlu, Doçent Doktor, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana. Tel: 0505 5677801, E-posta: ozlemozgur1978@yahoo.com

Gastrointestinal yakınmaların %22 oranında saptandığı bildirilmiştir. Bir yaş altı çocuklarda ateş ve oral alım bozukluğu daha sık saptanmaktadır. Tat ve koku kaybı erişkinlere göre daha az saptanmakta olup çocuk hastaların bu yakınmaların farkında olamayabileceği düşünülmektedir. Avrupa'da 25 merkezin katıldığı bir çalışmada median yaşı 5 yaş olan PCR ile doğrulanmış SARS-COV-2 enfeksiyonu tanısı alan 582 çocuğun değerlendirildiği çalışmada hastaların %62'sinin yatırılarak izlendiği ve %8 hastanın yoğun bakımda izlendiği bildirilmiştir. Çocuklarda ve adolesanlarda SARS-CoV-2 ilişkili ölüm nadir olarak olup mortalite oranı %0.8 olarak bildirilmiştir. Şubat 2021'de 7 ülkenin (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, Güney Kore, UK, USA) verileri incelendiğinde 0-19 yaş arası çocuklarda mortalite her 100000 kişide 0.17 olarak bildirilmiştir. Hastalığın şiddetli seyretmesindeki en önemli risk faktörü altta yatan kronik hastalık ve immun supresyon oluşturan hastalık varlığıdır. Hastalığın ağır seyretmesine neden olan risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Çocuklarda COVID-19 şiddetini arttıran risk faktörleri

- Nörolojik Hastalık
- Metabolik Hastalık
- Konjenital kalp hastalığı
- Obezite
- Diabet
- Astım
- Kronik Pulmoner Hastalık
- Orak Hücre Anemisi
- İmmun supresyon
- Prematürite
- Down Sendromu

## Tanı

Klinik ve radyolojik şüpheli olgular nazofaringeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olması durumunda doğrulanmış vaka olarak kabul edilir. Klinik şüphesi olan ancak ilk testi negatif olan hastalarda 24-48 saat sonra testin tekrar edilmesi önerilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda balgam, trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj gibi alt

solunum yollarına ait örneklerin alınması önerilmektedir. D-dimer yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) artışı, Laktat Dehidrojenaz (LDH) yüksekliği, troponin yüksekliği gibi bazı laboratuvar değerlerinin hastalığın şiddetini belirleyici özellik gösterdiği bildirilmiştir. Alt solunum yolu tutulumu olan hastalarda radyolojik değerlendirme yapmak gerekir. Toraks tomografisinde en sık buzlu cam görünümünde opasiteler ve konsolidasyon bulgusu saptanır. Plevral efüzyon nadirdir.

## Tedavi

COVID-19 yeni bir hastalık olması nedeniyle hastaneye yatış endikasyonları özellikle pandemi başında net değildi. Ancak genel olarak; kritik hastalığı olan, şiddetli hastalığı olan, ağır alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan, altta yatan hastalığı olanlar (immün supresif durum) ve 30 günden küçük ateşli yenidoğanların yatırılarak izlenmesi önerilmektedir.

Çocuklarda destekleyici tedavide ateş düşürmek için genel ateş yönetimi önerileri geçerlidir. Pandemin erken dönemlerinde nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların COVID-19 hastalığının şiddetini arttıracığı yönünde endişeler bulunmakta idi ancak yapılan çalışmalar nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların hastalığın şiddetini arttırıcı etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

## Antitrombotik Tedavi

COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonlar %1-2 oranında saptanmıştır. Tromboz gelişen hastaların çoğunun  $\geq 12$  yaş olduğu bildirilmiştir. Tromboz için risk faktörü olan hastalarda antitrombotik tedavi verilmelidir. Kanser, obezite, santral venöz kateter varlığı, D-dimer  $>5$  kat artış, tromboz öyküsü, tromboza genetik yatkınlık gibi durumlar diğer hastalıklarda olduğu gibi COVID-19 için de tromboz riskini arttırmaktadır.

## Antiviral Tedavi

Çocuklarda antiviral tedavi konusunda henüz randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş net bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Kritik ve ağır seyirli hastalığı olanlarda ve orta dereceli

hastalığı olup altta yatan hastalığı bulunan hastalarda antiviral tedavi önerilmektedir. Antiviral tedavi olarak çocuklarda remdesivir ve baricitinib önerilmektedir.

### **Remdesivir**

**Bir nükleotid analogu olup RNA** bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu yapar.

≥12 yaş ve kilo ≥40 kg Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US Food and Drug Administration: FDA) onayı var. ≥3.5 kg çocuklarda acil kullanım onayı var. Bulantı, Kusma, transaminaz artışı ensık bildirilen yan etkileridir.

### **Baricitinib**

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan janus kinaz inhibitörüdür. immunomodülatör etkisi yanında virüsün hücreye girişini azaltma etkisi de vardır. Erişkinlerde remdesivir ile kombinasyonunun mortaliteyi azalttığı bildirilmiş. FDA 2 yaşından büyük, Hastaneye yatırılmış solunum desteği ihtiyacı olan ve ekstrakorpoiyal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı olan hastalarda acil kullanım onayı vermiştir.

### **Favipiravir**

Pandeminin başlangıç merkezi olan Wuhan'da kullanılmıştır. Ayrıca İtalya, Japonya, Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Moldova ve Kazakistan, Bangladeş, Mısır, Hindistan, Türkiye'de kullanılmıştır. Favipiravir, bir ön ilaçtır. Ribonükleik asit (RNA) bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Favipiravirin İnfluenza A ve Ebola, Batı Nil virüsü, Sarıhumma virüsü, Lassa virüse karşı etkili olduğu daha önceden bilinmektedir. Favipiravirin çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Çocuklarda devam eden randomize kontrollü çalışmalar var. Erişkin çalışmalarının sonucunda viral klerensin diğer antivirallere ve pleseboya göre daha hızlı ve yüksek oranda olduğu bildirilmektedir.

### **COVID-19 Tedavisinde Diğer İlaçlar**

Pandeminin başından bu yana Klorakin- Hidroksiklorakin, Hidroksiklorakin-Azitromisin, Ivermektin, nitozoksanid gibi pek çok ilacın tedavide adı

geçmesine rağmen bu ilaçların tedavide kullanımı önerilmemektedir.

### **Glukokortikoid Tedavisi**

Çocuklarda COVID-19 tedavisinde glukokortikoidlerle ilgili devam eden çalışmalar var ancak sonuçları belli değil. Glukokortikoid tedavisine hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir. Mekanik ventilasyon yada ek oksijen isteği olanlar ve hastalığın ilerlemesine neden olacak risk faktörü olan çocuklarda kullanımı genel olarak kabul görmektedir. Tedavide öncelikle Dexametazon tercih edilmeli ve düşük dozda verilmelidir. 10 gün yada hasta taburcu olana kadar (bunlardan hangisi kısa ise ona göre tedavi süresi ayarlanır) tedavinin devam edilmesi önerilir. Glukokortikoid tedavi dozları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç dozları

<b>İlaç</b>	<b>Doz</b>
Dexametazon	0.15 mg/kg oral, IV günde tek doz (maks: 6 mg)
Prednizolon	1 mg/kg oral günlük tek doz(maks: 40 mg)
Metil prednizolon	0.8 mg/kg IV tek doz (maks:32 mg)
Hidrokortizon	<1ay: 0.5 mg/kg IV her 12 saatte 7 gün 0.5 mg/kg IV tek doz 3 gün ≥1 ay: 1.3 mg/kg IV her 8 saatte (maximum 50 mg/doz; maximum 150 mg/günlük total doz)

Maks: maksimum(en fazla)

### **İmmunomodulatör Tedavi**

#### **Tocilizumab**

IL-6 Reseptörünü bloke eden monoklonal antikordur. FDA ≥2 yaş üstü kişilerde, sistemik glukokortikoid alan ve

oksijen ihtiyacı olan yada mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda acil kullanım onayı vermiştir. Erişkinlerde hastane yatış sıklığını, mekanik ventilasyon süresini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Çocuklarda etkinliği bilinmemektedir. İmmun supresif hastalarda kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma yok.

Aşağıdaki durumların varlığında kullanılmamalıdır:

- Hipersensitivite gelişmesi durumunda,
- Kontrol edilmemiş ağır ek enfeksiyon varlığında,
- Absolute nötrofil sayısı <1000 cells/microL ise
- Trombosit sayısı <50,000/microL ise,
- Alanine aminotransferazın (ALT) >5 kat artmış olması durumunda,
- Gastrointestinal perforasyon riski yüksek olan hastalarda,

Tocilizumab kullanımı sonrasında canlı aşı yapılacak ise son dozdan sonra en az 2- 4 hafta beklenmelidir.

### **Anakinra**

IL-1 Reseptör inhibitörüdür. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Hiperinflamasyon yada ağır hastalıkta ağır solunum sıkıntısı varlığında verilebilir.

### **Hastaların Evde İzlemi**

COVID-19'un ilerleme ve ağır seyirli olma ihtimali olan hastalarda evde izlem sırasında antiviral ilaçlar yada monoklonal antikolar kullanılabilir. Yaş<12 yaş, kilo ≥3.5 kg olan çocuklarda remdesivir kullanılabilir. Yaş ≥ 12, kilo ≥ 40 kg olan çocuklarda sotromivab, bebtelovimab, nirmatrelvir-ritonovir gibi monoklonal antikolar veya remdesivir kullanılabilir. İmmun supresif hastalık yada immün supresif tedavi alan hastalarda, teknoloji bağımlı hastalığı olan çocuklarda, çoklu altta yatan hastalığı olanlarda ve obez olan çocuklarda Sotromivab, Bebtelovimab, Nirmatrelvir-ritonovir gibi monoklonal antikoların, evde izlemi yapılacak olan çocuklarda kullanımı önerilmektedir.

Monoklonal antikoların erişkin çalışmalarında hastane yatışı ya da ölümü azalttığı bildirilmiştir.

### **Evde İzlem Yapılan Hastalarda İzolasyon**

COVID-19'da viral saçılım median 15 gün (11-20 gün)dür. Semptomatik hastaların asemptomatik hastalardan daha uzun süre viral saçılıma neden olduğu bildirilmiştir.

Asemptomatik-hafif hastalık varlığında; semptomların başlangıcından sonraki 5 günde, en az 24 saat ateşsiz dönem ve diğer semptomların olmaması durumunda izolasyon sonlandırılabilir. Ancak 5. günde izolasyon kalksa da hasta 5 gün daha maske takmalıdır. Maske takamayacak ise en az 10 gün izolasyona devam edilmelidir.

Orta dereceli hastalığı olanlarda; Semptom başlangıcından sonra 10 gün izolasyona devam edilmelidir.

Ağır dereceli hastalığı olanlarda; PCR testi ile karar verilmelidir. Entübe olmuş ağır hastalarda semptom başlangıcından sonraki 20 gün izolasyona devam edilmeli ve en az 24 saat ateşsiz ise ve diğer semptomlar yok ise izolasyon sonlandırılabilir.

Orta ve ağır dereceli immün yetmezliği olanlarda; semptom başlangıcından sonra en az 20 gün sonrasına kadar izolasyona devam edilmeli ve test bazlı karar verilmelidir.

Test bazlı yaklaşım önerileri ise; 24 saat arayla en az 2 negatif test (antijen ya da PCR) olmalı ayrıca hastanın son 24 saatte ateşi olmamalı ve diğer semptomları düzelmiş olmalıdır. Tat koku kaybı varlığı devam edebilir ve izolasyon süresini etkilemez.

Hastada test pozitifliği 30 günden uzun sürüyorsa; ileri testlerin yapılması (genetik sekans, viral kültür) önerilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gibi daha hafif immün supresyon yaratan durumlarda hastanın izlemine yapan birimlerce hastaya göre karar verilmesi önerilmektedir.

## COVID-19 Korunma

COVID-19'dan korunmada maske kullanımı, el hijyeni etkin ve en ucuz yöntemlerdir. Ancak korunmada aşılama esas yöntemdir.

COVID-19 için geliştirilen ya da geliştirilmekte olan aşilar inaktif veya zayıflatılmış aşılardır. Bu aşilar rekombinan protein, vektör aracılı, DNA ya da RNA bazlı moleküler aşilar olmak üzere farklı yöntemlerle geliştirilmiştir. Aşıların başlıca nötralizan antikor oluşturarak bağışıklık oluşturduğu bildirilmektedir.

BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) aşısı 5 yaş ve üzeri için kullanım onayı almışken diğer aşilar 18 yaş üzeri için kullanım onayına sahiptir. Bunlar dışında farklı ülkelerde kullanılan farklı pek çok aşı bulunmaktadır.

COVID-19 aşısına yeterli yanıt geliştiremeyen kişiler (orta-ağır immun yetersizlik ) ve ciddi yan etkiler nedeniyle aşılması tamamlanamayan çocuklarda maruziyet öncesi korunmada  $\geq 12$  yaş ve  $\geq 40$  kg çocuklarda Tixagemivab-cilgamivab kullanılabilir. Maruziyet sonrasında ise önerilen bir monoklonal antikor tedavisi yoktur.

Sonuç olarak COVID-19 çocuklarda hafif seyirli olsa da özellikle altta yatan hastalığı olan çocuklarda ölümcül olabilir. Hastalığı sorunsuz atlatan çocuklarda sonrasında gelişen multiinflamatuvar sendrom (MIS-C) ise çocuklar için hastalığı daha da önemli hale getirmektedir. Çocuk hastalara genellikle hastalığın ev içi yada akraba gibi yakın temaslı olduğu erişkinlerden bulaştığı bilinmektedir. Bu nedenle çocukların korunmasında erişkin ve adölesanların aşılması esastır.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: ÖÖG

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

## Kaynaklar

1. Zimmermen P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:355-368.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 32. 2020. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-COVID-19.pdf?sfvrsn=4802d089\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-COVID-19.pdf?sfvrsn=4802d089_2). Accessed March 2, 2020.
3. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Poraira K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID 19 Trends Among Person Aged 0-24 Years-United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70:88-94.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A Systematic Review. *EClinicalMedicine.* 2020 26;24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
6. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2020 Dec 17:archdischild-2020-320972. doi: 10.1136/archdischild-2020-320972.
7. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020 Sep 1;174(9):868-873.



8. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspa M, Lancelli L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661.
9. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. 2020 Oct 22;14(1):40. doi: 10.1186/s40246-020-00290-4.
10. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2> (Accessed on September 21, 2020).
11. Marin BG, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al, Predictors of COVID-19 severity: A literature review *Rev Med Virol*. 2021 ; 31(1): 1-10.
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Accessed 19.03.2022)
13. Prada L, D Santos C, Baião RA, Costa J, Ferreira JJ, Caldeira D. Risk of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity Associated With Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021 Dec;61(12):1521-1533.
14. Deville JG, Song E, Quellette CP. Edwards MS (eds), Torchia MM (eds). COVID-19: Management in children. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children?search>.
15. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):561-566.
16. United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Ending isolation and precautions for people with COVID-19: Interim guidance. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (Accessed on January 17, 2022).
17. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-27.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):7-12

### Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarına güncel yaklaşım

### Current approach to urinary tract infections in children

 Serra Sürmeli Döven<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, Mersin, Türkiye

#### İdrar Yolu Enfeksiyonu Sınıflaması ve Tanımlamalar

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları, üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜÜSE), alt üriner sistem enfeksiyonu (AÜSE) ve asemptomatik bakteriüri (ABU) olmak üzere üçe ayrılır. ÜÜSE, böbrek ve ureterlerin, AÜSE, uretra ve mesanenin enfeksiyonunu ifade eder. ABU ise idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile ilgili herhangi bir belirti olmamasına rağmen idrar kültüründe anlamlı düzeyde bakteri üremesi olarak tanımlanır. ABU'nun İYE'den farkı ABU'da piyürinin eşlik etmemesidir. Ateşli İYE, ateşin 38°C'nin üzerinde olmasıyla beraber İYE saptanması, semptomatik İYE, ateş ya da üriner semptomlarla birlikte İYE görülmesi iken steril piyüri, idrar kültüründe üreme olmamasına rağmen idrarda lökositüri olması olarak tanımlanır. Komplike İYE, yenidoğanlarda İYE, abdominal ve/veya mesanede kitle, böbrek ve üriner sistemde anomaliler (BÜSA), ürosepsis, E.coli dışı enfeksiyonlar, atipik klinik seyir, 72 saate geçmesine rağmen antibiyotik yanıtının alınamaması, renal abse gibi durumlara eşlik eden İYE'yi tanımlar. Tekrarlayan İYE ise,  $\geq 2$  akut PN ya da üst üriner sistem enfeksiyonu,  $\geq 1$  kez PN ya da üst üriner

sistem enfeksiyonu  $\geq 1$  sistit ya da alt üriner sistem enfeksiyonu,  $\geq 3$  sistit ya da alt üriner sistem enfeksiyonu olarak tanımlanır.

#### Epidemiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülür. İlk 2 yaşta prevalans %3-5'tir. Hayatın ilk yılında erkeklerde (%3.7) kızlara göre (%2) daha sık görülür. Bir yaş sonrasında kızlarda daha siktir. Puberte öncesinde kızlarda insidans %3, erkeklerde %1'dir. İlk İYE sonrasında 6-12 ay içinde tekrarlama riski %12-30'dur.

#### Etkenler

Genellikle bakteriyel, nadiren fungal, viral, parazitik organizmalar sorumludur. İYE'ye yol açan bakteriyel etkenler: *Escherichia coli* (%85-90), *Klebsiella*, *Proteus* (taş varlığında), *Enterokok*, *Enterobakter*, *Pseudomonas*, grup B streptokoklar ve *Stafilokoklar* (BÜSA, genitoüriner cerrahi, yabancı cisim varlığında)'dır. İYE'ye yol açan viral etkenler, *Adenovirüs*, *polyoma BK virüs*, *CMV*, *HHV-6*, *simianvirüs (SV40)* iken fungal etkenler ise *Kandida* suşlarıdır.

Yazının geliş tarihi: 25.03.2022

Yazının kabul tarihi: 25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Serra Sürmeli Döven, Doçent Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000/22044, E-posta: serrasurmel@yahoo.com

## Patogenez

İYE patogenezinde asendan, hematojen yayılım, bakteriyel virulans faktörleri ve konakçı faktörleri etkilidir. Asendan yol, gram negatif enterik floranın üretradan yukarı doğru ilerleyerek sistit, piyelonefrit ve ABU tablolarına sebep olmasındır. Hematojen yol, İYE'lerin %1'inden sorumludur. *Stafilokokus aureus*, hematojen yayılım yaparak intrarenal, perinefrik abseye yol açar. Hematojen yayılım özellikle hasarlı, obstrüksiyonu olan ya da immün yetmezlikli kişilerde *Stafilokok* ve fungal enfeksiyonlarla görülür. Bakteriyel virulans faktörleri, *E. Coli*'nin adezin ve fimbrialarıdır. Fimbrialar, *E.coli*'nin üroepitelial hücrelere tutunmasında rol alan yüzeyinde bulunan mikroskobik yapılarıdır. Tip 1 Fimbria, mesane epitel hücrelerine tutunmada, Tip 2 Fimbria (p-fimbria) ise akut piyelonefritte rol alır. Konakçıda İYE ile ilişkili risk faktörleri: Kız cinsiyet, sünnetsiz erkek çocukları, ileri evre vezikouretral reflü (VUR), ailede VUR öyküsü, BÜSKA, mesane bağırsak disfonksiyonu (MBD), kabızlık, mesane kateterizasyonu, böbrek taşı, genetik faktörler, büyük çocuklarda DM ve seksüel aktivite olarak sayılabilir. Kızlarda üretranın kısa olması İYE'nin asendan ilerlemesi için bir risk faktörüdür. Prepsiyumdaki nonkeratinize mukozaya üropatojenler daha kolay tutunabilir. Prepsiyum enteropatojenik bakterilerin barınması ve çoğalması için uygun bir ortam olabilir. Sünnetli olmayan çocuklarda sünnetli olanlara göre İYE riski 9.1 kat artmış olarak saptanmış. Doğal bağışıklık sistemine ait olan toll-like reseptörlerin sayısının ya da antibakteriyel peptidlerin üretiminin (Katelisin ve alfa defensin gibi) azlığı da İYE gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Tekrarlayan İYE'si olan çocukların nötrofilleri üzerinde kemokin reseptör (CXCR1) ekspresyonu ve CXCR1-spesifik mRNA'nın sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Kazanılmış bağışıklık yanıtının İYE'ye karşı korunmada baskın bir rolünün olmadığı, immün

yetmezlikli çocukların nadiren İYE geçirdiği bildirilmiştir.

## Klinik

Yaşa göre klinik bulgular değişiklik göstermektedir. Üç ayın altında ateş, kusma, letarji, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kilo alamama gibi belirtiler görülürken, 3 ay- 2 yaş arasındaki çocuklarda en sık ateş, karın ağrısı, yan ağrısı, kusma, beslenme güçlüğü görülür. İki yaşın üstünde en sık pollaküri, dizüri, yeni başlayan idrar kaçırma, disfonksiyonel işeme, karın ağrısı ve yan ağrısı görülür. İYE'den şüphelenmemizi gerektiren durumlar: Odağı belli olmayan >38°C ateş, 2-3 aylık çocuklarda ateş olmadan letarji, irritabilite, kusma, daha büyük çocuklarda sık idrara gitme (frekuensi), idrar yaparken yanma (dizüri), idrar kaçırma, ateşle birlikte karın ağrısı, yan ağrısı olmasıdır.

## Fizik Muayene

Ateş odağına yönelik ayrıntılı sistemik muayene yapılmalıdır. Kabızlığa yönelik de fizik muayene yapılmalı. Piyelonefrit tablosunda böbrek ağrılı olup ele gelebilir. Nörojenik mesanede mesane ele gelebilir. Eşlik eden genital anomaliler açısından da (Fimozis, labial adezyon, sünnet sonrası meatal stenoz, kloaka malformasyonları, vulvit, epididimoorşit) ayrıntılı genital muayene yapılmalıdır.

## Tanı

### İdrar Analizi

İdrar analizi, idrar mikroskobisi ve dipstik ile yapılır. Mikroskobide lökositüri ve bakteriürinin görülmesi, dipstikte ile de nitrit ve/veya lökosit esteraz pozitifliği İYE'yi düşündürür. Santrifüj edilmemiş idrarda gram boyama ile bakterinin görülmesi ve piyüri varlığı yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir, İYE tanısında altın standarttır. Lökosit esteraz nötrofillerde bulunur ve idrarda dipstik striplerle ölçülebilir. Bakterilerde bulunan bir enzim olan nitrat redüktaz, idrarda bulunan nitratın nitrite dönüşümünü sağlar. İdrarda dipstik striplerle ölçülebilir.

Gram(+) enfeksiyonları göstermez. İdrarda nitratın nitrite dönüşümü için idrarın mesanede 3-4 saat beklemesi gerekir. İdrar sıklığının arttığı enfeksiyonlarda gram(-) enfeksiyon etken bile olsa yanlış negatif sonuç verebilir.

### **İdrar kültürü**

Tam idrar tetkikinde anormallik saptanması durumunda idrar kültürü (İK) yapılmalıdır. İK'de tek mikroorganizmanın anlamlı düzeyde üremesi tanıyı doğrular.

### **İdrar örneği alma yöntemleri**

Poşet ile idrar alma yöntemi: Genel durumu iyi olan hastalarda idrarı değerlendirmek için önerilirken idrar kültürü için kontaminasyon riskinden dolayı önerilmemektedir. Tam idrar tetkikinde Lökosit esteraz (+) ve/veya nitrit (+) ve lökositüri varsa İK için mesane kateterizasyonu önerilmektedir.

Orta akım idrar örneği alma: Hem idrar örneği hem de İK için önerilmektedir.

Temiz yakalama yöntemi: Süt çocuklarında (<10 kg, <6 ay) idrar örneği almak için işlemeyi stimüle edici metodlar ile kullanılabilir. İdrar kültürü almada bazı rehberlerde önerilirken bazılarında kontaminasyon riski yüzünde önerilmemektedir.

Mesane kateterizasyonu: Hastanede yatan ve ciddi hasta çocuklarda Hem TİT hem İK için ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Kontaminasyon riski <6 ay, zor kateterizasyon, sünnetsiz erkeklerde yüksektir.

Suprapubik aspirasyon: İYE tanısında altın standarttır ama rutin uygulanması mümkün değildir. Kontaminasyon riski düşüktür. Özellikle ciddi fimozis, vulvar sineşi, dış genital yolu enfeksiyonları ve malformasyonlarında tercih edilebilir.

### **İdrar kültürü sonuçlarına göre eşik değerler**

Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde kültürde kimi kaynaklara

göre herhangi bir sayıda üreme bile anlamlı kabul edilirken, bazı çalışmalarda  $\geq 50.000$  CFU/ml üreme olması, İtalyan rehberi'ne göre ise ateş ve lökositürinin eşlik ettiği durumlarda  $\geq 10.000$  CFU/ml üreme olması anlamlı kabul edilmiştir. Mesane kateterizasyonu ile alınan idrar örneğinde kültürde bazı kaynaklara göre  $\geq 50.000$  CFU/ml üreme anlamlı kabul edilirken, İtalyan Rehberi'ne göre ateş ve lökositüri varlığında  $\geq 10.000$  CFU/ml üreme olması anlamlı kabul edilmiştir. Orta akım idrarında bazı kaynaklarda  $\geq 100.000$  CFU/ml üreme anlamlı kabul edilirken, İtalyan Rehberi'ne göre ateş ve lökositüri varlığında  $\geq 50.000$  CFU/ml üreme olması da anlamlı kabul edilmiştir. Poşet ile idrar kültürünün alınması kontaminasyon riskinin yüksek olması sebebiyle önerilmemektedir.

### **İYE tanısında kan tetkiki endikasyonları**

Tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin ve renal fonksiyon testleri, sadece hastaneye yatan çocuklarda ve 3 ayın altındaki çocuklarda önerilmiştir. CRP<20 mg/L, PCT<0.5 mcg/L ise piyelonefrit daha düşük olasıdır. Yenidoğan ve infant döneminde genel durumu iyi olmayan çocuklardan kan ve idrar tetkikleri yanı sıra BOS incelenmesi ve kültürü de önerilmektedir.

### **İYE'de hastaneye yatış endikasyonları**

Ciddi hasta görünümlü çocuk, sepsis, dehidratasyon, kusma, tedaviye uyum sorunu varlığında, üç gün uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateşin devam etmesi durumunda hasta yatırılmalıdır.

### **İYE'de Radyolojik Görüntüleme**

#### **Ultrasonografi (USG)**

Böbrek uzunluğu, ekojenitesi, parankim kalınlığı, Renal pelvis AP çapı, kalikslerin özelliği, ureterin maksimum çapı, mesane duvar kalınlığı, pre-post void idrar hakkında bilgi verir. NICE guideline (National Institute for Health and Care Excellence) 6 ayın altındaki tüm infantlara USG önermektedir. American Academy of Pediatrics (AAP) rehberi ise yaş sınırlaması

olmaksızın ilk ateşli İYE geçiren tüm çocuklara renal USG yapılmasını önermektedir. İtalyan Rehberi, ilk ateşli İYE'de, renal USG'nin ateşli İYE komplike, atipik, ciddi değilse, İYE sırasında değil, ateşin üçüncü gününden sonra yapılmasını önermektedir. İsviçre Rehberi, ilk İYE atağı geçiren tüm çocuklara (>6 ay ateşsiz İYE hariç), İYE'den sonra altı hafta içinde yapılmasını önermektedir. (Atipik İYE semptomları yoksa), Avrupa Üroloji Rehberi, ateşli İYE'de ve daha önce USG yapılmamışsa ilk 24 saatte obstrüktif üropatiji dışlamak için önermektedir.

### **Floroskopik kontrast voiding sistoüretrografi (VSUG)**

Veziköüretal reflü tanısında standart yöntemdir. Reflü derecesini ve erkek üretra anatomisini ayrıntılı gösterir. Endikasyonları: NICE Rehberi'ne göre zayıf idrar akımı, ailede VUR öyküsü, E.coli dışında enfeksiyon, USG'de dilatasyon olması, AAP Rehberi'ne göre İkinci ateşli İYE, İsviçre Rehberi'ne göre, ÇAKUT, non E.coli enf. USG anormalliği, sepsis, 48 st içinde tedaviye yanıt yoksa, KBH belirtileri varsa, zayıf idrar akımı ve tekrarlayan ateşli İYE, İtalya Rehberi'ne göre İlk ateşli İYE ile birlikte USG'de VUR'u düşündüren bulgular, mesane anormallikleri, E.coli dışındaki enfeksiyonlar ve tekrarlayan İYE'de yapılmalıdır.

### **Radyonüklid sistografi**

Sensitivitesi yüksektir ve daha düşük radyasyona neden olur. Erkek üretrası hakkında yeterli bilgi vermez. Kızlarda ilk tercih olabilir

### **Tc<sup>99m</sup>-Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi (DMSA)**

Renal skarı göstermede kullanılır. Akut piyelonefrit durumunda DMSA'da böbrekte fotopenik alanlar olarak görülür. Diğer kanıtların yetersiz olduğu durumda, piyelonefrit tanısını kesinleştirmede kullanılabilir. Endikasyonları: NICE Rehberi'ne göre tekrarlayan İYE (Tüm yaş gruplarında), Ciddi ya da atipik İYE (İnfant

dönem-tuvalet eğitimi alana kadarki dönem), İtalyan Rehberi'ne göre Grade 4-5 VUR, ateşli İYE'den altı ay sonra kalıcı renal skarı göstermek için önerilmektedir.

### **Tedavi**

Bir çok çalışma, oral ya da damar içi tedavinin etkinliğinin benzer olduğunu belirtiyor. Tedaviyi belirleyecek olan hastanın kliniğidir. İYE komplikeyse (Hasta septik ve dehidrateyse ya da kusuyorsa, uyum sorunu varsa) tedavi damar içi başlanıp oral olarak devam etmelidir. Yenidoğan döneminde amoksisilin + aminoglikozitler tercih edilmeli, tedavi damar içi başlanmalıdır. Hastanın klinik yanıtı iyi ise, oral beslenmeyi tolere ediyorsa, menenjit ve sepsisi yoksa oral olarak tedaviye devam edilebilir. 1-2 ay arası infantlarda tedavi damar içi başlanmalı, amoksisilin + seftriakson tercih edilebilir. Hastanın klinik yanıtı iyi ise, oral beslenmeyi tolere ediyorsa, menenjit ve sepsisi yoksa oral olarak tedaviye devam edilebilir. 2 ayın üstündeki çocuklarda, hastanın genel durumu iyiye oral tedavi tercih edilmeli, tedavide amoksisilin klavulonik asit ya da üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Genel durumu kötü, oral alımı tolere edemiyorsa iv ampisilin-sulbaktam ya da seftriakson /sefotaksim kullanılabilir. Tedavi süresi 7-10 gündür.

### **Asemptomatik Bakteriüri (ABU)**

Tüm yaş gruplarında görülür. Kızlarda daha fazladır. Semptomatik enfeksiyon gelişmediği sürece ya da cerrahi operasyon planlanmıyorsa antibiyotik tedavisine gerek yok (İnfant ve çocuklarda). ABU'lu hastaların %40-50'si antibiyotik tedavisi almadan 2-5 yıl içinde kültür(-) hale geldiği saptanmıştır.

### **İlk İYE'den sonra neler yapılmalı?**

Bir çok febril İYE'li çocuk iyi bir şekilde tedavi olurken %6-10 oranında İYE tekrarlar. İYE tekrarı için risk faktörleri, yüksek evre reflü olması, 1 yaşın altında erkekler, kız cinsiyet ve MBD'dir. MBD

varsa tedavi edilmelidir. Aile İYE'nin semptomları açısından bilgilendirilmeli, İYE'nin erken saptanıp tedavi başlanması önemlidir. Sünnet, yüksek evreli VUR ve tekrarlayan İYE olanlarda önerilebilir. Bir metaanaliz sonucuna göre antibiyotik profilaksisinin sadece yüksek evreli VUR'u olan çocuklarda faydalı olabileceği gösterilmiştir. Antibiyotik profilaksisi bir çok ilaca karşı direnç gelişim riskini 6.4 kat artırdığı saptanmıştır. Bir çok meta analiz sonucuna göre antibiyotik profilaksisinin kalıcı renal hasarı önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak ilk ateşli İYE'den sonra antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir.

### İYE'yi önlemek için neler yapılabilir?

Tekrarlayan İYE tanılı 1-6 yaş minör-majör ürolojik malformasyonu olmayan çocuklarda yapılan bir çalışmada yaban mersini suyu kullanımı ile tekrarlayan İYE geçiren çocuk sayısında azalma yok iken, İYE tekrar sayısında ve antimikrobiyal kullanım sıklığında azalma olduğu saptanmış. Yaban mersininin etki mekanizması E.coli'nin p-fimbrialarının epitele tutunmasını önlemektir. Tekrarlayan İYE'si olan çocuklarda profilakside yaban mersini suyu (Glukoz şurubu içinde %3 yaban mersinin suyu) ile trimetoprimi karşılaştıran bir çalışmada yaban mersini suyunun kullanımının etkinliğinin trimetoprim benzer olduğu ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Köpük banyolarının literatürde İYE'yi önlemede etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. İritasyonun İYE frekansını artırması olasıdır. 2017'de yayınlanan bir meta analiz sonucuna göre probiyotiklerin İYE insidansını ve rekürrensini önlemede faydalı etkisinin olmadığı, İYE tedavisinde antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında orta derecede adjuvan etkisi olduğu gösterilmiştir.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun

hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: SSD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1659-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30676-0. PMID: 32446408.
2. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e2020012138. doi: 10.1542/peds.2020-012138. PMID: 33479164.
3. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007 Aug 25;335(7616):395-7.
4. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al.; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005;116(3):644-648.
5. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4): 302-308.
6. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1131-1137.
7. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk



- factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179-186.
8. Dai B, Liu Y, Jia J, Mei C. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010; 95(7):499-508.
  9. Türkiye Milli Pediatri Derneği ve Yandal Dernekleri İşbirliği İle Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları Aralık 2014.
  10. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, La Scola C, Maringhini S, Marra G, Materassi M, Morello W, Nicolini G, Pennesi M, Pisanello L, Pugliese F, Scozzola F, Sica F, Toffolo A, Montini G; Italian Society of Pediatric Nephrology. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020 Feb;109(2):236-247. doi: 10.1111/apa.14988. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31454101; PMCID: PMC7004047.
  11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline. Urinary tract infection under 16s: diagnosis and management. Published August 2007. Last updated: October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54> Accessed January 8, 2019.
  12. AAP Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138:e20163026.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):13-17

### Enürezis nokturna

 Caner İsbir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Mesane otonom aktivite gösteren ve istemli kontrol sağlanan tek organdır<sup>1</sup>. Mesane dinamikleri pelvik parasempatik, hipogastrik sempatik, pudental somatik sinirler aracılığı ile düzenlenmektedir<sup>1</sup>. Bu karmaşık innervasyon ağı sayesinde üriner ve anorektal kontinans bir birine ardışık olarak gece dışkı kontrolü/gündüz dışkı kontrolü/gündüz idrar kontrolü/gece idrar kontrolü şeklinde gerçekleşmektedir<sup>2</sup>. Enüresiz nokturna ile ilgili olarak ortak bir semptomatolojiye sahip farklı antitelerin olduğu görülmektedir. Monoseptomatik enüresiz nokturna sadece gece altını ıslatma olarak tanımlanırken nonmonoseptomatik enüresiz nokturna ise disfonksiyonel işeme ve kabızlık gibi ek problemlerin olması halini tanımlamaktadır<sup>3</sup>. Ayrıca inkontinans grubunda yakın zamana kadar enüresiz diurna olarak yapılan tanımlamanın bugün artık gündüz inkontinansı, nörojenik mesane gibi fonksiyonel nedenler ile oluşan fonksiyonel inkontinansın yanı sıra ektopik ureter gibi anatomik problemler nedeni yapısal inkontinansda bu grupta yer almaktadır<sup>4</sup>.

Ortaya çıkış zamanına göre yapılan sınıflamada ise arada kuru dönemin olmadığı primer ve 6 aylık bir kuru kalma döneminin olduğu sekonder enüresiz nokturna yer almaktadır<sup>5</sup>. Uluslararası çocuk kontinans çalışma grubu enüresiz nokturnayı; 5 yaş üstü çocuklarda, her 30 kişilik sınıfta 4-5 öğrencinin muzdarip olduğu, mesane ile ilgili organik patolojilerin olmadığı, hipotalamusta yeterli uyanma yanıtının meydana gelmemesi ile oluşan işeme davranış bozukluğu olarak tanımlamaktadır<sup>6</sup>.

### Fizyopatoloji

#### Kabızlık

Aksi ispatlanıncaya kadar tüm enüresiz nokturnası olan çocukların kabız olarak kabul edilmesi gerektiğini öneren yayınların yanı sıra, literatürde enüresizli hastalarda %8-67 gibi geniş bir aralıktaki kabızlık olduğu bildirilmektedir<sup>7</sup>. Barsak fonksiyonlarının klinik değerlendirilmesinde; Soiling (son 6 ay içinde), Defekasyon sıklığı, Defekasyonda ıkınma, Dışkı kıvamı parametrelerinin olumsuz nitelikte olan en az ikisinin 12 haftadan uzun sürmesi kabızlık lehine yorumlanmaktadır<sup>8</sup>.

#### Nokturnal poliüri

Hipotalmo-hipofizer aks sorunları nedeni ile antidiüretik hormonun sirkadien ritmindeki anormallik sayesinde ortaya çıkan nokturnal poliüri, enüresiz nokturnanın fizyopatolojik etkenleri arasında yer almaktadır<sup>9</sup>. Literatürde nokturnal poliüriyi tanımlamada Akashi ve Ark'larının belirlediği "0.9 ml/kg/h<" değerin yanı sıra Rittig ve Ark'larının belirlediği "(yaş+9)x20" formülünün de kullanıldığı görülmektedir<sup>10,11</sup>.

#### Nokturnal detrüsör hiperaktivitesi

Monoseptomatik enüresiz nokturna ile ilişkilendirilen nokturnal detrüsör hiperaktivitesinin etyolojisi arasında uyku apnesi, obezite, gece beslenme, hiperaktivite gibi durumlar yer almaktadır. Ancak, Monoseptomatik enüresiz nokturnası olan hastaların %80'inde sistometri çalışmaları normal sınırlarda değerlendirilmektedir. ,

Yazının geliş tarihi: 25.03.2022

Yazının kabul tarihi: 25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Caner İsbir, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000/22183, E-posta: caner.isbir@gmail.com

Bunun ile beraber bu hastaların %60-70'inde urgency'nin olması ayrıca antikolinergik tedaviden fayda görüyor olmaları nokturnal detrusör hiperaktivitesinin varlığı lehine kanıtlar olarak değerlendirilmektedir<sup>12</sup>.

Ayrıca, enüretik hastalar üzerinde yapılan sistometri çalışmalarında gün içi fonksiyonel mesane kapasitesinin, uyurken tespit edilen fonksiyonel mesane kapasitesinden fazla olduğu bildirilmektedir<sup>12</sup>.

### Öykü

Enürezis nokturna genel olarak 5 yaş üzerinde patolojik olarak kabul edilmektedir<sup>13</sup>. Monosemptomatik enürezis olgularında idrar kaçırma sıklığı en az 1 kez/ay iken nonmonosemptomatik enürezis nokturna olgularında ise idrar kaçırma sıklığı en az 3 kez/haftadır<sup>13</sup>. Hastanın öyküsünde bu ıslatma davranışının; psikojenik stresörler, dikkat eksikliğinin neden olabileceği işeme davranış bozukluğu ya da kesik kesik işeme, disfonsiyonel işeme gibi işeme paterni bozuklukları ile ilişkisi değerlendirilmelidir<sup>13</sup>. Bu noktada disfonsiyonel işeme skorlamaları kullanılarak işeme paterni bozuklukları tespit edilebilir<sup>14</sup>. Ayrıca günlük sıvı tüketimleri ve idrar miktarları işeme günlükleri aracılığı ile tespit edilip diabetes insipidus gibi metabolik hastalıklar açısından değerlendirilmelidir<sup>15</sup>.

### Fizik Muayene

Nöropatik işeme disfonsiyonları ile birlikte olabilecek; spinal anomaliler, alt ekstremitte ve pelvik taban kas aktiviteleri, perineal somatik algı incelemesi yapılmalıdır<sup>16</sup>. Kabızlık, rektal tuşede gaita yükü, karın muayenesinde fekalom varlığı ile değerlendirilmelidir. Ayrıca kız ve erkeklerde üretral orifisi ilgilendiren hipospadias epispadias, labial sineşi gibi patolojiler araştırılmalıdır. Ek olarak multidisipliner yaklaşım gerektiren, obezite ve nöropsikiyatrik bozukluklar ile ilişkili olabilecek bulguların incelenmesi gerekmektedir.

### Tanı

Enürezis nokturnada yapılması gereken tetkiklerde ilk seçenek her zaman idrar analizleri olmalıdır. Bu sayede enürezis nokturnayı tetikleyebilecek olan idrar yolu enfeksiyonları, metabolik hastalıkların varlığı yönünde kanıtların elde edilebilmesi mümkün olabilmektedir<sup>17</sup>. Literatürde kan tetkikleri monosemptomatik enürezis nokturna özelinde yetersiz olarak tanımlanmaktadır. Aynı şekilde üst üriner sistem ultrasonografik görüntülemesinin tedaviye katkısı olmadığı belirtilmektedir<sup>17</sup>. Nonmonosemptomatik enürezis nokturnada ise ultrasonografik olarak mesane duvar kalınlığı değerlendirmesinin yapılabileceği bildirilmektedir<sup>17</sup>.

Sistometrik çalışmalar enürezis nokturnadaki tartışmalı konular arasındadır<sup>18</sup>. Olguların %70-80'inde normal çıkmasının yanında invaziv ve maliyetli bir işlem olması endikasyon koymada çekince yaratmaktadır<sup>18</sup>. Ancak özellikle nonmonosemptomatik olgularda altta yatabilecek detrusör disfonsiyonlarını saptamada sistometri etkin bir tanı aracı olarak yerini korumaktadır<sup>19</sup>.

### Tedavi

#### Başlangıç

Enürezis nokturna tedavisi kompleks yaklaşımlar gerektirmektedir<sup>20</sup>. İlk olarak ebeveynler bilgilendirilmeli tedaviye uyumlandırılmalıdır. Çocuk için kongnitif bir değerlendirme yapılmalı, farkındalığı değerlendirilmeli, motivasyon sağlayıcı takvim uygulamaları gibi yöntemler kullanılarak çocuğun tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Ayrıca çocukların uyku bozukluklarını engelleyecek şekilde günlük aktiviteler, beslenme ve uyku düzeni planı yapılmalıdır<sup>20</sup>.

#### Davranış Tedavileri

Davranış tedavileri; uyanma eğitimleri, kuru yatak eğitimleri, işeme için geçirilen vaktin arttırılması, gündüz sıvı

alımı arttırılırken gece sıvı alımının kısıtlanması esaslarını içermektedir<sup>21</sup>. Nokturnal enüreziste davranış tedavileri sağaltımda etkin bir tedavi alternatifi olarak bildirilmek ile birlikte hem ebeveyn hem de sağlık profesyonellerinin yoğun eforuna gereksinim göstermesi bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>22</sup>. Yinede davranış tedavileri özellikle alarm tedavisi için yetersiz motivasyonu olan ve farmakoterapi için çekinceli aileler için bir tedavi alternatifi olarak yerini korumaktadır.

### **Alarm Tedavisi**

Alarm tedavisi negatif zorlama-kaçınma refleksi ile nokturnal işeme davranışını modifiye etme temeline dayanmaktadır<sup>23</sup>. Giyilebilen ya da yatağa adapte edilen sensörlü cihazların ıslatma davranışı sonrası ses, ışık, titreşim yolları ile çocuğu uyandırması sağlanır. Uzun dönem başarı %50-70 olarak bildirilmek ile birlikte, 5-12 haftalık tedavi sonrası %50 civarında nöks ile karşılaşmaktadır<sup>23</sup>. Tedavi yanıtları kısa dönemde ayda 14 gece kuru kalma iken, tedavi sonrası 2 yıl kuru kalma tam tedavi yanıtı olarak değerlendirilmektedir<sup>23</sup>. Ailenin intoleransı, psikojenik faktörler, gözetim eksikliği, gecede birden fazla kaçırma alarm tedavisinin etkinliğini azaltan faktörler olarak bildirilmektedir<sup>24</sup>.

### **Farmakoterapi**

#### **Desmopresin**

Arjinin vazopresin sentetik analogu olan desmopresinin tablet ve liyofilize tablet formları bulunmaktadır. Uykudan 30-60 dakika öncesinde alınması sağlanmalıdır. 14 günlük uygulama sonrası doz arttırılması ile uygulanır. %25-30 oranında tedavi rezistansı ile karşılaşılabilir<sup>25</sup>. Tedavi süresi, tedavi yanıtı alındıktan sonraki 3 ay tedaviye devam edilerek belirlenmelidir. Su intoksikasyonu gibi ciddi yan etkileri olabilecek desmopresinde; idiyomatik poliüri ve hiponatremi kontrendikasyon olarak kabul edilmekte, diyare ve kusmada doz azaltılması, konvülsiyon/baş ağrısı/karın ağrısı durumlarında tedavinin kesilmesi önerilmektedir<sup>25</sup>. Tedavi kesilmesinden

sonraki bir yılda %60 olguda nöks bildirilmekte ve nöksün en önemli nedeni ilacın uygunsuz kesilmesi olarak bildirilmektedir<sup>25</sup>.

### **Antikolinergik**

Oksibutin ve propiverin en çok kullanılan antikolinergik ilaçlar arasındadır<sup>26</sup>. Antikolinergikler ilk tedavi ajanı ve monoterapi ajanı olarak önerilmemektedir. Davranış tedavisi/alarm tedavisi/desmopresin tedavisine dirençli %30'luk bir olgu grubunda etkin bir şekilde uygulanabilmektedir. Konstipasyon, üriner retansiyon, ağız kuruluğu, baş ağrısı, taşikardi, mood değişikliği gibi bulgular izlenmeli gereğinde doz azaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir.

### **Dirençli olgular**

Tüm tedavi yöntemlerine dirençli olgular incelendiğinde; işeme volümü ne kadar fazla ise tedavi başarı oranının arttığı, kontrol edilemeyen kabızlığın tedavi başarı oranını azalttığı, antidepresan tedavinin dirençli olgular özelinde etkili olduğu bildirilmektedir<sup>27</sup>.

Sonuç olarak; enürezis nokturna tedavi süresinin zamana yayıldığı, en kanıksanmış tedavi yöntemlerinin dahi geçerliliğinin sorulduğu bu neden ile multidisipliner yaklaşım ile yönetilmesi gereken bir hastalıktır.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: Cİ

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### **Kaynaklar**

1. Lorenzo A J, Bagli D. Mesanenin temel bilimi. Kelalis-King-Belman *Pediatric Üroloji*, 2013;6.edisyon: 667-680.
2. Widmaier EP. Metabolic feedback in mammalian endocrine systems. *Horm Metab Res.* 1992 Apr;24(4):147-53. doi:

- 10.1055/s-2007-1003282. PMID: 1601387.
3. Merhi BA, Hammoud A, Ziade F, Kamel R, Rajab M. Mono-symptomatic nocturnal enuresis in lebanese children: prevalence, relation with obesity, and psychological effect. *Clin Med Insights Pediatr.* 2014 Mar 5;8:5-9. doi: 10.4137/CMPed.S13068. PMID: 24653655; PMCID: PMC3948714.
  4. Nieuwhof-Leppink AJ, Schroeder RPJ, van de Putte EM, de Jong TPVM, Schappin R. Daytime urinary incontinence in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Jul;3(7):492-501. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30113-0. Epub 2019 May 4. PMID: 31060913.
  5. Chan IHY, Wong KKY. Common urological problems in children: primary nocturnal enuresis. *Hong Kong Med J.* 2019 Aug;25(4):305-11. doi: 10.12809/hkmj197916. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31395789.
  6. Nevés T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A, Raes A, Tekgül S, Yang SS, Rittig S. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol.* 2020 Feb;16(1):10-19. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.12.020. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32278657.
  7. Haid B, Tekgül S. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Eur Urol Focus.* 2017 Apr;3(2-3):198-206. doi: 10.1016/j.euf.2017.08.010. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888814.
  8. Rodríguez-Ruiz M, Mendez-Gallart R, García Mérida M, Somoza-Argibay I. Influence of constipation on enuresis. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021 Aug;95(2):108-115. doi: 10.1016/j.anpede.2020.06.011. Epub 2021 May 10. PMID: 34373073.
  9. Tsuji S. Criteria for nocturnal polyuria in nocturnal enuresis. *Pediatr Int.* 2021 Nov;63(11):1275-1276. doi: 10.1111/ped.14876. PMID: 34792829.
  10. Akashi S, Tomita K. The impact of a history of childhood nocturnal enuresis on adult nocturia and urgency. *Acta Paediatr.* 2014 Sep;103(9):e410-5. doi: 10.1111/apa.12694. Epub 2014 Aug 1. PMID: 24834790.
  11. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C, Hagstroem S, Djurhuus JC. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society definitions. *J Urol.* 2010 Apr;183(4):1561-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.046. Epub 2010 Feb 21. PMID: 20176383.
  12. Djurhuus JC, Nørgaard JP, Rittig S. Monosymptomatic bedwetting. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1992;141:7-17; discussion 18-9. PMID: 1609254.
  13. Chan IHY, Wong KKY. Common urological problems in children: primary nocturnal enuresis. *Hong Kong Med J.* 2019 Aug;25(4):305-11. doi: 10.12809/hkmj197916. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31395789.
  14. Farhat W, Bägli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, McLorie GA. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 2):1011-5. doi: 10.1097/00005392-200009020-00023. PMID: 10958730.
  15. Lane W, Robson M, Leung AK. Nocturnal enuresis in patients with nephrogenic diabetes insipidus. *Lancet.* 2002 Aug 24;360(9333):641-2; author reply 642-3. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09790-8. PMID: 12241955.
  16. Sripathi V, Mitra A. Management of Neurogenic Bladder. *Indian J Pediatr.*

- 2017 Jul;84(7):545-554. doi: 10.1007/s12098-017-2356-7. Epub 2017 May 29. PMID: 28553689.
17. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L; International Children's Continenence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continenence Society. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):441-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.043. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20006865.
18. Kawauchi A, Tanaka Y, Naito Y, Yamao Y, Ukimura O, Yoneda K, Mizutani Y, Miki T. Bladder capacity at the time of enuresis. *Urology*. 2003 May;61(5):1016-8. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02515-3. PMID: 12736027.
19. Robert M, Averous M, Besset A, Carlander B, Billiard M, Guiter J, Grasset D. Sleep polygraphic studies using cystomanometry in twenty patients with enuresis. *Eur Urol*. 1993;24(1):97-102. doi: 10.1159/000474272. PMID: 8365450.
20. Kiddoo DA. Nocturnal enuresis. *CMAJ*. 2012 May 15;184(8):908-11. doi: 10.1503/cmaj.111652. Epub 2012 Apr 23. PMID: 22529169; PMCID: PMC3348193.
21. Houts AC. Behavioural treatment for enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1995;173:83-6; discussion 87. PMID: 8719575.
22. Caldwell PH, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 19;(7):CD003637. doi: 10.1002/14651858.CD003637.pub3. PMID: 23881652.
23. Schuster S, Reece J, Florentzou A, Apos E. Treating enuresis in children with neurodevelopmental disorders using bell and pad alarm. *J Pediatr Urol*. 2021 Oct;17(5):645.e1-645.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.07.010. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34353751.
24. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002911. doi: 10.1002/14651858.CD002911. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002911. PMID: 12804443.
25. Marschall-Kehrel D, Harms TW; Enuresis Algorithm of Marschall Survey Group. Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol*. 2009 Oct;182(4 Suppl):2022-6. doi: 10.1016/j.juro.2009.03.068. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19695616.
26. Berkenwald A, Pires J, Ellsworth P. Evaluating use of higher dose oxybutynin in combination with desmopressin for refractory nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2016 Aug;12(4):220.e1-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.05.029. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27373215.
27. Samir M, Mahmoud MA, Elawady H. Can the combined treatment of solifenacin and imipramine has a role in desmopressin refractory monosymptomatic nocturnal enuresis? A prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Urologia*. 2021 Nov;88(4):369-373. doi: 10.1177/0391560321993587. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33568005.



## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):18-23

# Çocuklarda besin alerjilerine güncel yaklaşım Current approach to food allergies in children

 Aylin Kont Özhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Mersin, Türkiye

### Besin alerjisi tanım ve sınıflandırma

Besin alerjileri, son yıllarda tüm dünyada sıklığı artan, kişinin ve ailesinin yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan, ciddi mortalite ve morbidite kaynağı olabilen bir hastalıktır. Bir besin alımı sonrası gelişen sonrasında gelişen herhangi bir reaksiyon ters besin reaksiyonudur. Ters besin reaksiyonunun immün aracılı olması durumunda bu reaksiyon besin alerjisi olarak tanımlanır . O halde en geniş haliyle besin alerjisi, bir besin alındıktan sonra gelişen, her maruziyette tekrarlayan, immün yanıt ile ilişkili reaksiyonların tümü olarak tanımlanmaktadır.

### Epidemiyoloji

Besin alerjisinin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Besin alerjisi varlığının kişilerin verdiği cevaplara dayandığı çalışmalarda sıklık %3-35 arasında iken çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) ile kanıtlanmış besin alerji sıklığı %1-10.8 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda besin alerji sıklığının Karadeniz bölgesinde 6-9 yaşta %0.8, Adana'da ilk bir yaşta %2.4 olduğu gösterilmiştir.

Her türlü besin alerjiye neden olabilmekle birlikte en sık inek sütü,

yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünleri ile alerjik reaksiyon ortaya çıkmaktadır. Küçük çocuklarda en sık alerjiye neden olan besinler, süt ve yumurta iken, yaş büyüdükçe yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünleri ile alerji sıklığı artmaktadır.

### Patogenez

Gastrointestinal sistemin alınan besinlere karşı fizyolojik, kimyasal ve immünolojik bariyerleri vardır. Gastrik asid ve pepsin, pankreatik ve intestinal enzimler, müküs, peristaltizm ve bağırsak epitel bütünlüğü, besin alerjenlerine karşı mekanik engellerdir. Ayrıca bağırsak ilişkili lenfoid doku, sekretuar IgA, CD8+ T hücreleri, makrofajların supressör aktiviteleride immünolojik engellerdir. Bu bariyerlerin gelişmemesi veya yetersizliği besinlere karşı oluşan reaksiyonları arttırır. Normalde alınan besinlere karşı oral tolerans gelişir. Bunun gerçekleşmesinde T hücre delesyonu, T-hücre anerjisi veya regülatuar T hücre indüksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Anne sütü alımının oral tolerans gelişimine katkıda bulunarak besin alerjisi gelişiminden koruduğu birçok meta-analizde bildirilmiştir.

**Yazının geliş tarihi:** 25.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Aylin Kont Özhan, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji Bilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000, E-posta: aylinkont@hotmail.com

## Semptomlar

Besin alerjileri immünglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan (non-IgE) ve mikst (karma) tip olabilir. Semptomlar besin alerjisinin altta yatan immün mekanizmasına göre değişmektedir. IgE aracılı besin alerjilerinde semptomlar besin alımından kısa bir süre sonra (genellikle dakikalar- 2 saat içinde) ortaya çıkarken, non-IgE aracılı besin alerjilerinde besin alımı ile reaksiyon arasındaki süre 1 saat- 7 gün arasında değişmektedir. Mikst tip reaksiyonlarda ise hem IgE aracılı hem de non-IgE aracılı reaksiyonların semptomları bir arada görülebilir.

Besin alerjisinin semptomlarının ve altta yatan immün mekanizmanın ayırt edilmesi tanıdan şüphelenme, uygun tanı testlerini seçme ve tedaviyi düzenleme açısından önemlidir. IgE ve non-IgE aracılı besin alerjilerinin karakteristik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Besin alerjisi ile ilişkili hastalıkların etkilenen organa ve altta yatan immün mekanizmaya göre sınıflaması Tablo 2' de gösterilmiştir.

## Tanı

Besin alerjili çocuğa yaklaşımda en önemli basamak ayrıntılı ve eksiksiz bir öykü alınmasıdır. Seçilecek laboratuvar testlerinin sırası, besin yükleme testi ve tedavi gerekliliği iyi alınmış bir öykü ile belirlenecektir. Reaksiyona neden olan şüpheli besin, besinin alınması ile semptomların ortaya çıkması arasında geçen süre, besin alımını takiben ortaya çıkan bulgular, farklı zamanda aynı yiyecek ile benzer bulguların tekrarlanması ve beraberinde egzersiz gibi başka faktörlerin varlığı sorgulanmalıdır. Besin günlüğü tutma ve eliminasyon diyetleri yararlıdır.

Fizik muayenede deri, gastrointestinal ve solunum sistemine odaklanmalı ve atopi bulguları aranmalıdır.

Besin alerjileri tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri reaksiyonun IgE aracılı olup olmamasına göre değişmektedir.

Tablo 3'de alerjik reaksiyonun tipine göre kullanılacak testler gösterilmiştir.

## **Prik yöntemi ile besin deri testi**

Besin alerjilerinde önemli bir tanı testidir. Pozitif deri testinin hastada besin alerjisi olduğunu gösterme olasılığı %50'den az iken, negatif deri testinin besin alerjisi olmadığını gösterme olasılığı %95'dir. Deri testinde kabarıklığın boyutu ile besin yükleme testinde pozitiflik arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. İki yaş üstünde inek sütü için >8 mm ve yumurta için >7 mm olması %95 oranında klinik olarak besin alerjisine işaret etmektedir.

## **Besin spesifik-IgE ölçümü**

Günümüzde besin spesifik IgE, immünoassay yöntemleri ile in vitro olarak serumda ölçülmektedir. Deri testinden daha az duyarlıdır. Dermografizmi olanlarda, antihistaminik tedavisi kesilemeyen ve ciddi deri hastalığı olanlarda tercih edilmektedir .

Süt spesifik IgE  $\geq 15$  kUA/L (1 yaş altında  $\geq 5$  kUA/L), yumurta spesifik IgE  $\geq 7$  kUA/L (2 yaş altında  $\geq 2$  kUA/L), fıstık spesifik IgE  $\geq 14$  kUA/L %95 oranında klinik ile koreledir.

## **Eliminasyon diyeti**

Hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Diyetten besinin çıkarılması ile reaksiyonun gerilemesi, deri testinin de o besin ile pozitif olması besinin bu reaksiyonda rol oynadığını düşündürür ancak tanı koydurmaz. Kesin tanı için mutlaka besin yükleme testinin yapılması gerekir.

## **Besin yükleme testi**

Şüpheli besinin giderek artan miktarlarda hastaya yedirilerek, hastanın reaksiyon gelişimi açısından gözlemlendiği ve o besinin reaksiyondan gerçekten sorumlu olup olmadığını gösteren testlerdir. IgE aracılı reaksiyon şüphesinde şüpheli besin testten 10-14 gün önce, non-IgE aracılı reaksiyonlarda ise 8 hafta önce diyetten çıkarılmalıdır. Besin yükleme testleri, anafilaksi riski nedeniyle genellikle hastane

ortamında yapılır. ÇKPKBYT, besin alerjilerinin tanısında altın standarttır.

### Tedavi

Besin alerjileri tedavisindeki genel prensipler:

- Sorumlu besinin diyetten çıkarılması
- Uygun alternatif besinin seçilmesi
- Hasta ve ailenin eğitimi
- Kazara alımın önlenmesi
- Reaksiyonların tedavisi
- Acil durumların tedavisi (adrenalin oto-enjektör kullanımı)
- Komplikasyonların izlemi (beslenmenin izlemi, büyüme ve gelişmenin izlemi, psikolojik sorunların izlemi)

Besin alerjilerinde alerjen besinin saptanması ve bundan kaçınılması en önemli tedavi basamağıdır. Gizli besin kaynakları ve yiyecek etiketlerine dikkat edilmelidir.

Bebeklik döneminde besin eliminasyonu uygulanırken, kesin tanı çok önemlidir. Çünkü özellikle bu yaşta en sık görülen inek sütü alerjisi nedeniyle süt ve süt ürünleri kesilirken, yerine uygun alternatif beslenme düzenlenmesi yapılması şarttır. Bu yaş grubu için temel bir besin olan sütün diyetten çıkarılıp uygun alternatif beslenmeye geçilemediği durumlarda büyüme ve gelişme bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Besin alerjisi olan bebeklere anne sütüne devam edilmeli, klinik reaksiyonlar annenin şüpheli besin alımı ile ilişkisi kesin olarak gösterilmişse annenin diyetinden şüpheli besin ve ürünleri çıkarılmalıdır. Bu durumda annenin protein ve kalsiyum alımı izlenmelidir. İnek sütü proteini alerjisi

(İSPA) olan çocuğun annesine günde 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini desteği yapılmalıdır. İSPA olan bebeklerde inek sütü yerine aminoasit bazlı mamalar ve ileri derece hidrolize mamalar kullanılabilir. Soya bazlı mamalar 6 aydan küçük bebeklerde ve herhangi bir yaşta gastrointestinal sistem bulguları varlığında kullanılmamalıdır. Keçi ve koyun sütlerinin çapraz reaksiyon gösterme özelliği nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir.

Besin spesifik immünoterapi, son yıllarda gündeme gelen bir tedavi yaklaşımıdır. Bu tedavi ile IgE aracılı besin alerjilerinde alerjiye neden olan besinin belli aralıklarla düşük konsantrasyonda başlanıp giderek artan miktarlarda oral yolla verilerek besine karşı tolerans gelişimi amaçlanmaktadır. En sık süt, yumurta ve yer fıstığı ile uygulanmaktadır. Bununla birlikte etkinliği ile ilgili farklı sonuçların bildirilmesi ve anafilaksi gibi yan etki risklerinin olması nedeniyle rutin olarak yapılması önerilmemektedir.

IgE-aracılı ciddi besin reaksiyonu olan hastalarda anafilaksi durumunda kullanılmak üzere adrenalin oto-enjektör kullanımı önerilmeli ve eğitimi verilmelidir.

### Prognoz

İnek sütü, yumurta, soya ve buğdaya bağlı alerjik reaksiyonlar genellikle 2-3 yaşında kaybolurken, yer fıstığı, fındık, balık, ve kabuklu deniz ürünlerine karşı gelişen reaksiyonlar ise uzun yıllar hatta yaşam boyu devam edebilir.

Hastalarda tolerans gelişimi yakından izlenmelidir. Böylece gereksiz ve uzun süreli eliminasyon diyetleri önlenmektedir.

**Tablo 1.** IgE ve non-IgE aracılı reaksiyonların karakteristik özellikleri

Özellikler	IgE aracılı	Non-IgE aracılı
Reaksiyon başlama zamanı	Dakikalar-2 saat	2 saat-günler
Ciddiyet	Hafif-ağır	Hafif-orta
Süre	1 yaşından sonra devam edebilir	Genellikle 1 yaşından önce düzelir
Semptom	Ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, kusma, ishal, bronkospazm, rinit bulguları vs.	Gastrointestinal sistem bulguları (ishal, kusma, kabızlık, kanlı dışkılama, reflü vs.) Deri bulguları (egzematöz döküntü, kaşıntı, morbiliform döküntü vs.)
Tanı	Spesifik IgE, deri prick testi, besin yükleme testi	Besin yükleme testi

**Tablo 2:** Besin alerjisi ilişkili hastalıkların altta yatan immünolojik mekanizma ve etkilenen sisteme göre sınıflaması

Hastalık	IgE aracılı	IgE aracılı olmayan	Mikst tip
Deri	Ürtiker, anjiyoödem, Flushing  Akut morbiliform döküntü  Akut kontakt ürtiker	Kontakt dermatit  Dermatitis herpetiformis	Atopik dermatit  Kontakt dermatit
Gastrointestinal sistem	Oral alerji sendromu  Gastrointestinal anafilaksi	Besin proteini ilişkili proktokolit, enterokolit, enteropati  Çölyak hastalığı	Alerjik eozinofilik özefajit, gastroenterit
Solunum sistemi	Akut rinokonjonktivit  Akut bronkospazm	Pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)	
Sistemik reaksiyonlar	Anafilaksi  Besine bağlı ile indüklenen anafilaksi		



**Tablo 3.** İmmün reaksiyonun tipine göre besin alerjisi tanısında kullanılacak testler

	IgE aracılı reaksiyonlar	Non-IgE aracılı reaksiyonlar	Mikst tip reaksiyonlar
Deri prik testi	+	-	+/-
Spesifik IgE ölçümü	+	-	+/-
Eliminasyon diyeti	+	+	+
Besin yükleme testleri	+	+	+
Atopi yama testi <sup>1</sup>	-	?	?
Endoskopi/biyopsi	-	+	+
Bileşene dayalı tanı yöntemleri <sup>2</sup>	+	-	+/-
Bazofil aktivasyon testi <sup>3</sup>	+	-	+/-

<sup>1</sup> Besin alerjisi tanısında rutin olarak önerilmemektedir.

<sup>2</sup> Deri testi ve spesifik IgE sonuçları tartışmalı ise ek tanısal bilgi sağlayabilir.

<sup>3</sup> Besin alerjisi tanısında kullanımı çalışmalarıyla sınırlıdır.

## Korunma

Besin alerjisinden korunmada tam bir fikir birliği henüz bulunmamaktadır. Gebelik ve emzirme döneminde diyet kısıtlaması önerilmemektedir. Tüm bebeklerin beslenmesinde ilk 4-6 ay sadece anne sütü verilmesi ve ek gıdalara geçişin yaşamın ilk 4-6 ay arasında yapılması ve geciktirilmemesi önerilmektedir. Ebeveynlerden bir veya ikisinde ve/veya kardeşinde besin alerjisi, atopik dermatit, astım, alerjik rinit gibi hastalıklardan en az biri olan yüksek riskli bebeklerde de 4. aydan sonra diyet kısıtlaması yapılması artık önerilmemektedir.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: AKÖ

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

## Kaynaklar

1. Vickery BP, Burks W. Oral immunotherapy for food allergy. *Cur Opin Pediatr.* 2010;22:765-770.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832-836.
3. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am.* 2006;90:97-127.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored

- expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:S1-58.
5. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-646.
  6. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban school children in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1027-1035.
  7. Doğruel D, Bingol G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Guneşer Kendirli S. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169:171-180.
  8. Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012;32:35-50.
  9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125: S116-25.
  10. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66:248-264.
  11. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69:1008-1025.
  12. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J.* 2016;9:35.
  13. Altıntaş DU, Büyüktiryaki B, Ayvaz D, et al. Food Allergy: Turkish National Guideline 2017. *Asthma Allergy Immunol.* 2017;15: Supplement: 1.
  14. Mısırlıoğlu ED, Bostancı I. Food allergy. *Turkish J Pediatr Dis.* 2013;4:206-213.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):24-27

### Kusma nedenleri ve tedavide güncel yaklaşımlar

#### The causes of vomiting and current treatment approaches

 Asuman Nur Karhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniv. Tıp Fakültesi, Ç. Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD, Mersin, Türkiye

#### Kusma tanımı

Kusma, mide içeriğinin karın kasları ve diyaframın da kasılmasıyla zorlanarak ağızdan atılmasıdır. Akut, kronik veya siklik olabilir. Karıştırılan en önemli semptom olan regürjitasyonda ise mide içeriği zorlanmadan (bulantı ve öğürme olmadan) yemek borusuna kaçır ve ağız boşluğunu doldurur. Özellikle süt çocukluğu döneminde AÖS tam olgunlaşmaması ve boyunun kısa olması nedeniyle sık görülür ancak bir yaş civarında hastaların %88'i düzelir.

#### Nörofizyolojisi

Kusmanın nörofizyolojisinde vagal efferentler, area postrema (CTZ), vestibuler sistem ve amigdala birlikte kusma merkezini oluşturur ve bu bölgelerde muskarinik reseptörler (M1), nörokinin reseptörleri (NK1), dopamin reseptörleri (D2), serotonin reseptörleri (5HT3) ve histamin reseptörleri (H1) rol oynamaktadır.

Gastrointestinal sistem, karaciğer, periton mekanoreseptörleri ve periferik reseptörler Vagal sinir reseptörleri ve kemoreseptör trigger zone üzerinden etkilidir. Emetik ilaçlar, radyoterapi ve kemoterapi, elektrolit bozuklukları, endokrin bozukluklar ve hamilelik kemoreseptör trigger zone üzerinden kusmaya nede olmaktadır

Vestibuler equilibrium bozuklukları ve taşıt tutması ise vestibüler merkez üzerinden kusma merkezini uyarır.

Ağrı, kötü koku, görsel uyarılar ve psikojenik uyarı ise serebral korteks reseptörleri üzerinden kusma merkezine etkili olurlar. Kusma refleksi üç fazdan oluşur, bunlar;

Prodromal dönem: Otonom sinir sisteminin uyarılmasına bağlı semptomlar ve bulantının olduğu dönem. Solukluk, terleme, hipersalivasyon eşlik edebilir.

#### Öğürme

#### Kusma

Kusma sırasında, diyafram aşağıya iner, abdominal kaslar kasılır, gastrik kardiya gevşer ve gastrik içerik yukarı doğru hareket eder.

Değerlendirmede öncelikle karar verilmesi gereken sorun gastrointestinal sistem kaynaklı mı yoksa GİS dışı bir patoloji var mı? Bu amaçla dikkat edilmesi gereken noktalar ise; Yaş, akut-kronik-siklik?, semptom ve bulgular, alarm semptomları?, ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojidir.

Yazının geliş tarihi: 25.03.2022

Yazının kabul tarihi: 25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Asuman Nur Karhan, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000, E-posta: asunurkar83@gmail.com

## **Yaş**

Özellikle 2 yaş altında anatomik defektler dirençli bir kusma varsa ekarte edilmeli, metabolik hastalıklar açısından aile öyküsü iyi sorgulanmalı, hemen her yaş grubunda enfeksiyonlar, SSS tümörleri özellikle çocuk ve adolesanlarda, suisidal girişim, ilaç kullanımı ve yeme bozuklukları mutlaka akılda tutulmalıdır.

## **Semptom ve bulgular**

Zamanla ilişkisinde akut, kronik veya siklik bir paterne mi uyuyor mutlaka sorgulanmalıdır. Akut nedenlerden, enfeksiyöz patolojiler, endokrin nedenler, metabolik nedenler, intoksikasyonlar ve özellikle de akut cerrahi patolojiler mutlaka hızlıca ekarte edilmelidir. Değerlendirmede kabızlık, ishal, kanlı kusma olup olmadığı (Özefajit, mallory-Weiss sendromu, alerjik gastroenteropati, varis kanaması), melena varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Fıskırarak kusma kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS), pilor stenozunu; daha çok sabahları kusma KİBAS, sinüzit; sindirilmemiş gıda, süt içeriği özefageal atrezi, akalazya; Sıfralı kusma ise duodenum 2. kısım sonrası tıkanıklığı düşündürmelidir. Hastada bilinç durumunda bozulma mevcutsa, baş ağrısı, baş dönmesi, diplopi, görme bozukluğu varsa ya da bulantı olmadan sabahları fıskırır tarzda kusma varsa ayrıntılı bir nörolojik muayene ve göz dibi muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Beslenme tekniği ve sıklığı, öğün miktarı ve içeriği, gece beslenmesi, inek sütü, mama, fruktoz ve unlulara başlama zamanı sorgulanmalı ayrıca anne çocuk ilişkisi ve kusmanın doğrudan gözlemi de mutlaka yapılmalıdır. Tüm hastalarda, alarm semptomları olarak tanımlanan ateş, ağırlık kaybı, büyüme geriliği, letarji, sıfralı kusma, kanlı kusma, hematokezya, melena, karında hassasiyet, defans, distansiyon, organomegali olup olmadığına dikkat edilmelidir.

## **En sık nedenler**

Süt çocukluğu döneminde, gastroözefageal reflü (GÖR), sık beslenme ve besin alerjileri, çocukluk döneminde

sistemik enfeksiyon, gastrit ve GÖR, adolesan dönemde ise GÖR, sistemik enfeksiyon ve gastrit en sık nedenlerdir. Nadir nedenleri incelediğimizde ise süt çocukluğu döneminde adrenogenital sendrom, metabolik hastalıklar ve beyin tümörleri, çocukluk ve adolesan döneminde ise hepatit, peptik ülser ve pankreatittir.

Tüm yaş gruplarında ise özellikle açıklanamayan semptomlar varlığında Munchausen ya da Munchausen by Proxy sendromu mutlaka akla gelmelidir. Gastrointestinal nedeni kusmada en sık rastlanılan özefageal patolojiler, akalazya, krikofarengal inkoordinasyon, özefageal spazm, özefagus atrezisi, vasküler ring, duplikasyon, özefajit, skleroderma yabancı cisim aspirasyonları ve retrofarengal absedir. Mide ve instestinal patolojilerden ise duodenal veya intestinal atrezi, inek sütü protein alerjisi ya da FPIES, çölyak, anatomik obstrüksiyonlar, midede bezoar, pilor stenozu, gastroduodenal ülser, psödomembranöz enterokolit, intestinal psödoobstrüksiyon, intussepsiyon, parazitozlar ve imperfore anüs en sık tanılardır.

Bu hastalıklar dışında siklik tarzda kusma yapan hastalıklardan biri abdominal migrendir. Başlıca özellikleri ise hasta uykuda rahatlar, ataklar halindedir, atak aralarında hasta normaldir, atak sırasında solukluk, letarji, anoreksi bulantı, kusma görülür. Aile hikayesinde migren pozitiftir. Laboratuvar incelemeleri normal olup, antimigren tedaviye genelde yanıt verirler. Siklik kusma sendromunda ise tekrarlayan saatlerce, bazen 2-3 gün süren kusma atakları görülür, 6 ayda  $\geq 2$  ataktır, genellikle 3-5 yaşından sonra görülür, atak sırasında solukluk, letarji, anoreksi, bulantı, öğürme, karın ağrısı vardır ve atak sırasında ciddi bir sıvı kaybı ve elektrolit düzensizliği gelişebilir. Ataklar stereotipiktir ve atak sonunda düzelme görülür. Tüm laboratuvar incelemeleri normaldir. Aile hikayesi genellikle negatiftir, antimigren tedaviye cevap verebilir veya vermez.

Fonksiyonel kusma ise Roma IV kriterlerine göre (2016); altta yatan GIS hastalığı olmayacak, rekürren açıklanamayan kusma, en az haftada 1 kez,



uyarı sonucu kusma olmayacak, otonom semptomlar bazen eşlik edebilir. Sabahları daha belirgin, gün içinde azalma gösterir. Altta genelde anksiyete veya depresyon mevcuttur.

### **Hangi tetkikler istenmeli?**

#### **Laboratuvar**

Serum elektrolitleri, KCFT, BUN,  
kreatinin  
Hemogram  
Sedimentasyon, CRP  
Kan gazı  
TİT  
Kan şekeri, amilaz, lipaz  
Gaita yayması, gaita kültürü,  
Gaitada amip ve Giardia antijeni

#### **Radyoloji, konsültasyon ve diğer tetkikler**

ADBG  
Waters grafisi  
Kranial görüntüleme???  
Abdominal USG  
ÖMD ve ince bağırsak pasaj grafisi  
Cerrahi konsültasyon  
Üst GİS endoskopi

### **Tedavi**

Altta yatan nedenin tedavisi  
Elektrolit dengesizliklerinin  
düzeltilmesi  
Dehidratasyonun önlenmesi  
Nutrisyonel eksikliklerin önlenmesi

Medikal tedavi süt çocuklarında, etiyojisi bilinmeyen, akut cerrahi patolojiler, anatomik defektlerde kullanımı kesinlikle kontrendikedir. Hangi durumlarında kullanılabilir; gastroenterit, taşıt tutması, siklik kusma, gastroparezi,

postoperatif dönem ve KT sırasında. 2019 yılında Romano ve ark tarafından yayınlanan bir çalışmada kusmanın önemli bir hospitalizasyon nedeni olduğu, sık nedenin AGE olduğu, hidrasyonun en önemli basamak olduğu maalesef antiemetik ilaç kullanımının uygunsuz bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Tüm ilaçlar incelendiğinde ondansetronun AGE'de en güvenli ilaç olduğu ancak limitli dozda ve uzun QT açısından da dikkatli olunarak kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada NK-1 antagonistlerinin de oldukça güvenli ilaçlar olduğu bildirilmiş ancak daha çok çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Diğer antiemetiklerin kullanımı özellikle metpamid gibi SSS üzerine toksik etkili ajanlar kesinlikle önerilmemektedir. Günümüzde pandemi sebebiyle maalesef sıklıkla karşımıza çıkan ve yeni tanımlanan bir durum olan pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalığında da gastrointestinal sistem bulguları hastalarda major bir prezentasyon şekli olabilmektedir. Bu hastaların ayrıntılı olarak incelendiği Miller ve ark. Tarafından bildirilen bir çalışmada ateşin hastaların %100'ünde, döküntünün %70'inde olduğu ve vakaların yaklaşık %30'unda 1 hafta öncesinde AGE benzeri bulgular geliştiği bildirilmiştir. Gastrointestinal bulgulardan kusmanın ise hastaların yaklaşık %57'sinde pozitif olduğu öğrenilmiştir. Mao ve arkadaşlarının erişkin ve çocuk Covid-19 vakalarını incelediği çalışmada GIS semptomları sıklığı yaklaşık %15, pediatrik ve erişkin vakalarda GİS semptom sıklığının benzer olduğu bildirilmiştir. Solunum yolu semptomları olmadan sadece GİS semptomları ile prezente olan vakalarda tanıda gecikme oldukça sık ve daha kötü hastalık prognozu ile ilişkili bulunmuştur.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: ANK

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

## Kaynaklar

1. Shields TM, Lightdale JR. Vomiting in Children. *Pediatr Rev.* 2018; 39(7): 342-358.
2. Hasler WL, Li BU, Koch KL, Parkman HP, Kovacic K, McCallum RW. Methodologic considerations for studies of chronic nausea and vomiting in adults and children. *Auton Neurosci.* 2017;202:28-39. doi: 10.1016/j.autneu.2016.08.001.
3. Freedman SB, Xie J, Lee BE et al. Microbial Etiologies and Clinical Characteristics of Children Seeking Emergency Department Care Due to Vomiting in the Absence of Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1414-1423 doi: 10.1093/cid/ciab451.
4. Kovac AL Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs.* 2007;9(1):47-69. doi: 10.2165/00148581-200709010-00005.
5. Leung AK, Robson WL. Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs.* 2007;9(3):175-84. doi: 10.2165/00148581-200709030-00006.
6. Li BUK. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. *Eur J Pediatr.* 2018;177(10):1435-1442. doi:10.1007/s00431-018-3218-7
7. Ravindranath, A. Chronic vomiting in children: Etiology, diagnosis, and management. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(2): 117-122. doi:10.1007/s12664-020-01035-w.
8. Romano C, et al Antiemetic Drug Use in Children: What the Clinician Needs to Know. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(4):466-471 PMID: 30540713.
9. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1571-1574.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.079
10. Nocerino R, Cecere G, Micillo M et al. Efficacy of ginger as antiemetic in children with acute gastroenteritis: a randomised controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Jul;54(1):24-31. doi: 10.1111/apt.16404.
11. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;5(7):667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):28-31

# Konjenital nütropeni: İki vaka sunumu Congenital neutropenia: Two case reports

 Banu İnce Durhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Giriş

Ağır konjenital nütropeni (AKN) yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan ve bebeklik döneminden itibaren yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlar ile karakterize, mutlak nütrofil sayısının(MNS) <500 mm<sup>3</sup> olduğu primer immün yetmezlik hastalığıdır. Otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif kalıtım gösterir ancak sporadik mutasyonlar da olabilmektedir. AKN görölme insidansı yaklaşık 1-2/1.000.000'dir. Kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde matürasyonda duraklama tipik bulgudur. Elane, Hax1, WAS, G6PC3, GF11, JAGN1, CSF3R gibi genlerdeki mutasyonlar hastalığa neden olur. AKN'nin prototipi Kostmann Sendromu'dur (AKN tip 3).

Kostmann Sendromunda Promiyelosit/miyelosit evrede miyelopoeziste blok ve olgun nütrofillerin periferik salınımında bozukluk vardır. Otozomal resesif kalıtım gösteren hastalık kız ve erkeklerde eşit oranda görölür. Görölme sıklığı 1-12/1.000.000'dir. Genetikte HAX-1(HS1- ilişkili protein X-1) geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyon görölür.

### Vaka sunumu 1

Yedi günlük erkek bebek; vücudunda yaygın yaralar çıkması üzerine Ekim 2009'da kliniğimize getirildi. Olgunun özgeçmişinde normal spontan vajinal yol ile 3600 gr olarak, miadında doğduğu öğrenildi. Anne baba

arasında akrabalık vardı (Hala- dayı çocukları). Annenin ölü doğum ve abortus öyküsü yoktu. Biri 8 aylıkken, diğeri 7 günlük iken vücutta sivilcelerin çıkması sonrası ölen iki erkek kardeşi ve sağ-sağlıklı 5 yaşında ablası vardı. Ölen kardeşlerin ölüm nedeni ve hastalıkları bilinmiyordu.

Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 3800 gr (75-90 p) , boy: 47 cm (10-25p), baş çevresi: 36 cm (75-90p) idi. Ateş: 36,6 °C, nabız:106/dak, solunum sayısı: 43/dak, kan basıncı: 85/40 mmHg idi.

Genel durumu iyi, bilinci açıktı. Ön fontanel normal boyutta ve bombelikte idi. Orofarenks doğaldı. Yüzünde, boynunda ve kollarında 2x1 cm boyutunda yaygın püstüler lezyonları vardı. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar testlerinde; beyaz küre sayısı: 7830/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 10,1 g/dL, trombosit sayısı: 429.000/mm<sup>3</sup>, mutlak nütrofil sayısı:0/mikrolitre olarak ölçüldü. Hastanın biyokimyasal değerleri normal idi. Periferik kan yaymasında blastik hücre görölmedi. Lökositlerin %1 kadarı nütrofil idi. Kemik iliği değerlendirmesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, olgun nütrofil olmadığı görüldü. Genetik tetkikte HAX1, c.130\_131insA homozigot mutasyon saptandı. Anne ve babadan yapılan genetik tetkikte aynı gen için heterozigot pozitiflik saptandı.

**Yazının geliş tarihi:** 25.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Banu İnce Durhan, Öğretim Grevlisi Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000, E-posta: bnuince\_@hotmail.com

Süpüratif cilt enfeksiyonu olan, kardeş ölüm öyküleri olan hastaya laboratuvar, kemik iliği ve genetik inceleme sonucunda Kostmann Sendromu tanısı kondu ve 10 mikrogram/kg/gün dozunda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) başlandı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verildi. Tedavi takibinde hastanın mutlak nötrofil sayıları yükseldi ve cilt lezyonlarında düzelme oldu. Vakamız halen hastanemiz Çocuk Hematoloji kliniğinde takiptedir. Bu zamana dek 5 kez üst solunum yolu enfeksiyonu, üç kez idrar yolu enfeksiyonu, 12 kez pnömoni, 8 kez oral aft, 7 kez gastroenterit olmak üzere toplam 35 kez çeşitli enfeksiyonlar geçirmiş ve yatarak tedavi edilmiştir. Enfeksiyon dönemlerinde ANS>1000/mikrolitre olana dek GCSF 10 mcg/kg/gün ve geniş spektrumlu antibiyotik verilmiştir. Hastamız enfeksiyon dönemleri dışında GCSF profilaksisi almamıştır.

## **Vaka sunumu 2**

Kırk günlük erkek bebek; Ocak 2018'de herhangi bir şikayeti olmamasına rağmen abisine (Vaka 1) Kostmann sendromu tanısı konması nedeniyle tetkik edilmek amacı ile kliniğimize getirildi. Olgunun özgeçmişinde normal spontan vajinal yol ile 2800 gr olarak, miadında doğduğu öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık vardı (Hala-dayı çocukları). Annenin ölü doğum ve abortus öyküsü yoktu. Biri 8 aylıkken, diğeri 7 günlük iken vücutta sivilcelerin çıkması sonrası ölen iki erkek kardeşi, sağ-sağlıklı 13 yaşında ablası ve 9 yaşında Kostmann Sendromu tanısı olan abisi vardı.

Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 3200gr (25-50p) , boy:48 cm (3-10p), baş çevresi: 36 cm (50-75p) idi. Ateş:36.4°C, nabız:110/dk. solunum sayısı:32/dk, kan basıncı:90/45 mmHg idi.

Genel durumu iyi, bilinci açıktı. Ön fontanel normal boyutta ve bombelikte idi. Orofarenks doğaldı. Sistem muayenelerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar testlerinde; beyaz küre sayısı: 8410/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 11,3 g/dL, trombosit sayısı: 325.000/mm<sup>3</sup>, mutlak nötrofil sayısı: 84/mikrolitre olarak ölçüldü. Hastanın biyokimyasal değerleri normal idi.

Periferik yaymasında blastik hücre görülmedi. Lökositlerin %3 kadarı nötrofil idi. Kemik iliği değerlendirmesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, olgun nötrofil olmadığı görüldü. Genetik tetkikte HAX1, c.130\_131insA ve KATNIP c.4120C>T(p.Gln1374Ter) geninde homozigot mutasyon saptandı. Anne ve babada abinin tanı aldığı dönemden itibaren bilinen aynı gen için heterozigot pozitifliği mevcut idi.

Abisinde Kostmann Sendromu tanısı olan, kardeş ölüm öyküleri olan hastaya laboratuvar, kemik iliği ve genetik inceleme sonucunda Kostmann Sendromu tanısı kondu, sadece enfeksiyon dönemlerinde ANS>1000/mikrolitre olana dek GCSF 10 mcg/kg/gün ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verildi. Bu dönemlerin dışında hastamız GCSF profilaksisi almadı. Takibinde nöromotor gelişme geriliği fark edildi, hasta çocuk nörolojinin de takibine alındı. İkinci vakamız da abisi gibi halen hastanemiz Çocuk Hematoloji kliniğinde takiptedir. Bu zamana dek 5 kez üst solunum yolu enfeksiyonu, iki kez idrar yolu enfeksiyonu, 9 kez pnömoni, iki kez oral aft, bir kez anal abse, 8 kez gastroenterit olmak üzere toplam 27 kez çeşitli enfeksiyonlar geçirmiş ve yatarak tedavi edilmiştir.

## **Tartışma**

İlk kez 1956 yılında Kostmann tarafından tanımlanan Kostmann Sendromunda hastalar ilk aylarından itibaren yaşamı tehdit eden ağır sistemik enfeksiyonlar ile kliniklere başvururlar. Persistan omfalit, tekrarlayan oral aftlar, gingivit, peridontit, mukozit, tonsillofaranjit, deri apseleri, iç organ apseleri, mastoidit, otitis media, pnömoni, perineal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, sepsis görülen enfeksiyonlardır. Orta Doğu (Türkiye, İran), Avrupa (İsveç, İngiltere, İtalya) ve Japonya'da görüldüğü rapor edilmiştir. Mikrobiyal etkenler genellikle *stafilokoklar*, *streptokok*, *psödomonas* ve *mantarlar*dır. MNS genellikle 200/mm<sup>3</sup>'ün altındadır.

Periferik yaymada nütropenin yanı sıra monosit ve eozinofil sayısında artış vardır. Hemoglobin normal veya kronik



enfeksiyon anemisine bağlı olarak azalmıştır, trombosit sayısı ise normal veya artmıştır. Tekrarlayan enfeksiyon atakları nedeniyle serum immunoglobulin düzeylerinde yükseklik vardır. Kemik iliği incelemesinde, myeloid farklılaşmanın sıklıkla promyelosit/myelosit evresinde duraksadığı, immatür myeloid prekürsör hücrelerinde ise hiperplazi olduğu görülür. Ayrıca kemik iliğinde dikkat çeken bir oranda eozinofili gözlenir. Tanısı; öykü, laboratuvar bulguları ve kemik iliği incelemesi ile birlikte moleküler genetik analiz ile konur.

Kostmann Sendromunda üçte bir vakada konvülsiyon, öğrenme güçlükleri veya gelişimsel gecikme gibi nörolojik bulgular vardır. Bizim ikinci vakamızda da takipte öğrenme gücü ve gelişimsel gecikme saptanmış ve çocuk nörolojinin de takibine alınmıştır.

Hastalık ilerledikçe olguların yaklaşık %12'sinde G-CSF reseptör mutasyonları ve %50'sinde monozomi 7 biçiminde sitogenetik değişiklikler gelişebilir. Bu sitogenetik anomali, hastalarda malign transformasyon [miyelodisplastik sendrom(MDS), akut miyeloblastik lösemi] gelişmesine neden olur. Bu riskten dolayı biz kliniğimizde hastalarımıza rutin G-CSF profilaksisi vermemekte, yalnızca enfeksiyon dönemlerinde G-CSF uygulamaktayız.

Başlıca tedavi: Konjenital nötropenili olgularda, enfeksiyon atakları esnasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ve granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) uygulanmasıdır. G-CSF 5-10 mcg/kg/gün dozuyla başlanır ve MNS 1000-1500/mm<sup>3</sup> arasında tutacak G-CSF dozu hedeflenir. G-CSF tedavisinin kullanıma girmesiyle enfeksiyon sıklığında belirgin azalma ve yaşam süresinde belirgin artış olmuştur.

Miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloblastik lösemi gelişme riskinden dolayı biz kliniğimizde hastalarımıza rutin G-CSF profilaksisi vermemekte, yalnızca enfeksiyon dönemlerinde G-CSF uygulamaktayız.

G-CSF kullanan hastalarda myelodisplazi ve akut miyelositik lösemi riski %7-13'dür. G-CSF tedavisi başlanmadan önce ve sonrasında düzenli olarak G-CSF tedavisi alan hastalara yılda bir kez kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik değerlendirme yapılmalıdır.

Bazı merkezler MDS/lösemi riskinden dolayı uygun donörü olan her AKN vakasına kemik iliği nakli önerir. Bazı merkezler ise yüksek doz (>8 mcg/kg) G-CSF gereksinimi olanlar, G-CSF tedavisine direnç geliştirenler veya G-CSF'ye yanıtız olan vakalara kemik iliği nakli, diğer vakalara konservatif yaklaşım önerir. Vakalarımız G-CSF tedavisine yanıt verdiği için kemik iliği nakli şu an için düşünülmedi.

Sonuç olarak yaşamın ilk aylarında sık tekrarlayan ciddi enfeksiyonu olan çocuklarda ayırıcı tanıda Kostmann Sendromunun düşünülmesi gerektiği, tam kan sayımında ve periferik yaymada mutlak nötrofil sayısının değerlendirilmesi ve bu hastaların bir kısmında gelişimsel gelişme geriliği gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: BİD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

## Kaynaklar

1. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
2. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 596-606.
3. Özbek N. Konjenital nötropenilere genetik bakış. *TJH* 2009; 26: 1-8.

4. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;144:459-67.
5. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1956; 45:1-78.
6. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, Abdollahpour H, Yetgin S, Rezaei N, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotypephenotype associations. *Blood* 2008; 111:4954-7.
7. Karaca NE, Aksu G, Gülez N, Azarsız E, Kavaklı K, Klein C, et al. Clinical, Laboratory and Molecular Approach to Ten Children with Congenital Neutropenia. *J Pediat Res* 2016;3:7-12.
8. Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, Entesarian M, Laurencikas E, Nennesmo I, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: Neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008; 264:388-400.
9. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10- year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006;3:220-31.
10. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony stimulating factor. *Semin Hematol* 2002; 39:134-40.
11. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable long term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010; 150: 196-9.
12. James A Connelly<sup>1</sup>, Sung W Choi, John E Levine. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2012 Jan;19(1):44-51.

### Nötropenik hastaya yaklaşım

#### Approach to the neutropenic patient

 Feryal Karahan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kl. Mersin, Türkiye

#### Nötropeni Tanımı ve Sınıflaması

Nötrofiller, 12-15 µm çapı ile polimorfonükleer hücreler olarak bilinen periferik dokudaki en büyük lökosit grubudur.<sup>1</sup> Nötrofillerin multipotent myeloid kök hücreden granülopoez süreci ile başlayan olgunlaşma evreleri miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit, band olarak devam eder ve sonuçta olgun nötrofillerin oluşumu ile sonlanır.

Kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerin yaklaşık yarısını beyaz küre hücreleri ve bu hücrelerin çoğunluğunu ise metamiyelosit ve sonrasındaki olgun hücreleri içeren granülositer seri oluşturur. Granülositer serinin %50'sini ise band ve nötrofiller oluşturur.

İnsan vücudunda her gün  $1-1,5 \times 10^9$  /kg nötrofil üretilir. Nötrofillerin kemik iliğinden salınımı homeostatik bir denge tarafından kontrol edilir. Nötrofillerin büyük bir kısmını oluşturan %60-70'i de kemik iliğindeki depo havuzunda yer alır.<sup>2</sup> Dolaşımdaki nötrofiller ise vücuttaki toplam nötrofil sayısını sadece %5'ini temsil etmektedir. Nötrofillerin ortalama yarı ömrü 7-10 gündür. Olgun nötrofiller dolaşımda 3-12 saat kaldıktan sonra dokulara geçer ve dokuda 2-3 gün yaşar.<sup>2</sup>

Doğal bağışıklığın ilk savunma hattını oluşturan, bakteri ve mantarlara enfeksiyonlarına karşı fiziksel bariyerlerden sonra konak savunmasında başta fagositoz

olmak üzere pek çok farklı mekanizma ile koruma sağlayan hücrelerdir. Nötrofillerin yeterli işlev görebilmesi, üretim aşamasından başlayan periferik dolaşıma yeterli sayıda geçmesi, enfeksiyon bölgesine hızla göç etmesi, nötrofil içine mikroorganizmaların alınması ve öldürülmesini içeren sürecin eksiksiz bir şekilde sürdürülmesi ile mümkündür. Bu sürecin ilk ve en önemli basamağını ise kemik iliğinde yeterli sayıda nötrofilin üretilmesi oluşturmaktadır.

Nötropeni; mutlak nötrofil sayısının (MNS), yaşa ve ırka göre normal düzeyin altında olması olarak tanılanmaktadır. Mutlak/toplam nötrofil sayısı, basit olarak: Mutlak nötrofil sayısı (MNS) = beyaz küre sayısı x (% nötrofil + % band)/100 formülü ile hesaplanabilir. MNS'nı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlardan biri bazı toplumların (Afrikalı-Amerikalılar, Yemen Yahudileri, Etiyopyalılar ve bazı Araplar) normalden daha düşük beyaz küre ve MNS'na sahip olmasıdır.<sup>3</sup> MNS etkileyen bir diğer önemli faktörler ise yaşıdır. Yaşamın ilk haftasında sayı (MNS)  $5000/\text{mm}^3$  iken bu değer ikinci hafta ile bir yaş arasında  $1000/\text{mm}^3$ 'e düşer. Bir yaşımdan sonra  $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında MNS ise nötropeni olarak tanımlanır.

**Yazının geliş tarihi:** 25.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Feryal Karahan, Uzman Doktor, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Mersin Tel: +90 324 2251000-3145, drferyalkarahan@gmail.com

Nötropenin ağırlığı MNS'na göre sınıflandırılır. Buna göre; MNS 1000-1500/mm<sup>3</sup> arasında olanlar hafif, 500-1000/mm<sup>3</sup> arası orta, <500/mm<sup>3</sup> olması ağır ve <100/mm<sup>3</sup> olması ise çok ağır nötropeni olarak değerlendirilir.<sup>4,5</sup>

### Nötropeni Nedenleri

Nötropeni kemik iliğinde yetersiz üretim, kemik iliğinden perifere çıkamama, artmış marjinyasyon-sekestrasyon ya da artmış yıkıma bağlı gelişebilir. Nötropeni akut veya kronik, kazanılmış veya doğuştan ya da yaşa bağlı nedenler göz önüne alınarak sınıflandırılabilir. Ancak bu sınıflandırma sistemlerine uymayan ve sınıflamakta zorlanılan, etyolojisi henüz tam olarak çözülmemiş ve çocuklukta rastlanılan kronik benin nötropeni ve ailevi nötropeni olarak bilinen iki nötropeni tipi daha vardır.

1) Kronik iyi huylu nötropeni; altta yatan enfeksiyöz, enflamatuvar ya da malign hastalığın olmadığı durumlarda nötropenin en sık nedenidir. Dört yaş altında ailede benzer hastalık öyküsü olmayan ve MNS'inin 200-500/mm<sup>3</sup> arasında olduğu iyi huylu seyirli bir hastalıktır. Bu hastaların kemik iliği incelemesi ya normaldir, ya da miyeloid öncüllerde artma ve geç evrede olgunlaşmada duraklama vardır. Tedavide tekrarlayan enfeksiyon durumlarında G-CSF kullanılması önerilir.<sup>2</sup>

2) İyi huylu ailevi nötropeni; nötropeni hafiftir ve enfeksiyonlara eğilim yoktur. Otozomal baskın olarak kalıtılır. Bu nedenle yakınma olmasa da ebeveyn ve kardeş kan sayımları da incelemeye alınmalıdır.<sup>4</sup>

### A) Kalıtsal nedenlere bağlı nötropeniler

Nötrofillerin çoğalma veya olgunlaşma evrelerinin herhangi bir döneminde oluşan bozukluklara bağlı gelişen nötropenilerdir. Nadiren görülür ancak tekrarlayan enfeksiyonlara neden olması ve kronik seyirli olması nedeniyle önemlidir. Çoğunda erken apoptoz nötropenin nedenidir. Doğuştan ağır nötropenilerin tanısında son yıllarda genetik testler sık kullanılmaya başlamıştır.

### 1. Kostmann sendromu

Doğumdan itibaren başlayan, ağır nötropeni(<200 mm<sup>3</sup>) ve erken çocukluk döneminde görülen ağır bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın en önemli bulgusudur. Sıklığı 12/1.000.000 ve kız/erkek oranının eşit olduğu nadir bir nötropenidir. Bildirilen kalıtım modelleri değişkendir ve otozomal dominant (AD), otozomal resesif (AR) veya X'e bağlı olabileceği gibi kendiliğinden mutasyonlar sonucunda da oluşabilir.<sup>4</sup> Bu sendromdan sorumlu tutulan Nötrofil elastaz-2 (ELA-2) genindeki mutasyonlar, hastaların çoğunda tanımlandı ve kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde olgunlaşmanın durmasına yol açtığı gösterildi. Hastalar hematolojik malignite gelişimi açısından yüksek risk altındadır; Etkilenen bireylerin her yıl yaklaşık %2'si miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemiye ilerlemektedir. Klinik olarak omfalit, otit, pnömoni, sepsis, cilt ve karaciğerde abse şeklinde ağır bakteriyel enfeksiyonlar saptanır. Kostmann sendromu için tedavi enfeksiyonun tedavisi ve granülosit-koloni stimüle edici faktörü (G-CSF) içerir, G-CSF yanıtı ise kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır.

### 2. Siklik nötropeni

Döngüsel nötropeni (CN), her 21 günde bir (aralık 12-31 gün) düzenli aralıklarla meydana gelen şiddetli nötropenin (ANC 200/mm<sup>3</sup>) periyodik bir şeklidir. Nötropeni yaklaşık 3-5 gün sürer. Nötropeniye bağlı olarak gelişen ateş, ağırlı ağız ülserleri, lenfadenopati ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterizedir. Hastaların neredeyse tamamı nötrofil elastaz geninde mutasyona sahiptir. Genellikle otozomal baskın kalıtılmakla birlikte sporadik vakalarda bildirilmiştir. Düşük doz G-CSF'le ataklar arasındaki süre uzar ve nötropeni süresi kısalır. Böylece hastaların enfeksiyon sıklığı azaltılarak izlenebilir. Hematolojik malignite riskinde artış yoktur.<sup>6</sup>

### 3. Shwachman-Diamond sendromu

Shwachman-Diamond sendromu (SDS), metafizyal displazi ve ekzokrin pankreas eksikliğinin eşlik ettiği şiddetli nötropenin (ANC<0,5×10<sup>9</sup>/L) son derece



nadir bir nedendir. Sıklığı 1/100.000-200.000 olup erkeklerde daha sık görülür ve genellikle bebeklik döneminde bulgu verir. Hastaların %90'ında, kromozom 7'nin sentromerik bölgesinde yer alan Shwachman-Bodian-Diamond sendromu genini içeren mutasyonlar tanımlanmıştır.<sup>7</sup> Tedavide pankreatik yetmezlik için ağızdan pankreatik enzimler; kemik iliği yetmezliği için siklosporin A; derin nötropeni için G-CSF kullanılır. Bu hastalarda en kısa zamanda kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır.<sup>2,4</sup>

#### **4. Chédiak-Higashi sendromu ve primer nötropenin diğer nedenleri**

Chédiak-Higashi sendromu (CHS), ciddi immün yetmezlik, sık bakteriyel enfeksiyonlar, parsiyel okulokutanöz albinizm, kanama bozukluğu, ilerleyici nörolojik defisit ile karakterize kromozom 1q43 üzerindeki LYST genindeki mutasyonlarla ilgilidir. Tedavide fırsatçı bakteriyel enfeksiyonlar için profilaktik antibiyotik ve kemik iliği nakli uygulanmaktadır.

Nötropenin diğer nadir birincil nedenleri arasında miyelokateksis, retiküler disgenezi, ve diskeratoz konjenita yer alır.<sup>2,4</sup> Nötropeni X'e bağlı agamaglobulinemide (%25), X'e bağlı hiperimmunglobulin M sendromunda (%50) olduğu gibi immün yetmezlikler ve glikojen depo hastalığı (GDH) tip 1b gibi doğumsal metabolik hastalıklarda da görülmektedir.

### **B) Kazanılmış (sonradan gelişen) Nötropeniler**

#### **1. Enfeksiyon ilişkili nötropeni**

Çocukluk çağında enfeksiyonlar sık görüldüğü için bu dönemde rastlanılan nötropenilerin de en sık nedeni enfeksiyonlardır.

Doğrudan veya immün aracılı bir süreç yoluyla kemik iliğinde granülopoezi baskılayabilecekleri gibi yıkımda artışa neden olarakta nötropeniye yola açabilirler. Enfeksiyon hastalıklarında nötropenin derecesi oldukça değişkendir. Akut geçici nötropeniler en sık Suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, hepatit A ve B, influenza, sitomegalovirus, Ebstein-Barr

virus, parvovirus B19, adenovirus ve koksaki gibi viral enfeksiyonlardan sonra oluşur. Enfeksiyon başlamadan önceki birkaç günde başlayıp, viremi sonlanana kadar nötropeni devam edebilir. Ayrıca S. aureus, brusella, riketsiya ve tüberküloz gibi bakteriyel enfeksiyonlarda da nötropeni görülebilir. Şiddetli nötropenin olduğu ağır sepsis durumlarında G-CSF kullanımı fayda sağlayabilir.<sup>5</sup>

#### **2. İlaçlarla ilişkili nötropeni**

İlaça bağlı nötropenin tüm nötropeni vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturduğuna ve ölüm oranlarının %12-25 kadar yüksek olduğuna inanılmaktadır. İlaçlarla ilişkili nötropenin nedenleri;

1) Kemik iliğinde yapımın baskılanmasına kemoterapötik ilaçlar doğrudan toksisite ile yol açabilecekleri gibi nadiren antibiyotikler, antidiyabetik, antihistaminik ve antihipertansif ilaçlar idiyosenkrazik olarak yol açabilir.

2) İlaç metabolizasyondaki farklılıklara bağlı nötrofillerin artmış yıkımı (fenotiazin, tiourasil).

3) Antikor veya kompleman aracılı mekanizmalar yoluyla ilaca bağlı nötropeni nadirdir ve tahmini sıklık milyon kişi başına 3.4 vakadır.

Hastalar sıklıkla ateş, boğaz ağrısı, sepsis, stomatit ve pnömoni ile başvururlar (fenilbutazon, klorpropamid).<sup>4,5</sup>

Tedavi etken olan ilacın kesilmesidir. İlacın kesilmesiyle ortalama 10 günde düzelmesi beklenir, ancak bazen bu süre daha uzun olabilir.

#### **3. Beslenme eksikliği**

Çeşitli makro ve mikro besin eksiklikleri, etkisiz miyelopoezin bir sonucu olarak nötropeni de dahil olmak üzere periferik sitopenilerle sonuçlanabilir. Folat/vitamin B12 eksikliği ve bakır eksikliği sıklıkla, şiddeti değişken olan bir nötropeni ile hafif trombositopeninin eşlik ettiği megaloblastik anemiye yol açabilir.<sup>8</sup> Tanı, uygun klinik ve laboratuvar çalışmaları ile doğrulanabilir.

Tedavi ise beslenmenin düzenlenmesini ve vitamin eksikliğinin düzeltilmesini içeren destekleyici bakımı içerir.

#### 4. Otoimmün nötropeni

Otoimmün nötropeni spontan gelişebilir ya da otoimmün hastalıkların bir parçası olarak ikincil nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Nötrofillerdeki NA1, NA2, ND1, ND2 ve NB1 gibi antijenlere karşı oluşmuş IgM ve IgG yapısındaki nötrofile özgün otoantikörlerin periferik nötrofilleri yıkması ile oluşan kronik bir nötropenidir.<sup>9,10</sup>

Otoimmün nötropeniler;

a) Birincil otoimmün nötropeni;

Nadirdir ve daha çok kızlarda ve iki yaş altındaki çocuklarda hafif cilt ve üst solunum yolu enfeksiyonları ile görülür. Klinik seyri iyidir ve nötropeni genellikle kendiliğinden düzelir.

b) İkincil otoimmün nötropeni;

Otoimmün hastalıkların bir parçası olarak genellikle erişkin yaşlarda görülür. Tedavide antikora yönelik olarak siklosporin ve metotreksat gibi sitotoksik ilaçlar ve nötropenin ciddi olduğu enfeksiyonlarda G-CSF kullanılabilir.

Çocukluk çağına ikincil otoimmün nötropeni düşünüldüğünde romatolojik hastalık düşünülüyorsa, lenfadenopati, dalak büyüklüğü ve otoimmünite ile seyreden hastalıklar olan otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ve Evans sendromu mutlaka akla gelmelidir.

Tedavi de ağır enfeksiyon varlığında antibiyotiklerin yanında yüksek doz damardan immunglobulin ve G-CSF kullanılabilir.

#### 5. İzimmün neonatal nötropeni

Maternal alloimmunizasyon, yenidoğanlarda potansiyel bir nötropeni nedenidir. Bebek nötrofillerindeki HNA1, HNA2, HNA3, HNB1 ve HNC1 antijenlerine karşı, duyarlanmış annede oluşan antikörlerin plasenta yoluyla bebeğe geçmesi sonucu nötrofil yıkımı gerçekleşir. Nötrofil spesifik antikörler HNA-1a/1b/2a vakaların %50'sinde

tanımlanmıştır. Genellikle doğumdan kısa bir süre sonra tanımlanır ve 2-3 aylıkken kendiliğinden düzelir Etkilenen bebeklerde, cilt enfeksiyonları, omfalit, ateş ve solunum/idrar yolu enfeksiyonu olarak kendini gösteren enfeksiyon riskinde artış vardır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışların yaklaşık %1,5'inden sorumludur ve %5 gibi yüksek bir mortalite oranına sahip olabilir. Tedavi genellikle destekleyicidir. G-CSF septik hastalarda önerilir.<sup>11</sup>

#### Nötropeni-enfeksiyon ilişkisinin değerlendirilmesi

Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisi iyi bilinmesine rağmen her zaman esas belirleyici etken nötrofil sayısı değildir.

Bunun bir kanıtı olarak ağır nötropenisi olmasına rağmen hiç enfeksiyon geçirmeyen ya da ağır enfeksiyon geçirmeyen hastaların varlığı gösterilebilir. Kemik iliğinde myeloid seri hücre yapımının yeterli olduğu ve periferde yıkımın artması sonucu gelişen nötropenilerde enfeksiyon riski daha azdır. Nötropenin şiddeti ile enfeksiyon sıklığı ve ağırlığı da ters orantılıdır. Bir diğer önemli noktada nötropeniye ek olarak nötrofil işlev bozukluğu, malnutrisyon varlığı ve hasta yaşının küçük olması gibi bazı belirleyici faktörlerin varlığının enfeksiyon şiddetini arttırmasıdır. Kısacası nötropeni enfeksiyon ilişkisinde nötrofil sayısı her zaman tek başına bir belirleyici olmamaktadır.

#### Nötropenik hastanın değerlendirilmesi

Nötropenik bir hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı bir anemnez alınmasıdır. Nötropenin başlangıç zamanı, açıklanamayan bebek ölümünü içeren aile öyküsü, ilaç kullanım ile hastanın enfeksiyon sıklığı ve geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyonlar ile bunların sıklığı sorgulanmalıdır.

Hastanın ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Muayene esnasında hastanın fenotipi incelenmeli, büyüme gelişme geriliği değerlendirilmelidir.

Ayrıca enfeksiyon bulgularına yönelik özellikle müköz membranlar,

gingiva, dişler, cilt, kulak zarı, perianal bölge, karaciğer, dalak, lenf bezleri ve tırnak yatak çevresi titizlikle incelenmelidir.

### Tanı Testleri

Nötropeni tanısında klinisyene yol gösteren, en sık kullanılan, basit ve ucuz test tam kan sayımıdır (TKS). TKS'daki yanlış bir değerlendirmeyi önlemek için kan örneğinin uygun şartlarda alındığından ve bekletilmediğinden emin olunmalı ya da gerekli görülmesi halinde kan örneğinin nitelikli bir otomasyon aleti ile sayımı tekrarlanmalıdır. Nötropeni periferik kan yayması ile doğrulandıktan sonra incelemeye geçilmelidir. Periferik yayma da blast varlığı lösemiye, hipersegmente nötrofil varlığı vitamin B12, folat eksikliğini ya da çekirdekli eritrosit varlığının hemolitik anemiyi göstermesi gibi özgül tanılara yönelik bulgularda dikkatlice değerlendirilmelidir. Bir diğer önemli noktada nötropeni değerlendirilirken çocuğun yaş aralığının göz önüne alınması ve yaşa göre standart nötrofil sayıları baz alınarak değerlendirmenin yapılmasıdır. Laboratuvar değerlendirmesinde özellikle hafif trombositopeni ve makrositik anemisi olan hastalarda megaloblastik anemi tanısı düşünülmeli serum vitamin B12, folat, bakır ve çinko seviyeleri istenmelidir. Bu hastalarda bir diğer olasılık da sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün sitopenilerdir. Bu bozuklukların herhangi biri tarafından açıklanamayan ek sitopenileri olan veya olmayan nötropenili hastalarda, miyelodisplastik sendrom gibi maligniteleri teşhis etmek için akış sitometrik analizi ve sitogenetik (floresan in situ hibridizasyon gibi yardımcı teknikler dahil) ve kemik iliği örnekleme gerekliliği olabilir. Tüm bu testler ile açıklanamayan durumlarda;

1. Siklik nötropeniye dışlamak için haftada üç kez, 6-8 haftalık çizelgeler düzenlenmesi,
2. Bağışıklık durumuna yönelik (immünglobulinler ve hücreyel immüniteye yönelik immünolojik testler, Antinükleer antikor vs) testler
3. Metabolik hastalık taraması (Plazma ve idrar aminoasit taraması b. Serum

vitamin B12, folik asit ve bakır düzeyleri)

4. Viral enfeksiyona yönelik testler
5. Antinötrofil antikor tayini
6. Kromozom kırık tayini (Fanconi anemisini belirler), Kemik grafileri (kıkırdak-saç hipoplazisi, Shwachman-Diamond sendromu, Fanconi anemisi)ve Akım sitometri incelemesi CD55 ve CD59 (PNH hastalığı)gibi düşünülen hastalığa yönelik spesifik testler ile
7. Gen mutasyon incelemeleri (ELA2, GFI-1, WAS, SBDS (Shwachman-Diamond sendromu) HAX1, TAZ (Barth sendromu), Fanconi genleri, LYST (Chediak Higashi sendromu), G6PC3 eksikliği, gibi) istenebilir.

Çocuklarda gelişen nötropenilerin büyük bir çoğunluğu enfeksiyonlara ikincil olarak geliştiğinden gereksiz testlerden kaçınmak önemlidir. Bu noktada klinisyen için klinik daima tetkik istemede yol gösterici olmalı ve acele edilmemelidir. Nötropenin şiddeti ve süresi ile nötropeniye eşlik eden ishal, gelişme geriliği gibi ek bulgular laboratuvar çalışmalarının genişliğini belirlemede yol gösterici olmalıdır.

### Tedavi

Nötropenik hastanın tedavisi nötropeni nedenlerinde belirttiğimiz etyolojiye yönelik yapılmaktadır. Önemli bir noktada nötropenide tedavisi aciliyet gerektiren nötropenik ateştir.

Nötropenik ateş nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38.3 C°den daha yüksek olması ve en az bir saat süre ile ateşin sebat etmesidir. Hastanın kültürleri alınarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı ve hastayı koruyucu önlemler( tek kişilik oda da kalma, ziyaretçi kısıtlaması ve Ağız mukozası, perine, rektumdan yapılacak girişimlerin önlenmesi gibi) alınmalıdır. Hastanın Kostmann, Shwachman Diamond tanısı varsa ya da sepsiste ve ağır nötropenik ise G-CSF 5 µg/kg dozunda başlanması ve nötrofil sayısına göre takip edilmesi önerilmektedir. Günlük G-CSF dozu 8 µg/kg dan fazla olan hastalarda MDS ve AML gelişme riskinin yüksek olduğu

bilinmektedir. Maliniteye dönüşüm ile G-CSF kullanımı arasında bir ilişkiden şüphelenilmektedir. Ancak bu daha çok G-CSF kullanımından sonra enfeksiyondan kayıpların azalması ile artan yaşam süresine bağlı olarak hastalarda ortaya çıkması şeklinde yorumlanmaktadır.

Vitamin B3 (niyasin) ile G-CSF'in birlikte verilmesinin nötrofil sayısını dört haftanın sonunda anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: FK

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol* 2012; 189: 2689-95.
2. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002; 39: 75-81.
3. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;146:486-9.
4. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2011. p. 275-95.
5. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* 2013; 34: 173-84.
6. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002; 39(2): 89- 94.

7. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003; 33(1): 97- 10.
8. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(3): 153- 164.
9. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002; 39: 121-7.
10. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 15- 24.
11. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2017; 178(3): 351- 363.



## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):38-41

### Febril konvülziyonlar

#### Febrile seizure

 Meltem Çobanoğulları Direk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji, BD, Mersin, Türkiye

#### Febril Konvülziyon Tanımı

Febril konvülziyon (FK) çocuklarda en sık görülen nöbet tipidir. FK tipik olarak 6 ay ile 60 ay arası dönemde merkezi sinir sistemini tutan bir enfeksiyon ya da belirlenmiş bir başka neden olmadan (elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk, intoksikasyon ve travma), önceden afebril nöbet geçirmemiş çocuklarda, ateşli bir hastalık sırasında görülen nöbet olarak tanımlanır.

#### Epidemioloji

Yaklaşık olarak insidans %2-5'dir. Asya'da özellikle Japonya'da %8-10 civarındadır. İnsidans 0-4 yaş arasında 460/100.000'dir. FK'lı çocukların %90'ı ilk FK'larını 3 yaşından önce geçirirler, %6'sı ilk 6 ayında ve %4'ü ise 3 yaşından sonra ilk FK'larını geçirir. Erkek çocuklarda biraz daha fazla görülür. Pik yaşı 18-24 aydır.

#### Patogenez

FK'ların patogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Günümüzde genetik duyarlılık temelinde sodyum kanal ekspresyonu değişiklikleri, hipotalamik disregülasyon, hipokampal ve kortikal eksitabilitenin gelişmesi etyopatogeneze önemli bir yer tutar. Bazı çalışmalarda FK'da serum interlökin-1 $\beta$  ve interlökin-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur. FK'da

genetik önemli rol oynar. FK'lı çocukların ailelerinde %25-40'ında FK hikayesi vardır. Birinci derece akrabalarda FK varsa etkilenim oranı da artar. Anne-babadan biri FK'lı ise çocuklarında FK riski %10-25'dir. Bir kardeşte varsa diğerlerinde %10'luk bir FK riski vardır. Eğer bir ebeveynde ve bir kardeş varsa bu risk %50'dir. Anne ve babanın her ikisinde de FK anamnezi olduğunda risk %55'dir. İkiizlerde yapılan çalışmalarda, tek yumurta ikizlerinde konkordans %69 iken, çift yumurta ikizlerinde ise bu oran %20'ye düşmektedir. Hastalığın genetik zemini olduğuna dair ipuçları olmasına rağmen kesin bir geçiş şekli tespit edilememiştir. Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar ve diğer viral enfeksiyonlarda görülür. Difteri-Boğmaca-Tetanoz ve Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşılarından sonra da FK gelişebilir. Aşı sonrası gelişen FK'ların prognozu diğerlerinden farklı değildir. Çoğu çocukta ateşin hızlı yükselmesinin FK'da primer faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Konvülziyonlar genellikle ateş yükselirken çıkar. FK'lar salmonella ve shigella enfeksiyonları esnasında muhtemelen bu mikroorganizmaların nörotoksinlerine bağlı olarak daha sık görülür.

Yazının geliş tarihi: 26.03.2022

Yazının kabul tarihi: 26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Meltem Çobanoğulları Direk, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000, E-posta: m\_lt\_m82@hotmail.com

## Klinik

Ateş, yaş ve genetik yatkınlık FK patogeneğinde rol oynayan en önemli faktörlerdir. FK'ların büyük çoğunluğunun viral enfeksiyonlar sırasında gözlenir. Nöbet özelliklerine göre basit ve komplike FK'lar şeklinde ikiye ayrılır. Basit FK'lar çocuklarda en sık görülen nöbet tipi olup, FK'ların %80-85'ini oluşturur. Tablo 1'de basit ve komplike febril konvülsiyon özellikleri verilmiştir.

**Tablo 1:** Basit ve komplike febril konvülsiyon özellikleri

Basit Febril Konvülsiyon (Aşağıdaki maddelerin hepsini içermelidir.)

- Generalize karakterli
- 15 dakikadan kısa süren
- 24 saat içerisinde tekrarlamayan

Komplike Febril Konvülsiyon (Aşağıdaki maddelerin en az birisini içermelidir.)

- Fokal başlangıçlı ya da nöbet esnasında fokal özellik gösteren
- 15 dakikadan uzun süren
- Aynı ateşli hastalıkta veya 24 saat içinde tekrarlayan

Ateş çocukluk yaş grubunda yaygındır. Altta yatan ciddi bir nedene bağlı nöbet ile ateş koincidental olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle ateş ve FK ayırıcı tanısı yapılması gerekmektedir. Ayrıntılı bir anamnez sonrasında iyi bir fizik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Ateş ve nöbetin ilişkisi sorgulanmalıdır. Febril rigor, febril deliryum, SSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, abse), febril miyoklonus, GEFS +, Dravet sendromu, Yeni Başlangıçlı Refrakter Status Epileptikus (NORSE-New onset refractory status epilepticus), ve Ateşli Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu (FIRE-Febrile infection related epilepsy syndrome) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Febril konvülsiyon ile gelen hastalarda lomber ponksiyon kararı klinik bulgulara ve yaşa göre verilmelidir. Rutin nörogörüntüleme önerilmemektedir.

Tekrarlayan komplike FK geçiren, fokal nörolojik bulguları, gelişme geriliği, cilt bulguları, yapısal defekti, baş çevresi patolojik olan, intrakranial basınç artışı olan, öykü veya muayene ile kafa travması saptanan ve FK'yı takiben birkaç saatten uzun süren postiktal nörolojik defisiti bulunan hastalara nörogörüntüleme yapılması önerilmektedir. EEG çekimi rutin olarak önerilmez. Fokal veya uzun süren komplike FK geçiren, nörolojik defisit veya gelişme geriliği olan, tekrarlayan FK geçiren ve epilepsi gelişme riski yüksek olan çocuklar için gerekebilir. Febril konvülsiyon yaklaşık %60-70 oranında tek nöbet olarak karşımıza çıkar. Febril konvülsiyon tekrarı için minör ve majör risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir. Risk faktörü sayısı arttıkça tekrarlama riski de artar.

**Tablo 2:** Febril konvülsiyon tekrarlama risk faktörleri

- 18 aydan önce febril konvülsiyon görülmesi
- Ailede febril konvülsiyon öyküsü olması
- Düşük pik ateş değeri
- Ateş ile nöbet arasındaki interval süre kısa ise (<30dk)
- Erkek cinsiyet?
- Bakıcı ya da kreş tarafından bakılıyorsa?

Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda epilepsi gelişme oranı yaklaşık olarak %6 dır. Komplike FK, FK öncesinde varolan nörolojik veya gelişimsel anomali, ailede epilepsi öyküsü olması, ateş ile nöbet arasındaki sürenin kısa olması (<1saat) epilepsi için risk faktörleridir.

## Tedavi

Tedavi şeması şöyle olmalıdır:

- 1)Nöbet durdurulmalıdır
- 2)Ateş düşürülmelidir
- 3)Santral sinir sistemi enfeksiyonu ekarte edilmelidir
- 4)Ateşin sebebinin bulup tedavi edilmelidir
- 5)Gerekli tetkikler alınmalıdır
- 6)Aileye bilgilendirilmelidir

Nöbet hastane öncesi dönemde ve acilde durdurulmalıdır. Bunun için diazepam, klobazam ve midazolam kullanılır. Nöbet durduktan sonra gelen çocuklar sadece takip edilmelidir. Ateş parasetamol veya ibuprofenle düşürülmelidir. SSS'i enfeksiyonu ekarte edilmelidir. Altta yatan hastalığı tedavi edilmelidir. Gerekli görülürse EEG ve/veya nöroradyolojik değerlendirme yapılır. Aileye FK'nın benign bir hastalık olduğu açıklanır. Prognozu ve seçeneklerinden birisi intermitant (aralıklı) profilaktik benzodiazepam uygulamasıdır; diazepam ateş 37.5°C ve üzerinde ise 0.2-0.5mg/kg/doz (maksimum 10 mg) rektal verilebilir. Aile intermitant profilakside başarısız olur ya da profilaksiye rağmen nöbetler tekrarlıyorsa devamlı profilaksiye geçilir. Uzun süreli günlük tedavide fenobarbital 3-5 mg/kg/gün iki dozda, valproat 20-30 mg/kg/gün iki dozda veya levetirasetam 20-30 mg/kg/gün iki dozda tercih edilebilir.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: MÇD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-86.
2. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz Der Fiberkrämpfe in Istanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatrie* 1988; 19: 69-73.
3. Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmali F, Kumandas S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in

tekrarları konusunda bilgi verilir. Nöbet anında nasıl müdahale edileceği öğretilir. Ateşle mücadele öğretilir.

Bir sonra ki adım FK tekrarlama riskinin belirlenmesidir. Tekrarlama risk faktörlerine göre hastaya profilaksi verilmelidir. FK profilaksisinde ideal antiepileptik yoktur. Profilaksi iki yıl veya 5 yaşına doldurana kadar verilir. Febril konvülsiyonda başlıca tedavi

Kayseri, Turkey: An assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure*. 2018;55:36-47.

4. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in Istanbul. *Med Bull Istanbul* 2002; 17: 44-52, 35: 79-84.
5. Millichap JG. Febrile Convulsions, Macmillan, New York 1968.
6. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17(suppl 1):44-52.
7. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018;7:212536.
8. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007; 334: 307-311.
9. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline-Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child with a Simple Febrile Seizure *Pediatrics* 2011: 127-2: 389-39.
10. Mohamad A. Mikati and A.J. Hani. Febrile Seizures. 20th Edition ed2015. p. 2829-31.
11. Whelan H, Harmelink M, Chou E, Sallowm D, Khan N, Patil R, et al. Complex febrile seizures-A systematic review. *Disease-a-Month* 2017;63(1):5-23.
12. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swanman K, Ashwal S. Pediatric Neurology. Principles and Practice. 5rd ed. Elsevier

Saunders, 2012:790-7.

13. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review). *Evid Based Child Health*. 2013;8(4):1376-485.
14. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 22;2:CD003031



## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):42-48

### Çocuklarda miyokardit/miyoperikarditlerde güncel yaklaşım tanı, tedavi ve izlem

#### Current approach to myocarditis/myopericarditis in children diagnosis, treatment and follow-up

 Derya Duman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD, Mersin, Türkiye,

#### Miyokardit/miyoperikardit sınıflaması ve tanımlamalar

Miyokardit kalp kas dokusunun inflamasyonudur. Patologlar miyokarditi miyozitlerin nekroz ve dejenerasyonu ile giden inflamatuvar infiltrasyon olarak tanımlarlar.

Miyoselüler hasar sonrası miyokardiyal disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişebilir. Dilate kardiyomyopatinin (DKMP) en sık nedeni geçirilmiş miyokardittir.

Klinik prezentasyonu, insidental olarak laboratuvar bulguları tespit edilen asemptomatik hastalardan, kardiyojenik şok ve ani ölümlü başvuran hastalara kadar oldukça geniş bir spektrumda olduğu için her miyokardit hastası tanı almayabilir ve bu nedenle gerçek insidansı bilinmemektedir.

Miyokard tutulumu dışında perikard tutulumu da varsa miyoperikardit adını alır.

#### Epidemiyoloji

Miyokardit/miyoperikarditin gerçek insidansı tam bilinmemekle beraber yapılan

son bir çalışmada insidans 100.000 çocukta 1-2 olarak bildirilmiştir<sup>1</sup>.

Hastalık bebeklik ve adölesan dönemde iki pik yapar. Otopsi çalışmalarında tüm pediatrik ölümlerde %2 oranında miyokardit tanısı konmuştur<sup>2</sup>. Non-travmatik ani çocuk ölümlerinin %27'sinin etyolojisinde miyokardit tespit edilmiştir<sup>3</sup>. Pediatri servisi taburculuklarının %0,05'ini miyokardit vakaları oluşturmaktadır<sup>4</sup>. Pediatri servislerine yatırılan vakaların büyük çoğunluğu (%80) yoğun bakımda takip edilmekteyken, vakaların daha az bir kısmında (%4-19) ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ve/veya ventriküler assist device (VAD) ihtiyacı olabilmektedir<sup>5</sup>.

#### Doğal Seyir

Tüm vakaların 2/3'ünde tam düzelme izlenir. Burada önemli prognostik faktör sol ventrikül fonksiyonudur. Sol ventrikül kasılma gücünü gösteren ekokardiyografide bakılan ejeksiyon fraksiyon değeri %35 altında olan hastalarda düzelme oranı çok daha azdır. Bu hastaların %25'inde transplantasyon ve ölüm görülürken, %50'sinde kronik dilate KMP olur. %25 hastada ise düzelme görülür.

Yazının geliş tarihi: 26.03.2022

Yazının kabul tarihi:26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Derya Duman, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0505 7276489, E-posta: drderyaduman@gmail.com

## Etkenler

Etiyolojide sıklıkla enfeksiyöz, nedenler, bunlar arasında da virüsler önde gelir. Enteroviruslar, koksakivirus, ekovirus, poliovirus ve adenovirus ilk sıralarda etken olarak yer alırlar. Ancak son yıllarda parvovirus B19 (PVB19) miyokarditli vakalarda en çok izole edilen ajan haline geldi<sup>6</sup>. Koroner arter inflamasyonu, sistolik disfonksiyon yanısıra, erişkinlerde izole diyastolik disfonksiyonlu hastaların PCR'larında da %50 oranında PVB19 saptanmaktadır.

Aşılmanın kısıtlı olduğu bölgelerde, daha nadir olarak bakteriyel etkenler görülebilir.

Otoimmün hastalıklar, toksinler ve hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı da miyokardit olabilir.

Ciddi akut solunumsal sendrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2)'a bağlı akut COVID-19 ve multisistem inflamatuvar hastalık (MIS-C) akut miyokarditle benzer bir klinikle karşımıza çıkabilir.

Ancak bu iki durum direkt miyokarditten ziyade, virüsün ikincil etkileriyle ilgilidir. Nasıl ki sepsiste tüm organlar etkileniyorsa, ikincil etkilenim olarak kalp kası tutulumu/miyokardit olabilir.

Çok nadir olarak mRNA SARS-CoV-2 aşılı sonrası miyokardit ve/veya perikardit vakaları da bildirilmiştir.

2009 yılındaki influenza A H1N1 salgınında da miyokarditle ilişkili birçok vaka bildirilmiştir.

## Patogenez

Virüsle enfeksiyon sonrası patofizyolojide 3 aşama vardır. Faz 1'de virüsün hücreye girişi, çoğalması ve immün sistemin sitokin salınımı ve yanıtı ile direkt miyokardiyal hasar oluşur. Bu faza viral enfeksiyon fazı denir. 1-4 gün arasında izlenir.

Faz 2 otoimmünite ve inflamatuvar fazdır. İmmün sistem aktivasyonu ile T ve B hücrelerini içeren, antikor yanıtı ile sonuçlanan immün yanıt görülür. Miyokard spesifik antijen ve viral proteinler arasındaki moleküler benzerlik sonucu cross reaksiyon gelişir. Bu benzerlik miyokardiyal hasara neden olur. Enfekte bireyde immün sistemin modülasyonu, immün cevap doku hasarının genişliğini ve hastanın prognozunu etkilemede önemlidir. Faz 2 de 1-4 hafta arası devam eder.

Faz 3 ise dilate kardiyomiyopati fazıdır. İnflamasyon ve viral enfeksiyonunun rezolüsyonu ile kronik DKMP'ye gidiş ile karakterizedir. DKMP'ye giden vakalarda bu sonuç 3 nedene bağlı olabilir: İlk fazda geniş bir miyokardiyal hasar olursa, ve/veya viral enfeksiyon geçtiğinde bile persistan immün yanıt devam ederse, ve/veya virüsün yetersiz eliminasyonu sonucu viral enfeksiyon ve hücre hasarı devam ederse kardiyomiyopati gelişimi ile sonuçlanabilir.

## Klinik

Viral prodrom, viral bir enfeksiyon sonrası non-spesifik semptomla görülebilir. Klinik yelpaze asemptomatik vakalardan, kalp yetmezliği, aritmiler ve fulminan miyokardite kadar geniş bir spektrumda görülebilir.

Bir-İki hafta öncesinde sıklıkla solunum yolu veya gastrointesinal hastalık öyküsü vardır: Ateş, myalji, keyifsizlik gibi prodromal semptomlarla klinik başlar. Sonrasında, göğüs ağrısı, dispne, egzersiz intoleransı, senkop, takipne gibi non-spesifik semptomlar görülür. Basvuru veya yatış sürecinde hastaların %45'inde ventriküler ve supraventriküler aritmiler izlenir. Kalp blokları dahi görülebilir.

Takepne, respiratuar distress, karın ağrısı, iştahsızlık, istirahatle taşikardi, kusma gibi bulgular başka hastalıklarla karıştırmaya ve tanıda gecikmeye neden olabilir. Daha az bir hasta grubunda ise en

korkulan düşük kardiyak debi, hipotansiyon, bozulmuş perfüzyon, zayıf nabızlar, asidoz, malign aritmiler ile beraber kardiyovasküler şok kliniği ve ölüm görülebilir. Tanı öncesi birden çok başvuru ve tetkik sürecinden hasta geçer.

### **Fizik Muayene**

Fizik muayenede solunum sistemi bulguları, takipne, iç çekme, retraksiyon, taşikardi, letarji, hepatomegali, üfürüm veya gallop ritmi, hipotansiyon, solukluk, periferik ödem, hipoksi/siyanoz görülebilir.

Yapılan bir araştırmada en sık görülen iki fizik muayene bulgusunun takipne ve nefes darlığı olduğu tespit edilmiştir<sup>7</sup>. Yine yapılan başka bir çalışmada ise gastrointestinal semptomlar ve halsizlik, özellikle kalp fonksiyonlarının etkilendiği hastalarda en sık görülen semptomlar arasında yer almaktadır<sup>8</sup>.

### **Tanı**

#### **Elektrokardiyografi**

Spesifik veya sensitif bir bulgu yoktur. Sıklıkla anormaldir. Sinüs taşikardisi, QRS voltaj azalması, ST ve T değişiklikleri (diffüz veya bölgesel), geniş, çentikli Q dalgaları, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, AV blok izlenebilir.

Eşlik eden perikardiyal tutulumda diffüz ST segment elevasyonları vardır.

#### **Göğüs Grafisi**

Hastaların %50'sinde anormaldir. Kardiyomegali vardır. Pulmoner ödem bulguları, efüzyon, kronik olgularda karinal açıda genişleme olabilir.

#### **Laboratuvar**

İnflamatuvar belirteçler non-spesifiktir. Hemogram, sedimentasyon, CRP, viral antikorlar, serum kardiyak antikorlar bakılabilir. CRP ve sedimentasyon yüksek olabilir. Kardiyak belirteçler ise CK, CK-MB, troponin I ve T, beyin natriüretik peptid (BNP) ve NT-proBNP'dir.

Troponin hastaların çoğunda artar. Miyokardit açısından otopsi pozitif olan bazı hastalarda ise troponin değerinin ilk başta negatif ölçüldüğü de görülmüştür. Hastalık şiddeti ile ilişkili değildir<sup>8</sup>.

BNP, konjestif kalp yetmezliği ve primer pulmoner patoloji ayrımında faydalıdır. Konjestif kalp yetmezliği ve kalp tutulumu olan durumlarda BNP artışının daha belirgin olmasını bekleriz. Tanı ve kalp yetmezliği kliniğinin takibinde faydalı olabilir.

#### **Troponin**

Kardiyomyositlerde (Tn c, I, T) 3 formu bulunan proteinlerdir. Sarkomerde (%95) ve sitozoldedir. Tropomyozin ile etkileşerek troponin-tropomyozin kompleksini oluşturur ve kasılmada rol oynar.

İrreversibl myokardiyal hasarda kan düzeyi artar. cTn I ve T 3-4 saat içinde yükselir. High sensitif troponin (HsTn) de bakılabilir.

Oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler, katekolamin artışı, miyokardiyal duvar stresi, miyokardiyal iskemi, infiltratif durumlar, direkt travma, miyokardiyal hücreleri etkileyerek apoptozis, artmış membran geçişi, hücre hasarı ve nekroza neden olarak troponin düzeyinde yükselmeye neden olabilir. Bu nedenle kalp dışı pulmoner tromboemboli gibi solunum sisteminin etkilendiği durumlarda, aort disseksiyonu gibi kardiyovasküler hastalıklarda, akut gastrointestinal kanama ve hastalıklarda, şok durumunda da miyokardiyal beslenme etkilenecek bu durumlarda da troponin yükselebilir. Ayırıcı tanıya öykü, fizik muayene, laboratuvar ve diğer bulgular kullanılmalıdır.

Yapılan bir çalışmada, kardiyak troponin T değeri <0,01 ng/ml'den küçükse miyokardit tanısının ekarte edilebileceği bildirilmiştir<sup>9</sup>.

Çok nadir olarak yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Bu durumlar: fibrinli örnekler, endojen antikorlar, romatoid

faktörler, heterotopik antikorlar, hayvanlarla sık temas, immünoterapi, ultrasantrifüj, heterofilik antikor bloklama nedeni ile olabilir.

Troponin değerinin çok yüksek olması, her zaman kliniğin ve prognozun kötü olacağı anlamına gelmez<sup>8</sup>.

### **Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Son zamanlarda miyokardit/miyoperikardit tanısında non-invaziv bir yöntem olarak kardiyak MRG kullanılmaktadır.

İnflamasyon lokalizasyonu ve yaygınlığını gösterir. Fonksiyonel bilgi sağlar. Miyokardit ilişkili MRG bulguları (Lake Lois Kriterleri):

1-Ödem: artmış T2 sinyal yoğunluğu.

2-Hiperemi: Erken miyokardiyal kontrast tutulumu (iskelet kasına göre).

3-Skar ve nekroz: Geç Gadolinyum tutulumu. İle karakterizedir.

Üç bulgudan ikisinin varlığı %80 oranında tanı doğruluğuna sahiptir ve tanı miyokardit lehinedir.

Özet olarak; klinik bulgulardan akut göğüs ağrısı, yeni başlayan (<3 ay) veya kötüleşen kalp yetmezliği bulguları, subakut/kronik (>3ay) veya kötüleşen kalp yetmezliği bulguları, çarpıntı, aritmik semptomlar, senkop, atlatılmış kardiyak arrest, açıklanamayan kardiyojenik şok varlığında, diğer tanısal kriterlerden EKG/Holter/Efor testi anormallikleri, artmış kardiyak troponinler, ekokardiyografi /anjiyografi/MRG'de yapısal veya fonksiyonel anormallikler, MRG'de ödem ve/veya tutulum da eşlik ediyorsa akut miyokarditten şüphelenilmelidir<sup>10</sup>.

Farklı kategorilerden, 1 klinik + 1 tanısal kriter; veya asemptomatik hastada 2 tanısal kriter varsa ve KAH, KKH, yokluğunda şüpheli akut miyokardit tanısı konulabilir (10).

### **Endomiyokardiyal biyopsi**

Altın standart tanı yöntemi endomiyokardiyal biyopsidir (EMB). Anjiyografik olarak sağ ventrikül miyokarddan punch biyopsi yapılır.

Dallas kriterleri; inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve miyosit nekrozu patolojide beklenir. İmmünohistokimya, viral genom analizi, viral kültür bu sayede yapılabilir.

Ancak sensitivite %30 civarı kadar düşüktür. Yamalı patern tutulumu olabileceği için yanlış örnekleme olabilir. Yorumlayan kişiye göre değişkenlik olabilir. Komplikasyon riski de mevcuttur. Bu nedenle rutin olarak yapılmaz.

Çocuklarda fulminan miyokardit, akut açıklanamayan kalp yetmezliği, idiyopatik DKMP olan durumlarda EMB yapılabilir<sup>10</sup>. Mümkün olduğunca erken yapılmalı ve yeteri kadar örnek (en az 3 x 1-2 mm) alınmalıdır. Sağ ventrikülün septal duvarından (kalın kısımdan) biyopsi örneği almak gerekmektedir.

### **Koroner Anjiyografi**

Koroner anjiyografi genelde gerekmemekle beraber akut koroner sendromdan tam bir ayırıcı tanı yapılamıyorsa, hastada risk faktörleri varsa, uygun medikal tedaviye karşın kalp yetmezliği bulgularında ve kliniğinde kötüleşme oluyorsa, hemodinamik durumu ve koronerleri değerlendirmek açısından koroner görüntüleme ve anjiyografi yapılabilir.

Koroner arter tutulumu açısından risk faktörleri hiperlipidemi, erken yaşta miyokard infarktüsü öyküsü, obezite, tromboze meyil yaratan durumlar, pıhtılaşma faktör bozuklukları olarak sayılabilir.

### **Tedavi**

Konvansiyonel medikal tedavi verilebilir. Belirgin bir spesifik tedavi yoktur. Semptomlara yönelik tedavi verilebilir.

Hemodinamik instabil, hipotansif bir hastayı yoğun bakımda izlemek gerekir. Mekanik kardiyopulmoner destek, ECMO, VAD gereksinimi olabilir.

Stabil bir hastada diüretik, Anjiyotensin Dnüşürücü Enzim (ACE) inhibitörü, beta blokörler verilerek egzersiz kısıtlaması yapılabilir.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) miyokard tutulumunun belirgin olduğu, fonksiyonların bozulduğu hastalarda verilmemelidir.

### **Medikal Tedavi-1**

#### **Diüretikler**

İlk seçenek tedavidir. Torasemid remodelling üzerine olumlu etki yapar.

#### **İnotroplar**

Milrinon, adrenalin, dopamin, dobutamin, ve seçili vakalarda levosimendan verilebilir.

#### **ACE inhibitörleri**

Anti-inflamatuvardır. Anti-fibrotik etki yapar. Fonksiyonel kapasitede artışa neden olur. Mortalitede azalma görülür. Hemodinamik stabil olan ve hipotansif olmayan hastalarda verilebilir.

#### **Beta blokörler**

Kardiyoprotektif etki yaparlar. İnflamatuvar sitokin supresyonunu sağlarlar. Karvedilol fonksiyonlarda da iyileşme yapabilir.

### **Medikal tedavi - 2**

Aspirin veya NSAİD akut veya subakut dönemde zararlı etkiye neden olurlar. Geç dönemde etkinlikleri az veya yoktur. Antiagregan dozda aspirin, koroner tromboz açısından daha önce belirtilen risk faktörlerinin olduğu hastalarda verilebilir.

### **Medikal Tedavi-3**

Kliniğin kötü gittiği, morbiditenin yüksek olduğu seçili hastalarda, antiviral tedavi, immünmodülatör tedavi,

kortikosteroidler, intravenöz immunglobulin (İVİG), siklosporin/azatioprin başlanabilir.

#### **İVİG**

İmmüsupresyon tedavidir. Viral klerensin artmasını ve patojen nötralizasyonunu, inflamatuvar sitokin klerensini sağlar. Böylece kardiyomiyosit hasarında azalma sağlar. 2 gr/kg dozunda verilir. Baş ağrısı, halsizlik, döküntü, kaşıntı, bulantı, ishal, kusma ve ateş gibi yan etkilere dikkat edilmelidir.

İVİG ile ilgili yapılmış çalışmalarda İVİG tedavisinin aslında prognoz ve mortaliteye belirgin katkısı olmadığı, ama uzun dönem morbiditede azalma ve kalp fonksiyonlarında iyileşme sağladığını bildiren yayınlar vardır<sup>11,12</sup>. Bu konuda çocuklarda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hastanın kliniğine ve hemodinamik durumuna göre; özellikle hipotansif, sol ventrikül fonksiyonlarının belirgin etkilenmiş olduğu hastalarda İVİG verilebilir.

### **Prognoz ve Mortalite**

Hastaların çoğu ventrikül fonksiyonlarında, uzun dönemde kardiyak bozulma olmadan (aritmiler dahil) iyileşmektedir. Küçük bir kısımda dilate kardiyomiyopati gelişebilir.

Akut hastalık sırasında mortalite %6 -14 arasında değişebilmektedir. Persistan ventriküler disfonksiyon, kalp yetmezliği veya kalp transplantasyonuna bağlı geç dönemde ölüm oranı %5'in altındadır.

Artmış ölüm riski ile ilişkili faktörler:

1. Fulminant seyir göstermesi.
2. Ciddi deprese sol ventrikül fonksiyonu (Ejeksiyon fraksiyonu <%30 veya fraksiyonel kısalma Z skoru <-2SD olması).
3. ECMO veya VAD gibi mekanik dolaşım desteği ihtiyacı.
4. İntravenöz inotropik tedavi ihtiyacı.
5. Taşiaritmiler.



6. Pik BNP değerinin >10.000 pg/mL olması.

### Miyoperikardit-perimiyokardit

Perikard ve miyokardın birlikte tutulumu sonucu görülen klinik duruma denir.

Eğer miyokard tutulumu ön planda ise perimiyokardit olarak adlandırılırken; perikard tutulumu ön planda ise miyoperikardit denilir.

Tipik göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, yaygın ST elevasyonu ve perikardiyal efüzyon bulguları gibi perikardit bulgularına ek olarak;

1. Klinik olarak takipne, çarpıntı gibi kalp yetmezliği bulguları varlığı ve miyokardın da etkilendiğini gösteren sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının hafif veya ağır olarak bozulması.
2. Ekokardiyografide sol ventrikül duvarının global ve bölgesel olarak kasılmanın azalması.
3. Yükselmiş troponin düzeyleri ve EKG'de daha önce görülmeyen ST-T değişiklikleri veya aritmiler.
4. Kardiyak MRG gibi görüntüleme bulguları ile de miyokard tutulumunun olması.

Perikard tutulumuna ek olarak, bu dört durumdan biri de eşlik ediyorsa miyokard tutulumu da vardır ve miyoperikardit düşünülmelidir.

Tedavide, perikard tutulumunun ön planda olması ve miyokard fonksiyonlarının normal olması sebebiyle antiinflamatuvar tedavi (NSAİD ve kolşisin) verilebilir. Kolşisin tedavisi en az 3 ay devam ettirilmelidir. Tekrarlayan miyoperikardit vakalarında bu süre 6 aya kadar çıkartılabilir.

### İzlem ve Spor

Miyokardit geçirmiş atletler yarışmalı sporlardan en az 6 ay süreyle çekilmelidir<sup>5,10</sup>. Bu süre sonunda kardiyolog

tarafından ekokardiyografi, elektrokardiyografi, holter monitorizasyonu ve efor testi yapıldıktan ve bulgular normalleştikten sonra yarışmalı sporlara tekrar katılım sağlanabilir.

### İmmünizasyon /Aşılama

İVİG tedavisi alanlarda canlı aşılardan azalmış immunojenite nedeni ile en az 11 ay sonra yapılmalıdır.

Transplantasyona (tx) gidecek hastalarda, tx sonrası immunsupresif tedavi nedeni ile canlı aşılardan kontrendike olacağı için; azalmış etkinliğe rağmen tx öncesi aşılamaya yapılmalıdır.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: DD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Kim J, Cho MJ. Acute Myocarditis in Children: a 10-year Nationwide Study (2007-2016) based on the Health Insurance Review and Assessment Service Database in Korea. *Korean Circ J.* 2020;50(11):1013-22.
2. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Malone M, Burch M, Sebire NJ. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Arch Dis Child.* 2008;93(7):594-8.
3. Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *Jama.* 1985;254(10):1321-5.
4. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2007;120(6):1278-85.

5. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-28.
6. Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, Shaffer A, Perry TE. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(6):1591-601.
7. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):942-7.
8. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, Gambetta K, Knecht KR, Prada-Ruiz CA, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(6):1175-82.
9. Eisenberg MA, Green-Hopkins I, Alexander ME, Chiang VW. Cardiac troponin T as a screening test for myocarditis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(11):1173-8.
10. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
11. Robinson JL, Hartling L, Crumley E, Vandermeer B, Klassen TP. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5(1):12.
12. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89(1):252-7.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):49-56

# Yüksek riskli yenidoğanın poliklinik izlemi Policlinic follow-up of a high-risk newborn

 Aysen Orman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Mersin; Türkiye

## Giriş

Sağlıklı yenidoğana sunulan standart izlem ve bakımdan daha fazlasına ihtiyaç duyan, gestasyon haftası ve doğum ağırlığına bakılmaksızın mortalite ve morbidite riski fazla olan yenidoğanlar yüksek riskli yenidoğan olarak tanımlanmaktadır.

Ülkemizde perinatal ve neonatal bakım alanındaki gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların hayatta kalma oranı artmış, beraberinde bu bebeklerde görülen morbidite ve kronik hastalık oranı da artmıştır. Perinatal risk faktörleri ve yenidoğan döneminde karşılaşılan sorunlar ileri dönemde nörolojik ve gelişimsel gerilik ve problemlerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Yaşama yüksek risk düzeyi ile başlayan bu çocuklarda serebral palsi, körlük, sağırılık, öğrenme güçlüğü ve davranış bozukluğu gibi sorunlara görülebilmektedir. Sağlıklı bebeklerin izlemi ile ilgili çok sayıda protokol bulunmakla birlikte yüksek riskli bebeklerin uzun süreli izleminin nasıl olması gerektiği ile ilgili yeterli veri yoktur.

## Hangi bebekler yüksek riskli kabul edilmektedir?

Yüksek riskli yenidoğanlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Yüksek riskli yenidoğanlar

	<b>Yüksek risk (Düzye 3-4)</b>
Gastasyon yaşı ve DA	1000 g, <29 hf, SGA ve LGA
Santral Sinir Sistemi	Evre 3-4 İVK, hidrosefali, asfiksi, konvulziyon, taburculukta anormal nörolojik muayene
Solunum sistemi	≥7 gün MV, HFO, BPD, pnömotoraks, ciddi apne
Kardiyovasküler sistem	EKMO-iNO uygulaması, PPHN, inotrop gerektiren şok, ciddi tromboz
Enfeksiyöz durumlar	Ağır sepsis, Menenjit, intrauterin enfeksiyonlar
Cerrahi sorunlar	Diafragma hernisi, TÖF, cerrahi NEK, cerrahi ligasyonlu PDA, lazer uygulanan ROP, shunt opere hidrosefali
Diğer	Uzamış hipoglisemi, İkizden ikize transfüzyon Kan değişimi gerektiren sarılık Major konjenital malfomasyon Madde bağımlı anne bebeği

**Yazının geliş tarihi:** 26.03.2022

**Yazının kabul tarihi:**26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Aysen Orman, Neonatoloji Uzmanı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Yenişehir/MERSİN. Tel: 0505 7917405, E-posta: ormanaysen709@gmail.com

Aileler ve ebeveynler genellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çalışanlarla iyi iletişim kurarlar. Taburculuk sonrası izlemde de ideal olan her yenidoğan yoğun bakım kliniğinin bir riskli yenidoğan izlem polikliniği olması ve burada görev alanların yoğun bakım çalışanları olmasıdır. Fakat özellikle ülkemiz gibi homojen olmayan dağınık bir demografik yapıya (yerleşim yeri, hastanenin konumu, trafik, ulaşım olanakları, vb.) ve sağlık hizmet alanına sahip ülkelerde veya ekonomik nedenlerle izlem şekilleri her bebek için belirlenerek, farklı hizmet sunucuları ile gerçekleştirilebilir

Yüksek riskli bebekler, yenidoğan uzmanı, gelişimsel pediatri uzmanı ve ekip tarafından takip edilmelidir. Ekip ise pediatrik nörolog, genetik uzmanı, konuşma terapisti, endokrinolog, kardiyolog, fizyoterapist, diyetisyen, özel eğitim uzmanından oluşmalıdır.

## **Olgularla yüksek riskli yenidoğan izlemi**

### **Olgu 1**

Yirmiyedi yaşındaki annenin birinci gebeliğinden yaşayan birinci bebek olarak, 30. gestasyon haftasında, 27. gestasyon haftası ile 1 ve 5. dakika 7 ve 8 ile doğan hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Antenatal öyküde doğumdan iki hafta önce başlayan preeklampsi, tek doz antenatal steroid uygulama vardı. Soygeçmişte özellik yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı: 830 gram (<3 p), boy: 31 cm (<3 p), baş çevresi 24 cm (<3 p) vücut sıcaklığı: 36.2 °C, kalp tepe atımı 139/dk, solunum sayısı 70/dk, kan basıncı 52/33 mmHg idi. Genel durumu orta, interkostal, subkostal retraksiyonları mevcut, yenidoğan refleksleri pasif olarak değerlendirildi. İntaruterin büyüme kısıtlılığı ve prematürite nedeni ile takip edilen hastanın detaylı laboratuvar tetkiklerinde transfontanel ultrasonografi (USG), batin USG normal olarak değerlendirildi. İkinci gün yapılan ekkokardiyografide geniş patent duktus arteriyozus saptandı. Konjenital

intaruterin enfeksiyon taraması (TORCH-sifiliz) negatif saptandı. Kromozom analizi 46 XX saptandı. Noninvaziv mekanik ventilasyonda (nCPAP) 28 gün, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) 48 gün takip edildi. Enteral beslenme anne sütü ve anne sütü güçlendirici ile sağlandı. İlk günden itibaren D vitamini, 14. gün demir başlandı ve devam edildi.

### **Olgu 1 Taburculuğa Hazır mı?**

Taburculuktan en az 12 saat önceye kadar vital bulguları stabil olmalı, yeterli kilo alımı olan (2 kg altında günlük 15 g/kg, 2 kg üstünde 15-20 g/kg), oda ısısında açık yatakta ve giysili iken termoregülasyonunu sağlamış, kardiyorespiratuvar herhangi bir sorun olmaksızın yeterli ve uygun şekilde beslenen, apne ve bradikardi olmaksızın solunum kontrolü yeterli olan (teofilin/kafein tedavisi kesildikten sonraki 5-8 gün süresince apne ve bradikardinin saptanmaması), uygun aşılması sağlanmış, uygun metabolik tarama testleri gerçekleştirilmiş, işitme taraması ve başlangıç retina muayenesi tamamlanmış, beslenme riskleri belirlenmiş ve bireysel ev bakım planı hazırlanmış olmalıdır.

Yüksek riskli yenidoğanların taburcu edilmeden önce tarama testleri ve prematürite ile ilişkili komorbid hastalıkların taramasının yapılması gereklidir. Bütün bu taburculuğa hazırlık aşlında poliklinik izleminde dikkat edilmesi gereken en temel noktaları belirleyecektir.

*Olgu 1;* prematür retinopati (ROP) muayenesi yapıldı, ROP saptanmadı. Tarama otoakustik emisyon işitme testi yapıldı ve her iki kulaktan geçti. Araba koltuk testinden geçti. İlk doz Hepatit B aşısı yapıldı. Postmensturel yaş 36+2 hafta, (ağırlık: 1640 gram, Boy:40 cm, BÇ:30 cm) ile taburcu edildi.

## Yüksek riskli bebeklerde büyüme izlem programı

Yüksek riskli yenidoğan taburcu edildikten sonra ilk 48 saatte ve birinci haftada kontrol edilmeli, bulgular düzeltilmiş yaşa göre değerlendirilmeli ve aile bilgilendirilmelidir. Prematüre bebeklerde düzeltilmiş yaş (baş çevresi için 18 ay, ağırlık izleminde 24 ay, boy 3-4 yaş) kullanılmalıdır. Üç yaşından sonra düzeltilmiş yaşın kullanılmasına gerek yoktur.

Optimal büyümenin sağlanması ileri yaşam sağlığı ve nörolojik gelişim için oldukça önemlidir. 22.gebelik haftasından 50 haftaya kadar Fenton büyüme eğrileri 50. haftadan sonra Türk Çocukları için geliştirilmiş büyüme eğrileri kullanılmalıdır. Taburculuk sonrası yüksek riskli yenidoğanın sahip olduğu komorbiditelere ve poliklinik değerlendirmesine bağlı olarak ilk 4-6 hafta; haftada/2 haftada bir, büyüme normale ayda/2 ayda bir izlenmesi önerilir. Yetersiz büyümenin kötü nörolojik gelişim, aşırı büyümenin de kötü metabolik sonuç ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Taburcu edilen yüksek riskli yenidoğanın postmenstrüel yaşa göre ağırlığı <10p ise anne sütü destekleyicileri, mama ile besleniyorsa taburculuk sonrası özel formül veya prematüre maması ile beslenmeleri gerekmektedir.

Postmenstruel yaşa göre düşük tartı varlığında ve/veya BUN<10 mg/dl ve anne sütü varsa, anne sütü ve anne sütü güçlendirici veya anne sütü ve prematüre maması (2-3 öğün/gün), büyüme parametreleri düzeltilmiş yaşa göre 50 persentili yakalayan bebeklere biyokimyasal göstergeler de normal aralıkta ise sadece anne sütüyle devam edilebilir.

Postmenstruel yaşa göre düşük tartı varlığında ve/veya BUN<10 mg/dl ve anne sütü yoksa, postmenstruel 40. Haftaya kadar (52 haftaya kadar uzatılabilir, düzeltilmiş 6-9 ay) prematüre maması verilebilir. Büyüme

parametreleri düzeltilmiş yaşa göre 50 p yakaladığında standart term formüle geçilebilir.

Prematüre bebekler için büyüme hedefi ilk 3 ay için; ağırlık artışı 20-30 g/gün, baş çevresi ortalama 1 cm/hafta, boy ortalama 1 cm/hafta, term bebekler içinse ilk 3 ay için; ağırlık artışı 30 g/gün, baş çevresi 0.5-0.75 cm/hafta, boy 0.7-1 cm/hafta olmalıdır. Baş çevresinde 8 ayda hiç yakalama yok, tartı 2. yaşta hiç yakalama yok, boyda 3. yaşta hiç yakalama yok ve boya-göre-tartı anormallikleri (az/çok) varsa eşlik edebilecek beslenme problemleri ve organik nedenler açısından araştırılmalı ve yakın izlem planlanmalıdır.

Katı gıdalara geçiş düzeltilmiş yaş 6 aylık olunca ve bebek hazır ise denenmelidir. Ek gıda başlama kararı için bebeğin nöromotor gelişimi de önemlidir. Baş kontrolü iyi, kaşığa yönelen, diliyle itme ve öğürme refleksi kaybolmuş ve yemeğe karşı ilgi duyması gerekmektedir. Kaşıkla alan prematüre bebeğe 4. aydan önce ek gıda başlanmamalıdır.

## Yüksek riskli yenidoğanda mikronütrient desteği

Yaşamın ilk haftalarında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın ilk haftasında 200-400 IU/gün, vücut ağırlığı  $\geq 1500$  gram ve tam enteral beslenmeye geçildiğinde 400 IU/gün D vitamini başlanmaktadır.

### Demir

Destekli ya da desteksiz anne sütü ile beslenen bebeklerde 1500-2500 g profilaktik 2 mg/kg/gün, 6-12 ay

<1500 g, profilaktik 3-6 mg/kg/gün 12-15 ay (serum ferritin <60 mcg/dl)

Sık kan transfüzyonu varsa ferritin düzeyi  $\geq 250$  mcg/dl ertelenmeli

Tamamen mama ile beslenen bebeklerde ferritin <60 mcg/dl ise başlanmalı. Hb ve ferritin düzeyleri taburculukta, 2 ve 4. ayda değerlendirilmelidir.



Prematüre formül mamalarda ve güçlendirilmiş anne sütünde çoğu mineral ve vitamin yeterlidir. Anne sütü ve formül mama ile beslenen prematüre bebeklere ağızdan mineral ve multivitamin desteği verilmesi konusunda kanıtlar yeterli değildir. Dünya Sağlık örgütü (WHO 2006) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere 6 aylık veya 2000 g olana kadar multivitamin verilebileceğini bildirmektedir.

*Olgu 1'in* poliklinik izlemin bu yönergeler doğrultusunda değerlendirildiğimizde; multidisipliner yaklaşım ile takip edildi, ilk poliklinik izleminde vücut ağırlığının <10p olması nedeni ile tetkik edildi. Ferritin düzeyi (18 mg/dl) olması nedeni ile demir 6 mg/kg/gün devam edildi. Çocuk hematoloji bölümü ile takip edilen hastaya 2 yaşına kadar demir tedavisi verildi. Anne sütü ve 2-3 öğün formül mama verildiği ve iki yaşta vücut ağırlığı ve boyun 25 p yakaladığı görüldü. Nöromotor gelişimi çocuk nöroloji ile birlikte takip edildi. Denver gelişim testi izlemine alındı, üç yaşta dil ve konuşmanın halen şüpheli olması nedeni ile BERA yapıldı, normal değerlendirildi. Konuşma terapisi ve gelişim desteğine başlandı. Halen multidisipliner yaklaşım ile takip edilmektedir.

### **Yüksek riskli yenidoğanın nörolojik ve gelişimsel izlemi**

Perinatal bakımın amacı sadece yaşatmak değil, nörogelişimsel izlem ile kaliteli bir takip ve yaşam sağlamaktır. Riskli bebeklerin önemli bölümünü oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %15'inde nörogelişimsel problemler görülmektedir. Perinatal asfiksi sonucunda ise hastaların %29'unda serebral palsi, %45 'inde ise kognitif ve gelişimsel sorunlar görülür.

Nörolojik ve gelişimsel izlem yapılırken prematüre bebeklerde hipotonisite nedeninin uzun süre hastanede yatış ve medikal sorunlarından kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Multidisipliner yaklaşım ile izlenmeli, ekip iletişimi sağlanmalıdır.

Nörolojik değerlendirme kaba motor becerileri, tonus, refleksler, serebellar fonksiyonlar, kranial sinir muayenesini içermelidir. Bunun için Hammersmith neonatal nörolojik muayene metodu basit ve uygulanabilir bir test olarak kullanılabilir. Nörolojik gelişimsel değerlendirmede aileler tarafından gelişimsel saptama kartları kullanılabilir, Denver gelişimsel tarama testi (0-6 yaş) Bayley süt çocuğu gelişimsel tarama II (1-42 ay), Ankara gelişimsel tarama testi (AGTE) (0-6 yaş) yapılabilir. Riskli bebekte gelişimsel basamakları takip ederken Tablo 2' de verilen bulgular uyarıcı olmalı, erken değerlendirme yapılmalıdır.

Kaba ve ince motor fonksiyonlarındaki normal gelişim ile gecikme ve gecikmenin nedenlerinin belirlenmesi yaşamın ilk 1 yılı boyunca erken müdahale, destek terapiler ve rehabilitasyon için çok önemlidir. Özellikle ilk 1 yaş içinde motor gelişimdeki problemlerin belirlenmesi orta ve uzun dönemde gelişebilecek ikincil problemlerin kas zayıflıkları, eklem deformiteleri, fonksiyonel yetersizlik, sosyal hayata ve okula uyum problemlerinin önlenmesi için gereklidir.

**Tablo 2:** Gelişimsel basamaklarda patolojik bulgular

---

2 aylıkken sosyal gülümsemenin olmaması
4 aylıkken baş kontrolünün olmaması
5 aylıkken tüm elleri ile nesnelere kavrayamama
9 aylıkken desteksiz oturamama
10 aylıkken parmakla işaretin olmaması
15 aylıkken 2-6 kelime söyleyememe
17 aylıkken taklit oyunların olmaması
18 aylıkken bağımsız yürüyememe

---

Dil ve konuşma gelişimi; konuşma ve dil gelişiminin en yoğun yaşandığı dönem ilk üç yaştır. Konuşma

yeteneği işitmenin normal olmasına ve sesle ilgili motor fonksiyonların yeterliliğine, anlaşılır bir konuşma için larinks, farinks dil ve dudak kaslarının düzgün hareket etmesine bağlıdır. İki yaşına kadar tek kelime söylememesi, üç yaşına kadar cümle kuramaması konuşmanın gecikmesi için uyarıcı olmalıdır. İşitme testi tekrar edilmeli, sorunun nedeni saptanmalı, konuşma terapisi ve eğitimi başlanmalıdır. Tablo 3'de gelişim basamaklarında serebral palsi için ipuçları verilmiştir.

Diyafram hernisi ile doğan yüksek riskli yenidoğanların takibinde Amerikan Pediatri Akademisi Cerrahi Bölümü, Fetus ve Yenidoğan Komitesi'nin (2008) yayınladığı kılavuz Tablo 4'de özetlenmiştir. Konjenital diyafram hernisi poliklinik izleminde bu rehberler kılavuz olarak alınmaktadır.

### **Olgu 2**

Otuzeş yaşındaki annenin beşinci gebeliğinden yaşayan üçüncü bebek olarak antenatal üçüncü ayda diyafram hernisi tanısı konulan hasta 41. Gebelik haftasında, normal vajinal yol ile 1. ve 5. Dakika Apgarı sırası ile 3/7 ile doğdu, entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Soygeçmişte özellik yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı 2750 g (5-10p), boy 47 cm (5-10 p), baş çevresi 34 cm (10-25p), takipneikti. Ekokardiyografide ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus, pulmoner hipertansiyon (65 mmHg), Transfontanel- batın ultrasonografi normal, kromozom analizi 46XX olarak saptandı. YYBÜ'de 48 gün takip edildi. Mekanik ventilatörde 25 gün izlendi. Orta-ağır persistan pulmoner hipertansiyon nedeni ile fosfodiesteraz inhibitörü başlandı. Klinik nöbet (br kez) nedeniyle fenobarbital başlandı ve devam edildi. Anne sütü ile enteral beslendi. Antireflü tedavi başlandı ve devam edildi. Bronkopulmoner displazi tedavisi için bir kür steroid verildi. Taburculuk öncesi aşuları (iki doz hepatit B) yapıldı. Respiratuvar sinsityal virüs profilaksisi önerildi. Aile bireylerine influenza aşısı önerildi.

Olgu 2 gebelik yaşına göre küçük bebek olması, 7 günden uzun süren mekanik ventilasyon uygulaması, diyafram hernisi, neonatal konvulziyon varlığı nedeni ile yüksek riskli yenidoğan kabul edildi. Diyafram hernisi ile doğan yüksek riskli yenidoğanların takibinde Amerikan Pediatri Akademisi Cerrahi Bölümü, Fetus ve Yenidoğan Komitesi'nin (2008) yayınladığı kılavuz Tablo 4'de özetlenmiştir. Konjenital diyafram hernisi poliklinik izleminde bu rehberler kılavuz olarak alınmaktadır.

Olgu 2 multidisipliner yaklaşım ile takip edildi. Çocuk Kardiyoloji polikliniği tarafından düzenli takibi yapılan hastanın üç yaşta ekokardiyografisi normal, kardiyak değerlendirme normal saptandı. Nörogelişimsel izleminde 18 aylıkken yapılan Denver gelişim testinde kaba motor becerileri şüpheli değerlendirildi. Fizik tedavi desteği verildi. Altı ay sonra yapılan Denver testi normal saptandı. Neonatal konvulziyon nedeni ile başlanan fenobarbital iki yıl nöbetsiz aktivite ve EEG normal olması nedeni ile kesildi. Ekstremitte deformitesi açısından takip edilen hastanın iki yaşta pektus ekskavatum geliştiği görüldü.

### **Yüksek riskli yenidoğanda tarama testleri**

Avrupa Pediatri Akademisi Yenidoğan ve Süt Çocuğu İşitme Grubu yenidoğanda kullanılacak etkin tarama testini  $\geq 35$ dB olan işitme kaybını tespit edebilen ve üç aydan küçük bebeklerde güvenilir olabilen bir test olarak tanımlamaktadır. İki elektrofizyolojik test olan Tarama otoakustik emisyon (T-OAE), Tarama işitsel beyin sapı yanıtı (T-ABR) bu kriterlere uymaktadır. İşitme kaybını %80-95 teşhis edilir, yanlış pozitiflik oranı %4-21'dir. Tarama testini geçemeyen tüm bebeklere en geç üç ay içinde odyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Ancak santral işitme sisteminin yüksek düzeylerdeki aktivitesini belirlemez.

**Tablo 3:** Gelişim basamaklarında serebral palsi için ipuçları

	Normal	Anormal
3 aylık	Yüzüstü yatarken kolları üzerinde durabilir, Kafasını tutar ve kaldırır	Kafayı kaldıramaz, geriye atar, Bacaklarda sertlik saptanır
6 aylık	Ayakta ağırlığını bacaklara verir, Yüzüstü döner, Ellerinden destek alarak oturur	Yığılarak oturma, Kafasını kaldıramama, Kollarını öne getirememe, Bacaklarında sertlik
9 aylık	Oturabilir, Nesnelere uzanır, Emekler, Yattığı yerden döner	Oturunca kambur duruş, Emekleme güçlüğü, Gövde ağırlığını taşıyamama, Objeye uzanamama
12 aylık	Tutunarak adım atar, Nesneyi elden ele geçirir	Bacaklardaki spastisite nedeni ile tırmanma zor, Otururken kollarından destek alır, Ağırlığını bir taraf vererek oturur, Parmak ucuna basar

**Tablo 4:** Konjenital diyafram hernisi uzun dönem izlemi

- Her ziyarette büyüme parametrelerinin ölçümü
- Defektin onarımında bir yama kullanılmışsa veya solunum/gastrointestinal semptomlar varsa göğüs radyografisi
  - 18 aya kadar 3 ayda bir, 16 yaşına kadar senede bir kez
- Klinik duruma göre solunum fonksiyon testi
  - Semptom varsa 18 ay, 3-4 yaş, 16 yaşına kadar yılda bir
- Solunum sinsityal virüsü (RSV) profilaksisi (BPD kanıtı varsa ilk 2 yıl)
- Anormal eko bulguları ve/veya ek oksijen gereksinimi varsa ekokardiyografi
  - Taburculuktan önce, 18 aya kadar 3 ayda bir, 16 yaşına kadar senede bir kez
- Kranial USG'de anormal bulgu, nöbetler/anormal nörolojik bulgular, yama onarımı varsa en az bir kez kranial MR
- İşitme değerlendirmesi; üç yaşına kadar 6 ayda bir, beş yaşına kadar yılda bir
- Gelişimsel tarama; beş yaşına kadar yılda bir
- Klinik duruma dayalı üst gastrointestinal çalışma
  - Taburculuk öncesi ve 9 ayda değerlendirme
- Skolyoz ve göğüs duvarı deformitesi taraması
  - 9-12. ayda ve 16 yaşına kadar yılda bir kez

Riskli bebeklerde nöronal işitme kaybı riski yüksek olduğundan ilk T-ABR önerilmekte ve kullanılmaktadır. İşitme

tarama testleri ilk 72 saatte, bebekler hastaneden taburcu olmadan veya taburcu olurken mutlaka yapılmalıdır.

Tedavi gereken bebeklere 6 ay içinde tedavi başlanmalıdır.

### **Oftalmolojik izlem**

Prematüre retinopatisi çocukluk çağı görme bozukluklarının ve körlüğün en önemli nedenlerinden biridir. En önemli risk faktörleri prematürite (özellikle 1000 gr'dan düşük olma) ve oksijen tedavisi almış olmasıdır. Prematüre retinopatisi <27 gebelik yaşı olanlarda 31. haftada, ≥27 4. haftada (28. gün) yapılmalıdır. Retinopati geçiren bebekler 6. ay ve iki yaşta miyopi, şaşılık, glokom, optik atrofi riski açısından değerlendirilmelidir. Retinopati olmasa da %45-65 görme sorunu olabilir, 9-12. ayda, 2-3 yaşta ve okul öncesi tam oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Taburcu edilmeden önce ve/veya poliklinik izleminde kırmızı refle testi ile göz muayenesi tamamlanmalıdır. Kırmızı refle akış şeması Şekil 2'de özetlenmiştir.

Üç yaşta ve okul öncesi tam oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Taburcu edilmeden önce ve/veya poliklinik izleminde kırmızı refle testi ile göz muayenesi tamamlanmalıdır.

### **Yüksek riskli yenidoğanda bağışıklama**

Preterm bebekler Hepatit B ve BCG aşısı hariç gebelik yaşlarına bakılmaksızın zamanında doğmuş bebekler ile aynı zamanda ve aynı programa göre aşılanmalıdır. Aşılar tam doz verilir, bölünmez. Aşılama takvim yaşına göre yapılır. Kan ve kan ürünleri, IVIG kullanımı inaktif cansız aşılar ve canlı aşılar (BCG, oral polio, rotavirüs) için engel oluşturmaz. Yüksek doz steroid tedavisinden (2 mg/kg/gün ve 14 günden fazla prednizon veya benzeri) 1 ay sonra canlı aşılar yapılabilir. Grip mevsiminde 6 aydan küçük yüksek riskli bebeklerin aynı evde yaşayan bireylerine grip aşısı önerilir.

### **Respiratuvar Sinsisyal Virüs (RSV) profilaksisi;**

Gebelik yaşı 29 haftanın altında doğmuş, RSV sezonunda bir yaşın altında tüm bebekler, RSV sezonu başlangıcından 6 ay önce kronik akciğer hastalığı için bronkodilatatör, oksijen steroid gereksinimi olan iki yaş altındaki bebekler, RSV sezonu başlangıcında bir yaşından küçük; siyanotik konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliğine neden olan siyanotik olmayan konjenital kalp hastalığı, önemli pulmoner hipertansiyonu olan (sistemik basıncın %50'sinden fazlası), hemodinamik bozukluk nedeniyle tedavi olması gereken kardiyomyopati bebeklere önerilmektedir. RSV profilaksisi tüm canlı ve cansız aşılar için kontrendikasyon oluşturmaz. RSV profilaksisi Ekim-Mart ayları arasında 5 doz uygulanır

Yüksek riskli yenidoğanlar inmemiş testis, inguinal herni, gastroözofageal reflü, ani bebek ölümü sendromu, diş problemleri (12 aylık iken ilk diş ziyareti) açısından dikkatli izlenmelidir.

Sonuç olarak; İyi planlanmış bireyselleştirilmiş bir izlem programı oluşturulmalı, aileler yeterince bilgilendirilmeli, irinci-ikinci basamak sağlık hizmetleri ile üçüncü düzey sağlık hizmetleri arasında iyi koordinasyon sağlanmalı, Yüksek riskli bebekler okul çağına kadar izlenmeli

**Yazar Katkısı:** Tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, sunumun yapılması, makalenin yazımı: AO

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır

### **Kaynaklar**

1. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al; International Fetal and Newborn

- Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-e691. doi: 10.3390/nu11092029. PMID: 31480225; PMCID: PMC6770288.
2. Griffin IJ. Growth management in premature infants. In Uptodate, Abrams SA, Motil KJ (Eds), UpToDate, Wolters Kluwer, 2017.
  3. Ruys CA, van de Lagemaat M, Finken MJ, Lafeber HN. Follow-up of a randomized trial on postdischarge nutrition in preterm-born children at age 8 y. *Am J Clin Nutr*. 2017 Aug;106(2):549-558. doi: 10.3945/ajcn.116.145375. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28637773.
  4. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019 Aug 30;11(9):2029.
  5. Adcock LM, Freysdottir D. Screening the newborn for hearing loss. In: Uptodate, Eriş tarihi: Mart 2022
  6. Abrams SA, Duryea TK (Eds), UpToDate, Wolters Kluwer, 2017.
  7. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Yenidoğan İşitme Taraması Uygulama Rehberi, 2017.
  8. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs fortreatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.:CD009734.DOI:10.1002/14651858.CD009734.pub2



## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):57-62

# Çocuklarda kafa içi basınç artışı sendromu ve tedavisi Syndrome of increased intracranial pressure in children and its treatment

 Mehmet ALAKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım BD, Mersin, Türkiye

### Kafa içi basınç artışı sendromu patofizyoloji

Kafatası genişleme özelliği olmayan, sert ve hacmi sabit bir yapıdır. Kafa içindeki doku ve sıvıların toplam hacimleri de sabittir. Bu boşluğun beyin parankimi %80, beyin omurilik sıvısı %10 ve kan %10 unu doldurmaktadır. Kapalı sert bir yapıda olan beynin hacim ve basınç dengesi sürekli korunmaya çalışılır ki bu denge veya kural Monro-Kellie doktrini olarak bilinir. Sıvılardan herhangi birinin hacminin artması veya kafa içinde yer kaplayan bir kitlenin gelişmesi, intrakranial basınç (İKB) artışına neden olur. Normal serebral otoregülasyonu olan beyin ilk olarak bunu beyin kan akımını azaltarak, beyin omurilik sıvısı (BOS) hacmini azaltarak kompanse etmeye çalışır. Ancak ne zaman otoregülasyon mekanizmaları bozulur kitle veya ödem kompanzasyon sınırını geçerse artık kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) belirginleşerek kliniği kötüleştirir ve herniasyon ortaya çıkar. Normal kafa içi basınç yenidoğanda 0.7-1.5 mmHg, süt çocuğunda: 1.5-6 mmHg, büyük çocukta: 3-7.5 mmHg; KİBAS demek için 8 yaş üstünde: 20 mmHg, 1-8 yaşta: 18 mmHg, 1 yaş altında: 15 mmHg intrakranial basınç olmalıdır. İKB artışının en sık sebebi travmatik beyin hasarıdır. Ayrıca tümör, hidrosefali, beyin ödemi, hematoma, menenjit, ensefalit kafa içi basınç artışına neden olabilecek diğer etkenlerdendir. İKB yi arttıran bazı fizyolojik durumlarda söz konusudur. Ağrı, anksiyete,

öksürük, entübe hastada endotrakiyal aspirasyon, ateş bunlara verilebilecek örneklerdir. Travmatik beyin hasarında KİBAS patofizyolojisinde hasarlanma iki önemli basamak olarak karşımıza çıkar. Primer hasarlanma ve sekonder hasarlanma. Primer hasarlanma herhangi bir şekilde olay anında gerçekleşen kanamalar, kontüzyon, fraktür ve diffüz aksonal yaralanmalardır. Sekonder hasar ise primer hasar sonrasında hipoksi, ağır hipokarbi ve hiperkarbi, hipotansiyon, hipertermi, elektrolit bozuklukları, ekstatör aminoasitler nedeniyle ortaya çıkan durumlardır. Sekonder hasarlanmanın en büyük sonucu iskemi oluşumudur. Aslında KİBAS tedavisinin en önemli etkisi bu iskemi oluşumunun önlenmesidir. İskemi oluşumu önlenmesi için sekonder hasara neden olabilecek etkenleri düzenlemek gerekir. Bu açıdan hipotansiyona, hipertermi ve aşırı hipotermiye izin vermemek, elektrolit balansına dikkat edilmelidir. İskemi açısından beynin perfüzyonunun korunması ayrı bir önem taşır. Beyin kan akımı 50-60 ml/dk/100 gr beyin dokusuna karşılık gelir. Beyin kan akımı düzenlenmesinde sistemik kan basıncı ve vasküler otoregülasyon rol alır. Beyin kan akımı serebral perfüzyon basıncının beyin damar direncine oranıdır. Beyin Perfüzyon Basıncı ise ortalama arteriyel basınç ile intrakranial basınç arasındaki farktır.

**Yazının geliş tarihi:** 26.03.2022

**Yazının kabul tarihi:**26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Mehmet Alakaya, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0324 2410000, E-posta: drmehmetalakaya@gmail.com

Beyin perfüzyon basıncını normal veya bir miktar üst sınırdaki tutmak istiyorsak artmış bir İKB de ortalama arteryel basıncı yüksek tutmak gerekir. KİBAS ta kan basıncının düşük olması demek beyin perfüzyon basıncının düşmesi ve iskemik hasarın artması demektir. Tedavilerin büyük bir kısmının amacı beyin perfüzyonunun azalmasına engel olmak ve otoregülasyonun devamlılığını sağlamak olduğu söylenebilir.

### **KİBAS klinik belirti ve bulguları**

Yaşa göre değişkendir. Fontanel ve sütürleri açık olan yenidoğan ve süt çocuğunda fontanel gerginliği ve kabarıklığı, baş çevresinde hızlı büyüme saptanırken, kliniğe letarji, kusma, 6. kranial sinir paralizi, batan güneş manzarası olarak yansır. Klinik bulgular bu yaşta sütürlerin açık olması nedeniyle İKB yüksek olduğunda genişleyebilen bir kranium olması nedeniyle geç yansıyabilir. En erken bulgu baş çevresi artışı ve fontanel gerginliğidir. Büyük çocuklarda baş ağrısı, kusma, papil ödemi saptanır. Uzun süreli intrakranial basınç artışında bilinç ve mental değişiklikler, apati, ilgisizlik, huzursuzluk uyarılara yanıtsızlık, davranış değişiklikleri görülebilir. Beyin sapı etkilenmesi sonucu Cushing triadı denilen bradikardi, arteryel hipertansiyon, solunum değişiklikleri ile klinik belirtiler olabilir. KİBAS baş ağrısı intrakranial arter gerilmesi ve yer değiştirmesi nedeniyle olur. Ani postür değişiklikleri, venöz basıncın artmasına neden olan ıkınma, öksürük, defekasyon ve miksiyon sırasında artar, uykudan uyandırır, tekrarlayıcı ve lokalize, sıklığı ve şiddeti zamanla artar. Kusma tekrarlayıcı, projektıl, besinlerle ilişkisiz bulantı genellikle eşlik etmez karakterdedir. Papil ödem patogenezi açık olmamakla beraber artmış BOS basıncının santral retinal vende oluşturduğu staz ve vasküler konjesyon sorumlu tutulmaktadır.

### **KİBAS hastasının değerlendirilmesi**

KİBAS hastalarını değerlendirirken önceliğimiz kardiyopulmoner stabilizasyonu sağlamak olmalıdır. Yeterli kan basıncı ve ventilasyonun sağlanması kardiyopulmoner stabilizasyonun ilk adımı için yeterlidir. Bu düzenlenebilmiş ise sonraki adım beyin tomografisi veya görüntüleme yöntemlerinin yapılabilmesi olmalıdır. Hasta

ile ilk karşılaştığımızda pediatrik değerlendirme üçgeni ile başlayıp, birincil, ikincil ve üçüncül bakıları sağlamalıyız. Bütün değerlendirmeler süresince hastanın servikal stabilizasyonu yapılmalıdır. Hastanın saturasyonu iyi olsa dahi oksijen desteği verilmelidir. İki sorunun cevabı aranmalıdır. Hasta solunumunu idame ettirebiliyor mu? Solunum için ek desteğe ihtiyaç var mı? Bu sorulara cevap evet ise oksijen ile devam edilebilir. Ancak, refrakter hipoksi, hipoventilasyon, Glasgow koma skoru  $\leq 8$ , apne, havayolunu koruyucu refleksi yok ise, akut herniasyon düşünülüyorsa hemen entübe edilmelidir. Entübasyonun İKB'yi arttıracakını unutmamalıyız. Bu esnada iyi bir analjezi, sedasyon mutlaka sağlanmalıdır. Bunun içinse son kılavuzlar Fentanil ve Pentobarbital önermektedir. Ketamin halen önerilmiyor. Hastanın dolaşımını takip ederken yeterli serebral perfüzyon sağlanmalı, iskemik hasar önlenmelidir. Normal sıvı dengesi sağlanmalı, aşırı sıvı verilmemeli (beyin ödemi artırabilir), izotonik sıvılar kullanılmalıdır. Hipotonik sıvıların beyin ödemi ve hücre hasarını arttırabileceği unutulmamalıdır.

### **KİBAS tanısı**

KİBAS tanısında altın standart İKB monitorizasyonu ile kafa içi basıncın rakamsal olarak ölçülmesidir. Ancak son zamanlarda uygulamada ciddi sorunlar ortaya çıktığını görmekteyiz. Bu sorunlar malzeme tedariki, endikasyon koyamama ve teknik donanım eksikliği başta sayılabilir. İKB monitorizasyonu yanısıra nörogörüntüleme, nöromonitorizasyon ve non invaziv yöntemlerle KİB tahmin edilmeye çalışılmaktadır. İKB monitorizasyonu son kılavuzlarda halen altın standart. Ayrıca İKB izleminin hastaya göre karar verilmesini, yarar görmesini beklediğimiz hasta gruplarında kullanımının daha doğru olduğu ve daha iyi sonuçlar için non invaziv yöntemler ile birlikte kullanımı önerileri ağır basmaktadır. Nörogörüntüleme olarak bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) beyin ödemi saptaması, İKB artışının nedenlerinin gösterilmesi (Tümör, kanama...), tedaviye yanıtın takibi açısından yapılmalıdır. Ancak BT normal olsa da İKB yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

Son kılavuz BT'nin sürekli belli aralıklarla tekrarlanması önermiyor, daha çok nörolojik bulgularla karar verilmesini önermektedir. Diğer bir nörogörüntüleme kranial manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile yapılabilir. MR bize beyin ödemi, optik sinir çap ölçümü ile indirek yoldan İKB artışını gösterebilir. Son yıllarda yurtdışı kaynaklarda MR-ICP olarak kısaltılan ve fizyolojik değişkenler ile İKB ölçümü yapılabileceğini öngören bir nörogörüntüleme yöntemi tartışılmaktadır. Ayrıca İKB ölçümünde kullanılan bazı non invaziv yöntemler ile ilgili birçok çalışma mevcuttur ancak kılavuzlarda halen kullanılabilirlikleri konusunda net bir öneri bulunmamaktadır. Bu yöntemler; Optik sinir kılıf çapı ölçümü, Pupilometre, NIRS, Venöz Oftalmodinamometri, Timpanik membran değişimi, Tonometri, Otoelastisite, Oto akustik emüsyon, Transkranyal doppler USG, EEG, Ant. Fontanel basınç monitorizasyonu olarak sıralanabilir. Son dönemlerde optik sinir kılıf çapı ölçümü ve NIRS ile ilgili çalışmaların arttığını görmekteyiz ancak İKB tahmininde halen kullanılabilirlikleri tartışmalıdır ve kılavuzlarda yer almamaktadırlar.

### **KİBAS tedavisi**

KİBAS tedavisinin temel amacı patofizyolojik mekanizmalara engel olarak iskemik hasarı engellemek, serebral perfüzyonun sağlanması ve devamını desteklemek, İKB yi düşürmektir. Eğer altta yatan kafa içi basınç artışına neden olan kitle, abse, hidrosefali gibi cerrahi olarak düzeltilebilecek nedenlerde bu sebebe yönelik tedavi yapılmalıdır. Genel tedavi yaklaşımı olarak vital bulguların yakın takibi özellikle vücut ısısı ve tansiyon arteryel ölçümü saatlik izlem yapılmalıdır. Hipotansiyon, hipertermi, hipoksi, hiperkapni elektrolit bozuklukları sekonder hasarlanmayı engellemek için önlenmelidir. Hastada övolemi sağlanmalı (hipovolemi ve hipervolemiden kaçınılmalı). Bu açıdan sıkı kan gazı takipleri ve elektrolit izlemi yapılmalıdır. Büyük çocuklarda hidrasyon kan şekeri normal ise saf izotonik solüsyonlarla sağlanabilir. Ortalama arteryel basınç düşük ise gerektiğinde vazopressör tedavi eklenebilir.

### **Vücut ısısı**

Vücut ısısı ile ilgili travmatik beyin hasarlı hastalarda orta derece hipotermi (32-34 °C) önerilmiştir. Hasta ısıtılmasının 12-24 saatte 0.5-1 °C olmasının uygunluğu vurgulanmıştır. Travmatik beyin hasarında hipotermi önerisinin altında yatan neden hipotermi yapılmasının metabolizma hızını azalttığı, inflamasyonu azalttığı, beyin hücre ölümünü azalttığı ve akut nöbet ile oluşan hasarlanmayı azaltması olarak söyleyebiliriz. Bir derece vücut ısısının artması metabolik hızı %10-15 civarında artırıyor ve enflamasyonun daha da yükselmesine neden oluyor. Birçok merkezde soğutma cihazları olmakla birlikte olmayan ünitelerde ve hastanelerde en azından travmatik beyin hasarlı hastalarda hipotermi yapılamıyorsa hipertermi kesinlikle önlenmelidir. Antipiretik tedaviler ve soğuk uygulamalar bu konuda kullanılabilir.

### **Baş elevasyonu ve baş pozisyonu**

Baş elevasyonu ve baş pozisyonu genel önlemler içinde sayılabilecek önemli bir uygulamadır. Travmatik beyin hasarı ve KİBAS hastalarında hastaların yatar iken baş orta hatta tutulması serebral perfüzyonun eşit olabilmesi açısından önemlidir. Baş elevasyonu konusunda çalışmalar göstermiştir ki hastalarda 30-45 derecelik bir elevasyon veya baş yüksekliği serebral perfüzyonu bozmadan optimal İKB düşüklüğünü sağlamıştır.

### **BOS drenajı**

İntrakranial basıncın düzenlenmesinde serebral otoregülasyon kan akımı ve BOS düzeylerinde değişiklik yaparak sağlanır. Ancak otoregülasyon bozulduğu için beyinde hacim azlığına yol açabilmek için BOS drenajı düşünülebilir. BOS drenajı ekstraventriküler drenaj (EVD) sistemi ile sağlanabilir ancak hastaya EVD açılacak ise bunun İKB monitorizasyonu aracılığı ile yapılması daha doğru olacaktır. Travmatik beyin hasarı ile ilgili son kılavuzda İKB monitorizasyonu yapılıyorsa BOS drenajının İKB artışında kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak lomber ponksiyon ile yapılan BOS drenajı önerilmemektedir.

### **Hiperosmolar ajan kullanımı**

Temel olarak KİBAS tedavisinde beyin ödeminin azaltılmasında rol almaktadırlar. Bu aşamada mannitol, %3 hipertonic salin ve %23.4 hipertonic salin tedavileri yer alır. Amaç beyin ödeminin uzaklaştırılmasıdır. Beyin parankiminde interstisyel aralıktaki sıvıyı damar içine çekerek sistemik dolaşıma katılmasını sağlayarak bu görevi yaparlar. Mannitol yıllardır bu amaçla kullanılan ajanlardan birisidir. Etkisi çabuk başlar ve saatlerce sürebilir. Parankimde bulunan sıvının sistemik dolaşıma girmesini sağlayan osmolarite farklılığına neden olur. 6-8 saat aralıklar ile 0.25-1 gr/kg intravenöz olarak uygulanır. Mannitol kullanımında en önemli dikkat edilmesi gereken nokta böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut tubuler nekroz gelişebilmesidir. Kısıtlayıcı bir noktada mannitol kullanımında osmolaritenin <320 mosm/L tutulması gerektiğidir. Bu açıdan hastalarda sıkı elektrolit ve osmolarite takibi yapılmalı böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Ayrıca mannitolün uzun süreli kullanımında beyin bölgelerinde birikim göstererek ters osmotik kaymaya neden olmaktadır (dolaşım-beyin). Mannitol kullanımı tek başına veya diğer hipertonic solüsyonlarla olabilir. Bu kullanımlarda osmolarite takibi yaparak mannitol uygulamasının kesilmesine veya devam edilmesine karar veririz. Mannitol tedavisinin kısıtlılıkları nedeniyle son zamanlarda hipertonic salin tedavilerinin gündeme geldiğini ve daha fazla kullanılmaya başlandığını söylemek yanlış olmaz. Hipertonic salin osmotik su çekici, vasküler olarak lökosit yapışıklığını önleyici, immün modülatör olarak lökosit adherensi ve göçünü azaltıcı etkileri vardır. Ayrıca ortalama arteryel basınçta iyileşmeye neden olarak KİBAS hastalarında serebral perfüzyonun azalmasını önleyici etkisi vardır. %3 Hipertonic salin kullanımının kısıtlılıklarına baktığımızda çocuklarda travmatik beyin hasarı ile ilgili son kılavuzunda Na değerinin 160 mEq/L olmasının derin ven trombozu riskini arttırdığı gene 170 mEq/L Na değerinin anemi ve trombositopeni yapabileceği nedeniyle bu değerlerin üzeri önerilmemektedir. Önceki kılavuzlarda hipertonic salin kullanımı için >360 mosm/L önerilmez iken son kılavuzda herhangi bir

osmolarite sınırı yoktu. %3 Hipertonic salin kullanımı akut kullanımda 2-5 ml/kg 10-20 dk infüzyonu önerilirken maksimum 250 ml verilmelidir. Başka bir verilme şekli ise 0.1-1 ml/kg/st hızında sürekli infüzyon şeklinde uygulanmasıdır. %3 Hipertonic salin uygulamaları giderek artmaktadır bu açıdan mannitole olan ilgi azalsada yapılan çalışmalarda İKB yi azaltmada birbirlerine üstünlükleri saptanamamıştır. Son yıllarda kılavuzlarda %23.4 Hipertonic salin çözeltilerinin kullanılabilirliği yönünde çalışmalarda mevcuttur. Ancak Türkiye'de olmaması sebebiyle tecrübemiz yoktur. Kılavuz %23.4 lük hipertonic salin kullanımını bolus önermektedir. Doz maksimum 30 ml ile 0,5 ml/kg'dır.

### **Steroid kullanımı**

Travmatik beyin hasarına ikincil gelişen KİBAS tedavisinde steroid kullanımını kılavuz önermemektedir. Patofizyolojik olarak kan beyin bariyerinin bozukluğu ile seyreden vazojenik ödem tedavisinde steroid kullanılabilir. Vazojenik ödem ile seyreden intrakranial kitle, komplike serebral abse gibi durumlarda steroid kullanılabilir. Ayrıca spinal kord hasarı durumlarında ilk 24 saat içinde başlanan metilprednisolon kullanımı önerilmektedir.

### **Barbitüratlar**

Pentobarbital ve Tiyopental bu ilaçlara verilecek örneklerdir. Serebral metabolizmayı yavaşlatmak ve vasküler tonus değişikliklerine yol açarak bölgesel kan akımı regülasyonuna ve oksijenizasyonun artmasına sebep olurlar. Ancak yüksek dozlarda kullanımı kardiyovasküler olarak azalmış kardiyak debi, hipotansiyon risklerinden dolayı azalmış serebral perfüzyona ve hipoksiye neden olacağından önerilmez.

### **Ventilatör Stratejisi**

Medikal tedaviye dirençli İKB artışı durumunda hafif hiperventilasyon düşünülmelidir.(PCO<sub>2</sub>= 30-35 mmHg) Amaç aslında hipokapni ile birlikte bir miktar vazokonstriksiyon yaparak kan volümünün azaltılarak İKB azaltılmasıdır. Ağır hiperventilasyon ise PCO<sub>2</sub>= 27-30 mmHg düzeyinde tutmak önerilmez. Çünkü hastaya

ağır vazokonstrüksiyon ile iskemiye neden olabiliriz. Bu açıdan kılavuzda travmatik beyin hasarı olan çocuklarda KİBAS tedavisinde ilk 48 saat içinde  $PCO_2 < 30$  mmHg olacak şekilde hiperventilasyon önermemektedir.

### **Dekompresif Kraniektomi**

KİBAS tedavisinin tek cerrahi tedavisidir. Kafatasının belli bir bölümünün flap olarak çıkarıldığı ve abdomene subkutanöz olarak bu parçanın yerleştirildiği cerrahi stratejisidir. Kafatasının bu bölümünün çıkarılması sonrasında o bölgede bulunan hematoma veya kanama alanı temizleniyor ve beyin bu alandan genişlemesine izin verilmektedir. Bu cerrahi ile aslında beyin herniasyonu önlenmeye çalışılmaktadır. Erişkin kaynaklar dekompresif kraniektomiye önermiyor çocuk hastalarda ise tartışmalıdır. Kılavuz dekompresif kraniektomiye nörolojik bozulma, herniasyon ve medikal tedaviye dirençli İKB artışı durumlarında çocuk hastalarda önermektedir.

KİBAS tedavisinde bu tedaviler dışında anti enflamatuvar tedavilerinde denendiğini eklemek gerek. İndometazin, Ronopterin ile ilgili çalışmalar mevcut. Ancak bu çalışmalar sınırlı klinik çalışmalar olmakla beraber kılavuz henüz anti enflamatuvar ilaç kullanımını önermemektedir.

### **KİBAS proflaktik antiepileptik kullanımı**

Çocuklarda travmatik beyin hasarı konusunda son kılavuz erken (< 7 gün) post travmatik nöbetin önlenmesi için proflaktik antiepileptik kullanımını önermektedir. Fenitoin veya levetirasetam kullanılabilir. Yapılan çalışmalar fenitoin ve levetirasetamın travma hastalarında antiepileptik potansiyelleri açısından fark olmadığını ortaya koymuştur. Bu açıdan antiepileptik ilaç tercihi klinisyene bırakılabilir (Fenitoin veya levetirasetam). İlaç tercihi dışında bu hastaların hepsine antiepileptik başlamak gerekli mi? Bu sorunun cevabı çok net değildir. Ancak kesin proflaksi başlayacağımız hasta gruplarını şu şekilde özetleyebiliriz; Glasgow koma skoru < 8, intraparakimal kanaması olan hastalar

ve takiplerinde geliş Glasgow koma skoruna göre 3 birim düşme olan hastalarda mutlaka proflaktik antiepileptik başlamak gereklidir.

### **KİBAS hastalarında beslenme**

Yoğun bakım izlemlerinde bu hastaların beslenmesi katabolizmanın hızı nedeniyle ilk 72 saatte başlanmalıdır. İlk tercihimiz eğer travmaya sekonder intraabdominal bir cerrahi, akut batın, ciddi abdominal travmalar yoksa enteral beslenmedir. Kan şekerinin 150-180 mg/dL altına düşürülmemesi önerilmez.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: DD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### **Kaynaklar**

1. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20:1-82. doi: 10.1097/PCC.0000000000001735
2. Nag DS, Sahu S, Swain A, Kant S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. *World J Clin Cases* 2019;7:1535-1553. doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1535
3. de Moraes FM, Silva GS. Noninvasive intracranial pressure monitoring methods: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2021;79(5):437-446. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0300
4. Burman R, Shah AH, Benveniste R et al. Comparing invasive with MRI-derived intracranial pressure measurements in healthy elderly and brain trauma cases: A pilot study. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50:975-981. doi: 10.1002/jmri.26695



5. Ganeshalingham A, Beca J. Serum biomarkers in severe paediatric traumatic brain injury-a narrative review. *Transl Pediatr.* 2021 Oct;10(10):2720-2737. doi: 10.21037/tp-20-386
6. Alarcon JD, Rubiano AM, Okonkwo DO. Elevation of the head during intensive care management in people with severe traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12: CD009986. doi: 10.1002/14651858.CD009986.pub2
7. Han C, Yang F, Guo S, Zhang J. Hypertonic Saline Compared to Mannitol for the Management of Elevated Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *Front Surg.* 2022; 8:765784. doi: 10.3389/fsurg.2021.765784. eCollection 2021
8. Surtees TL, Kumar I, Garton HJL et al. Levetiracetam Prophylaxis for Children Admitted With Traumatic Brain Injury. *Pediatr Neurol.* 2022; 126: 114-119

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):63-66

### Pediatric temel ve ileri yaşam desteğinde neler değişti?

#### What has changed in pediatric basic and advanced life support?

 Sevcan Bilen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı, Adana

#### Özet

İlk Ulusal pediatrik resüsitasyon konferansı 1980'li yıllarda gerçekleştirildikten sonra, ilk pediatrik resüsitasyon kılavuzu Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından yine aynı tarihlerde yayınlanmıştır. Ardından yıllar içinde güncellemeler yapılmaya başlanmış ve 2000 yılında ilk uluslararası resüsitasyon kılavuzu 7 farklı komiteden oluşan Uluslararası Resüsitasyon İrtibat Komitesi (ILCOR) eşliğinde sunulmuştur. Her beş yılda bir güncellemeler yapılan kılavuzun sonuncusu ise 2020 yılında yayınlandı. Bu sunumda pediatrik resüsitasyon kılavuzunda yapılan en son güncellemeler yer almaktadır.

#### Giriş

Pediatric temel ve ileri yaşam desteği kılavuzları yaklaşım algoritmalarında farklılıklar olduğundan çocukları öncelikle yaş gruplarına göre sınıflandırır;

**-Yenidoğan:** Yaşamın ilk 28 günü (ilk ay)

**-Süt Çocuğu:** Birinci aydan ilk yılın sonu (12 aya kadar)

**-Çocuk:** 1 yaş – ergenlik (*Ergenlik bulgusu*; Kızlarda meme gelişimi, erkeklerde aksiller kıllanma)

#### Pediatric kardiyak arrest epidemiolojisi

Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda kardiyak arrest birincil nedeni solunum ve dolaşım yetmezliğidir. Hipoksi ve bradikardi kardiyopulmoner yetmezliğe ve ardından kardiyak arrest gelişimine yol açar. Çocuklarda insidansı 2.6-19.7/100.000'dir. Hastane dışında resüsite edilen hastaların %5-10'unu çocuk yaş grubu oluşturmakta, bunlarında yaklaşık %26-30'una kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanmaktadır. Çocuk hastalarda arrest sonrası en sık görülen ritim %78 asistol iken ventriküler fibrilasyon/ventriküler taşikardi (VF/VT) %10 oranında saptanmaktadır. Kardiyak arreste çocuklarda en sık yol açan durumlar; enfeksiyonlar (pnömoni, sepsis vb), travma, zehirlenmeler, nöbetler, astım, boğulma, ateşli silah yaralanmaları ve ani bebek ölüm sendromudur. Hastane içi arrest oranları 12.6/1000, çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) %2-6'dır. Riskli hastaların hem ÇYBÜ yatış oranı hem de arrest geliştiği an KPR başlanma oranı yüksektir (%95). Son yıllarda hastane içi arrest gelişen hastaların yaşam oranlarında iyileşme saptanmış, 2000 yılında %19 iken 2020'de bu oran %41,1'e yükselmiş.

**Yazının geliş tarihi:** 25.03.2022

**Yazının kabul tarihi:**25.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Sevcan Bilen, Uzman Doktor, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Acil Bilim Dalı, Adana. Tel: 0532 2765084, E-posta: scvnbln@hotmail.com

Bu iyileşme erken tanı, etkili KPR, post-arrest bakım, E-KPR ve rehberlerin yayınlanması ile ilişkilendirilmiştir. Hastane dışı arrest olgularında ise bu iyileşme tespit edilememiş. Yaşam şansını etkileyenler arasında; ani gelişen kardiyopulmoner arrestin erken görülüp hızlı müdahale edilmesi, etkin KPR'nin erkenden yapılmaya başlanması, ritimin ne olduğu (VF veya VT ise %20 yaşam, asistol/nabızsız elektriksel aktivite ise %5 yaşam olasılığı) sayılabilir. Son yıllarda arrest sonrası bakımda çok önem kazanmış, hayatta kalan hastaların nörogelişimsel, fiziksel ve duygusal açıdan takibinin gerekliliği vurgulanmıştır.

### Yaşam Kurtarma Zinciri

Daha önceki kılavuzlarda yaşam kurtarma zinciri 5 halkadan oluşurken, 2020 yılında yayınlanan kılavuzda zincire 6. bir halka daha eklenmiş ve hastane içi/dışı olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Yeni eklenen 6. halka KPR sonrası hastaların bir yıl süreyle fiziksel, kognitif ve nörolojik açıdan izlem önerisini içermektedir (Şekil 1).

**Şekil 1:**Yaşam kurtarma zinciri



### Canlandırma Uygulamaları

Uyaranlara yanıt olmayan, solumayan veya yüzeysel soluyan, yeterli oksijenizasyon ve ventilasyona rağmen nabız <60/dk ve dolaşım kötü olan hastalara KPR uygulanmalıdır. Canlandırma uygulamaları temel ve ileri yaşam olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

#### Temel Yaşam Desteğinde Öneriler;

##### **Soluk sayısı ve müdahale sırası:**

Tek veya iki kurtarıcı varlığında önceki kılavuzdan farklı olarak **soluk sayısı her 3-5 sn (12-20/dk) yerine 2-3 sn (20-30/dk) artırıldı.**

KPR başlanırken havayolu (Airway-A), solunum (Breathing-B), dolaşım (Circulation-C) müdahale sıralaması (ABC), 2015 sonrası dolaşım-havayolu-solunum (CAB) şeklinde olması önerilmekte. Yapılan çalışmalarda CAB ile ilk kurtarıcı soluğun 5,7-6,0 sn, ABC ile ilk kurtarıcı soluğun 18,0-24,3 sn gecikmesinin gösterilmesi nedeniyle bu değişiklik ileri sürülmüştür.

##### **Krikoid bası (Sellick Manevrası):**

2015 kılavuzun da entübasyon sırasında krikoid basısının aspirasyonu önlemesi hakkında yeterli bilgi bulunmadığı ve balon maske ventilasyon esnasında basının önerilmediği belirtilmekteydi. 2020 kılavuzunda yine entübasyon esnasında rutin olarak bası önerilmiyor ancak vokal kordlar görülemiyorsa yapılabilir deniliyor.

##### **Balon maske ile ventilasyon veya endotrakeal entübasyon:**

Hastane dışı arrestlerde balon maske ile ventilasyon etkinliğinin endotrakeal entübasyon ile eşit olduğu, yeterli oksijenizasyon sağlanabiliyor ise hastane içi arrest olgularında da entübasyon için acele edilmesine gerek olmadığı belirtilmekte.

##### **Kafli endotrakeal tüpler:**

2015 yılında kafli veya kafsız tüp kullanılabilir önerisi varken, 2020'de yeniden entübasyon oranı ve aspirasyon-komplikasyon riski daha düşük olduğundan, ayrıca daha etkin ventilasyon sağladığından yenidoğan dönemi dışında tüm çocuk hastalarda kafli tüp seçilmeli önerisi getirilmiştir.

#### İleri yaşam desteğinde öneriler

##### **Adrenalin uygulaması:**

Şoklanabilir ritmi olmayan hastalarda adrenalin uygulanmasında 1dk'lık gecikmenin spontan dolaşımın başlamasında ve yaşam şansında azalmaya yol açacağı çalışmalarda rapor edilmesi

nedeniyle, KPR başlanmasının ardından erken (ilk 5 dk içinde) adrenalın uygulaması önerilmektedir.

Şoklanabilir ritmi olan hastalarda ise 2. şoktan sonra adrenalın uygulanması önerilmektedir.

### **Septik şok:**

Septik şokta sıvı tedavisinde daha önceki kılavuzlarda 20 ml/kg serum fizyolojik ile ilk destek verilmesi önerilirken son kılavuzda kontrollü olarak 10-20 ml/kg'lık sıvı desteği ve her yükleme sonrası hastanın tekrar değerlendirilerek yönetilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yeterli sıvı desteğine rağmen dirençli seyreden septik şokta vazodilatör ajan olarak epinefrin veya norepinefrin kullanılmalıdır.

### **Resüsitasyonun kalitesine yönelik öneriler:**

Kardiyak arrest sırasında sürekli invazif arteriyel kan basıncı monitorizasyonu olan hastalarda klinisyenlerin KPR kalitesini değerlendirmek için diyastolik kan basıncını kullanması önerilmektedir.

Göğüs basılarının kalitesini değerlendirmek için ETCO<sub>2</sub> izleme ve KPR geri bildirim cihazlarının kullanılması düşünülebilir.

Yeterli deneyimi olan uygulayıcı mevcudiyetinde yatak başı ekokardiyografi yapılması tedavi edilebilir arrest nedenlerini tanımlamak için düşünülebilir.

### **Canlandırma sonrası bakım ve izlem:**

Kardiyak arrest sonrası hastalarda nöbet gelişme ihtimali yüksektir. Bilinci kapalı hastalarda, non-konvulsif nöbetlerde veya dirençli ensefalopatisi olanlarda mümkünse izlemde sürekli EEG monitorizasyonu önerilir.

Hastanın izleminde gelişebilecek hipotansiyon, hipoksi, hiperoksi, hiperkapni, hipertermi gibi durumların önlenmesi gereklidir.

KPR sonrası sağkalan hastalarda uzun dönemde en az 1 yıl süreyle nörolojik yönden ve rehabilitasyon açısından takibi önemlidir.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: SB

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### **Kaynaklar**

1. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. Published online October 20, 2020.
2. American Heart Association. CPR & ECC. <https://cpr.heart.org/>. Accessed June 19, 2020.
3. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Continuous evidence evaluation guidance and templates: 2020 evidence update process final. <https://www.ilcor.org/documents/continuous-evidence>
4. Holmberg MJ, Wiberg S, Ross CE, Kleinman M, Hoeyer-Nielsen AK, Donnino MW, Andersen LW. Trends in Survival After Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest in the United States. *Circulation*.2019;140:1398–1408.
5. Niles DE, Duval-Arnould J, Skellett S, Knight L, Su F, Raymond TT, Sweberg T, et al; pediatric ResuscitationQuality (pediRES-Q) Collaborative Investigators. Characterization of Pediatric In Hospital Cardiopulmonary Resuscitation Quality Metrics Across an International Resuscitation Collaborative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19:421– 432.
6. Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015

American Heart Association Guidelines  
for Cardiopulmonary Resuscitation  
and Emergency Cardiovascular  
Care. *Circulation*  
Volume 132, Issue 18\_suppl\_2, 3  
November 2015; Pages S526-S542




## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):67-72

### Pediatric kafa travmalı hastalarda beyin bilgisayarlı tomografi endikasyonları

### Indications for brain computed tomography in pediatric head trauma patients

 Fatma Durak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

#### Travmatik beyin yaralanması

Mekanik güçler sonucunda beyin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanır. Travmatik beyin yaralanması (TBY) insanoğlunu etkileyen en eski ve en sık gözlemlenen olaylardan biridir. Günümüzde TBY, özellikle engellilik yaratan olguların başında gelmektedir.

Pediatric kafa travmalarında 2 yaş altında ve üstünde yaklaşım farklılıklar gösterir. Bebeklerde klinik değerlendirmenin büyük çocuklara göre daha zor oluşu, intrakraniyal yaralanmalı bebeklerin genellikle asemptomatik oluşu, bebeklerdeki minör travmada bile önemli TBY görülebilmesi sebebiyle otörlerin çoğu bu yaş grubundaki kafa travmasının derecesini hastanın hikayesinden, künt travmanın skalp veya kafatasındaki fizik muayene bulguları ve hafif dokunma ve ses ile uyanklık durumuna göre tanımlamışlar. İki yaş üstünde ise travmatik kafa yaralanması seviyesi daha çok Glasgow Koma Skoru'na (GKS) dayanır. GKS 8 ve altı ciddi kafa travması, 9-13 orta kafa travması, 14-15 hafif kafa travması olarak kabul edilir.

Kafa travması çocuklarda yaralanmaya bağlı ölümlerin en önemli

nedenidir. Atlanta 2004 verilerine göre yıllık yaklaşık 500.000 acil başvurusu, 37.000 hastane yatış, 2000 ölüm, 1 milyar dolar maliyet ortaya çıkmaktadır. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda kafa, vücut kitlesine ve alanına göreceli olarak geniştir. Boyun kemikleri tam gelişmediğinden kafa kemikleri bol ligaman yapılarla bağlıdır. Beynin miyelizasyonu tamamlanmamış olduğundan dolayı travma süresince oluşan makaslama kuvvetlerine daha hassastır. Kafatası kemikleri ince, fontaneler ve sütürler açık olduğundan intrakraniyal yapıları yeterince koruyamaz.

#### Travma Mekanizması

Kafa travmalarının nedenleri arasında ilk sırada kaza sonucu olan düşmeler, ardından trafik kazaları ve spor yaralanmaları gelmektedir. Nedenler coğrafi bölge sosyokültürel etkenlere bağlı olarak değişmektedir. Melo ve ark. Fransa'nın Paris bölgesinde yaptıkları çalışmada kafa travmasının en sık nedenini %72 ile pencereden düşme, Al ve ark.3 Batman bölgesinde %35,5 ile çatıdan düşme, Işık ve ark. Samsun bölgesinde yaptıkları çalışmada %70 ile basit düşme, %18 ile trafik kazası olarak bildirmişlerdir.

Yazının geliş tarihi: 26.03.2022

Yazının kabul tarihi:26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Fatma Durak, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0505 7276489, E-posta:fatmadurak@mersin.edu.tr

## Fizyopatoloji

### Birincil yaralanma

Travmanın direkt etkisine bağı meydana gelen hasarlanmadır. (kontuzyon, hematoma vs) Primer yaralanma, beyin maruz kaldığı kuvvet ile doğru orantılı olarak gerçekleşir. **İkincil Yaralanma**

Kalsiyum ve iyon değişimleri, mitokondrial hasar, serbest radikallerin üretimi ve hücre ölümüne yol açan enzimatik aktivitenin neden olduğu yaralanmadır. Bu değişimler serebral ödem, intrakraniyal basınç artışı, serebral enfarktler ile nörolojik tablonun gerilemesi olarak kendini gösterir.

### Klinik

Hastalar da bilinç kaybı iki yaş altı %5'inde, iki yaş üstü %13'ünde görülmektedir. Nonfrontal yerleşimli üç cm üstü skalp hematomu TBY'nin önemli bir bulgusudur. Hastaların %13'ünde tek bir kusma atağı mevcutken yaklaşık yarısında başağrısı eşlik etmektedir. Hastaların %10'unda kafatası kırığı mevcutken bunlar en sık pariyetal (% 60-70) bölgededir.

### Öykü

Ebeveyn ilgisinin bozulması, nöbet, konfüzyon, bilinç kaybı, şiddetli veya kötüleşen baş ağrısı ve kusmanın öyküde sorgulanması gerekir. Ayrıca 90-150 cm'den yüksek düşme, motorlu trafik kazaları, penetran yaralanmalar intrakraniyal hemorajiyi artıracak medikal hastalıklar (hemofili, AVM vs) yüksek risk mekanizması olarak kabul edilir.

### Fizik Muayene

Saçlı deride hematoma, hassasiyet, kırığa bağı çökme, ön fontanelde şişkinlik, anormal mental durum ve fokal nörolojik anomallikler saptanabilir. Otore, rinore, savaş işareti belirtisi (mastoid ekimoz) hemotimpanium, Rakun göz (periorbital hematoma) bulguları ise baziller kafatası kırığı işaretçileri ve ciddi TBY için önemli fizik muayene bulgularıdır.

## Klinik sınıflama

### Yüksek Risk

Fokal nörolojik defisit  
Değişmiş mental durum  
3 aydan küçük bebekler  
Antikoagülan kullanan hasta,  
Kafatası kırığı bulguları (Rinore, Otore, Savaş işareti belirtisi, Hemotimpanium Rakun gözü)

### Orta Risk

Nöbet  
Bilinç kaybı  
Bulantı, kusma  
Nonfrontal skalp hematomu (1yaş<)  
Dirençli baş ağrısı  
Belirgin travma (motorlu araç kazaları, yüksekten düşme > 0.9- 1.5 m)

### Düşük Risk

Bilinç kaybı, amnezi, kusma, yaygın baş ağrısı olmayan hastalar

Yüksek ve orta riskli kafa travması grubu toplam hastaların %25'ini oluşturur. Bu hastalarda görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) altın standarttır.

Minör kafa travmalı (MKT) hasta grubu ise tüm hastaların %75'ini oluşturur. GKS 14-15 olan bu hastaların ise yönetimi, hangi hastalara beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) ekileceği, hangisinin gözleme alınacağı yada beyin cerrahi konsültasyonu isteneceği ise net sınırlarla belirlenmemiştir.

## Görüntüleme

### Kraniyografi

Düz kraniyografilerin minör kafa travmalarındaki injuri tespitindeki rolü kısıtlıdır. Kraniyal kırıkların yarıdan fazlası düz kraniyografilerde tespit edilemiyor. Kırığı olan hastaların bir kısmında intrakraniyal bir patoloji tespit edilemezken, intrakraniyal patolojisi olan olgularda kraniyal kırık saptanmamıştır.

### **Bilgisayarlı Tomografi**

Akut beyin hasarı tanısında en önemli tetkik bilgisayarlı tomografidir.

Minör kafa travmalı çocukların çoğu acil servise ya asemptomatik ya da minimal semptomlarla gelmektedir.

Özellikle iki yaş altı çocukların nörolojik muayeneleri zordur, henüz sütürleri kapanmamış olduğundan intrakranial basınç artışı iyi tolere ederler ve bu yüzden bu yaş grubunun MKT'ında radyografik tetkiklerin gerekliliği açısından değerlendirilmeleri oldukça zordur

Seçilecek en iyi görüntüleme yöntemi kranial bilgisayarlı tomografidir.

Böylece bu yaş grubunda çok fazla kranial BT görüntülemesine gidilmektedir. Değişik çalışmalarda klinisyenlerin MKT'lı çocuklarda tanısız tetkik olarak kranial BT isteme oranı %5-50 arasında değişmektedir. Ek olarak, bu grupta kranial BT çekimi için sedasyon gerekmekte, bu da hipoksi, apne, bilinç düzeyinde değişiklik, aspirasyon riski ve belki de endotrakeal entübasyon gibi pek çok ek riski beraberinde getirmektedir. Özellikle 1 yaş altında BT kaynaklı radyasyona maruziyet maligniteler ve bunlara bağlı mortalite riskinde artışa neden olmaktadır.

### **Radyasyon riski**

Yapılan çalışmalarda Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) çekiminin ortalama 15 dakika sürdüğü ve doza ve makineye bağlı olarak değişebilmekle beraber, bir çekim sırasında ortalama 2 milisivert radyasyona maruz kalındığı bildirilmiştir.

Bu doz yaklaşık 30 kez akciğer grafisi çekirme ile maruz kalınan X-ray ışınına eşittir.

Tek bir beyin tomografisi çekilen hastada hayat boyu kanser gelişmesi riski bir yaş için 1:1500, 10 yaş için 1:5000 dir. Özellikle beyin tümörü ve lösemi riski artmıştır. Ayrıca bu hastalarda transport ve tomografi çekimi esnasında verilen sedasyon nedeniyle gelişebilecek aspirasyon entübasyon ihtiyacı gibi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalı ve risk -yarar analizi çok iyi yapılmalıdır.

### **Hangi hastalarda tomografi çekelim?**

Minör kafa travmalı çocuklarda BT kullanımı açısından güncel olarak geniş oranda kabul görmüş, kanıta dayalı kurallar mevcut değildir. Bu konuda literatürde çeşitli kılavuz ve çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda en çok konuşulan ve çalışma konusu olan rehberlerden birisi PECARN çalışması sonucunda ortaya çıkan kafa travması rehberidir. Kabul gören diğer iki önemli rehber ise CATCH ve CHALICE rehberleridir.

### **PECARN (Pediatric Emergency Care Applied Research Network)**

Travmatik beyin hasarı (TBH) açısından düşük riskli MKT'li hastaların belirlenmesi için 25 merkezde yürütülen, küntr kafa travmalı, 24 saat içerisinde acile başvuran, GKS skoru 14-15 olan 18 yaş altı 42 212 hastanın alındığı bir çalışmadır. Çalışmada toplam 14 969 (%35.3) hastaya BT çekilmiş, 376 (%0.9) hastada BTde beyin hasarı gözlenmiş, 60 (%0.1) hastaya cerrahi müdahale yapılmıştır. Bu çalışmada hastalar iki yaş altı ve üstü olarak ayrılarak farklı BT endikasyonları belirlenmiştir. Çalışmada ciddi TBH kriterleri; travma sonrası ölüm, beyin cerrahisi girişim gerekliliği, 24 saati geçen entübasyon, iki gece süreyle hastanede yatış olarak belirlenmiştir. Kafatası kırığı dışında BTde görülen anormal bulgular ise TBH olarak tanımlanmıştır.

Çalışmanın sonucunda belirlenen kriterlerin TBH açısından duyarlılığı ve negatif prediktif değeri %100 saptanmıştır.

### **CATCH (Canadian Assessment of Tomography for Childhood Head Injury)**

Travmatik beyin hasarı açısından yüksek riskli olan MKT'li hastalar, 10 merkezde yürütülen çalışmanın sonuçlarına göre belirlenmiştir. Bu rehberde 24 saat içerisinde başvuran akut kafa travmalı, 17 yaşından küçük, GKS skoru 13-15 olan, geçici bilinç kaybı, amnezi, oryantasyon bozukluğu, birden daha fazla kusma, iritabilitesi (2 yaş ve altında) olan hastalar yüksek riskli olarak belirlenmiştir.

Travmadan iki saat sonra GKS skoru <15, açık veya deprese kafatası kırığı şüphesi, kötüleşen başağrısı, muayene

sırasında huzursuzluk olan hastalar yüksek risk grubu; kafa tabanı kırığı bulgusu, tehlikeli travma mekanizması, saçlı deride büyük ve yumuşak hematoma olan hastalar orta risk grubu olarak belirlenmiştir. Çalışmada 2043 (%52.8) hastaya BT çekilmiş, 159 (%4.1) hastada BT'de beyin hasarı tespit edilmiş, 24 (%0.6) hastaya cerrahi girişim yapılmıştır. Orta risk grubundaki hastalarda TBH'yı saptamada duyarlılığı %98, özgüllüğü %50; yüksek risk grubunda ise duyarlılık %100, özgüllük %70 olarak bulunmuştur.

### **CHALICE (Children's Head Injury Algorithm for the Prediction Of Important Clinical Events)**

Travmatik beyin hasarı açısından yüksek riskli kafa travması olan hastaların belirlenmesi için 16 yaşın altındaki tüm kafa travmalı 22.772 hastanın alındığı 10 merkezde yürütülen bir çalışmadır. Çalışmada BT endikasyonları: Amnezi, beş dakikadan uzun süren bilinç kaybına tanıklık, beş dakikadan uzun süren amnezi, anormal uyku hali, kafa travması sonrası üç kereden fazla kusma, kaza dışı yaralanma şüphesi, nöbet geçmişi olmayan hastada kafa travması sonrası nöbet, GKS skoru <14 ya da bir yaştan küçük olanda GKS<15, penetran kafatası yaralanması veya gergin fontanel, kafa tabanı kırığına dair işaretler, fokal nörolojik defisit varlığı, sıyrık, şişme ve laserasyonun >5cm olması (bir yaş altında) olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada BT %14,1 hastaya çekilmiştir. Çalışmada klinik olarak önemli beyin yaralanması; cerrahi girişim gerekliliği, travma sonrası ölüm ve BT'de önemli TBH bulgularının olması kabul edilmiştir. Travmatik beyin hasarını saptamada duyarlılığı %98, özgüllüğü %87 bulunmuştur.

### **PECARN, CATCH, CHALICE rehberlerinin karşılaştırılması**

Son yıllarda literatürde bu üç rehberi karşılaştıran yayınlar yapılmıştır. Farklı kafa travması rehberlerinin tanınal doğruluğunu değerlendiren Joshua ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalar, CATCH ve CHALICE kılavuzları ile birlikte PECARN kafa travması rehberine göre ciddi TBH, beyin cerrahi girişimi gerektiren yaralanma sıklığı ve BT'de herhangi bir yaralanma bulgusunun varlığı açısından değerlendirildi. Aynı zamanda hekim kararı da incelendi. Çalışmaya 18 yaşından küçük, travma sonrası ilk 24 saat içinde başvuran MKT'si olan ve GKS skoru 13-15 arasında olan hastalar prospektif olarak alındı. Çalışmaya alınan 1009 hasta içinde ciddi TBH sıklığı %1, beyin cerrahi girişimi gerektiren yaralanma sıklığı %0,4 (4 hasta) ve BT'de herhangi bir yaralanma bulgusu görülme sıklığı %5 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre PECARN kafa travması rehberinin duyarlılığının %100 olduğu; ciddi TBH'yı tahmin etmede hekim kararının duyarlılığının %95 ve hekimin klinik pratiğinin duyarlılığının da %100 olduğu görüldü. Çalışmada yer alan diğer rehberlerin ciddi travmatik beyin hasarını tesbit etmede PECARN kadar başarılı olmadığı görülse de (Duyarlılık CATCH için %91; CHALICE için %84), PECARN rehberinin özgüllüğü %62 olarak bulundu. Bu çalışmaya göre sadece hekim değerlendirmesi ve PECARN'ın ciddi TBH'yı tesbit edebildiği düşünüldü.

Lyttle ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, PECARN, CATCH ve CHALICE kurallarını karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 1.009 çocuğun 21'inde Ciddi TBH saptanmıştır. Bu yaralanmaların hepsi PECARN algoritması ile saptanmıştır (%100 duyarlı), hekim kararıyla birlikte CATCH ve CHALICE kurallarının kullanılmasıyla atlanan travmatik yaralanmalar olmuştur. CHALICE özgüllüğü en yüksek olmakla beraber (%85) duyarlılığı yetersiz kalmıştır (%84). CATCH ise hem özgüllüğü (%39) hem duyarlılığı geride kalmıştır. Bu sonuçlara göre minör kafa travmalı çocuklarda en duyarlı ve ikinci en özgül (%63) olan PECARN kurallarına göre BT çekilme kararı alınması önerilmektedir

Ülkemizden Atış ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 1004 travma hastası değerlendirildiğinde PECARN ve CATCH BT pozitifliğini ve hospitalizasyon ihtiyacını başarılı bir şekilde saptadığı ve bu iki yöntem gereksiz BT kullanımını azalttığı belirtilmiştir. CHALICE rehberinin ise sensitivitesi ve spesifitesi düşük bulunmuştur.

Pickering ve arkadaşlarının yazdığı 79.740 hastanın dahil edildiği sistemik derlemede ise doğrulanmış kurallardan en tutarlı olanı PECARN kuralıydı (duyarlılık % 98; özgüllük % 58).

PECARN kuralları çocuklarda ve infantlarda yüksek sensitivite ve kabul edilebilir spesiviteye sahiptir.

Beyin cerrahisi yaralanması için hepsinin yüksek duyarlılığı (%98-100) vardı, ancak önemli klinik olayların tahmini için çocukların kafa travması algoritması (CHALICE), en yüksek özgüllüğe (%86) sahiptir.

Halihazırda yayınlanmış karar kurallarından, metodolojik olarak PECARN kuralı, klinik olarak anlamlı intrakranial yaralanma için en büyük çalışma grubu, en yüksek duyarlılık ve kabul edilebilir özgüllük ile hem çocuklar hem de bebekler için en iyi doğrulanmış kural olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak ciddi ve orta kafa travmasının tanı ve yönetiminde herhangi bir belirsizlik yok.

Minör kafa travması olan hastalarda (GKS 14-15) yönetiminde BT çekilme endikasyonları halen tartışmalıdır.

Çocuklarda minör kafa travmasında klinik karar vermede kullanılan 3 güncel algoritma (PECARN, CATCH ve CHALICE) dir.

PECARN kurallarının sensitivitesi yüksek olması ve kabul edilebilir spesivitesi nedeniyle kullanmak akılcı görünmektedir.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: FD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

## Kaynaklar

1. Karasu A, Sabancı PA, Cansever T, Hepgül KT, İmer M, Dolaş İ, et al. Kafa travmalı hastalarda epidemiyolojik çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15(2): 159-163.
2. Shutzuman S, Barnes P, Duhaime A. Evaluation and Management of Children Younger Than Two Years Old With Apparently Minor Head Trauma: Proposed Guidelines *Pediatrics* .2001; 107 (5): 983-993.
3. Harnan DE, Pickering A, Pandor A, Goodacre SW: Clinical decision rules for adults with minor head injury: a systematic review. *J Trauma*. 2011 Jul;71(1):245-51. doi: 10.1097/TA.0b013e31820d090f
4. Atış G, Altay T, Atış Ş. Comparison of CATCH, PECARN, and CHALICE clinical decision rules in pediatric patients with mild head trauma *Eur J Trauma Emerg Surg* (2022). s00068-021-01859-x
5. Hodgkinson S, Pollit V, Sharpin C, Lecky F; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Development Group. Early management of head injury: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014 Jan 22;348:g104. doi: 10.1136/bmj.g104. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g1263. PMID: 24452622.
6. Osmond MH, Klassen TP, Wells GA, et al CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury. *CMAJ* 2010;182:341-348.
7. Dunning J, Daly JP, Lomas JP, Lecky F, Batchelor J, Mackway-Jones K. Derivation of the children's head injury algorithm for the prediction of important clinical events decision rule for head injury in children. *Arch Dis Child* 2006; 91: 885-891.



8. Easter JS, Bakes K, Dhaliwal J, et al. Comparison of PECARN, CATCH, and CHALICE Rules for Children With Minor Head Injury: A Prospective Cohort Study. *Ann Emerg Med* 2014; 64: 145-152.
9. Babl FE, Lyttle MD, Bressan S, Borland M, Phillips N, Kochar A, et al. PREDICT research network. A prospectiv observational study to assess the diagnostic accuracy of clinical decision rules for children presenting to emergency departments after head injuries (protocol): the Australasian Paediatric Head Injury Rules Study (APHIRST). *BMC Pediatr* 2014; 14:148.
10. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.
11. Rughani AI, Dumont TM, Lu Z, et al. Use of an artificial neural network to predict head injury outcome. *J Neurosurg.* 2010 Sep;113(3):585-90.
12. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2004.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):73-80

### Akılcı ilaç kullanımı: Çocuklarda İVİG kullanım ilkeleri

### Rational drug use: Principles of IVIG use in children

 Edanur Yeşil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Mersin, Türkiye

İntravenöz immünglobulin (İVİG) dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünüdür. Antikorlar içinde IgG immün sistemin doğal ve spesifik olan tek modülatör molekülüdür. İVİG çocukluk çağında düşük dozda yerine koyma, yüksek dozda da antienflamatuar veya immunmodulatuar etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.

#### İVİG Tarihçesi

1890 yılında tetanoz toksini ile immünize tavşan serumunun, immünize olmayan tavşana verilerek onu hastalıktan koruduğu tespit edilmiştir. 1901 yılında von Behring ve Kitasato Shibusaburo difteriye karşı geliştirdikleri serum tedavisi ile Nobel ödülü almışlardır. 1944 yılında insan plazmasını protein sınıflarına ayırmayı başaran ve gamaglobülin kısmını ayırıştırarak soğuk etanol damıtma metodu (çökeltme basamağı) uygulanmaya başlanmış ve bu tarihten itibaren güvenli immünglobulin üretilmeye başlanmıştır. 1952 yılında, şu anda Bruton agamaglobulinemisi olarak adlandırdığımız, tekrarlayan enfeksiyonları olan bir çocukta ilk kez serum protein elektroforezi ile gamaglobülin fraksiyonunun olmadığı göstermiştir. Bu tarihten itibaren intramusküler immünglobulin (IG) antikor eksiklikleri durumunda rutin kullanılmaya başlanmıştır. 1980 yılında intravenöz immünglobulin kullanılmaya başlanmıştır. 1984 yılında Kohler, Milstein ve Jerne monoklonal antikor üretim keşfi ile Nobel

ödülü almışlardır. 1990 yılında İVİG kullanımı görüş birliği ile immünmodülasyon ve antikor yerine koyma endikasyonları ile İVİG kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçlarla ITP (immün trombositopenik purpura), Kawasaki hastalığı, Guillain Barre Sendromu, kronik inflammatuar demiyelizan nöropati gibi hastalıklarda rutin kullanılmaya başlanmıştır. 2006 yılında subkütan IG (SCIG) preparatı antikor eksiklikleri idame tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2014 yılında ise kolaylaştırılmış (hiyalüronidazlı ticari ürünler, fasciated) fSCIG üretimi başlamıştır. Günümüzde soğuk etanol fraksiyonu (Cohn veya Kistler-Nitschmann prosedürleri) immünglobulini izole etmek için kullanılmakta ve bu sayede IgA düzeyi önemli ölçüde azaltılmaktadır.

#### İVİG kullanımı ile ilgili genel prensipler

İVİG üretimi yaklaşık 9 ay sürmekte olup, çeşitli kaynaklardan havuzlanmış 15,000-60,000 bağışçı insan plazmasından oluşur. Preparatlar >%95 polivalant IgG içerir. Kullanmadan önce oda ısısında ve homojen olmalıdır. İVİG infüzyonu 0,01 ml/kg/dk hızla başlamalıdır, 15-30 dk aralarla monitorize hastada 0,08 ml/kg/dk'ya kadar infüzyon hızı artırılabilir. Ürün 2-8°C'de 24-36 ay, 25°C ortamda 6-12 ay stabilizasyonunu korur.

**Yazının geliş tarihi:** 26.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 26.03.2022

**Sorumlu yazar:** Edanur Yeşil, Uzman Doktor, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240 Toroslar/Mersin, Tel: 0324 2251000, E-posta: eda-hacettepe@hotmail.com

Dünya Sağlık Örgütü İVİG preparatlarının standartizasyonu için belli kurallar getirmiştir. Bu standartlar aşağıda belirtilmiştir:

- Mümkün oldukça az IgA (0,006-40 mg) içermelidir. Alt grupları benzer olmalı ve %5'ten az agregre IgG, %7'den az F(ab') IgG içermelidir.
- En az 1000 bağışçıdan elde edilmelidir
- Enfeksiyöz ajan bulaştırmamalıdır.
- Yarı ömrü 3-4 hafta olmalıdır.
- 50 gr/L (%5) veya 100 g/L (%10) olarak belirlenen düzeyde Ig içermelidir.
- Trombojenik aktivite göstermemeli, içerdiği IgG intakt olup fonksiyonel Fc fragmanını içermelidir.
- In vivo olarak birikebilecek koruyucu veya stabilizatör içermemelidir
- Preperatlar >%95 IgG içermelidir.

İVİG tedavisi uygulama öncesinde; hemogram, IgG, IgA, IgM, IgE, HIV, Hepatit B, Hepatit C, toksoplazma, EBV, CMV, Rubella ve endemik özelliklere göre diğer enfeksiyon hastalıkları serolojileri istenebilir. Olgunun özel durumlarına göre lenfosit alt grupları, aşılara spesifik antikor seviyeleri alınması ve gelecekteki analizler için 5-10 mL serum/plazma numunesinin -80°C'de saklanması önerilir.

### İVİG yan etkileri ve yan etkilere yaklaşım

Yan etkiler erken yan etkiler, gecikmiş yan etkiler ve geç yan etkiler olarak 3 başlıkta toplanabilir. Erken yan etkiler, ilk 6 saat içerisinde görülür:

- Ateş, titreme, kızarıklık
- İnfüzyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık
- Anksiyete, yorgunluk, halsizlik, mide Bulantısı, kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi
- Wheezing
- Anafilaksi

Hafif yan etkilerde infüzyon hızını azaltmak yeterli olabilirken Orta ve şiddetli yan etkilerde infüzyonu durdurup daha düşük infüzyon hızıyla tekrar başlatmak steroid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) veya parasetamol ile premedikasyon kullanılabilir. Önceki infüzyonda orta ya da şiddetli reaksiyon varsa premedikasyon uygulanabilir. Premedikasyona rağmen

reaksiyon devam ediyorsa SCIG geçilmesi önerilir. Cilt reaksiyonlarında infüzyon durdurulur, oral veya iv steroid uygulanır ve bir sonraki infüzyondan önce premedikasyon yapılır. Eğer olguda hışıltı-wheezing durumu varsa inhale salbutamol ya da steroid uygulanır. Tekrar hışıltı gelişirse infüzyon durdurulur. Anafilaksi durumu varsa infüzyon sonlandırılır ve tekrarlanmaz.

Gecikmiş yan etkiler, 6 saat-1 hafta içerisinde gözlenir:

- Persistan baş ağrısı: Analjezik uygulanır.
- Aseptik menenjit: Analjezik, antiemetik, hidrasyon, infüzyon hızını azaltma yöntemleri uygulanabilir. Tekrar dozda olduyorsa premedikasyon uygulanır. Premedikasyona rağmen devam ediyorsa SCIG geçilir.
- Hemolitik anemi: Kortikosteroid, kan transfüzyonu verilebilir. Şiddetli hemoliz varsa İVİG preperatı değiştirilebilir.
- Nötropeni: Tedavi kesilince ya da steroid ile düzelebilir.
- Direkt Coombs pozitifliği: Tedavi kesilince ya da steroid ile düzelebilir.
- Dermatolojik yan etkiler: Topikal steroid kullanılabilir.
- Renal komplikasyonlar: Sukroz içeren preperatların kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Tedavi kesilince 4 hafta içinde düzelebilir. Komplike durum yoksa, yalnız kreatinin yüksekliği durumunda iyi hidrasyon sonrası İVİG verilebilir veya SCIG geçilir.
- Pulmoner komplikasyonlar: İn hale/oral steroid ya da salbutamol kullanılabilir.
- Tromboz: Yüksek riskli hastayı önceden belirlemek önemlidir. En az 4-6 saat önce hidrasyon başlanması, infüzyonun günlük bölünmüş dozlarda uygulanması, infüzyon hızının daha yavaş artırılması düşünülebilir. Ayrıca asetilsalisilik asit, heparin ya da enoksaparin ile profilaksi uygulanabilir.

Geç yan etkiler, haftalar aylar sonra gelişir:

- Aşı ile etkileşim: Toksoid ve inaktif aşular IG tedavisinden etkilenmez. Canlı aşular ilk İVİG tedavisinden en az 14 gün önce yapılmış olmalıdır. IG alan hastada Su çiçeği ve KKK aşuları için İVİG dozuna

göre aşı yapılacak süre değişmektedir. İVİG replasman tedavisi (400 mg/kg) için 8 ay, yüksek doz antiinflamatuvar etkinlik için (1600-2000 mg/kg) 11 ay suçiçeği ve KKK aşuları beklenmelidir.

- Kan kaynaklı enfeksiyon hastalıkları: Hepatit B, Hepatit C, HIV geçişi bir kan ürünü olamsı sebebiyle çok nadir de olsa görülebilir.

## Çocuk hastalıkları pratiğinde İVİG kullanımı

### Çocuk Nöroloji Pratiğinde İVİG Kullanımı

Postenfeksiyöz ensefalomyelit olarak da bilinen ADEM (Akut Dissemine Ensefalomyelit) sıklıkla enfeksiyöz bir hastalığı takiben ateş, ensefalopati, multifokal nörolojik defisitlerin akut veya subakut başlangıcı ile karakterizedir. Manyetik rezonans görüntüleme yaygın asimetrik beyaz ve gri cevher anormallikleri görülür. Özellikle supratentoryal alandaki lezyonlar asimetrik infratentoryal lezyonlar simetrik gözlenir. Patogenezi net bilinmemekle beraber ADEM ve diğer demiyelizan hastalıklarda myelin oligodendrosit glikoproteinine karşı immün globülinler (MOG-IgG) bulunabilir. MOG-IgG antikorlarının tekrarlayan formlarda görülmesi altta yatan otoimmün mekanizmayla ilişkili olabilir. Tedavide İVİG 400mg/kg/gün 5 gün, yüksek doz steroid ve plazmaferez kullanılabilir.

Otoimmün ensefalitte Anti N metil D aspartat reseptörü (NMDAR) ensefaliti en sık görülen otoimmün nedenli ensefalit nedeni olmuştur. Tedavide steroid, plazma değişimi, İVİG kullanılabilir.

Transvers myelit, akut başlangıçlı motor ve duyuşsal kayıplar ve bağırsak veya mesane disfonksiyonu ile ortaya çıkabilen nadir görülen kazanılmış bir nöroiimmün bozukluktur. Genellikle öncesinde bir solunum, gastrointestinal ya da eşlik eden sistemik bir hastalık vardır. Klinik olarak lezyonun tutulum yerine bağlı olarak hızla ilerleyen duyuşsal seviye veren paraparezi gelişir. BOS pleositozu ya da yüksek IgG indeksi görülebilir. Tedavide glukokortikoidler kullanılır, İVİG tedavisinin yeri tartışmalıdır.

Nöromuskuler hastalıklarda Guillain-Barre Sendromunda (GBS) da İVİG kullanılır. GBS akut başlangıçlı, immün aracılı, poliradikülopatidir. İlerleyici simetrik güçsüzlük ve sensoryel kayıp, arefleksi ve beyin omurilik sıvısında albuminositolojik disosiasyon ile karakterizedir. Enfeksiyonlardan en sık *Campylobacter jejuni*, ardından *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, CMV, EBV sonrası gelişir. Klinik olarak hastalar tipik olarak ayak ve bacaklarda başlayan güç kaybını takiben alt ekstremitelerde simetrik güçsüzlük, solunum yetersizliğine kadar ilerler. Patogenezi geçiren enfeksiyon sonrası sonrası periferik sinirlerdeki gangliozidlere karşı antikorların gelişmesi (GM1, GD1a, GT1a ve Gq1b) düşünülmektedir. Tedavisinde İVİG kullanılır.

Kronik inflamatuvar demiyelizan nöropati, multifokal-motor nöropati, Myastenia Gravis, Lambert-Eaton Myastenik Sendrom, idiyopatik inflamatuvar miyopatilerde de İVİG kullanılabilir.

### Çocuk Romatoloji Pratiğinde İVİG Kullanımı

İVİG için hedefler T hücreleri, sitokinler, B hücreleri, kompleman ve Fc reseptörleridir. Düşük doz İVİG (3-4 haftada bir 200-400 mg/kg) proinflamatuvar özelliklere sahiptir ve yeni oluşan C3b oluşumu yoluyla kompleman kaskadını aktive eder. Yüksek doz İVİG (1-5 günde 1-2 gr/kg) ile antiinflamatuvar aktiviteler ortaya çıkmaktadır.

Romatolojik hastalıklarda vaskülitlerden Kawasaki hastalığında, yüksek doz İVİG koroner arter anevrizmasını önlemede standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Kawasaki hastalığı gibi Kawasaki dışındaki romatolojik hastalıklarda etkisi net değildir.

Juvenil Dermatomyozitte İVİG refrakter vakalar dahil etkilidir.

Sistemik Lupus eritematozusta İVİG şiddetli trombositopeni haricinde nadir kullanılır.

Neonatal Lupusta SSA SSB antikorları olan anneden doğan bebeklerde %1-2 konjenital kalp bloğu riski bulunmaktadır. Bu bebeklere verilen yüksek doz İVİG'le

doğum sonrası kardiyomyopati riskini azalttığı gösterilmiştir.

Juvenil idiopatik artritte İVİG etkili biyolojik ajanlar nedeniyle oldukça nadir kullanılmaktadır.

### **Çocuk Allerji-İmmünoloji pratiğinde İVİG kullanımı**

İVİG'in en sık kullanıldığı alan immünoloji pratiğidir. International Union of Immunologic Societies 2019 güncellemesinde 10 alt grupta 430 farklı primer immün yetmezlik (PİY) tanımlanmıştır. Primer immün yetmezlikli hastaların prevalansı 1/2000-1/25000 arasında değişmektedir. Bu hastalar erken yaşta ya da erişkin dönemde semptom gösterebilirler. En sık klinik prezentasyonları ciddi enfeksiyonlar iken, malignansi, otoinflamasyon, otoimmünite bulguları ile başvurabilirler. Eşlik eden aile öyküsü de anamnezde dikkate alınması gereken uyarıcı işaretlerdir. En yaygın olanı tüm PİY'lerin %50-70'ini oluşturan primer antikor eksiklikleridir. Tedavide destek, antibiyotik profilaksi ya da tedavileri, immüoglobulin replasmanı, sitokin tedavileri, aşılar ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu, gen tedavisi gibi stratejiler mevcuttur.

Primer immün yetmezlikte immüoglobulin uygulaması yerine koyma tedavisi (400-1000 mg/kg) olarak IV/SC ve immünmodülatör tedavi (2gr/kg) sadece IV olarak iki farklı çeşitte kullanılır.

2017 yılında American Academy of Allergy Asthma ve Immunology'nin derlemesinde İVİG tedavisinden kesin olarak yararlı sağlayacak olan grup olarak;

1. B hücre yokluğu ile karakterize PİY
2. Hipogamaglonulinemi ile primer defekt ve spesifik antikor eksiklikleri
3. Antikor kalite ve miktarında değişik bozuklukların olduğu ayrı bir genetik PİY olarak tanımlanmış hastalıklar tanımlanmıştır.

### **Çocuk Hematoloji Onkoloji Pratiğinde İVİG Kullanımı**

ITP (immün trombositopenik purpura): Antikorlarla kaplı trombositlerin

retiküloendotelial sistemde yıkım hızının artmasına bağlı trombositopeni görülür. Tedavide İVİG ve/veya steroid verilir. Steroid öncesi kemik iliği değerlendirilmesi akut lösemi ayırıcı tanısı açısından gerekmektedir.

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA); anemi, hemoliz bulguları (sarılık, Hgbüri, retikülositoz, Coombs testi pozitifliği, yüksek serum LDH ve düşük haptoglobin düzeyi) ile karakterizedir. Transfüzyon bağımlı ve steroide dirençli hastalarda İVİG kullanılabilir.

Evans Sendromunda İVİG kullanılabilir. İTP ve/veya OIHA ve/veya otoimmün nötropeni ile seyredir. Tedavide steroid ve İVİG kullanılabilir.

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS); FAS, FAS ligand ve Caspas 10 genlerinde mutasyon sonucu lenfosit apoptozisinde bozulma gerçekleşir. Bu nedenle klinik olarak lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün sitopeniler, direkt Coombs pozitifliği görülebilir. Tedavide dirençli sitopenilerde yüksek doz steroid ve yüksek doz İVİG kullanılır.

Hemofagositik sendrom uzamış ateş, düzelmeyen sepsiste akla gelmelidir. Dirençli ateş, bisitopeni, splenomegali, hiperferritinemi, hipofibrinojenemi ile karakterizedir. Sekonder olarak en sık enfeksiyona bağlı görülür. Enfeksiyöz ajanlarda genellikle EBV, CMV, parvovirüs B19, HSV, VZV, Kızamık, HIV, *Mycobacterium tuberculosis*, Leptospiroz, *Brucella*, riketsiya, Leishmania gibi etkenlere bağlı görülür. Tedavisi primer ya da sekonder olmasına göre değişmekle beraber özellikle sekonder olanda İVİG kullanılabilir. Bunun dışında deksametazon, siklosporin, etoposid, plazmaferez tedavi seçenekleri içerisinde.

Bunlar haricinde hematoloji-onkoloji pratiğinde parvovirüs B19 ile ilişkili saf eritroid aplazide, transfüzyon sonrası purpurada, malignitelere ikincil edinsel hipogamaglobulinemi, nöroblastom ilişkili opsoklonus myklonus ataksi sendromunda ve ritüksimab tedavisi alanlarda İVİG kullanılabilir.

Hematopoetik kök hücre nakli olan çocuklar bakteriyel, viral, mantar ve

paraziter hastalıklara yatkınlık riski taşırlar. Nakil sonrası nötropeni yine enfeksiyon riskini artırır. Nakil öncesi ve sonrası birçok faktör hipogamaglobulinemiye neden olarak enfeksiyon riskini artırır. Kök hücre kaynağı, nakil öncesi IgG düşüklüğü, düşük yaş grubu, GVHD gelişimi, nakil öncesi anti timosit globülin kullanımı hipogamaglobulinemiye neden olabilir. ATG rejimi T lenfositleri etkileyerek B hücre gelişimini bozarak hipogamaglobulinemiye neden olur. Normal kişilerde IgG yarı ömrü 22 gün olup HKHN kişilerde 6 güne kadar düşebilir. Ayrıca enfeksiyonların da IgG yıkımını artırdığı düşünüldükçe hareket edilmeli bu hastaların IgG düzeyleri >400 seviyesinde tutulacak şekilde İVİG replasmanı düzenli aralarla, 2 haftada 1 kontrollerle, sağlanmalıdır.

### **Yenidoğan Pratiğinde İVİG Kullanımı**

İlk olarak yenidoğanda 1987 yılında Rh uygunsuzluğuna bağlı İVİG kullanılmıştır. Maternal Ig'lerin fetusa transplasental geçişi 32. haftadan sonra olur. Yenidoğanın Ig sentezi doğumdan birkaç ay sonra başlar. Özellikle prematür bebekler bu nedenle ciddi bakteriyel sepsise yatkındırlar. Teorikte İVİG bu noktada etkin olabilir fakat pratikte 113 hastanenin katıldığı 2500 yenidoğanın izlendiği INIS (International Neonatal Immunotherapy Study) grubunun çalışmasında ölüm ve 2 yaş nörogelişimsel sonuçlar değerlendirildiğinde İVİG alan ve almayan grupta anlamlı fark görülmediği saptanmıştır.

Yenidoğan Enterovirüs enfeksiyonlarında miyokardit, meningoensefalit, hepatik nekroz gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmekle birlikte tedavide İVİG yeri tartışmalıdır.

Parvovirüs non-immün fetal hidrops vakalarının en sık nedenidir. Literatürde İVİG yeri tartışmalı da olsa anemide Hemoglobulin düzeyinde artış sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur.

Yenidoğanın COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendromda İVİG kullanılmakta ve tedavide başarı sağlamaktadır.

Yenidoğanın hemolitik hastalıklarında, fetal neonatal alloimmün trombositopenide, neonatal hemokroma-

toziste, neonatal lupusta, neonatal Myastenia Gravis'te, neonatal otoimmün büllöz hastalıklarda ve Kawasaki Hastalığı'n'da İVİG kullanılabilir.

### **Çocuk Enfeksiyon pratiğinde İVİG kullanımı**

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan immün disregüle konak yanıtıdır. Sepsis sırasında hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar yolaklar yeniden düzenlenir, pıhtılaşma kaskadı ve kompleman aktivasyonu ve sepsis kaynaklı lenfopeni meydana gelir. "Surviving sepsis campaign" çalışma grubunun pediatrik sepsis ve septik şok kılavuzunda İVİG tedavisinin faydalı olabileceği ve hasta bazında karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Çocuklarda COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) 2020 baharında, Kawasaki hastalığına benzeyen fakat daha sık görülüp daha fazla kardiyak tutulum yapmaya meyilli hastaların ortaya çıkması ile anlaşıldı. İmmünolojik analizler, Kawasaki hastalığından farklı ve şiddetli, akut COVID-19'da görülen sitokin fırtınasından farklı bir hiperinflamatuvar sendrom olduğunu ortaya koydu. Bu durum çocuklarda COVID-19 ile Olası İlişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom olarak adlandırıldı ve covid enfeksiyonundan sonra yaklaşık 4-8 hafta içerisinde oluştuğu ortaya çıktı. Bu hastalık için olmazsa olmaz tanı kriteri ateş iken en az 2 farklı grup organ tutulumunun olduğu, inflamasyon kanıtı akut faz belirteçlerinin pozitifliği, vakaların epidemiyolojik olarak SARS-CoV-2 ile ilişkili olması gerektiği ve bu hastalık durumunun başka bir hastalık ile açıklanamaması koşulu arandı. MIS-C patogenezi çeşitli doku antijenlerini hedef alan geniş ölçüde spesifik otoantikorlarla ilişkilidir. Bu durumu açıklamak için, SARS-CoV-2 spike proteininde diğer HCoV'lerde bulunmayan ve T hücrelerini çapraz bağlama ve aktive etme yeteneğine sahip bir süperantijen motifi teorisi ortaya atıldı. TRBV11-2 geni ilişkili bazı genler rapor edildi. Ancak bu duruma süperantijen aracılı aktivasyon neden oluyorsa, neden yaşlılarda değil de çocuklarda ve gençlerde ortaya çıkıyor sorusu ortaya kondu. Bu süperantijen çocuklara ve gençlere özel ise, bu yaşlılarda



MIS-C görülmemesini açıklayabilir. Alternatif bir hipotez, SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen ilk bağışıklık tepkisinin çocuklar ve yetişkinler arasında farklılık göstereceği ve sonraki süperantijen aracılı MIS-C için sadece çocuklarda ve gençlerde gerekli koşulu yaratacağıdır. MIS-C'nin enfekte çocukların yalnızca küçük bir bölümünde ortaya çıkmakta olduğu biliniyor. Bu durum ise genetik yatkınlık ile açıklanabilir (yakın zamanda MIS-C ile ilişkilendirilen HLA-sınıf I genlerinden geldiği ile ilgili çalışma yapıldı (Porritt ve diğerleri, 2021)). Başka bir teori ise zaman. İlk enfeksiyondan sonraki MIS-C için kesin zamanlama kafa karıştırıcıdır. Bu gecikmeyi açıklamak için yeni bir başka hipotez, MIS-C'deki süperantijenlerin kaynağının hava yolu mukozası yerine bağırsak olduğunu düşünmekte (Yonker ve diğerleri, 2021). MIS-C'li çocukların çoğunda bağırsak semptomları olduğundan, çocukların bağırsaklarında, muhtemelen yetişkinlerde görülenin ötesinde, uzun süreli viral saçılımın olduğunu, MIS-C hastalarında bağırsak bariyerinin bütünlüğünün bozulduğunu düşünmektedir (Yonker ve ark., 2021). SARS-CoV-2 virüsü çocukların bağırsaklarında yetişkinlerden daha fazla kalabilir ve genetik olarak duyarlı bireyler, lokal süperantijen aracılı T hücresi aktivasyonuna, bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybına ve süperantijenlerin kan dolaşımına salınmasına yol açar. Bu, MIS-C'li çocuklarda ve gençlerde görülen sistemik hiperinflamatuvar yanıtları potansiyel olarak açıklayabilir.

Kronik *Clostridioides difficile*'e bağlı kolitte (Sınırlı veri); İVİG 3 haftada bir 400 mg/kg/doz verilebilir.

Hepatit A virüs enfeksiyonunda maruziyet sonrası profilakside yaşa, bağışıklama durumuna göre kullanılır. Maruziyet öncesi profilakside (endemik bölge) ≥6 ay kullanılır.

HIV ve hipogamaglobulinemili hastalarda bakteriyel enfeksiyon profilaksisinde IgG <400 mg/dL ise kullanılır. Primer profilaksi IV: 2-4 haftada bir 400 mg/kg/doz. İnvaziv bakteriyel enfeksiyonlar için sekonder profilakside sık görülen ciddi enfeksiyonlar varsa

kullanılmalıdır (1 yıllık süre içinde >2 enfeksiyon): IV 2-4 haftada bir 400 mg/kg/doz.

Kızamık profilaksisi (ACIP önerileri)

- Maruziyet öncesi profilaksi (örneğin, bir salgın sırasında endemik bölgeye seyahat): Not: Halihazırda immün globulin tedavisi alan hastalar için endikedir.
- IV: Beklenen maruziyetten önceki 3 hafta içinde ≥400 mg/kg/doz.
- SC: Beklenen maruziyetten önce 2 ardışık hafta boyunca haftada bir kez 200 mg/kg/doz.
- Temas sonrası profilaksi (kızamık bağışıklık kanıtı olmayan herhangi bir kişide):
- IV: Maruziyetten sonraki 6 gün içinde 400 mg/kg/doz.
- IM: maruziyetten sonraki 6 gün içinde 0,5 mL/kg/doz (maksimum doz: 15 mL/doz)

Rubella, hamilelik sırasında maruziyet sonrası profilaksi

Rutin kullanım için önerilmez; kızamık riskini azaltabilir, ancak ortadan kaldıramaz.

Varicella-zoster, temas sonrası profilaksi (HIV durumundan bağımsız)

IV: Mümkün olan en kısa sürede ve maruziyetten sonraki 10 gün içinde tek bir infüzyon olarak 400 mg/kg; ideal olarak maruziyetten sonraki 96 saat içinde kullanılır.

Gelecekte İVİG tedavisi için amaçlanan belirli spesifik antikörleri yoğun olarak içeren hiperimmünglobulinleri üretmek, kullanılan IgG'nin yarı ömrünü artırmak, monoklonal antikörler ile önemli patojenlere hedef düzeyinde yönlendirmek, replasman tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda intranazal, oral ya da enteral yol ile kullanımını sağlamak olmalıdır.

**Yazar Katkısı:** Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: EY

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Camcıoğlu, Y. İmmünoglobulin Tedavisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009; 3:2.
2. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Nov;28(4):737-64, viii. doi: 10.1016/j.iac.2008.06.004. PMID: 18940572.
3. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28041678.
4. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2016 Jan;13(1):34-46. doi: 10.1007/s13311-015-0391-5. PMID: 26400261; PMCID: PMC4720677.
5. Balch A, Wilkes J, Thorell E, et al. Changing trends in IVIG use in pediatric patients: A retrospective review of practices in a network of major USA pediatric hospitals. *Int Immunopharmacol*. 2019 Nov;76:105868. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105868. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31487613.
6. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, et al. Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2018 Jan;107(1):75-82. doi: 10.1007/s12185-017-2322-1. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28849369.
7. Yen CY, Hung MC, Wong YC, et al. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):10459. doi: 10.1038/s41598-019-46888-0. PMID: 31320679; PMCID: PMC6639391.
8. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):308-17. doi: 10.1002/art.23147. PMID: 18163506.
9. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis--four year review of nine cases. *Arch Dis Child*. 1995 Jan;72(1):25-8. doi: 10.1136/adc.72.1.25. PMID: 7717731; PMCID: PMC1510958.
10. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD004000. doi: 10.1002/14651858.CD004000. PMID: 14584002; PMCID: PMC6544780.
11. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan;21(1):64-69. doi: 10.1111/1756-185X.13220. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29205910.
12. Rodriguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology: When to Use It and What Is the Evidence. *Pediatr Ann*. 2017 Jan 1;46(1):e19-e24. doi: 10.3928/19382359-20161214-01. PMID: 28079914.
13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin*

- Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Epub 2020 Jan 17. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020 Feb 22; PMID: 31953710; PMCID: PMC7082301.
14. Sundin M, Remberger M, Lindqvist H, et al. Hypogammaglobulinemia in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cytokine mediated immunoglobulin isotype class switch arrest? *Pediatr Blood Cancer.* 2015 May;62(5):890-6. doi: 10.1002/pbc.25409. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25623620.
  15. INIS Study Collaborative Group. The INIS Study. International Neonatal Immunotherapy Study: non-specific intravenous immunoglobulin therapy for suspected or proven neonatal sepsis: an international, placebo controlled, multicentre randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Dec 8;8:52. doi: 10.1186/1471-2393-8-52. PMID: 19063731; PMCID: PMC2626572.
  16. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy-A Clinical View. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 3;21(15):5543. doi: 10.3390/ijms21155543. PMID: 32756325; PMCID: PMC7432410.
  17. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529; PMCID: PMC7095013.
  18. Lexicomp. Immune globulin (Intravenous, subcutaneous, and intramuscular): Drug information. www.uptodate.com. Erişim Tarihi: Mart 2022.
  19. Chopra Sanjiv. Hepatitis A virus infection: Treatment and prevention. www.uptodate.com. Erişim Tarihi: Mart 2022.
  20. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr;73(4):e13-e29. doi: 10.1002/art.41616. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33277976; PMCID: PMC8559788.
  21. Klinik Pratikte İVİG Tedavisi. Editör Devrim Bozkurt. Palme Yayınları. 2021.
  22. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021 May 17;131(10):e146614. doi: 10.1172/JCI146614. PMID: 33705359; PMCID: PMC8121516.
  23. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity.* 2022 Feb 8;55(2):201-209. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.014. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35093190; PMCID: PMC8769938.
  24. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021 Jul 15;131(14):e149633. doi: 10.1172/JCI149633. PMID: 34032635; PMCID: PMC8279585.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):81-90

### Olgularla pediatrik radyolojik değerlendirme

#### Radiological evaluation of cases

 Feramuz Demir Apaydın<sup>1</sup>,  Yüksel Balcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Çocukluk çağında sık karşılaşılan olguları radyolojik olarak üç grupta değerlendirebiliriz.

#### 1.Doğumsal üriner sistem patolojileri

Doğumsal üriner sistem anomalileri nispeten sık görülen anomaliler olup, en çok böbreklerin pozisyon ve şekil anormallikleri izlenir<sup>1</sup>. Çocuklarda son dönem böbrek yetmezliğinin yaklaşık yarısının nedeni bu anomalilerdir. Olgularda taş gelişimi, enfeksiyon, hipertansiyon gibi komplikasyonlarla da sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu nedenlerle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Üst üriner sistemin doğumsal anomalileri olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi gibi diğer organ sistemlerinin anomalileri de eşlik eder. Tanı, takip, cerrahi planlama, komplikasyonların tespiti ve ilişkili ekstrarenal malformasyonların ortaya konulmasında radyolojik değerlendirme çok önemli rol oynar.

Üriner sistem anomalisinden şüphelenilen hastalarda, kolay uygulanabilmesi, sedasyon gerektirmemesi, radyasyon içermemesi ve güvenilirliğinin oldukça yüksek olması gibi avantajları nedeni ile tanıda ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi ultrasonografi (US) olup, bu yöntemle hastaların takip ve cerrahi planlamasını gerçekleştirmek de mümkündür.

Üst üriner sistem anomalileri; **renal parankimal gelişim anomalileri** (multikistik displastik böbrek gibi kistik

böbrek hastalıkları, agenezi/hipoplazi gibi sayı anomalileri, şekil anomalileri), **toplayıcı sistem anomalileri** (çift toplayıcı sistem, UP bileşke darlığı) ve **anormal embriyolojik göç** (ektopi, birleşme anomalileri) olarak sınıflandırılır<sup>2</sup>.

US'de saptanan idrar yolu dilatasyonu (hidronefroz/üreterohidronefroz) varlığında, vezikoureteral reflü (VUR), posterior üretral valv (PUV) gibi diğer üst trakt dilatasyonu nedenlerini belirlemek için işeme sistouretrografisi (VSUG; *voiding sistouretrografi*) yapılır. Radyasyon içeren bir yöntem olan VSUG tetkikinde, çekim esnasında doz azaltma protokollerine dikkat edilmelidir. İntravenöz ürografi (IVU), obstrüksiyon alanını spesifik olarak tanımlamak ve çift toplayıcı sistem ve üreterosel varlığını belirlemek için kullanılabilir. Çift toplayıcı sistemde, embriyolojik olarak böbrek üst ve alt pollerine ait toplayıcı sistemlerin komplet ya da inkomplet olarak birleşmemesi söz konusudur. Bifid renal pelvis; inkomplet üreter duplikasyonu ve mesanede iki ayrı üreter orifisinin izlendiği komplet üreter duplikasyonu şeklinde görülebilir. Özellikle inkomplet duplikasyonda, olgular genellikle asemptomatik olup tesadüfen tespit edilir<sup>3</sup> (Resim 1).

**Yazının geliş tarihi:** 26.03.2022

**Yazının kabul tarihi:**26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Feramuz Demir Apaydın, Profesör Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Yenişehir-Mersin. Tel: 0324 2410000, E-posta: fdapaydin68@gmail.com



**Resim 1:** İntravenöz ürografi: Solda inkomplet üriner duplikasyon. Üst ve alt sistemleri drene eden üreter segmentleri pelvik boşlukta birleşmiş (beyaz ok).

Komplet duplikasyonda böbreğe ait iki ayrı toplayıcı sistem ve mesaneye açılan iki ayrı üreter orifisi mevcuttur. Weigert-Meyer kuralına göre, böbreğin üst polüne ait üreter mesaneye normal açılım yerine göre daha kaudalden ve medialden açılmaktadır. Sıklıkla üreteroselle ilişkili olan bu üreter, bazen ektopik olarak posterior üretraya, vajina veya vulvaya da açılabilir (Resim 2).



**Resim 2:** MR ürografi: Sağda komplet üriner duplikasyon ve ektopik açılım. Üst sistemi drene eden geniş üreter (beyaz oklar) vajine açılıyor (kesikli ok). Alt sistem normal.

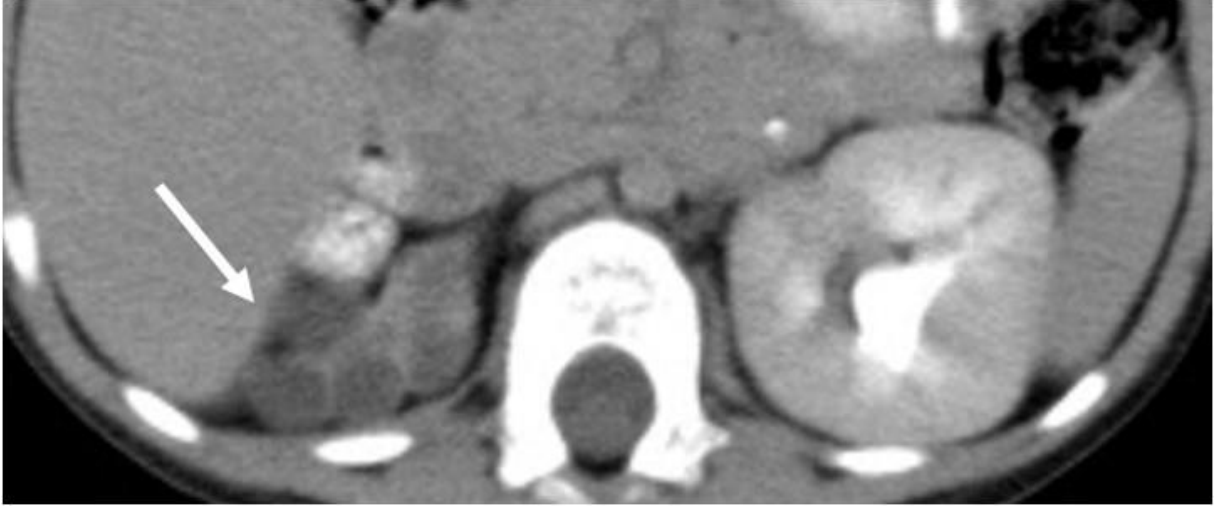
Alt polü drene eden üreter ise genellikle mesaneye normal üreterovezikal bileşkeye yakın bir yerden açılmaktadır. Üreterosel eşlik eden durumlarda böbrek üst polüne ait toplayıcı sistemde obstrüksiyon ve hidronefroz gelişir. Böbrek alt polünü drene eden üreterin distal segmentinin mesane duvarındaki seyriyle ilgili oluşan distorsiyon nedeniyle VUR gelişmektedir.

Üriner sistem anomalilerinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme genel tarama için uygun değildir, ancak mükemmel anatomik detay ve ilave tanısal özgüllük sağlarlar. BT özellikle yenidoğan döneminde radyasyon içermesi nedeniyle üriner sistem değerlendirilmesinde pek tercih edilmez. Bunun tek istisnası US ile saptanamayan üreter taşının görüntülenmesidir. Manyetik rezonans ürografi (MRU) yöntemi ise US ile kesin tanıya ulaşılamayan daha karmaşık üriner anomalilerin saptanmasında ve eşlik eden ya da ilişkili damarsal patolojilerin, spinal anomalilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Ektopik ekstrevezikal üreterik açılımları gösterebilir ve böylece malformasyona genel bir bakış açısı sağlayabilir (Resim 2). MR harekete duyarlı bir tetkik olduğundan bazen sedasyon gerektirebilir. Ancak yenidoğan döneminde beslenme sonrasında sedasyon uygulamadan da gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca yenidoğan döneminde intravenöz kontrast madde uygulamaya gerek kalmadan hızlı T2 ağırlıklı sekanslarla multiplanar morfolojik değerlendirme yapılabilir.

### Multikistik displastik böbrek (MKDB)

MKDB yenidoğan döneminde en sık izlenen doğumsal kistik böbrek hastalığıdır<sup>4</sup>. Normal böbrek lokalizasyonunda, belirgin bir parankim yapısı içermeyen multipl kistler şeklinde izlenir (Resim 3).

US'de görünümü tipik ve tanısaldır. İleri derecede hidronefrozdan ayırıcı tanısında, kistlerin birbiri ile ilişkisinin olmaması önemli bir bulgudur. Tc-99m dimerkaptosüksinik asit ile gerçekleştirilen statik böbrek sintigrafisinde böbreğin afonksiyonel olduğu gösterilebilir.



**Resim 3:** Abdominopelvik BT: Sağ böbrek lojunda birleşmeyen multipl kistik alanlar; normal böbrek dokusu yok. Görünüm multikistik displastik böbrek ile uyumlu.

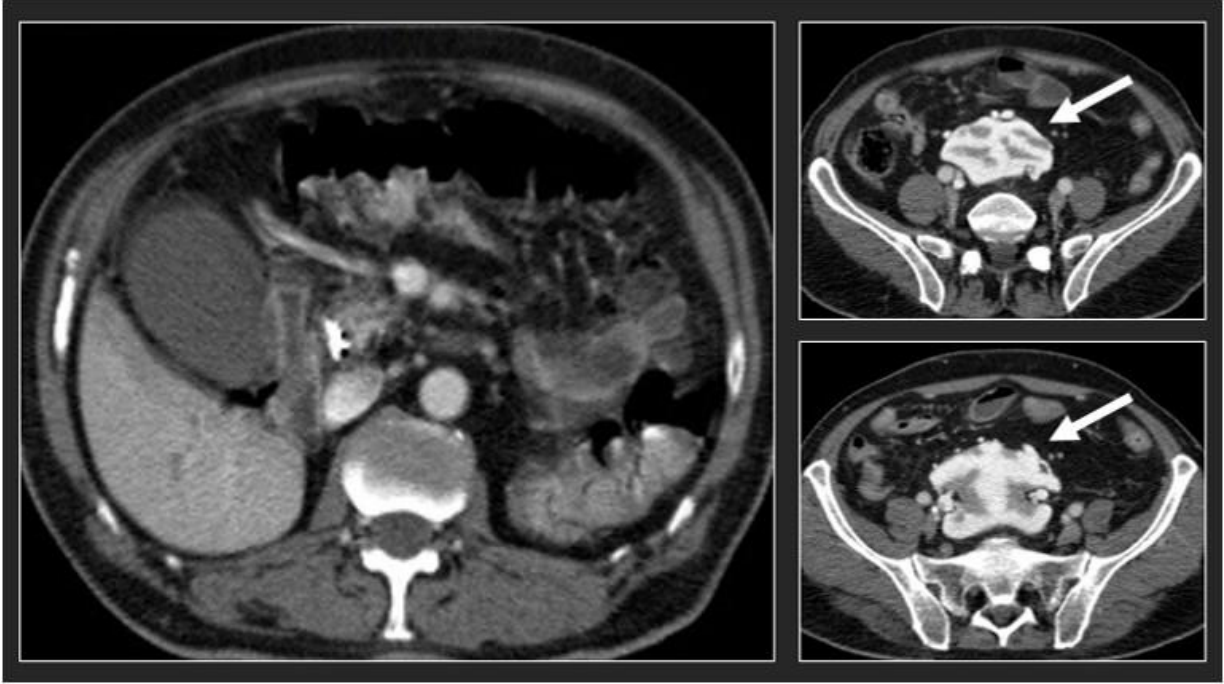
**Renal ektopide**, böbreklerin lomber bölgedeki normal pozisyonu dışında bir bölgede, sıklıkla presakral bölge - lomber bölge arasında bir yerde, nadiren de intratorasik bölgede ektopik yerleşimi sözkonusudur. Daha kaudalde yerleşmiş ektopik böbrekte kısa üreter, ektopik orijinli (iliak arter, iliak ven gibi) renal damarlar ve ek toplayıcı sistem malformasyonları saptanabilmektedir. Bu olgularda üriner obstrüksiyon, enfeksiyon, taş oluşumu gibi komplikasyonların görülme sıklığı normal popülasyona göre artmıştır<sup>5</sup>.

**Pelvik ektopik füzyone böbrek veya kek böbrek**, ürogenital sistemin çok nadir görülen bir anomalisi olup hasta ileri yaşlarda da tanı alabilir<sup>6</sup>. Bu anomali embriyolojik gelişimin erken fazında oluşur. Üreter tomurcuklarının, yukarı göçün başlangıç aşamasında nefrojenik blastem ile umbilikal arterler arasında sıkışması sonrasında, üreter tomurcukları füzyone olabilir. Füzyone böbrekler yukarı migrasyonunu tamamlayamaz ve ektopik pozisyonda kalır<sup>7</sup>. Hasta tümü ile asemptomatik olabilir. Pelvik füzyone böbrek saptandığında, hem böbreklerin durumunu değerlendirmek, hem de eşlik edebilecek diğer doğumsal anomalileri dışlamak için BT ve MR gibi ileri radyolojik değerlendirmeler gerçekleştirilmelidir (Resim 4).

### 1. Doğumsal akciğer anomalileri

Doğumsal akciğer anomalileri, çeşitli yaşlarda ve farklı klinik, radyolojik bulgularla karşımıza çıkan bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunda; **pulmoner gelişim anomalileri** (agenezi, aplazi, hipoplazi), **doğumsal pulmoner hava yolu malformasyonları** (DPHM), **bronkopulmoner sekestrasyonlar (BPS)**, **doğumsal lobar havalanma fazlalığı** ve **bronkojenik kistler** yer alır. Radyolojik görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, giderek artan sıklıkta görülmektedirler<sup>8</sup>. Patogenez net bilinmese de, bu lezyonların ön bağırsak tomurcuklanması ve farklılaşmasındaki kusurlardan kaynaklandığı ya da sekonder pulmoner displastik değişikliklere eşlik eden hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili oldukları ileri sürülmektedir.





**Resim 4:** Abdominopelvik BT: Her iki böbrek lojunda böbrek dokusu izlenmiyor. Böbrekler pelvik boşlukta ve birleşmiş (beyaz oklar). Görünüm pelvik kek böbrek ile uyumlu

### Doğumsal pulmoner havayolu malformasyonu (DPHM)

DPHM doğumsal akciğer malformasyonlarının en sık görülenidir (%30-40). Bronkojenik kist ve BPS'den farklı olarak trakeobronşiyal sistemle ilişkili lezyonlardır. Patogenezi kıkırdak ve bronşial bezleri içermeyen, anormal bronşial hamartomatöz proliferasyon sözkonusudur<sup>9,10</sup>. Daha önceleri konjenital kistik adenomatoid malformasyon (KKAM) olarak adlandırılan bu lezyonlarda, kistik komponentlere ek solid bileşenlerin de bulunabildiği görüldüğünden, artık bu terminoloji terk edilmiştir. Genellikle unilateral ve tek lobda görülür. Radyolojik görünüm hasta yaşına - lezyon tipine göre değişir: sıvı, hava, sıvı ve hava içeren ya da solid özellikte lezyonlar izlenir. Rabdomyosarkoma dönüşüm riski mevcuttur.

Görüntüleme sadece üç tip DPHM ayırt edilir:

Tip 1: en büyüğü > 2 cm kist/kistler şeklindedir; plöropulmoner blastomla ilişkili olan tiptir.

Tip 2: çok sayıda < 2 cm kistler şeklinde izlenir.

Tip 3: < 0,5 cm mikrokistlere bağlı solid görünümündedir; en nadir, en kötü prognozlu, diğer anomalilerle en çok birliktelik gösteren tiptir.

Tanıda akciğer parankimi ve havayollarını ayrıntılı değerlendirmemizi sağlaması bakımından BT ilk planda tercih edilir ve lezyonlar genellikle iyi sınırlı kistik lezyonlar olarak kolaylıkla fark edilebilir (Resim 5).



**Resim 5:** Toraks BT: Sol akciğerde multipl yakın komşuluklu kistler. Histopatolojik tanı, doğumsal pulmoner havayolu malformasyonu.

## Bronkopulmoner sekestrasyon (BPS)

Bronkopulmoner sekestrasyon KPHM'den sonra ikinci sıklıkta görülen anomalidir. Sistemik dolaşımdan beslenen (sıklıkla torakal/abdominal aorta), trakeobronşial ağaç ile bağlantısız anormal akciğer dokusu olarak izlenirler<sup>11</sup>.

İki ayrı tipi vardır:

**1-İntralobar:** Daha siktir (%75-85). Sekestre dokunun kendine ait plevrası yoktur, venöz drenaj pulmoner vene olur.

**2-Ekstralobar:** Daha nadirdir (%15-25). Sekestre dokuya ait ayrı plevra vardır, venöz drenaj azigos venine olur.

Ekstralobar formda diğer anomalilerle birliktelik daha siktir ve tanı daha erken (prenatal, neonatal) dönemde konur. Radyolojik olarak iki formu ayırtmak zordur. Birçok hasta etkilenen alt lobda tekrarlayan pnömoni ve hemoptizi gibi şikayetlerle başvurur. Hemotoraks ve oluşan şantlar nedeniyle yüksek debili kalp yetmezliği nadiren gelişebilir. Yaklaşık %15 hasta ise radyolojik incelemelerde insidental olarak karşımıza çıkar. Postnatal akciğer radyografilerinde sıklıkla alt loblarda yerleşen düzgün sınırlı, lobule konturlu yumuşak doku opasiteleri şeklinde izlenirler. Kontrastlı BT ve 3 boyutlu BT anjiyografik rekonstrüksiyon görüntüleri tanıda çok önemli olan anormal besleyici arteri ve venöz drenajı gösterebilmesi bakımından çok faydalıdır (Resim 6).

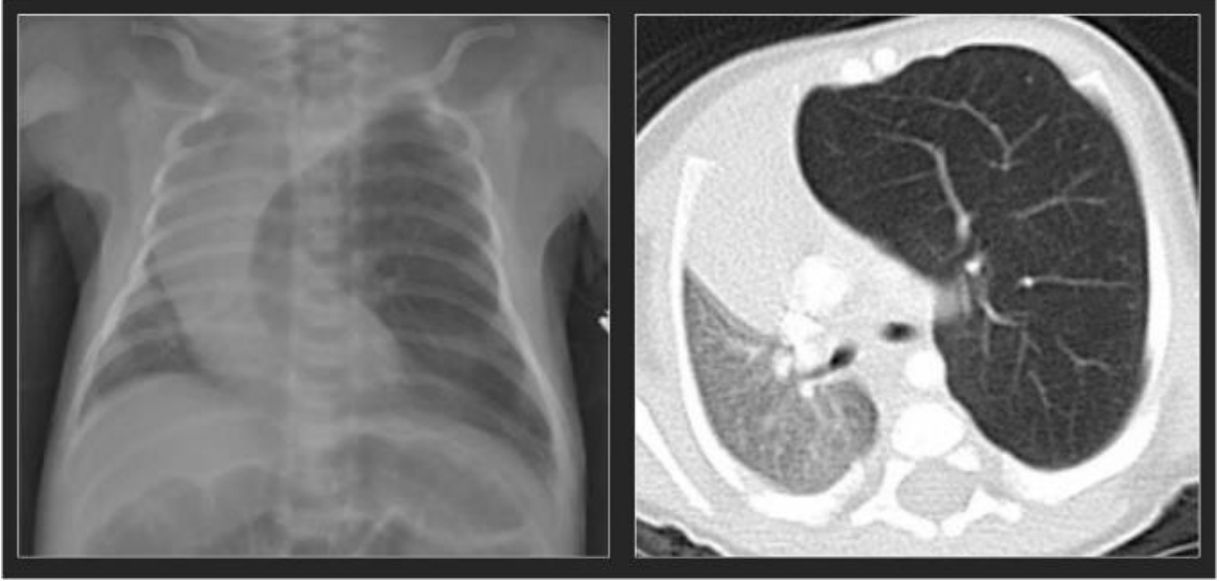
Antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen, tekrarlayan alt lob pnömonilerinde mutlaka BPS ayırıcı tanıları arasında yer almalıdır.

**Doğumsal lobar havalanma fazlalığı;** bir veya birden fazla lobda fazla havalanma artışı ile karakterizedir. Kesin olmamakla birlikte, havayoluna dışardan basıya bağlı (pulmoner arter veya bronkojenik kist basısı gibi) obstrüksiyon, kıkırdak defekti, displazi, immatürite gibi sebeplerin etyolojide rol aldığı düşünülmektedir. İdyopatik olarak da görülebilir. Alveoler genişlemeye rağmen alveol duvarlarında destrüksiyon yoktur.

Radyografide önce opak alan (fetal akciğer sıvısı ile dolu olmasına bağlı), sonra ise hiperlüsen alan (fetal akciğer sıvısının rezolüsyonuna bağlı progresif havalanma artışı nedeniyle) şeklinde izlenir. Buna bağlı mediastinal yapılarda karşı tarafa şift ve solunum sıkıntısı gelişir. BT'de ise etkilenen lobda hava hapsine bağlı hacim artışı ve yer değiştirmiş vasküler yapıların olduğu hipodens alan şeklinde izlenir (Resim 7A, B).Sırasıyla, sol üst lob, sağ orta lob, sağ üst lob en sık etkilenen loblardır



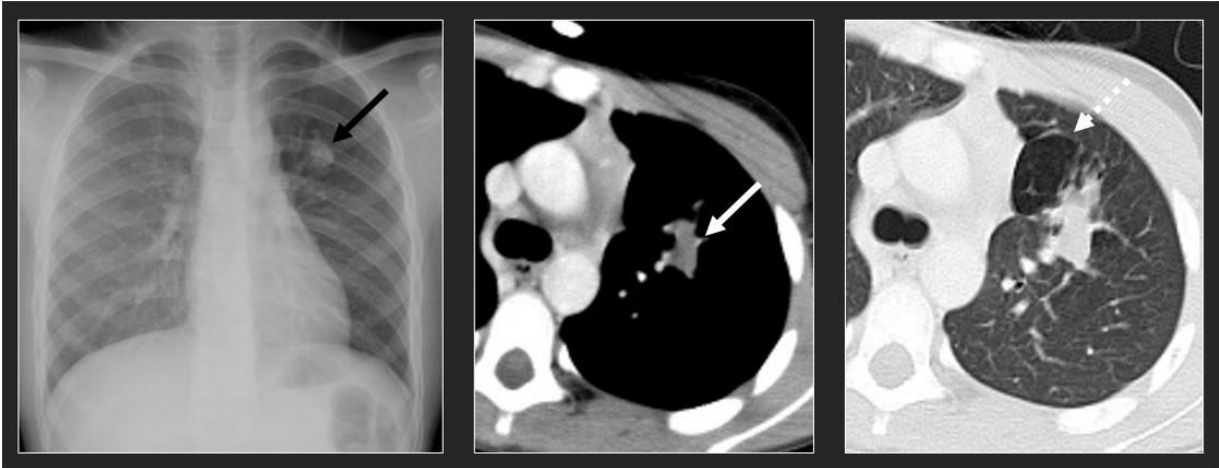
**Resim 6:** Toraks BT: Sağ akciğer bazalinde yumuşak doku dansitesinde alan (beyaz oklar) ve bu alanı besleyen inen aort kökenli arter dalı (kesikli ok). Radyolojik ve histopatolojik tanı, pulmoner sekestrasyon.



**Resim 7:** Posteroanterior akciğer grafisi (A) ve toraks BT (B): Sol akciğer üst lobunda hacim artışı ve havalanma artışı. Radyolojik ve histopatolojik tanı, doğumsal lobar havalanma fazlalığı.

**Bronşial atrezi;** segment bronşu lümeninde obliterasyon ve buna bağlı geride mukus birimi ile karakterizedir. Distal havayolu dalları normaldir. Darlığın distalindeki normal bronşlarda genişleme ve mukus retansiyonu izlenir. İmpakte mukus içeren dilate bronşlar akciğer grafisinde opasite şeklinde görülebilir. Tanıyı doğrulamak için tercih edilmesi gereken

yöntem BT'dir. BT'de bu bronşlar tipik bir görüntüleme bulgusu olan 'eldiven parmağı şeklinde' dansiteler olarak izlenirler. Çevresindeki akciğer dokusunda kollateral hava akımına bağlı havalanma artışı (hava hapsi) görülebilir (Resim 8A,B,C). Sıklıkla tek segment tutulumu olur; en sık sol üst lob apikoposterior segment etkilenir<sup>12</sup>.



**Resim 8:** Posteroanterior akciğer grafisi (A): Sol akciğer üst zonda nodüler opasite (siyah ok). Toraks BT (B,C): Sol akciğer üst lobda bronkosel ile uyumlu tübüler dansite (beyaz ok) ve eşlik eden çevresel hava hapsi (kesikli ok). Radyolojik tanı, bronşiyal atrezi.

## 2. Pediatrik abdominal kitleler

Çocuklarda genel olarak en sık görülen tümörler lösemi, beyin tümörleri ve spinal tümörler olup, bunları abdominal kitleler; nöroblastom (%8), nefroblastom (%5) ve lenfoma (%8) takip eder. Tüm pediatrik abdominal tümörler içerisinde en sık

görülenler; nöroblastom (%30), nefroblastom veya Wilms tümörü (%25) ve lenfomalardır.

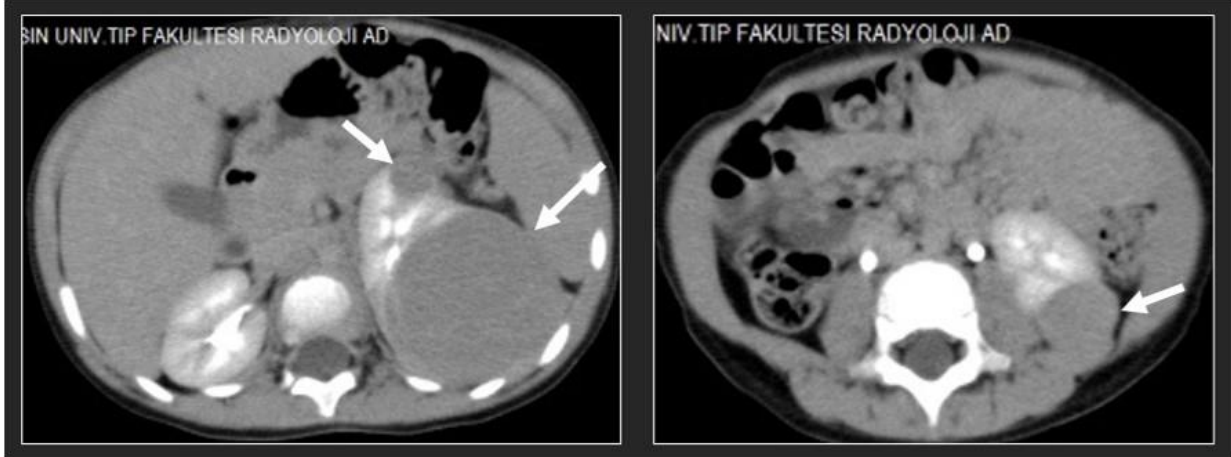
Yenidoğan döneminde saptanan abdominal kitlelerin çoğunluğu (%85) benignidir. Süt çocukluğu döneminden sonra abdominal kitlelerin yaklaşık %50'si

maligndir. İki yaş altında en sık nöroblastom ve hepatoblastom görülürken; Wilms tümörü, hepatosellüler karsinom, rabdomyosarkom ve lenfomalar iki yaş üstünde daha sıktır. 10 yaş üstünde ise lenfomalar, sarkomlar ve germ hücreli tümörler en sık görülür.

Pediatrik abdominal tümörler, genellikle çocuğun karın şişliği farkedilene kadar bulgu vermeyebilir ve ilk başvuru esnasında çok büyük kitleler şeklinde karşımıza çıkarlar. Çok büyük tümörlerde, köken aldığı organı belirlemek zor olabilir. Görüntüleme tercih edilecek ilk yöntem US'dir. US kitle varlığını ve genellikle köken aldığı bölgeyi tanımlayabilir. Küçük boyuttaki karaciğer ve böbrek tümörlerinde, solunumla tümör ve organın senkronize hareket etmesi, köken aldığı organın saptanmasında yardımcı bir bulgudur. Ancak daha büyük tümörlerde çevredeki organlar sıkıştırıldığı için bu hareket gösterilemez.

**Wilms tümörü;** diğer adı ile nefroblastom, en sık izlenen pediatrik

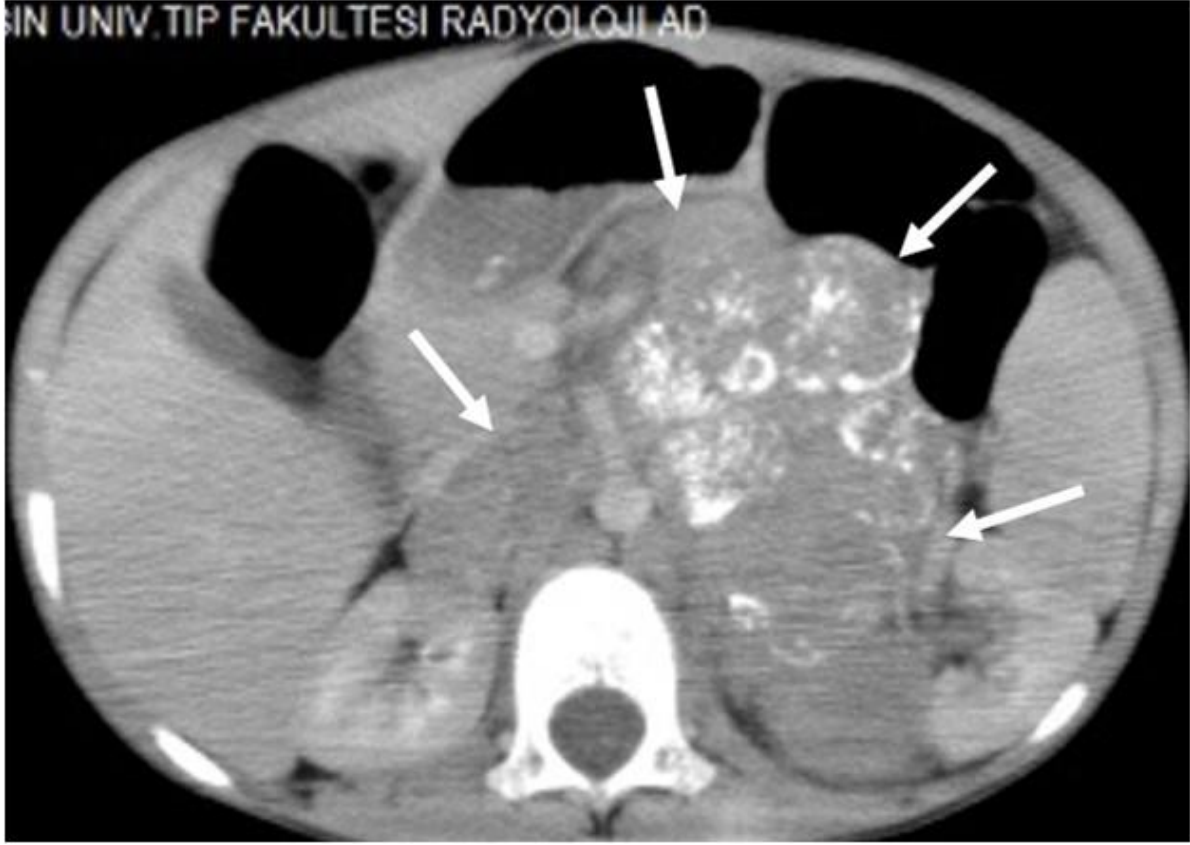
böbrek tümörüdür. Sıklıkla 5 yaş altında (en sık 3-4 yaş) görülür (%80). Her iki cinsiyeti de eşit sıklıkta tutar. Genellikle tek taraflıdır, %5 bilateral görülür. Farklı sendrom ve anomalilerle birliktelik gösterebilir, sendromik olanlar daha da erken yaşta ortaya çıkar (2-24 ay). Nefroblastomatozis risk faktörüdür. Direk karın grafisinde barsak anslarını deplase eden büyük opasiteler şeklinde izlenebilirler. US'de lezyon rahatlıkla görülebilir, o nedenle tanıda ilk tercih edilecek yöntem US'dir. BT ve MR hastalığın evrelendirilmesinde ve eşlik edebilecek diğer patolojilerin tespitinde oldukça yararlıdır<sup>13</sup>. Böbrek kökenli heterojen dansitede yumuşak doku kitlesi şeklinde izlenir, kalsifikasyon nadirdir (Resim 9A,B). Doppler US ile renal ven ve inferior vena kava, tümör trombusu varlığı yönünden (venöz invazyon) mutlaka değerlendirilmelidir. En sık metastaz akciğere olur<sup>14</sup>.



**Resim 9A,B:** Abdominopelvik BT: Sol böbrekte multipl solid lezyon (beyaz oklar). Histopatolojik tanı, multifokal Wilms tümörü.

**Nöroblastom;** çocukluk çağının en sık izlenen malin ekstrakraniyal solid tümörüdür. Sıklıkla 10 yaş altında (%95 ) ve en sık ortalama 2 yaş civarında görülür. Birçoğu sporadiktir, nadiren başka hastalıklar ya da sendromlarla birliktelik gösterebilir<sup>15</sup>. Sempatik zincirin olduğu her yerde görülebilir, yaklaşık %70'i adrenal

bezden köken alır, retroperitoneal yerleşimlidir. Radyolojik olarak kalsifikasyon ve nekroz alanları içeren, vasküler yapıları sarıp kuşatan ama invaze etmeyen, komşu organları deplase eden retroperitoneal kitleler şeklinde karşımıza çıkar (Resim 10). En sık kemiğe metastaz yapar.



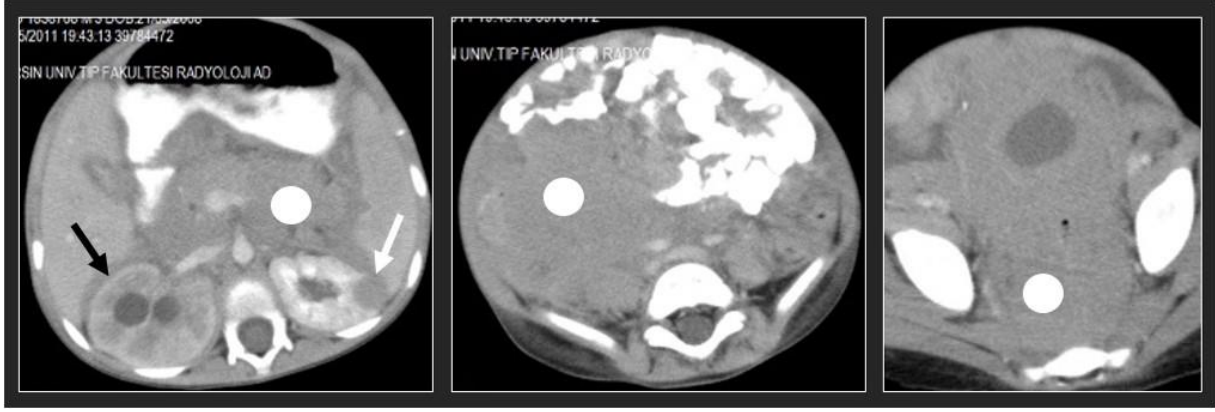
**Resim 10:** Abdominopelvik BT: Retroperitoneal alanda dev, kalsifikasyon içeren kitle (beyaz oklar). Histopatolojik tanı; nöroblastom.

**Lenfoma;** Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) şeklinde iki ana grupta toplanır. HL daha sık olarak servikal lenf nodunda büyüme ve mediastinal kitleler ile kendini gösterirken, abdominal tutulum nadirdir. NHL ise daha yaygın olarak paraaortik ve mezenterik lenf nodları ve ektranodal tutulum yapar. NHL’de, Hodgkin lenfomaya göre ektranodal hastalık (karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumu) daha sıktır. Hodgkin lenfoma evrelemesinde Lugano sınıflandırması (16) ve NHL için Uluslararası Pediatrik NHL evreleme sistemi kullanılır<sup>17</sup>.

NHL, çocukluk çağı lenfomalarının %46’sını, Burkitt lenfoma (baskın alt tip) ise %22’sini oluşturur. Hasta akut karın veya

görünüşte ilgisiz çok başka bir şikayet ile başvurabilir. Bu nedenle tanıda gecikmeler yaşanabilir. US’de belirgin hipoekoik büyümüş lenf nodları izlenir. Tümörün neredeyse tümüyle anekoik görünümü malign lenfoma için tipiktir. İntestinal tutulumda, bağırsak duvar tabakalarında silinme olur. MRG’de, kontrastlı incelemede hafif kontrastlanma, difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde belirgin difüzyon kısıtlaması izlenir. Nöroblastom da belirgin difüzyon kısıtlaması gösterebilen bir diğer tümördür, ancak bu tümörler genellikle nekroz ve kanama alanları da içeren heterojen kitleler şeklindedir. Kontrastlı BT’de multiple konglomere mezenterik ve retroperitoneal lenf nodları ve ektranodal tutulum daha net olarak değerlendirilebilir (Resim 11A,B,C).





**Resim 11A,B,C:** Abdominopelvik BT: Retroperitoneal ve peritoneal kompartmanlarda dev solid lezyonlar (beyaz daireler), sol böbrekte solid lezyon (beyaz ok), sağ böbrekte basıya bağlı fonksiyon gecikmesi ve hidronefroz (siyah ok). Histopatolojik tanı, Hodgkin dışı lenfoma.

**Yazar Katkısı:** Tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı: FDA, YB, sunumun yapılması: FDA

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

#### Kaynaklar

1. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 annual report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18(8):796-804.
2. Daneman A, Alton DJ. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiol Clin North Am.* 1991; 29(2):351-63.
3. Share JC, Lebowitz RL. The unsuspected double collecting system on imaging studies and at cystoscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 1990; 155(3):561-4.
4. Avni FE, Garel C, Cassart M, D'Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *AJR.* 2012; 198(5):1004-13.
5. Benz-Bohm G. In: Fötter R, ed. *Pediatric urology.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2008:81-7.
6. Goren E, Eidelman A. Pelvic cake kidney drained by single ureter. *Urology.* 1987;30:492-3.
7. Brock JW, et al. Caudal regression with cake kidney and a single ureter: a case report. *J Urol.* 1983;130:535-6.
8. Macardle CA, Ehrenberg-Buchner S, Smith EA et al. Surveillance of fetal lung lesions using the congenital pulmonary airway malformation volume ratio: natural history and outcomes. *Prenat Diagn.* 2016; 36(3):282-9.
9. Berrocal T, Madrid C, Novo S, Gutiérrez J, Arjonilla A, Gómez-León N. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. *Radiographics.* 2004; 24(1):e17.
10. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol.* 1977; 8(2):155-71.
11. Chowdhury MM, Chakraborty S. Imaging of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2015; 24(4):168-75.
12. Alamo L, Vial Y, Gengler C, Meuli R. Imaging findings of bronchial atresia in fetuses, neonates and infants. *Pediatr Radiol.* 2016; 46(3):383-90.



13. McDonald K, Duffy P, Chowdhury T, McHugh K. Added Value of Abdominal Cross-Sectional Imaging (CT or MRI) in Staging of Wilms' Tumours. *Clin Radiol.* 2013;68(1):16-20.
14. Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and Nephroblastoma: A Radiological Review. *Cancer Imaging.* 2015;15(1):5.
15. Woodward PJ, Sohaey R, Kennedy A et-al. From the archives of the AFIP: a comprehensive review of fetal tumors with pathologic correlation. *Radiographics.* 25 (1): 215-42.
16. Alazraki A et al. Pediatric Hepatoblastoma, Hepatocellular Carcinoma, and Other Hepatic Neoplasms: Consensus Imaging Recommendations from American College of Radiology Pediatric Liver Reporting and Data System (LI-RADS) Working Group. Schooler GR, Squires JH, *Radiology* 2020; 296:493-497.
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-6.

### Dismorfik hastaya yaklaşım

### Approach to the dysmorphic patient

 Gizem Ürel Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Mersin, Türkiye

Dismorfik özellik tanımı vücut yapısındaki anormal farklılıklar için kullanılmaktadır. Dismorfoloji, klinik genetiğin yapısal bozukluklar ile ilgilenen dalıdır. Tüm yenidoğanların yaklaşık %2-3'ünde doğuştan yapısal major anomali gözlenmektedir. Etiyolojik olarak doğumsal anomalilerin yaklaşık %25'inin kromozom hastalıkları, %10'unun kopya sayısı değişiklikleri, %20'sinin tek gen defektleri, %40'ının multifaktöriyel nedenler ve %5'inin teratojen kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yapısal bozukluğa sahip olan bir hastada etiyolojinin belirlenmesi; tedavi, hastalığın seyri, prognoz ve olası komplikasyonlar hakkında bilgi edinilmesinin yanı sıra sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin saptanarak aileye genetik danışmanlık sağlanması açısından önemlidir. Doğumsal anomalilerin prenatal mi yoksa postnatal mi başlangıçlı olduğu, başka yapısal bozuklukların eşlik edip etmediği ve çoklu anomalilerin birbiriyle ilişki mekanizması sorgulanmalıdır. Dismorfik özelliklerin klinik olarak değerlendirilmesi anomalilerin ortaya çıkış zamanı ve etyopatogenezi hakkında görüş sağlayarak tan yol gösterici olmaktadır.

#### Anomalilerin Sınıflandırılması

Yapısal bozukluklar fonksiyonel etkilerine ve oluşum mekanizmasına göre sınıflandırılmaktadır. Sıklık ve fonksiyonel etkilerine göre normal varyant, minör anomali ve major anomali olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Normal varyasyon: Yapışık kulak lobülü gibi herhangi bir kozmetik ve/ veya fonksiyonel bozukluğa neden olmayan ve toplum sıklığı %4'ten fazla olan anomalileri tanımlamada kullanılmaktadır.

Minör anomali: Herhangi bir fonksiyonel bozukluğa yol açmayan, kozmetik değere sahip olabilen ve toplum sıklığı %4'ten az olan anomalilerdir. Palpebral aralıkların aşağı veya yukarı eğimli oluşu, tek palmar çizgi, klinodaktili, bifid uvula örnek olarak verilebilir.

Major anomali: Vücudun fonksiyonunu bozan, tıbbi ve/veya cerrahi müdahale gerektiren anomalilerdir. Konjenital kalp hastalıkları, yarık damak/ yarık dudak, nöral tüp defektleri, gastroşizis, ekstremitte defektleri örnek olarak verilebilir.

Tek minör anomali varlığında %3.2 minör anomali varlığında %10.3 veya daha fazla minör anomali varlığında ise %20'den fazla major anomalinin eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle çoklu minör anomali varlığında hastalar major anomali açısından değerlendirilmelidir.

Doğumsal defektler izole olabilir veya birden fazla organ sistemini etkileyen karakteristik bir kombinasyonda gözlenebilir. Konjenital tek primer defektler oluşum mekanizmasına göre malformasyon, deformasyon, disrupsiyon ve displazi olmak üzere 4 ana grupta incelenebilir.

**Yazının geliş tarihi:** 26.03.2022

**Yazının kabul tarihi:**26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Gizem Ürel Demir, Çocuk Genetik Uzmanı, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği, Toroslar-Mersin. Tel: 0505 2563688, E-posta: gizemurel@gmail.com

Doğumsal defektler izole olabilir veya birden fazla organ sistemini etkileyen karakteristik bir kombinasyonda gözlenebilir. Konjenital tek primer defektler oluşum mekanizmasına göre malformasyon, deformasyon, disrupsiyon ve displazi olmak üzere 4 ana grupta incelenebilir.

**Malformasyon:** Gelişmekte olan organda intrensek problemlere bağlı oluşan morfogenezdeki anormallikler sonucu ortaya çıkar. Prenatal dönemde oluşan kalıcı yapısal ve/ veya fonksiyonel bozukluklardır. Çoğu organogenezin tamamlandığı intrauterin 8. hafta sonuna kadar meydana gelir. Konjenital kalp hastalıkları, yarık damak/yarık dudak, spina bifida örnek verilebilir. Malformasyon izole olarak görülebileceği gibi bir sendrom, sekans ya da asosiasyonun komponenti olabilir. Etiyolojide kromozomal bozukluklar, tek gen hastalıkları, multifaktöriyel kalıtım ve teratojen maruziyeti yer almaktadır.

**Deformasyon:** Fetusda normal gelişen yapının dış mekanik etkilere maruz kalması sonucunda oluşan yapısal bozukluklardır. Club foot, kalça çıkığı, kraniofasial şekil bozukluğu örnek olarak gösterilebilir. Deformasyonlar genellikle organogenezin tamamlanmış olduğu intrauterin 8. haftadan sonra gelişir. Oligohidramniyoz, uterus şekil anomalileri, çoğul gebelik gibi nedenler etiyolojide yer almaktadır. Prognoz genellikle iyidir ve tekrarlama riski etiyojoloji ile ilişkilidir.

**Disrupsiyon:** Normal olarak gelişim gösteren bir yapının destruksiyon sonucunda kalıcı olarak şekil bozukluğuna uğramasıdır. Amniyotik bantlara bağlı oluşan ekstremitte amputasyonları veya fasial kleftler, talidomid gibi ilaçlara bağlı embriyopatiler, vasküler nedenlere bağlı oluşan gastroşizis ve porenselalik kist disrupsiyon örnekleridir.

**Displazi:** Belirli bir doku tipinde hücreyel organizasyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan morfogenez hatasıdır. Ektodermal displaziler, iskelet displazileri gibi örnekler verilebilir.

Çoklu yapısal bozukluklar altta yatan nedene ve anomalilerin birbiriyle olan ilişkisine göre; sendrom, sekans ve

asosiasyon olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir.

**Malformasyon sendromu:** Etiyolojik mekanizmanın belirli olduğu çoklu konjenital malformasyonların birlikteliğidir. Çoklu malformasyon sendromlarına kromozomal anomaliler, kopya sayısı değişiklikleri, tek gen defektleri veya çevresel nedenler yol açabilmektedir.

**Sekans:** Çoklu yapısal bozukluklar başlatıcı olan tek bir yapısal bozukluğa sekonder gelişmektedir. Başlatıcı olan yapısal bozukluk malformasyon, deformasyon, disrupsiyon veya displazi olabilir. Mandibular hipoplaziye sekonder glossopitozis ve yarık damak gelişen Pierre Robin sekansı en iyi bilinen örneklerindendir.

**Asosiasyon:** Birden fazla yapısal bozukluğun rastgele olmayan bir şekilde birlikte daha sık görülmesi ve ortak bir etiyolojik nedenin gösterilememiş olmasıdır. Vertebral, anal, kardiyak, trakeo-özefageal, renal ve ekstremitte anomalilerinin birarada görüldüğü VACTERL asosiasyonunda özgül bir etiyolojik faktör bilinmemektedir.

## **Öykü ve fizik muayene**

Dismorfik hastaya yaklaşımda öncelikle prenatal, natal ve postnatal öykünün alınması, en az üç kuşak içerecek şekilde aile ağacı çizilerek soygeçmişin sorgulanması gerekmektedir. Gebelikte geçirilen hastalıklar, enfeksiyonlar, teratojen maruziyeti sorgulanmalı; fetal hareketler, amnion sıvı miktarı, fetal pozisyon, doğum şekli, bebeğin doğum ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri ile ilgili bilgiler alınmalıdır. Annenin önceki gebeliklerine ait bilgiler, düşük veya ölü doğum gibi durumlar, akraba evliliği ve ailede genetik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Hastanın gelişim basamakları, sistemik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedilmelidir. Öykü ve soy ağacı bilgilerine dayanılarak hastalığın kalıtım modeli hakkında fikir yürütülebilmektedir.

Fizik muayenede hastanın antropometrik ölçümleri yapılarak büyümesi değerlendirilmelidir. Tüm sistemleri içeren bir fizik inceleme yapılmalı, sırasıyla yüz ve vücutta yer alan dismorfik

özellikler not edilmelidir. Hastaların fotoğraflarının çekilerek arşivlenmesi tanıda ve izlemede yardımcıdır.

### Tanı

Dismorfik bulguları olan hasta değerlendirilirken, öykü ve fizik inceleme ile yapısal bozuklukların başlangıç zamanı, tekli veya çoklu anomali varlığı ve olası etyopatogenez aydınlatılmaya çalışılır. Hastalara kesin tanının konulması hastalığın tedavi, takip ve prognozu hakkında bilgi edinilmesinin yanı sıra sonraki gebeliklerin planlanmasında ailelere sağlanacak genetik danışmanlık açısından önemlidir. Öykü ve fizik inceleme ile ön tanı konulan hastalarda genetik etiyojiye yönelik gerekli sitogenetik ve moleküler yöntemlerden faydalanılabilir. Ön tanı konulamayan olgularda ise mikroarray analizi ile tüm ekzom ve genom sekanslama gibi yeni nesil dizileme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Tanısı belirlenemeyen olguların takip edilmesinin tanısal verimi arttırdığı gösterilmiştir. Dismorfik hastaya yaklaşımda uygun laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinden yararlanarak tanıya ulaşılması kadar, hastaların izlemi ve genetik danışmanlık sağlanması da çok önemli yer tutmaktadır.

**Yazar Katkısı:** Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, sunumun yapılması, makalenin yazımı: GÜD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Jones KL, Jones MC (2019). A clinical approach to the dysmorphic child. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics. Elsevier; pp. 1-14.
2. Tewari VV, Mehta R, Tewari K (2016). Dysmorphic neonate: An approach diagnostic in the current era. Pediatric Dimensions ISSN.

3. Boduroğlu K. Dismorfik çocuğa yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2011;7(2):33-8
4. Haldeman-Englert CR, Saitta SC, Zackai EH (2012) Evaluation of the dysmorphic infant. In: Gleason CA, Devaskar SU (9th ed) Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: Elsevier Saunders: 186-195.

## Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):94-100

### Pediatride adli olgu olarak bildirim gereken konular

#### Forensic case report in pediatric

 Ebru Yaşat Aksay<sup>1</sup>,  Hakan Kar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

#### Adli Bildirim Yükümlülüğü

Hekimler mesleklerini icra ederken, sadece hasta ve hastalığı tedavi etmekle değil aynı zamanda adli ve idari birimlere karşı da sorumludurlar.

Hayati konularda acil ve doğru karar vermek, hızlı hareket etmek zorunda olan hekim, adli ve idari sorunlara yol açmamak için mesleki yükümlülüğünün yanında, yasal ve etik düzenlemeleri de göz önüne alarak sorumluluk ve yetkilerini bilerek uygun bir prosedür içinde hareket etmek zorundadır.

Adli bildirim yükümlülüğü, yani suç bildirmeme suçu, işlenmekte olan veya işlenmiş olmakla birlikte sonuçlarını sınırlama imkanı bulunan herhangi bir suçun yetkili makamlara bildirilmemesi (haber verilmemesi) ile oluşur. Suçu bildirmeme suçu, adliyeye karşı suçlar bölümünde Türk Ceza Kanunu (TCK) 278-280 maddeleri arasında düzenlenmiştir.

Suç bildirmeme suçu, temel ve daha fazla cezayı gerektiren nitelikli haller de dahil olmak üzere üç madde şeklinde düzenlenmiştir:

- Herhangi bir kimse tarafından işlenebilecek suçun basit şekli (TCK madde 278),
- Kamu görevlisinin suçu bildirmemesi (TCK madde 279),
- Sağlık mesleği mensuplarının suçu bildirmemesi (TCK madde 280).

TCK madde 280'de;“(1) Görevini yaptığı sırada bir suçun işlendiği yönünde bir belirti ile karşılaşmasına rağmen, durumu yetkili makamlara bildirmeyen veya bu hususta gecikme gösteren sağlık mesleği mensubu, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. (2) Sağlık mesleği mensubu deyiminden tabip, diş tabibi, eczacı, ebe, hemşire ve sağlık hizmeti veren diğer kişiler anlaşılır.” şeklinde belirtilmektedir. Bu kapsamda, yasal düzenleme ile hekime çok geniş bir çerçevede adli olgu bildirim sorumluluğu yüklenmiştir.

Hekimlerin meslekleri ile ilgili yasal düzenleme ve yaptırımları bilmemesi kendilerini sorumluluktan kurtarmayacaktır. Yine TCK 4. madde 1. fıkrasında yer aldığı üzere “Ceza kanunlarını bilmemek mazeret sayılmaz.” ifadesi de ilgili ceza kanunlarını bilmekle yükümlü olduğumuza, ceza kanunlarını bilmemenin bizleri cezadan muaf tutmayacağına vurgu yapmaktadır.

#### Adli Olgu

Bir kimsenin, kişi kişiler veya bir olay nedeni ile fiziksel ve/veya ruhsal bütünlüğünün bozulması ya da ölümüne neden olan olaydır.

**Yazının geliş tarihi:** 26.03.2022

**Yazının kabul tarihi:**26.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Ebru Yařat Aksay, Uzman Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Yenişehir/MERSİN. Tel: 0324 2410000, E-posta: yasatebru@gmail.com

Genel bir ifadeyle her tür dış etki ya da kuşkusu bulunan her olgu, adli olgu olarak ele alınmalıdır. Hekimlerin sağlık kuruluşlarında sıklıkla karşılaştıkları ve bildirim yükümlülüğü bulunan olgular; Trafik kazaları, darp, iş kazaları, ateşli silah yaralanmaları, kesici-delici alet yaralanmaları, zehirlenmeler, asfiksiye neden olan durumlar, yüksekten düşme, elektrik ve yıldırım çarpmaları, cinsel saldırı, çocuk istismarı ve ihmali, yaşlı istismarı ve ihmali, yanıklar, patlayıcı madde yaralanmaları, işkence ve kötü muamele iddiaları, intihar girişimleri, cinayet, intihar veya kaza orijinli olduğundan kuşkulanan ölümler ve hekim tarafından şüpheli görülen diğer bütün olgulardır.

Adli olguyla karşılaşan bir hekimin hukuki açıdan uygulaması gereken işlemler;

- Adli vakanın sağlık kuruluşuna kabulü,
- Adli vakanın adli mercilere ihbar edilmesi,
- Adli vakanın değerlendirilmesi, mümkünse Adli Tıp doktorundan konsültasyon istenmesi,
- Delillerin korunması, kaydının iyi tutulması,
- Geçici adli raporunun yazılmasıdır.

### **Çocuk İstismarı**

Bedensel, ruhsal ve zihinsel yönden henüz gelişimini tamamlamamış, kendini koruma yetisinden yoksun, toplum içerisindeki rol ve görevlerini öğrenmeye çalışan çocuk, fiziksel ve psikolojik açıdan her türlü istismara açıktır. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü); bir çocuğa bakmakla yükümlü yetişkin, toplum veya devlet tarafından farkında olarak ya da olmadan gerçekleştirilen, çocuğun bedensel ve ruhsal sağlığı ile biyopsikososyal gelişimini olumsuz etkileyen, uygun olmayan ya da zarar verici, kaza dışı ve önlenemez tüm davranışları çocuk istismarı olarak tanımlamıştır.

Çocuk istismarı ve ihmali tüm toplumların ortak sorunudur ve en önemli halk sağlığı problemlerindedir.

Tehlikelere açık ve savunmasız durumdaki çocuklar, travmatik bir deneyimle karşılaştığında, henüz gelişim aşamasındaki ruhsal savunma sistemlerini

kullanırlar. Bu işlevsel olmayan baş etme yöntemleri nedeniyle de yaşamlarının ileriki dönemlerinde birtakım psikolojik zorluklar ve belirtiler yaşamaya devam edebilmekte, yaşam standartlarında düşme, sosyal ve ekonomik açılardan zorluklar yaşayabilmektedirler. İstismarın çocuk, aile, toplum ve uluslar üzerindeki yıkıcı etkileri nesiller boyu sürebilmektedir.

### **Epidemiyoloji**

Günümüzde her yıl, dünya üzerindeki 1,6 milyon çocuğun fiziksel, cinsel, duygusal istismar ya da ihmal mağduru olduğu, 1000'den fazla çocuğun da bu sebeplerle yaşamını yitirdiği bilinmektedir. UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund - Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu) ile T.C. Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu'nun hazırladığı rapora göre; Türkiye'deki 7 ile 18 yaş aralığındaki her 4 çocuktan 1'inin ihmale, yaklaşık yarısının duygusal ve fiziksel, %3'ünün ise cinsel istismara maruz kaldığı bildirilmektedir. 2016 yılında yayınlanan, çocuklara yönelik şiddet yaygınlığının araştırıldığı, 96 ülkeye ait verilerde; 2-17 yaş aralığındaki 1 milyar (örneklem yarısından fazlası) çocuğun şiddetin herhangi bir türüne maruz kaldığı bildirilmektedir. Çocuk istismarına yönelik elde edilen bu veriler buzdağının sadece görünen kısmıdır. Yarınlarımızın teminatı olan çocuklarımızı şiddetin her türünden korumak tüm insanlığın görev ve yükümlülüğüdür.

### **İstismar Türleri**

Çocuğun bedensel ve ruhsal sağlığı ile biyopsikososyal gelişimini olumsuz etkileyen, kaza dışı ve önlenemez, her türlü fiziksel ve/veya duygusal kötü muamele, cinsel eylem, ihmal veya sömürü içerikli tüm davranışlar çocuk istismarı kapsamında olup en önemli halk sağlığı problemlerindedir. Bu kapsamda bakıldığında fiziksel istismar, duygusal istismar, ihmal ve cinsel istismar olmak üzere genellikle 4 farklı kategoriye ayrılmaktadır.

#### **1. Fiziksel İstismar**

En sık karşılaşılan ve tespit edilmesi en kolay, sıklıkla duygusal istismarında eşlik ettiği istismar türüdür. DSÖ'ye göre çocuğa



ebeveynleri ya da bakmakla yükümlü olan kişiler ve/veya kurumlar tarafından kaza dışı eylemlerle fiziksel açıdan zarara uğraması, vücut dokunulmazlığı ve bedensel bütünlüğünün ihlal edilmesidir. Kısacası çocuğun kaza dışı yaralanmasıdır.

Türkiye’de farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre çocukların %30-54 oranında fiziksel istismara maruz kaldığı saptanmıştır. Ancak gerçek verilerin bu rakamlardan çok daha fazla olduğu bilinmektedir. İstanbul Adli Tıp Kurumu’nda yapılan çalışmada; 2000 ile 2002 yılları arasında 216 çocuğun istismar ve ihmal sonucu öldüğü, bunların 161’inin ihmal, 30’unun ise fiziksel istismara bağlı olduğu belirtilmektedir.

Amerika ve Avrupa’da yapılan araştırmalarda, çocuk fiziksel istismarının %5-16 aralığında olduğu, bunların yalnızca %5’inin adli birimlere yansıdığı belirtilmektedir. DSÖ, 15 yaş altı çocuklarda, yaralanma sonucu meydana gelen ölümlerin %13’ünün istismar ve ihmal kaynaklı olduğunu bildirmiştir.

Çocukluk döneminde kaza sonucu yaralanma oldukça sıktır. Yaralanma nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuran çocukta istismar şüphesi her zaman aklımızın bir köşesinde bulunmalı; öykü ile çelişkili muayene bulgularının olması, kaza ile gerçekleşme ihtimali az olan yaralar saptanması, çocuğu tedaviye geç getirme, farklı yara yaşına sahip ve/veya açıklanamayan lezyonlar izlenmesi, olaya ilişkin çocuğun yaş ve gelişimine uymayan ifadeler, çocuğu yalancılıkla suçlama, yaralanmayla ilgili üçüncü şahısların suçlanması, birden çok şüpheli yaralanmalar, ebeveyn veya vasinin şüpheli davranışları ve çelişkili ifadeleri gibi durumlar fiziksel istismar lehine değerlendirilebilecek bulgular ve durumlardır. Bu şüphe doğrultusunda olgulardan dikkatli öykü alınıp ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, laboratuvar ve radyolojik incelemeler de eklenerek çocuk gözlem altında tutulmalıdır.

Yaralanmanın kaza veya istismara mı bağlı geliştiğinin ayrımının yapılmasının çocuk ve aileler açısından bir takım olumlu ve olumsuz sonuçları olacaktır. Bu nedenle bu olgular fazlaca dikkat edilmesi gereken

gruptur. İstismarın atlanması durumunda, çocuk istismara uğramaya devam edecek ve belki de ağır sekeller ve hatta ölümlerle sonuçlanabilecek daha ciddi yaralanmalara maruz kalacaktır. Gerçekte kaza orjinli olan yaralanmaların, istismar lehine değerlendirilmesi durumunda ise yaşanan adli süreç, hem aileleri hem de çocukları gereksiz yere travmatize edecektir.

## 2. Duygusal İstismar

Çocuğun kendilerine bakmakla yükümlü ve çocuk üstünde güç sahibi kişi/kişiler tarafından, duygusal bütünlüklerini bozarak, toplumsal ve bilimsel standartlara göre psikolojik hasara neden olan eylemler veya ihtiyaç duydukları ilgi, sevgi ve bakımdan yoksun bırakma şeklindeki eylemsizlikler duygusal istismardır. Günlük hayatta en sık karşılaşılan, sıklıkla diğer istismar tipleri ile birlikte görülen duygusal istismar, somut bulgular bırakmaması nedeniyle tespit edilmesi en zor olan istismar türüdür.

Duygusal istismarın; reddetme, yok sayma, zarar verme, izolasyon, terörize etme, sözlü saldırı veya tahrik, aşırı baskı uygulamak gibi çeşitli kategorileri vardır. Çocuğu eleştirme, aşağılama, korkutma, pasifize etme, davranışlarını baskılamak, tehdit etme, küfretme, dalga geçme, suça teşvik etme, yalnızlaştırma, ihtiyaç duyduğu sevgi ve güveni vermeme, kapasitesinin üstünde beklentilerde bulunma, aşırı sorumluluk verme, orantısız cezalar verme gibi birçok davranış bu kategorilere ait davranış modellerinden sadece birkaçıdır.

## 3. Cinsel İstismar

Çocuğun tam anlamıyla kavrayamadığı, rıza göstermediği, gelişimsel açıdan hazır bulunmadığı veya toplumsal tabu ve kanunlara uygun olmayan cinsel içerikli aktivitelere dâhil edilmesidir. Yetişkin ile çocuk arasında ya da sorumluluk, güven ve güç ilişkisi içerisinde olduğu başka bir çocukla, karşı tarafı cinsel açıdan memnun ve tatmin edici davranışlarla ortaya çıkabilir. Çocuğu kanunlara aykırı şekilde cinsel faaliyete girmeye teşvik etmek ya da zorlamak, fuhuş veya pornografik gösteri ve

materyallerle cinsel sömürü amacıyla kullanmak gibi davranışları içermekte olup sadece bunlarla sınırlı değildir.

Çocuğa karşı cinsel amaçlı sözel bir ifadeden penetrasyona kadar temas içeren veya içermeyen, bildiğimiz veya bilmediğimiz her türlü eylem ile çocuğun beden ve zihnen cinsel açıdan sömürülmesi ve ondan faydalanılmasıdır.

Küçük yaşta çocukların maruz kaldığı istismarı kavrayamaması, konuşma ve anlatma becerisine sahip olmaması, daha büyük çocukların ise failin aileden ya da sevdiği biri olması, onu korumak istemesi, utanma, korkma, tehdit edilme, kendine inanılmayacağını ve değersizleşeceğini düşünme gibi nedenlerle istismarı anlatamaması, anlattığı takdirde çevresindekiler tarafından kuşkuyla yaklaşılması ve çocuğa inanılmaması, şayet fark edildiği ve inanıldığında ise adli birimlere başvurulmaması, toplumsal tabular nedeniyle konunun dillendirilmekten kaçınılması gibi sebepler çocuk cinsel istismarına ilişkin gerçek verilere ulaşılmasını engellemektedir. Sıklıkla erişkinlik dönemine kadar çocuk tarafından saklı tutulan cinsel istismar, şayet çocukta fiziksel bir travma meydana gelmişse açığa çıkmaktadır.

### **İhmal**

Çocuğun beslenme, korunma, barınma, sağlık, güvenli yaşam şartları, giyim, eğitim, sosyal ve duygusal gereksinimlerinin çocuğa bakmakla yükümlü kişiler ve devlet tarafından karşılanmamasıdır. İhmal pasif, istismar ise aktif bir olaydır. Her ikisi de kısa ve uzun vadede çocuğu birçok zarara uğratan sağlık sorunudur. İleri düzeyde şiddetli ihmal, çocuğun yaşamına mal olabilmektedir. Fiziksel, duygusal, eğitimsel ve tıbbi ihmal gibi özel ihmal türleri mevcuttur.

### **Değerlendirme**

İstismarı değerlendirme süreci; çocukla karşılaştığımız an itibarıyla başlayan, öykü, fizik muayene, tedavi ve rehabilitasyon aşamaları ile devam eden, kompleks bir süreçtir. Her zaman, çocuğun çıkarları ve yararı göz önünde

bulundurularak, etik kurallar çerçevesinde yol alınmalıdır.

İstismarın çocuk üzerindeki etkileri ve hasarı, iyi bir fiziksel muayene ve psikiyatrik değerlendirmelerle belirlenebilir. Yaptığımız muayene genel olarak çocuğun tıbbi ihtiyaçlarını karşılamak ve adli delil toplama yoluyla ceza adalet sistemine katkı sağlamak üzere iki temel amaca hizmet etmelidir. Ayrıca istismarcı tarafından istismarın tekrarlama riski ve çocuğun intihar düşüncesi veya girişimi gibi durumlar göz önünde bulundurularak gerekli koruyucu tedbirler de alınmalıdır.

Çocuklarla görüşme; bu konuda eğitim almış uzmanlar tarafından, çocuk dostu ortamlarda, kolay anlaşılır, açık uçlu sorularla ve yapılandırılmış bir üslupla gerçekleştirilmelidir. Genellikle okul öncesi dönemindeki çocuklar istismarı farkında olmadan ortaya koyarken, ergenlik dönemindekiler ise bilinçli bir şekilde açıklamak istemektedirler. Kız çocukları, erkek çocuklarına göre istismarı daha iyi detaylandırmaktadır. Tek bir görüşme özellikle küçük çocuklar için yeterli olmamaktadır. Anne ve toplum desteği, istismarcıyla yakınlık derecesi, istismarın ne şekilde ve ne sıklıkta geliştiği, tehdit, korku, utanç, kendini suçlama, yetkin bir konuşma becerisine sahip olmamaları, istismara ilişkin yetersiz bilgileri gibi birçok faktör çocukların istismarı dışı vurmasında etkili olmakta ve sıklıkla kendiliğinden açıklama yapmadıkları bildirilmektedir.

Öykü, önce çocuktan, sonra ayrı ayrı ebeveynlerden alınmalıdır. Çocuğun mevcut ve güncel yaralanmaları, eski yaralanma öyküsü, tıbbi özgeçmiş (geçirilmiş operasyonlar, hastalıklar, halen var olan hastalıkları gibi) sorgulanmalı ve detaylandırılmalıdır.

Eğer;

- Öykü ile çelişkili muayene bulgularının olması, yaralanmayı açıklayamayan öykü
- Öykü vermemek (nasıl olduğunu bilmiyorum, görmedim...)
- Kaza ile gerçekleşme ihtimali az olan yaralar saptanması,

- Çocuğu tedaviye geç getirme,
- Farklı yara yaşına sahip ve/veya açıklanamayan lezyonlar izlenmesi,
- Olaya ilişkin çocuğun yaş ve gelişimine uymayan ifadeler,
- Çocuğu yalancılıkla suçlama (kronik yalancı olduğu, uydurduğu)
- Yaralanmayla ilgili üçüncü şahısların suçlanması (Ebeveynin yaralanma için çocuğu ya da kardeşleri suçlaması gibi),
- Birden çok şüpheli yaralanmalar,
- Ebeveyn veya vasinin şüpheli davranışları ve çelişkili ifadeleri
- Açıklamalarda değişiklikler,
- Farklı görüşmecilere farklı öykü verme,
- Anne, baba ve çocuğun farklı öykü vermesi,
- Anne, babanın çocuğun rahatsızlığını önemsememesi ya da aşırı abartılı önemsemesi gibi durumlar söz konusuysa öncelikle fiziksel istismardan şüphelenilmeli ve muayeneler bu doğrultuda ilerlemelidir.

Çocuk, acil bir klinik tabloyla karşımıza çıkabilir. İlk değerlendirme esnasında vital fonksiyonlar ile iç kanama, beyin hasarı, nörolojik ve hemodinamik durum açısından dikkat etmek gerekmektedir. Sıklıkla cilt ve kemik patolojileri ile merkezi sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilmektedir.

Çocuğun gelişimsel, davranışsal, mental ve emosyonel durumuna ilişkin ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Muayene sırasında öncelikle çocuktan veya vasisinden (çocuğun yaşına ve mental kapasitesine göre) aydınlatılmış onam (Bilgilendirilmiş Rıza) alınmalı, çocuğun dış görünümü, kıyafetleri, hijyeni, davranışları (korkmuş, arkadaşça gibi) mutlaka değerlendirilmelidir.

Fizik muayene elbisesiz ve genital muayeneyi de içerek şekilde yapılmalı; yaş, cinsiyet, boy, percentil, puberte belirtileri kaydedilmeli; tüm travmatik ve patolojik lezyonlar tespit edilerek diyagramlar üzerine işaretlenmeli ve ölçek eşliğinde fotoğraflanarak kayıt altına alınmalıdır.

Hassasiyet olan bölgeler gizli travma açısından radyolojik olarak incelenmelidir.

Ciltteki ekimoz, sıyrık, kesi, yanık, hematoma, ısırık izi gibi travmatik lezyonlar, kaza ve istismar ayrımının yapılabilmesi açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Kazayla ilişkili olabilecek lezyonlar daha sıklıkla vücudun çıkıntılı bölgelerinde (örneğin diz, dirsek gibi) izlenebilecekken sırt, karın, kulak arkası, genital bölge, kalça ya da diğer yumuşak doku bölgelerinde görülen ekimozlar istismar şüphesi uyandırmalıdır.

Gözlerde; periorbital ekimoz, lens sublüksasyonu, şaşılık, travmatik katarakt, subkonjonktival kanama, optik sinir hasarı, intraoküler retinal kanamalar istismar sonucu görülebilmektedir.

Çatal, kaşık gibi yemek araçları ile ya da biberonla zorla besleme sırasında dudakta ve oral mukozada lezyonlar oluşabilir. Bu nedenle istismar şüphesi bulunan bir çocukta oral mukoza dahi detaylı incelenmelidir. Oral mukozada, sert ve yumuşak damakta, dilde, dudaklarda ve frenulumda yanıklar ya da laserasyonlar, dişlerde kırılma ve dökülmeler ile mandibulada kırıklar istismarda karşılaşılabilecek bulgulardandır.

Ölümlü sonlanmış fiziksel istismar olgularının yaklaşık yarısında kafatası kemik kırıkları mevcuttur. Kafa travması olan bir çocukta subdural kanama ile birlikte kafatası kemik kırığı varsa öncelikle istismardan özellikle de sarsılmış bebek sendromundan şüphelenilmelidir.

Kafa travmalarından sonra iç organ hasarları en sık görülen ikinci ölüm nedenidir. Genellikle karın bölgesinde doğrudan darbe nedeniyle görülmektedir. Travmaya ve hematoma gelişimine en sık maruz kalan bölge sıklıkla göbek çevresi ve üst karındır. En sık karaciğer yaralanması görülür.

Kırıklar, sıklıkla kemiklerin metafiz ve epifiz çevresinde görülür. Küçük kopma kırıkları, metafiz ayrılması ve köşe kırıkları; çekme, bükme gibi zorlamalar sonucunda oluşabilmektedir. Herhangi bir nedenle oluşmuş bir kırık, tanı alındığında istismardan

şüpheleniliyorsa mutlaka diğer kemikler de taranmalıdır.

Yaralanmaya etkisi olabilecek diğer faktörlerin araştırılması ve ekartasyon açısından (kanama bozukluğu, kemik hastalıkları gibi) radyolojik ve laboratuvar tetkiklerinden faydanılmalıdır.

Cinsel istismar iddiası ve şüphesi bulunan olgularda iç beden muayenesi yapılabilmesi öncelikle adli birim (savcı ve hakim) iznine bağlıdır. Bu nedenle cinsel istismar şüphesi ve iddiası bulunan olgularda adli bildirim yapıldıktan sonra savcılık üst yazısı doğrultusunda hareket edilmelidir. Ülkemizde cinsel saldırı mağduru çocukların muayenesi; Çocuk İzlem Merkezleri (ÇİM), Adli Tıp Kurumu ve ilgili birimler, üniversitelerde bulunan Adli Tıp Anabilim dalları ya da çeşitli sağlık kuruluşlarının acil servislerinde adli tabiplik uygulamaları çerçevesinde gerçekleştirilmektedir.

## Sonuç

Genellikle gizlenen ve sıklıkla tespit edilmesi oldukça güç olan çocuk istismarı, kısa ve uzun dönemde mağdur çocuk ve toplum üzerinde yaptığı tahribatlar nedeniyle oldukça önem arz eden bir sorundur. Çocuk üzerinde çeşitli kalıcı hasarlara ve psikolojik bozukluklara ve hatta çocuğun ölümüne sebep olabilmektedir. Bu nedenle tespit edilmesi, adli bildirim, tedavi edici ve koruyucu tedbirlerin alınması hekimlerin mesleki sorumluluğudur. Hekimin; devlet memuru ya da hekim sıfatı ile görevi sırasında hastasına karşı işlenmiş bir suç durumunu öğrendiğinde ilgili makamlara bildirmesi bir adli yükümlülüktür.

**Yazar Katkısı:** Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı: EYA, HK, sunumun yapılması: EYA

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

## Kaynaklar



1. World Health Organization. Guidelines for medico-legal care of victims of sexual violence: *WHO clinical guidelines*. World Health Organization. Geneva, 2003.
2. Oral R, Can D, Kaplan S, et al. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. *Child Abuse & Neglect* 2001;25(2):279-90.
3. Sedlak, A. J., & Broadhurst, D. D. 1996. Third national incidence study of child abuse and neglect. National Center on Child Abuse and Neglect, U.S. Department of Health and Human Services. United State Government Printing Office: Washington, DC
4. World Health Organization. Global status report on violence prevention 2014.
5. Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu - UNICEF Türkiye. Türkiye’de çocuk istismarı ve aile içi şiddet araştırması - Özet Raporu 2010.
6. Hillis S, Mercy J, Amobi A, Kress H. Global Prevalence of Past-year Violence Against Children: A Systematic Review and Minimum Estimates. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20154079. doi: 10.1542/peds.2015-4079.
7. Dokgöz H. Çocukta cinsel istismar olgularına yaklaşımda adli tıp uygulamaları: Eksiklikler, yetersizlikler, uygulama sorunları ve Mersin 73 uygulamaları. Çocuk ve Şiddet Çalıştayı, İstanbul: İstanbul Tabip Odası Çocuk Hakları Komisyonu, 2004.
8. Jewkes R, Garcia-Moreno C, Sen P. Sexual violence in world report on violence and health. Geneva: World Health Organization, 2002. 149-181
9. Giardino AP, Christian CW, Giardino ER. A practical guide to the evaluation of child physical abuse and neglect: Springer; 1997.
10. Beyaztaş FY, Özen B, Bütün C. Fiziksel Çocuk İstismarının İncelenmesi. *Medicine Science*,2014. 3: 1315-31.

11. Dokgöz H. Çocuk İstismarı ve İhmali. In: DOKGÖZ H. Adli Tıp ve Adli Bilimler. 1. Baskı. İstanbul: Akademisyen Yayınevi, 2019: 379-415
12. Gülpınar MA, Dağlı T, İnanıcı MA, Şahin F. Hastane Temelli Çocuk Koruma Birimlerinde Çalışan Uzmanların Yeterlik Eğitimi İçin Eğitici El Kitabı. Ankara. Yorum matbaa, 2013.
13. Saka E. Adli Tıp Kurumu Başkanlığınca karara bağlanmış çocuk ölümlerinin ÇİVİ açısından incelenmesi (Uzmanlık tezi). İstanbul, Adli Tıp Kurumu, 2004.
14. Dubow SR, Giardino AP, Christian CW, Johnson CF. Do pediatric chief residents recognize details of prepubertal female genital anatomy: a national survey. *Child Abuse Negl.* 2005;29(2):195-205.
15. Gilbert R, Widom CS, Browne K, et al. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet.* 2009;373: 68-81.
16. Lane, MH Bair-Merritt, H Dubowitz. Child abuse and neglect. *Scand J Surg* 2011;100:264-72.
17. Turhan E, Sangün Ö, İnandı T. Birinci basamakta çocuk istismarı ve önlenmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2006; 15:153-7.
18. Kara B, Biçer Ü, Gökalp AS. Çocuk istismarı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2004; 47:140-51.
19. Runyan D, Corrine W, Ikeda R, et al. Child abuse and neglect by parents and other caregivers. In: World report on violence and health (Eds: Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA): 57-86. Geneva, World Health Organization, 2002.
20. Meadow R. Different interperations of Munchausen syndrome by proxy. *Child Abuse Negl.* 2002; 26:501-8.
21. Sibert JR, Payne EH, Kemp AM, Barber M, Rolfe K, Morgan RJ et al. The incidence of severe physical child abuse in Wales. *Child Abuse Negl.* 2002; 26: 1207.
22. Ayrıl, F. Çocukların Cinsel İstismar Suçu ve Bu Suçla Mücadele. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul; 2010.
23. Hamarman S, Bernet W. Evaluating and reporting emotional abuse in children: parent-based, action-based focus aids in clinical decision-making. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* 2000;39(7):928-30.
24. Kairys, S. W, Johnson, C. F, The Committee on Child Abuse and Neglect. The psychological maltreatment of children: Technical report. *Pediatrics* 2002;109(4), 1-3.
25. Aktepe E. Çocukluk çağı cinsel istismarı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry* 2009; 1:95-119.
26. Floyed RL, Hirsh DA, Greenbaum VJ, Simon HK. Development of a screening tool for pediatric sexual assault may reduce emergency-department visits. *Pediatrics* 2011;128(2):221-6.
27. Kellogg N; American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect. Oral and dental aspects of child abuse and neglect. *Pediatrics.* 2005;116(6):1565-8
28. Blumenthal I. Shaken baby syndrome. *Postgrad Med J.* 2002;78(926):732-5.
29. Barnes PM, Norton CM, Dunstan FD, Kemp AM, Yates DW, Sibert JR. Abdominal injury due to child abuse. *Lancet.* 2005; 366(9481):234-5.
30. Fong CM, Cheung HM, Lau PY. Fractures associated with non-accidental injury: an orthopedic perspective in a local regional hospital. *Hong Kong Med J.* 2005;11(6):445-51.
31. Kemp A M, Butler A, Morris S, et al. Which radiological investigations should be performed to identify fractures in suspected child abuse? *Clin Radiol.* 2006;61(9):723-36.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):101-108

### 0-24 ay arası çocuklarda difteri, boğmaca, tetanoz ve Hepatit B aşılı ile aşılama durumları ve aşı antikor yanıtları

 Aysen Orman<sup>1</sup>,  Esat Yılgör<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Sistem Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Aşı ile önlenabilir hastalıklardan olan 'Difteri, Boğmaca, Tetanoz ve Hepatit B' eliminasyonu hedefi için çocuklarda en az %90 bağışıklık düzeyine ulaşılması gerekmektedir. Bu çalışmamızda 0-24 ay arası çocukların ve ülkemizde halen kullanılmakta olan difteri-aselüler boğmaca-difteri ve hepatit B aşılarının bu hastalıklara karşı aşı antikor seviyelerinin koruyucu düzeyde olup olmadığını tespit etmeyi ve aşılama oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine getirilen 0-24 ay arası sağlıklı çocuklardan basit rastlantısal örnekleme yöntemi ile seçilen 450 çocuk çalışmaya dahil edildi. Her çocuktan aseptik koşullarına uyularak tek kullanımlık plastik enjektörler ile 5 ml venöz kan alındı. Difteri, boğmaca, tetanoz ve hepatit B, serum antikor düzeyleri kantitatif olarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan çocukların %92.6'sı difteriye karşı, %94'ü tetanoza karşı, %80.8'i hepatit B'ye karşı, boğmacaya karşı kesim değeri (10 EU/ml) için %65.4'ü, (4 EU/ml ) için ise %74.1'i seropozitif bulundu. Bu aşılama seropozitifliği üzerine cinsiyet ve aşı uygulama merkezinin etkisi görülmedi. **Sonuç:** Seropozitifliği en geç oluşan aşı boğmaca aşısı iken en yüksek seropozitiflik sağlayan tetanoz aşısı olmuştur. Toplum bağışıklığını değerlendirmek için belli aralıklarla serolojik araştırmaların yapılması önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B, seroloji

---

**Yazının geliş tarihi:** 26.02.2022

**Yazının kabul tarihi:**10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Aysen Orman, Neonatoloji Uzmanı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Yenişehir/MERSİN. Tel: 0505 7917405, E-posta: ormanaysen709@gmail.com



## Vaccination situations with diphtheria-pertussis-tetanus and hepatitis B vaccines in children between 0-24 months and vaccine antibody responses

### Abstract

**Aim:** For the elimination of 'Diphtheria-Pertussis-Tetanus and Hepatitis B', which are vaccine preventable diseases, at least 90% immunity level should be achieved in children. This children between 0-24 months that are still being used in our research and our country diphtheria-acellular pertussis-the-protective levels of diphtheria and hepatitis B vaccines and vaccination antibody levels to determine whether vaccination against these diseases, we aimed to evaluate the rates are at. **Method:** 450 children selected by simple random sampling method from 0-24 months old healthy children brought to the Pediatric Health and Diseases Polyclinic were included in the study. 5 ml of venous blood was collected from each child with disposable plastic syringes in accordance with asepsis conditions. Diphtheria, pertussis, tetanus and hepatitis B, serum antibody levels were measured quantitatively by ELISA method. **Results:** 92.6% of the children participating in the study were found to be seropositive against diphtheria, 94% against tetanus, 80.8% against hepatitis B, 65.4% for pertussis cut-off value (10 EU/ml), and 74.1% for (4 EU/ml). The effect of gender and the vaccine administration center on the seropositivity of these vaccines was not observed. **Conclusion:** While the vaccine with the highest seropositivity was the pertussis vaccine, the tetanus vaccine that provided the highest seropositivity was the one that was formed at the latest. It is recommended to conduct serological studies at december intervals to assess the immunity of the community.

**Keywords:** Diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, serology

### Giriş

Aşı ile önlenebilir hastalıklardan olan 'Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) ve Hepatit B' eliminasyonu hedefi için çocuklarda en az %90 bağışıklık düzeyine ulaşılması gerekmektedir.<sup>1</sup> Bu nedenle toplum bağışıklığını değerlendirmek için belli aralıklarla serolojik araştırmaların yapılması önerilmektedir. Serolojik testler, hastalığın epidemiyolojisine ilişkin sorulara cevap vermede veya bağışıklama programlarının etkinliğini belirlemede çok yararlıdır.

Bu araştırmamızda 0-24 ay arası çocukların ve ülkemizde halen kullanılmakta olan difteri-boğmaca-tetanoz ve hepatit B aşılarının bu hastalıklara karşı aşı antikor seviyelerinin koruyucu düzeyde olup olmadığını tespit etmeyi ve aşılama oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

### Yöntem

Mersin ili, ilçe ve köylerinden çeşitli nedenler ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine getirilen 0-24 ay arası sağlıklı çocuklardan basit rastlantısal örnekleme yöntemi ile

seçilen 450 çocuk çalışmaya alındı, üç hastanın serumunda hemoliz bulgusu olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş, cinsiyet, prenatal, natal ve postnatal dönemdeki öyküleri ve bugüne kadar yapılan aşıları aşı kartlarına göre kayıt altına alındı. Zamanından önce doğmuş bebekler, birincil ve ikincil immün yetmezliği olanlar, son 3 ay içerisinde kan veya kan ürünleri verilmiş olanlar, çoklu ve/veya ağır konjenital anomalisi olanlar, kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

ELİSA testi, (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), insan serumundaki IgG antikorlarını kantitatif ve kalitatif olarak ölçmek için kullanılan bir testtir. Serumda araştırılan antikor, test striplerinde bulunan antijen ile immünkompleks oluşturur. Bağlı olmayan immuglobulinler yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Enzim konjugat komplekse bağlanır. Substrat solüsyonu eklendikten sonra bağlı enzim mavi bir renk oluşturur. Stop solüsyonunun eklenmesi ile mavi rengi sarıya dönüştürür. Bu çalışmada aşı antikor değerleri ELİSA yöntemi ile değerlendirildi.

Her çocuktan asepsi koşullarına uyularak tek kullanımlık plastik enjektörler ile 5 ml'ten venöz kan alındı, oda sıcaklığında pıhtılaşması beklenip dekole edildikten sonra 3000 devirde 10 dk santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar test edilinceye kadar -20 C'de saklandı. Serumlardaki antikor düzeyleri kantitatif olarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Difteri koruyucu antikor düzeyi  $>0.1$  IU/ml<sup>2,3</sup>, tetanoz koruyucu antikor düzeyi  $>0.01$  IU/ml<sup>4</sup> hepatit B koruyucu antikor düzeyi  $>10$  mIU/ml<sup>5</sup> olarak belirlendi. Dünya Sağlık Örgütüne göre aşından beklenen minimum antikor düzeyi  $>4$  EU/ml'dir.<sup>6</sup> Diğer yandan boğmaca enfeksiyonundan iyileşen çocukların en düşük antikor düzeyinin 10 EU/ml olması nedeni ile her iki antikor titresine göre testler çalışıldı.<sup>7,8</sup>

### İstatiksel analiz

Araştırma grubunda DBT ve hepatit B antikor seviyeleri üzerine yaş, aşı yapılan yer ve aşı dozu değişkenlerin istatistiksel etkiye sahip olup olmadığını ortaya koymak amacı ile genel lineer modeller oluşturularak, anlamlı ana etkilerin çoklu karşılaştırılmalarında LSD (Least Significant Difference) testi kullanıldı. Analizlerde SPSS for Windows 11.5 istatistik paket programı kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan çocukların %95.3'üne (n:428) sağlık ocağında, %4.7'sine (n:19)'u ise özel sağlık kuruluşlarında aşı uygulandığı görüldü, %40.9'u (n:183) kız, %59.1'i (n:26)'ü erkekti. Çalışmaya katılan hastaların DBT ve hepatit B aşısının uygulanma yeri (sağlık ocağı ve özel sağlık kuruluşlarında) ile antikor yanıtı arasında seropozitif veya seronegatiflik açısından bir farklılık bulunmadı (p değerleri sırasıyla  $p=0.444$ ,  $p=0.997$ ,  $p=1.000$ ,  $p=0.926$ ). Araştırmaya katılan çocukların DBT ve hepatit B aşısı açısından yaşa göre uygun aşılama dağılımı değerlendirildiğinde, aile hekimliğinde %90.9, özel sağlık kuruluşunda ise %100 bulundu ( $p=0,002$ ). DBT aşılama durumuna bakıldığında aşılanmamış %16.6 (n:72) (yenidoğan dönemi dahil), %6.9 (n:31) bebeğe bir doz, %10.5 (n:45) bebeğe iki doz, %47.4 (n:202) çocuğa üç doz, %18.6 (n:82) hastaya dört doz aşı yapıldığı görüldü.

Hepatit B aşısının ilk doz uygulanma oranı yenidoğan dönemi (ilk 1 ay) %95.1 idi ve doğdukları merkezde aşı uygulanmıştı. Üçüncü ayda çalışma grubunu oluşturan hastaların aşılama durumuna bakıldığında aşı uygulanmayan %25.7, birinci DBT ve hepatit B uygulanan %0.9, birinci DBT ve ikinci hepatit B uygulanan %0.2, ikinci karma birinci hepatit B uygulanan %0.4, ikinci hepatit B ve DBT uygulanan %65.8 idi. Dördüncü ayda aşı uygulanmayan %33.1, üçüncü karma aşısı uygulanan %62.9 hasta vardı.

Çalışmaya alınan çocuklarda difteri seroprevelansı üzerine yaş (ay) ve doz tekrarının etkileri değerlendirildi. Yaş olarak büyüme ile birlikte aşı dozu tekrarının seropozitiflik oranlarının ve ortalama antikor düzeylerinin artırdığı görüldü ( $p=0.000$ ). Difteri aşısı uygulanmayan 72 çocuğun difteri toksoidine karşı %80.6 oranında pozitif olduğu görüldü. Difteri seropozitifliği ile aşı dozlarına bakıldığında aşılanmamış, ikinci ve üçüncü dozlar ile dördüncü doz arasında difteri aşısı ile bağışıklanmayı güçlendirme açısından anlamlı farklılık varken ( $p=0.000$ ), aşılanmamış ile birinci doz arasında anlamlı fark saptanmadı, seropozitiflik oranları Tablo 1'de verildi.

Tetanoz aşısı yapılma yeri, cinsiyet ve aşı dozuna göre tetanoz serokonversiyonu değerlendirildi. Aşı uygulanmayan bebeklerde dahi antikor düzeyinin koruyucu olduğu görüldü ( $p=0.000$ ). Tetanoz aşısı dozlarına göre seropozitiflik oranları tablo 2'de verildi. Tetanoz aşısı seropozitifliği açısından aşı dozlarına bakıldığında dördüncü doz ile; aşılanmamış, birinci, ikinci, üçüncü dozlar arasında bağışıklanmayı güçlendirme açısından anlamlı bir fark saptandı.

Boğmaca aşısı seropozitifliği veya seronegatifliği üzerine yaş, cinsiyet ve aşı uygulama yeri gibi değişkenlerin etkisi görülmedi. Aşı dozlarına göre ortalama antikor yanıtına bakıldığında dördüncü dozdan sonra hiç aşılanmayan (yenidoğan döneminde plasentadan geçen antikorlar) grubun antikor yanıtına ulaşıldığı görüldü. Boğmaca aşısı koruyucu antikor değeri olarak belirlenen her iki antikor kesim değerine göre bakıldığında; aşı

yapılmayanlar ile birinci, ikinci, üçüncü dozlar arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark vardı ve seropozitiflik oranının doz tekrarı ile arttığı görüldü, Tablo 3’de özetlendi.

Tetanoz aşısı seropozitifliği açısından aşı dozlarına bakıldığında dördüncü doz ile; aşılanmamış, birinci, ikinci, üçüncü dozlar arasında bağışıklanmayı

güçlendirme açısından anlamlı bir fark saptandı. Aşı uygulanmayan bebeklerde dahi antikor düzeyinin koruyucu olduğu görüldü (Tablo 3). Çalışma grubunu oluşturan tüm çocukların Hepatit B seropozitifliği %80.8 olarak değerlendirildi. Aşı doz tekrarı ile antikor yanıtının arttığı görüldü (Tablo 4).

**Tablo 1.** Difteri aşısı serolojik yanıtlarının dozlara göre dağılımı

Difteri aşısı	Antikor değeri	Seronegatif N (%)	Seropozitif N(%)	Aşı yok p değeri	4 doz p değeri	2.doz p değeri	3.doz p değeri	4.doz p değeri
Aşı yok	0.77±0.60	14 (19.4)	58 (80.6)	---	0.117	0.019	0.000	0.000
1.doz	0.80±0.63	3 (9.7)	28 (90.3)	0.192	---	0.412	0.003	0.000
2.doz	0.88±0.57	7 (15.6)	38 (84.4)	0.019	0.412	---	0.014	0.000
3.doz	1.02±0.46	7 (3.5)	195 (96.5)	0.000	0.003	0.014	---	0.029
4.doz	1.15±0.49	1 (1.2)	82 (98.8)	0.000	0.000	0.000	0.029	----

**Tablo 2.** Tetanoz aşısı serolojik yanıtları

Tetanoz aşısı	Antikor değeri	Seronegatif N (%)	Seropozitif N (%)	Aşı yok değeri	1. doz p değeri	2.doz p değeri	3.doz p değeri	4.doz p değeri
Aşı yok	4.34±2.29	6 (8.3)	66 (91.7)	---	0.167	0.223	0.889	0.001
1.doz	3.40±2.51	6 (19.4)	25 (80.6)	0.167	----	0.818	0.181	0.000
2.doz	3.36±2.26	2 (4.7)	41 (95.3)	0.223	0.818	---	0.215	0.000
3.doz	3.43±2.16	11 (5.4)	194 (94.6)	0.889	0.181	0.215	----	0.000
4.doz	4.53±2.32	1 (1.2)	80 (98.8)	0.001	0.000	0.000	0.000	---

**Tablo 3.** Boğmaca aşısı serolojik yanıtları

Boğmaca aşısı	Antikor değeri	Seronegatif	Seropozitif	Seronegatif	Seropozitif
		N (%) (10 EU/ml)	N (%) (10 EU/ml)	N (%) (4 EU/ml)	N (%) (4 EU/ml)
Aşı yok	46.68±52.50	26 (34.7)	49 (65.3)	22 (29.3)	53 (70.7)
1.doz	6.67±13.23	24 (77.4)	7 (22.6)	23 (74.2)	8 (25.8)
2.doz	17.54±37.40	27 (61.4)	17 (38.6)	24 (54.5)	20 (45.5)
3.doz	13.87±30.75	151 (71.2)	61 (28.8)	130 (61.3)	82 (38.7)
4.doz	44.20±56.06	28 (34.6)	53 (65.4)	21 (25.9)	60 (74.1)

**Tablo 4:** Hepatit B aşısının dozlara göre serolojik yanıtının değerlendirilmesi

Hepatit B Aşısı	Antikor değeri	Seronegatif N (%)	Seropozitif N (%)
Aşı yok	63.92±81.44	4 (33.3)	8 (66.7)
1.doz	125.39±105,82	15 (17)	73 (83)
2.doz	108.52±102.42	30 (24.8)	91 (75.2)
3.doz	132.54±101.82	37 (16.4)	189 (86.6)

### Tartışma

Salgın enfeksiyon hastalıklarından korunmada aşı kullanılmaya başlandığı günden itibaren büyük faydalar sağlamaya devam etmektedir. Aşı ile önlenbilir hastalıkların büyük bölümünün tedavisinde antibiyotiklerin ve antiviral ajanların yararlarının sınırlı olması aşılamanın önemini artırmaktadır.

DBT ve hepatit B aşısı dünyada tüm ülkelerde rutin olarak uygulanmaktadır. Bu uygulamanın başarısı ülkelerin sosyoekonomik düzeyi ile paralel olarak artmaktadır ve ülkelerin gelişmişlik düzeyini yansıtmaktadır. Bununla birlikte bağışıklanma programlarının yüksek aşılama oranları hedefine ulaşmasına paralel olarak doğal enfeksiyonlarda görülen azalma, aşılama program etkinliğinin

ölçülmesi aşamasında serolojik araştırmalara başvurulmasını kaçınılmaz kılmaktadır.

Bebeklere ve küçük çocuklara 1997'den beri 5 dozluk bir DBT aşı serisi uygulanması önerilmiştir.<sup>9</sup> Çalışmamızda DBT ve hepatit B aşılarının uygulanma dozlarına göre antikor yanıtları değerlendirilmiştir. Araştırma grubuna aldığımız hastalara aşılama hizmetinin en fazla aile hekimliğinde verildiği görülmüş, birinci basamak sağlık hizmetinin aktif, güvenli ve etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Difteri toksoidinin 1923'te immünojenik olduğu gösterilmiş ve o zamandan beri difteriye karşı bağışıklık kazandırıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Difteri, toksoid içeren aşılar ile önlenilen bir hastalıktır.<sup>6</sup> Difteri toksoidinin hastalığı önlemedeki etkinliğine ilişkin randomize

kontrollü klinik çalışma yapılmamış olsa da, gözlemsel çalışmalardan elde edilen güçlü kanıtlar aşılamanın etkinliğini göstermiştir.<sup>4,10</sup> Bu çalışmada difteri toksoidine karşı antikor yanıtının giderek artmasında aşı dozunun pozitif etkisi görülmüştür. Anneden geçen difteri antikor seviyesinin (>0.1IU/ml) yüksek olması halinde pasif difteri antikorlarının DBT aşısının ikinci dozundan sonra aşıya antikor cevabında çok hafif azalmaya neden olduğu ve 3. dozdan sonra ise arttığı saptanmıştır. İmmünolojik korumayı sağlamak ve sürdürmek için tek dozdan fazla aşı gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Tetanoz için vaka ölüm oranı bebeklerde kaliteli tıbbi bakım olmadan %100'e kadar çıkabilir. Modern sağlık tesislerinde yaklaşık %10-20 mortalite bildirilmektedir.<sup>11</sup> Tetanoz toksinine karşı bağışıklık nadiren doğal olarak elde edilir ve etkili tetanoz toksoidi içeren aşılardan kullanılmasıyla önlenir.<sup>12</sup> Beş dozluk bir çocukluk aşı serisinin 7 yaşından önce DBT ile tamamlanması, rapel doz aşısının gerekli olduğu ergenlik yıllarına kadar devam eden koruyucu antitetanoz antikor düzeylerinin geliştirilmesi için gereklidir; bundan sonra, yetişkinlik boyunca uygulanan tetanoz aşılı ile tetanoza karşı korumayı sürdürmek gereklidir.<sup>13</sup> Bizim çalışmamızda tetanoz aşısı uygulanmayan 72 hastanın tetanoz toksoidine karşı %91.7 oranında seropozitif olması pasif antikor geçişinin koruyuculuğu olarak değerlendirilmiştir. Tetanoz aşısı doz tekrarı ile antikor yanıtının güçlendiği ve ortalama koruyucu antikor düzeyinin de yüksek olması nedeniyle koruyuculuğu en yüksek aşı olarak yorumlanmıştır.

Boğmaca aşısı, boğmaca vakaları ve ölümlerinin insidansını önemli ölçüde azaltmış olsa da, boğmaca hala her yaşta insanda morbiditeye neden olmaktadır. Diğer tüm yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında, 12 aydan küçük bebeklerde boğmaca hastalığının, komplikasyon, hastaneye yatış ve boğmacaya bağlı ölüm oranları önemli ölçüde daha yüksektir.<sup>14,15</sup> Geçen on yılda, değişen boğmaca epidemiyolojisiyle birlikte, bebeklerde boğmaca enfeksiyonunun en yaygın kaynağı annelerden ziyade kardeşler olmak üzere, boğmaca bulaşma kaynağında bir kayma gözlenmiştir.<sup>16,17</sup> Liu<sup>15</sup> ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada boğmaca ile aşılanmamış, eksik doz almış çocuklar ile tam doz aşı almış çocuklar kıyaslandığında; boğmaca geçirme riski aşılanmayan grupta, 19-84 aylık dönemde 23 kat artmış olarak değerlendirilmiştir. Hamile kadınları aşılama önerisinden önce, birçok çalışma boğmaca antikorlarının etkili transplasental transferinin varlığını destekleyen kanıtlar sağlamıştır.<sup>18,19</sup> Bu çalışmalar, hamilelikten önce veya hamilelik sırasında boğmaca aşısı uygulanan anne bebeklerinin, aşılanmamış annelere kıyasla doğumda daha yüksek boğmaca antikor konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir.<sup>19,20</sup> Çok küçük bebekler kısmen, bebekleri enfeksiyondan koruduğu ve bebeklerde değişen zaman aralıklarında çeşitli bulaşıcı hastalıkların şiddetini değiştirdiği düşünülen pasif olarak edinilmiş anne antikorlarına bağımlıdır.<sup>7,21</sup> Bu çalışmada ise boğmaca aşısı antikor yanıtı (her iki kesim değeri üzerinden bakıldığında) dördüncü dozdan sonra aşı yapılmayanlar (yenidoğanlarda doğal antikor düzeyi) ile yakın antikor seviyesine ulaşabileceği görülmüştür. Antikor yanıtı en geç oluşan aşı olarak değerlendirilmiştir. Boğmaca aşısının doz tekrarı yapılmadığında antikor değerinin düşük olduğu görülmüştür. Aşı programına uyulmaması durumunda boğmaca görülme riskinde artış ile önemli bir halk sağlığı sorunu oluşabileceği kanaatine varılmıştır.

Perinatal hepatit B enfeksiyonu, pediatrik popülasyonda ciddi bir durumdur ve maruz kalan bebeklerin %90'ını kronik enfeksiyona ilerler. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde uygulanan hepatit B aşısı perinatal enfeksiyonların önlenmesinde %90'a kadar etkilidir.<sup>22</sup> Önlemenin temel taşı, hepatit B aşısının doğum odasında ilk dozunun uygulanmasıdır.<sup>23</sup> Amerikan Pediatri Akademisi doğum ağırlığı  $\geq 2$  kg olan bebekler için 24 saat içinde verilmesini önermektedir. Özellikle rekombinant hepatit B aşısı, yirmi yılı aşkın süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu aşılardan kapsama oranı, güvenliği, immünojenitesi ve koruyucu etkileri iyi belirlenmiştir.<sup>24,25</sup> Li<sup>26</sup> ve arkadaşları 0-8 yaş arası çocuklarda hepatit B antikor yanıtını değerlendirdikleri çalışmada 0-24 ay arası bebeklerin anti-HBs antikor titreleri %86.8 oranında pozitif bulunmuşlardır. Bebeklik döneminde üç doz

hepatit B aşısı almış olan 1-5 yaşındaki çocukların neredeyse tamamının hepatit B virüsü enfeksiyonundan koruduğunu gösterilmiştir.<sup>26</sup> Bizim çalışmamızda hepatit B seropozitifliği oranı %80.8 saptanmıştır. Çalışmamızda Hepatit B aşısının ilk dozda dahi koruyucu antikor titresine ulaştığı görülmüştür

Sonuç olarak; seropozitifliği en geç oluşan aşı boğmaca aşısı iken en yüksek seropozitiflik sağlayan tetanoz aşısıdır. Hepatit B aşısı ilk dozdan itibaren koruyucu antikor düzeyi oluşturmaktadır. Aşılama hizmetlerinin her düzeyde sürekli olarak izlenmesi, aşı tereddütü ve reddinin değerlendirilmesi, geri bildirim, yönetici ve personellerin eğitimi ve denetimi bu hizmetlerin kalitesini ve toplum bağışıklığını daha da artıracaktır.

**Yazar Katkısı:** Ayşen Orman tarafından verilerin toplanması, analizi, literatür taraması ve makale taslağının yazılması sağlanmıştır. Esat Yılmaz ve Ayşen Orman tarafından çalışmanın son hali yorumlanmış, gözden geçirilmiştir.

**Mali Destek:** Bu tez çalışması BAP-TFDTB(EY)2004-3 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

**Teşekkür:** Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Gönül Aslan'a ve Biyoistatistik Anabilim Dalından Prof. Dr. Arzu Kanık'a değerli katkıları için teşekkür ediyoruz.

## Kaynaklar

- 1 Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS, Nedelec Y, Sodha SV, Wallace AS. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(42):937-42.
- 2 Barkin RM, Samuelson JS, Gotlin LP, Barkin SZ. Primary immunization with diphtheria-tetanus toxoids vaccine and diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine adsorbed: comparison of schedules. *Pediatr Infect Dis.* 1985;4(2):168-71.
- 3 Barkin RM, Pichichero ME, Samuelson JS, Barkin SZ. Pediatric diphtheria and

tetanus toxoids vaccine: clinical and immunologic response when administered as the primary series. *J Pediatr.* 1985;106(5):779-81.

- 4 Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(2):1-44.
- 5 Aristegui J, Garrote E, González A, Arrate JP, Perez A, Vandepapelière P. Immune response to a combined hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine.* 1997;15(1):7-9.
- 6 Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1991;40(Rr-10):1-28.
- 7 Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S62-5.
- 8 Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Low levels of antipertussis antibodies plus lack of history of pertussis correlate with susceptibility after household exposure to Bordetella pertussis. *Vaccine.* 2003;21(25-26):3542-9.
- 9 Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(Rr-7):1-25.
- 10 Glode M, Joffe L, Reisinger K, Blatter M, Plotkin S, Watson B, et al. Safety and immunogenicity of acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids in 17- to 24-month-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(7):530-5.



- 11 Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(6):53-76.
- 12 McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;136(9):660-6.
- 13 General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1-64.
- 14 Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(7):628-34.
- 15 Liu Z, Liu S, Shu Y, et al. Severe Bordetella pertussis infection and vaccine issue in Chongqing, from 2012 to 2018. *Int J Infect Dis.* 2019;84:102-8.
- 16 De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis.* 2010;50(10):1339-45.
- 17 Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine.* 2013;31(4):618-25.
- 18 Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):334.e1-5.
- 19 Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(11):1257-60.
- 20 Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):608-10.
- 21 Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):539-44.
- 22 Sarathy L, Cirillo C, Dehn C, Lerou PH, Prendergast M. Improving Timeliness of Hepatitis B Vaccine Birth Dose Administration. *Hosp Pediatr.* 2021;11(5):446-53.
- 23 Maiorella R, Rodriguez VA. Hepatitis B Vaccine Refusal in the Newborn Period. *Pediatr Ann.* 2021;50(8):e343-e7.
- 24 McMahan BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis.* 2009;200(9):1390-6.
- 25 Van den Ende C, Marano C, van Ahee A, Bunge EM, De Moerlooze L. The immunogenicity of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in children: a systematic review of 30 years of experience. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(8):789-809.
- 26 Li X, Xu Y, Dong Y, et al. Monitoring the efficacy of infant hepatitis B vaccination and revaccination in 0-to8-year-old children: Protective anti-HBs levels and cellular immune responses. *Vaccine.* 2018;36(18):2442-9.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 109-117

# Ülkemizde COVID-19 pandemisi nedeniyle uygulanan kısıtlamalar döneminde gelişimsel kalça displazisinin ultrasonografik taraması: Tek merkez deneyimi

Özlem Tezol<sup>1</sup>, Barış Ten<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Öz

**Amaç:** COVID-19 kısıtlamalarının gelişimsel kalça displazisi (GKD) taramasına etkisini incelemek. **Yöntem:** Bu geriye dönük tanımlayıcı çalışmada, 2019, 2020 ve 2021 yıllarının 1 Nisan-31 Temmuz tarihleri arasında GKD taraması için yapılan USG'ler incelendi. 1 Nisan-31 Mayıs 2020 COVID-19 pandemisi nedeniyle uygulanan kısıtlamalar dönemi; 1 Haziran-31 Temmuz 2020 kısıtlamaların azaltıldığı dönem olarak tanımlandı. Çocuklara yapılan ilk GKD tarama USG'leri çalışmaya dahil edildi. Radyoloji Kliniği arşivinde kayıtlı, Graf sınıflamasına göre değerlendirilmiş 466 kalça USG raporunda yer alan veriler analiz edildi. **Bulgular:** 466 kalça USG raporunun 214'ü 2019, 85'i 2020 ve 167'si 2021 yılına aitti. 2020'de Nisan-Mayıs döneminde yapılan USG'lerin Nisan-Temmuz arasında yapılan tüm USG'ler içindeki sıklığı, 2019 ve 2021'e göre daha düşük bulundu (%27'ye karşılık sırasıyla %50.5 ve %55.1,  $p<0.001$ ). Ortanca tarama yaşı ve gecikmiş tarama (tarama yaşı  $>3$  aylık) sıklığı 2019, 2020 ve 2021 yıllarında benzer bulundu ( $p=0.39$ ,  $p=0.20$ ). Gecikmiş tarama ile tanı alan patolojik kalça sıklığı yıllar arasında farklı bulunmadı ( $p=1.00$ ). Her üç yılda ortanca tarama yaşı 3 ayın altında bulundu. Kısıtlama dönemindeki ortanca randevu süresi (USG istemi ve yapılması arasında geçen süre), kısıtlamaların azaltıldığı dönemdeki ortanca randevu süresi ile benzer bulundu (12 güne karşılık 8 gün,  $p=0.47$ ). Her üç yılın Nisan-Mayıs dönemlerindeki ortanca randevu süreleri benzer ( $p=0.54$ ) bulundu. Kısıtlama döneminde, USG taramasıyla tanı alan patolojik kalça olgularının ortanca tarama yaşı ile USG taraması normal sonuçlanan çocukların ortanca tarama yaşı arasında farklılık bulunmadı ( $p=0.86$ ). **Sonuç:** Pandemi sürecinde GKD taramasının "acil olmayan uygulama" olarak görülmemesi gerektiği bildirilmiştir. Bu çalışma, merkezimizde bu öneriye uyulduğunu ve başvuran çocuklarda USG taramasının geciktirilmediğini gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19 kısıtlamaları, gelişimsel kalça displazisi, tarama, ultrasonografi

---

Yazının geliş tarihi: 21.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Özlem Tezol, Doçent Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin Tel: 0507 6895011, E-posta: ozlemtezol@hotmail.com

## Ultrasonographic screening of developmental dysplasia of the hip during the COVID-19 pandemic restrictions period in Turkey: A single center experience

### Abstract

**Aim:** To assess the impact of COVID-19 restrictions on screening for developmental dysplasia of the hip (DDH). **Method:** In this retrospective descriptive study, USGs performed for DDH screening between April 1-July 31 in 2019, 2020 and 2021 were reviewed. The duration from April 1 to May 31, 2020 was defined as the period of the pandemic restrictions and the duration from June 1 to July 31, 2020 was defined as the period when restrictions were reduced. The initial screening USGs of children were included in the study. Data in 466 hip USG reports, which were evaluated according to Graf classification and recorded in the archive of the Radiology Clinic, were analyzed. **Results:** Of the 466 hip USG reports, 214 were from 2019, 85 were from 2020, and 167 were from 2021. In 2020, the frequency of USGs performed in the April-May period among all USGs performed between April-July was lower compared to the other two years (27% vs. 50.5% and 55.1%,  $p<0.001$ ). The median age at screening and the frequency of delayed screening were similar in 2019, 2020 and 2021 ( $p=0.39$ ,  $p=0.20$ ). The frequency of pathological hips diagnosed with delayed screening was not different between the years ( $p=1.00$ ). The median age at screening was found to be younger than 3 months in all three years. The median waiting time (time between requesting and performing USG) during the restriction period was similar to the median waiting time during the period when the restrictions were reduced (12 days vs. 8 days,  $p=0.47$ ). The medians of waiting time in April-May period of all three years were similar ( $p=0.54$ ). During the restriction period, there was no difference between the medians of age at screening of cases with pathological hip diagnosed by USG and children with normal USG scan (0.86). **Conclusion:** It has been emphasized that DDH screening should not be evaluated as "non-urgent practice" during the pandemic process. This study demonstrated that this recommendation was followed in our center and USG screening was not delayed in children who applied.

**Key words:** COVID-19 restrictions, developmental dysplasia of the hip, screening, ultrasonography

### Giriş

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) femur üst ucu ve asetabulumun gelişimini etkileyen bozuklukların bütünüdür. GKD gelişimsel bir bozukluktur; doğumda kalça eklem dislokasyonu nadirdir, dislokasyon çoğunlukla doğumdan sonra oluşur. Ülkemizde GKD sıklığının 5-10/1000 canlı doğum olduğu öngörülmektedir.<sup>1</sup> Yenidoğanın fizik muayenesi GKD tanısında önemli bir yer tutsa da bazı olgularda tanı için tek başına muayene yeterli olmayabilmektedir. Yaşamın ilk 3 ayında yapılan kalça ultrasonografisi (USG) tanı amaçlı kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Ülkemizde "GKD Ulusal Erken Tanı Ve Tedavi Programı" kapsamında yenidoğan döneminde (3-4 hafta) tüm bebeklerin kalça çıkığı açısından muayenelerinin yapılması, pozitif muayene bulgusu ya da risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı durumunda ileri tetkik ve

muayene için ortopedi kliniğine sevk edilmesi, bu grubun hayatlarının ilk 3-6 haftasında GKD açısından kalça USG ile değerlendirilmesi, tedavi gerektiren olgularda erken ve uygun tedavilerinin başlatılması, kalça çıkığı için yapılacak cerrahi tedavi sayısı ve muhtemel komplikasyonların en aza indirilmesi hedeflenmektedir.<sup>3</sup> Risk faktörü olan bebeklerin USG taramasına yönlendirilmesi yaklaşımı dışında, GKD taramasında önerilen diğer bir yaklaşım muayene ile taranan tüm yenidoğanların USG ile de taranmasıdır.<sup>4</sup>

COVID-19 pandemisi sürecinde tüm dünyada sağlık sistemleri, COVID-19'lu kişilerin bakımına yönelik artan talep nedeniyle zorlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü pandemi sürecinde temel sağlık hizmetlerinin sürdürülmesi konusunda bir rehber yayınlamış ve bu rehberde rutin sağlam çocuk vizitlerini; büyüme, gelişme,

beslenme, bağışıklama, duyarlı bakım, istismar, ruh sağlığı izlemlerinde geri kalmamak şartıyla; ertelemeyi önermiştir.<sup>5</sup> Bunun yanında, geç tanı ve geç tedavi uzun dönem olumsuz sonuçlara yol açacağı için GKD alanının uzmanları pandemi sürecinde GKD taramasının "acil olmayan uygulama" olarak görülmemesi gerektiğini vurgulamıştır.<sup>6</sup> Pandeminin erken döneminde Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerine sadece acil ve erken ortopedik müdahale gerektiren (travma ve kas-iskelet tümörü gibi) olguların başvurduğu görülürken, pediatrik ortopedistlerin GKD tarama, tanı ve tedavi hizmetlerini kapanma süreci dahil pandemi süresince aksatmadan sundukları bildirilmiştir.<sup>7-9</sup>

Ülkemizde 11 Mart 2020'de ilk COVID-19 olgusunun görülmesinden kısa bir süre sonra hastalığın yayılmasını önlemek amacıyla bir dizi kısıtlama tedbirleri alınmıştır, acil olmayan tıbbi girişimler ertelenmiş ve gerekmedikçe hastaneye başvuramaları konusunda hastalar bilgilendirilmiştir. Bu çalışma, COVID-19 pandemisi nedeniyle ülkemizde uygulanan kısıtlamaların ultrasonografik GKD taramasına etkisini incelemek amacıyla yapıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bu geriye dönük, tek merkezli, tanımlayıcı çalışmada, 2019, 2020 ve 2021 yıllarının 1 Nisan-31 Temmuz tarihleri arasında GKD için yapılan USG taramaları incelendi. GKD taraması için başvuran çocukların ilk tarama USG'leri çalışmaya dahil edildi. GKD izlemi için yapılan tekrarlayan USG'ler ve GKD taraması dışında bir endikasyonla yapılan kalça USG'ler çalışmaya dahil edilmedi. Radyoloji Kliniği arşivinde kayıtlı 466 kalça USG raporunda yer alan veriler analiz edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak yürütüldü.

Yaş, cinsiyet, randevu süresi (USG istemi ve yapılması arasında geçen süre), tarama yaşı ve Graf kalça tipleri tanımlayıcı verileri oluşturdu. GKD için USG taramasının yapıldığı yaş 3 ay üstünde ise (tarama yaşı >3 aylık) gecikmiş tarama olarak kabul edildi.<sup>2</sup> Graf sınıflamasına göre, Tip 1 kalçalar normal, Tip 2a kalçalar immatür (gelişmemiş

ancak gelişmekte olan), Tip 2b, 2c ve tip D kalçalar displazik ve tip 3 ile tip 4 kalçalar çıkık kalça olarak değerlendirildi.<sup>10</sup> İmmatür, displazik ve çıkık kalçalar patolojik kalça olarak kabul edildi ve patolojik kalçaların tek taraflı veya iki taraflı olma durumları belirlendi. Patolojik kalçalar için USG takip(ler)i yapılmış ise "klinik izlem var", yapılmamış ise "klinik izlem yok" şeklinde kaydedildi.

1 Nisan-31 Mayıs 2020 tarihleri COVID-19 pandemisi nedeniyle uygulanan kısıtlamalar dönemi; 1 Haziran-31 Temmuz 2020 tarihleri kısıtlamaların azaltıldığı dönem olarak tanımlandı. 1 Nisan-31 Temmuz 2019, 1 Nisan-31 Temmuz 2020 ve 1 Nisan-31 Temmuz 2021 tarihlerine ait veriler ile bu yılların Nisan-Mayıs ve Haziran-Temmuz dönemlerine ait veriler karşılaştırıldı.

## İstatistiksel analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS Statistics 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler [ortanca (en küçük-en büyük) ve sayı (%)], ikili ve üçlü grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Analiz edilen 466 kalça USG raporunun 214'ü 2019, 85'i 2020 ve 167'si 2021 yılına aitti. 2019 ve 2021 yıllarının Nisan-Mayıs döneminde yapılan USG sayısı Haziran-Temmuz döneminde yapılan USG sayısından yüksek iken, 2020 yılının Nisan-Mayıs döneminde yapılan USG sayısı Haziran-Temmuz döneminde yapılan USG sayısından düşük bulundu. Nisan-Mayıs döneminde yapılan USG'lerin Nisan-Temmuz arasında yapılan tüm USG'ler içindeki sıklığı 2019 ve 2021 yıllarında benzer iken, 2020 yılında diğer iki yıla göre daha düşük bulundu (sırasıyla %50.5 ve %55.1'e karşılık %27.1,  $p < 0.001$ ). USG taraması yapılan çocuklarda cinsiyet dağılımı 2019 ve 2021 yılları arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $p = 0.038$ ). 2020 yılında ortanca randevu süresi, 2019 ve 2021 yıllarına göre daha kısa bulundu (10

güne karşılık sırasıyla 15 ve 14 gün,  $p=0.008$ ). Ortanca tarama yaşı, gecikmiş tarama sıklığı ve kalça USG'de normal veya patolojik sonuç sıklığı 2019, 2020 ve 2021 yıllarında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla  $p=0.39$ ,  $p=0.20$ ,  $p=0.37$ ). Gecikmiş tarama ile tanı alan patolojik kalça sıklığı ile patolojik kalçalar için klinik izlem sıklığı yıllar arasında farklı bulunmadı ( $p=1.00$ ,  $p=0.50$ ). Ultrasonografik GKD taramalarının tanımlayıcı özelliklerinin yıllara göre karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi.

Kısıtlamaların azaltıldığı dönemde ortanca tarama yaşı, kısıtlama dönemine göre büyük (2.1 aya karşılık 1.6 ay,  $p=0.010$ ) bulunsa da her üç yılda ve her üç yılın Nisan-Mayıs, Haziran-Temmuz dönemlerinde ortanca tarama yaşı 3 ayın altında bulundu. Kısıtlama dönemindeki ortanca randevu süresi, kısıtlamaların azaltıldığı dönemdeki ortanca randevu süresi ile benzer bulundu (12 güne karşılık 8 gün,  $p=0.47$ ). Her üç yılın Nisan-Mayıs dönemlerindeki randevu süreleri benzer ( $p=0.54$ ) iken 2020 yılı Haziran-Temmuz dönemindeki randevu süresi 2019 ve 2021 yıllarının aynı dönemine ait randevu süresinden daha kısa bulundu (8 gün karşılık sırasıyla 15 ve 14 gün,  $p=0.015$ ). GKD için yapılan USG taraması özelliklerinin dönemlere göre karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi.

Kısıtlama döneminde, USG taramasıyla tanı alan patolojik kalça olgularının ortanca tarama yaşı ile USG taraması normal sonuçlanan çocukların ortanca tarama yaşı arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.86$ ) (Tablo 3).

## Tartışma

COVID-19 pandemisinin çocuk sağlığı üzerine potansiyel olumsuz etkileri olduğuna dair veriler artmaktadır. Pandeminin çocukların tıbbi bakımına olumsuz etkisi, ebeveynlerde COVID-19

teması korkusu nedeniyle çocukların tanı ve tedavi hizmetleri ile koruyucu sağlık hizmetlerine erişiminde gecikmeden kaynaklanmıştır.<sup>11,12</sup> GKD risk faktörü olması nedeniyle 4 haftalıkken yapılması gereken USG taraması yapılmadığı için geç tanı alan 5 aylık bir kız olgunun bildirildiği makale, pandemi sürecinde GKD yönetimine dikkat çekmiştir.<sup>13</sup> Biz de pandemi sürecinin merkezimizdeki GKD taramasına etkilerini incelemek amacıyla bu çalışmayı yaptık ve 2020 yılı kısıtlamalar döneminde ve kısıtlamaların azaltıldığı dönemde ultrasonografik GKD taramasının, 2019 yılı ve pandeminin ikinci yılı olan 2021 yılı ile benzer özelliklerde yürütülmüş olduğunu saptadık.

GKD tanısında gecikme, non-invaziv tedavilerin başarısız olmasına ve cerrahi girişime ihtiyacın artmasına yol açar. Ülkemizde GKD Ulusal Erken Tanı Ve Tedavi Programı, tanıda gecikmeyi belirgin şekilde azaltmıştır.<sup>14</sup> Bu başarının COVID-19 pandemisinden nasıl etkilendiğine dair yapılan araştırmaların sonuçları, gelecekte yaşanacak olası pandemilerin yönetimi açısından yol gösterici olacaktır. Malatya'da tek merkezde, Doğan ve Aslantürk tarafından yapılan bir çalışmada 2019 ve 2020 yıllarının Nisan-Temmuz dönemlerine ait ultrasonografik taramalar incelenmiş ve pandemi döneminde geç tanı alan GKD olgusu sayısında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda da gecikmiş tarama ile tanı alan patolojik kalça sıklığı, kısıtlamaların uygulandığı 2020 yılı ile 2019 ve pandeminin ikinci yılı olan 2021 yılı arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Merkezimizde, kısıtlamalar döneminde kalça USG taraması için başvuran olgu sayısı 2019 yılının aynı dönemine göre %79 azalma gösterdi, bu azalma Doğan ve Aslantürk'ün çalışmasında %63 olarak bildirilmiştir.<sup>15</sup>

**Tablo 1.** Ultrasonografik GKD taramalarının tanımlayıcı özelliklerinin yıllara göre karşılaştırılması

	2019 (n=214)	2020 (n=85)	2021 (167)	p
<b>Dönem</b>				
Nisan - Mayıs	108 (50.5) <sup>a</sup>	23 (27.1) <sup>b</sup>	92 (55.1) <sup>a</sup>	<0.001
Haziran - Temmuz	106 (49.5)	62 (72.9)	75 (44.9)	
<b>Cinsiyet</b>				
Kız	128 (59.8) <sup>a</sup>	45 (52.9) <sup>ab</sup>	78 (46.7) <sup>b</sup>	0.038
Erkek	86 (40.2)	40 (47.1)	89 (53.3)	
Randevu süresi, gün	15 (0-56) <sup>a</sup>	10 (0-65) <sup>b</sup>	14 (0-61) <sup>a</sup>	0.008
Gecikmiş tarama (>3 ay)	28 (13.1)	16 (18.8)	18 (10.8)	0.20
<b>Kalça USG sonucu</b>				
Normal	184 (86.0)	68 (80.0)	137 (82.0)	0.37
İmmatür, displazik veya çıkık	30 (14.0)	17 (20.0)	30 (18.0)	
<b>Tarama yaşı, ay</b>				
Normal kalça	1.7 (1.4-7)	1.9 (1-5.5)	1.7 (0.6-8.4)	0.39
İmmatür, displazik veya çıkık	1.9 (1.4-4.2)	1.7 (1.2-3.7)	1.6 (0.6-5.2)	0.33
Gecikmiş tarama ile tanı alan immatür, displazik veya çıkık kalça	4/30 (13.3)	2/17 (11.8)	5/30 (16.7)	1.00
<b>İmmatür, displazik veya çıkık kalça</b>				
Tek taraflı	19 (63.3)	11 (64.7)	18 (60.0)	0.94
Çift taraflı	11 (36.7)	6 (35.3)	12 (40.0)	
<b>Klinik izlem</b>				
Yok	10 (33.3)	3 (17.6)	9 (30.0)	0.50
Var	20 (66.7)	14 (82.4)	21 (70.0)	

<sup>ab</sup>Farklı harflerle gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05).  
Veriler: n (%) veya ortanca (min-maks).



**Tablo 2.** Ultrasonografik GKD taramalarının tanımlayıcı özelliklerinin dönemlere göre karşılaştırılması

	Randevu süresi, gün		Tarama yaşı, ay		Gecikmiş tarama		Klinik izlem	
	ortanca (min-max)	p	ortanca (min-max)	p	n (%)	p	n/N*	p
<b>Nisan-Mayıs</b>								
2019 (n=108)	13 (0-56)		1.6 (1.4-7)		13 (12.0)		6/12	
2020 (n=23)	12 (0-65)	0.54	1.6 (1.4-3)	0.44	1 (4.3)	0.53	4/6	0.17
2021 (n=92)	15 (0-50)		1.7 (0.6-8.4)		9 (9.8)		12/18	
<b>Haziran-Temmuz</b>								
2019 (n=106)	15 (0-42) <sup>a</sup>		1.8 (1.4-4.7)		15 (14.2)		14/18	
2020 (n=62)	8 (0-58) <sup>b</sup>	0.015	2.1 (1-5.5)	0.09	15 (24.2)	0.12	10/11	0.90
2021 (n=75)	14 (0-61) <sup>a</sup>		1.7 (1.5-4.8)		9 (12.0)		9/12	
<b>2019</b>								
Nisan-Mayıs	13 (0-56)	0.61	1.6 (1.4-7)	0.015	13 (12.0)	0.64	6/12	0.14
Haziran-Temmuz	15 (0-42)		1.8 (1.4-4.7)		15 (14.2)		14/18	
<b>2020</b>								
Nisan-Mayıs	12 (0-65)	0.47	1.6 (1.4-3)	0.010	1 (4.3)	0.06	4/6	0.29
Haziran-Temmuz	8 (0-58)		2.1 (1-5.5)		15 (24.2)		10/11	
<b>2021</b>								
Nisan-Mayıs	15 (0-50)	0.77	1.7 (0.6-8.4)	0.78	9 (9.8)	0.64	12/18	0.78
Haziran-Temmuz	14 (0-61)		1.7 (1.5-4.8)		9 (12.0)		9/12	

\* Yapılan ilk USG'de immatür, displazik veya çıkık kalça saptanan çocuklarda USG takip(ler)i yapılma sıklığı. <sup>ab</sup>Farklı harflerle gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05). Veriler: n (%) veya ortanca (min-max).

**Tablo 3.** Kısıtlama döneminde GKD taraması yapılan çocukların tarama sonucuna göre tarama yaşlarının karşılaştırılması

	USG taraması	Tarama yaşı (ay) ortanca (min-max)	p
2019 Nisan-Mayıs	Normal kalça (n=96)	1.6 (1.4-7)	0.36
	İmmatür, displazik veya çıkık kalça (n=12)	2.1 (1.4-3.7)	
Kısıtlama dönemi	Normal kalça (n=17)	1.6 (1.4-3)	0.86
	İmmatür, displazik veya çıkık kalça (n=6)	1.6 (1.5-1.8)	
2021 Nisan-Mayıs	Normal kalça (n=74)	1.7 (0.9-8.4)	0.33
	İmmatür, displazik veya çıkık kalça (n=18)	1.5 (0.6-5.2)	

Merkezimizde, kısıtlamaların azaltıldığı dönemde de başvuru sayısı 2019 yılının aynı dönemindeki başvuru sayısından düşük kaldı (%41.5 azalma), oysa Doğan ve Aslantürk'ün çalışmasında kısıtlamaların azaltıldığı dönemdeki başvuru sayısı 2019 yılının aynı dönemine göre %94 artmıştır.<sup>15</sup> Merkezler arasındaki bu farklılık, Mersin ve Malatya illerindeki COVID-19 prevalansı ve ebeveynlerin COVID-19 anksiyetesi düzeyi, hastane tercihi, sağlık okuryazarlığı, eğitim düzeyi gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir. İleriki çalışmalarda, ülkemizde GKD taramasının sadece Nisan-Temmuz 2020 dönemlerine ait verilerini değil, 2020 ve 2021 yıllarının tamamına ait verilerini incelemek ve önceki yıllarla karşılaştırmak pandemi sürecinde geç tarama sıklığını saptamak açısından doğru bir yaklaşım olacaktır.

GKD tedavisine çocuk 3 aylık olmadan önce başlanması önerilmektedir. GKD'de geç tarama ve tanı, olguların %44'ünün cerrahi operasyona ihtiyaç duymasına yol açmaktadır.<sup>2,16,17</sup> Kuzey İtalya'da COVID-19 nedeniyle uygulanan 8 haftalık kapanma döneminde, ultrasonografik GKD taraması için başvuran 95 çocuğun 71'inin (%74) tarama sırasında 3 aylıktan büyük olduğu ve kapanma süresi uzadıkça tarama yaşının büyüdüğü bildirilmiştir.<sup>9</sup> Bizim çalışmamızda, kısıtlama döneminde başvuran 23 çocuktan sadece 1'inin tarama yaşı 3 aylıktan büyüktü (%4.3).

Bulgulardaki bu farklılık, İtalya ve Türkiye'deki COVID-19 vaka ve ölüm hızlarının farklı olmasının getirdiği etkilerden (aileler üzerinde oluşan anksiyete, sağlık sisteminde yaşanan zorlanma gibi) kaynaklanmış olabilir.

İtalya'da COVID-19 kapanma sürecinde durdurulan tek yenidoğan taramasının ultrasonografik GKD taraması olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Ülkemizde ise yenidoğan taramalarının durdurulması yönünde bir sağlık hizmeti kısıtlama kararı alınmamıştır. Bu çalışmada, merkezimizde hem kısıtlama döneminde hem kısıtlamaların azaltıldığı dönemde, kalça USG taraması için verilen randevu süresinde ve gecikmiş tarama sıklığında 2019 yılına göre artış olmadığı görüldü. Bu bulgular, ülkemizde pandemi sürecinde GKD taramasının askıya alınmadığını destekler niteliktedir.

Türkiye'de sağlam çocuk izlemi verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 0-6 yaş arası 3025 çocuğun %20.4'üne GKD taraması yapılmadığı bildirilmiştir.<sup>18</sup> Ülkemizde, bilgilendirildikleri halde ailelerin %30-50'sinin bebeklerini kalça USG randevusuna getirmediği raporlanmıştır.<sup>14,19</sup> Bu çalışmada, pandemi öncesi, kısıtlamalar ve kısıtlamalar sonrası süreçlerin her üçünde %10'un üzerinde gecikmiş tarama sıklığı ve %15'in üzerinde patolojik kalçalarda klinik izleme gelmeme sıklığı saptandı. Avrupa ülkelerinden ve ABD'den, COVID-19

pandemisinin sağlam çocuk vizitlerini olumsuz etkilediğine dair veriler yayınlanmıştır.<sup>20,21</sup> Literatürde, ülkemizde pandemi sürecinde ve/veya kısıtlamalar döneminde, GKD taramasına veya sağlam çocuk izlemlerine getirilmeyen çocuk sıklığını bildiren yayına rastlanmadı. Bu verileri sunan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geriye dönük çalışma tasarımı ve tek merkeze ait küçük örneklem, bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarıdır. GKD risk faktörlerinin ve gecikmiş tarama nedenlerinin analiz edilmemiş olması, patolojik kalça saptanan ve merkezimizde klinik takibe gelmeyen olguların seyrinin sorgulanmamış olması diğer kısıtlılıklardır.

GKD'de gecikmiş tanı, sağlık giderlerini artıran önemli bir halk sağlığı sorunudur. GKD taramasında ve tanısında gecikmenin COVID-19 pandemisinin çocuk sağlığı üzerine indirek etkilerinden biri olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu çalışma, merkezimizde, kısıtlamalar döneminde GKD yönetiminin pandemi öncesi dönemle benzer özelliklerde yürütülmüş olduğunu gösterdi. Bulgularımız, pandeminin GKD Ulusal Erken Tanı Ve Tedavi Programı üzerine olan etkilerini araştıran çok merkezli çalışmalarla desteklenmelidir.

**Yazar katkısı:** Fikir: ÖT; Tasarım: ÖT, BT; Veri toplama ve işleme: ÖT, BT; Analiz ve yorum: ÖT, BT; Literatür taraması: ÖT, BT; Makale yazımı: ÖT; Eleştirel inceleme: ÖT, BT

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. İnce OT, Aydın A. Gelişimsel Kalça Displazisi. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K (editörler). Temel Pediatri 2. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020:116-118.
2. Woolacott NF, Puhan MA, Steurer J, et al. Ultrasonography in screening for developmental dysplasia of the hip in newborns: systematic review. *BMJ*. 2005;330:1413.



3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Gelişimsel Kalça Displazisi (GKD) Tarama Programı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/geli%C5%9Fimsel-kal%C3%A7a-displazisi-gkd-tarama-program%C4%B1.html>. Erişim tarihi 4 Mart 2022.
4. Lowry CA, Donoghue VB, Murphy JF. Auditing hip ultrasound screening of infants at increased risk of developmental dysplasia of the hip. *Arch Dis Child*. 2005;90:81.
5. World Health Organization. Maintaining essential health services: operational guidance for the COVID-19 context. Interim guidance 1 June 2020. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332240/WHO-2019-nCoV-essential\\_health\\_services-2020.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332240/WHO-2019-nCoV-essential_health_services-2020.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Erişim tarihi 4 Mart 2022.
6. O'Beirne J, De Pellegrin M, Casini C, et al. Developmental dysplasia of the hip in the context of the COVID-19 pandemic. *Eur Radiol*. 2020;23:443-444.
7. Chang Liang Z, Wang W, Murphy D, Po Hui JH. Novel coronavirus and orthopaedic surgery: early experiences from Singapore. *J Bone Joint Surg*. 2020;102:745-749.
8. Luengo-Alonso G, Pérez-Tabernero FG, Tovar-Bazaga M, Arguello-Cuenca JM, Calvo E. Critical adjustments in a department of orthopaedics through the COVID-19 pandemic. *Int Orthop*. 2020;44:1557-1564.
9. Guindani N, De Pellegrin M. Developmental dysplasia of the hip screening during the lockdown for COVID-19: experience from Northern Italy. *J Child Orthop*. 2021;15(3):248-254.
10. Graf R, Wilson B. Determination of hip maturity with sonometer. Sonography of the infant hip and it's therapeutic

- implications. London: Chapman&Hall; 1995.p. 67-76.
11. Araújo LA, Veloso CF, Souza MC, Azevedo JM, Tarro G. The potential impact of the COVID-19 pandemic on child growth and development: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020.https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.008.
  12. Sabapathy T, Bansal R, Bojorquez L, Salley B, Gianakon JG, Gelineau-Morel R, Nyp SS. Missed Opportunities and the Impact of the Pandemic. *J Dev Behav Pediatr*. 2022. doi: 10.1097/DBP.0000000000001065.
  13. Buonsenso D, Menzella N, Morello R, Valentini P. Indirect effects of COVID-19 on child health care: delayed diagnosis of developmental dysplasia of the hip. *J Ultrasound*. 2020;23(3):443-444.
  14. Doğruel H, Atalar H, Yavuz OY, Uraş İ, Günay C, Şaylı U. Türkiye’de Gelişimsel Kalça Displazisi Sıklığının Ve Tarama Programlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008;28:357-360.
  15. Mert Doğan G, Aslantürk O. Does the COVID-19 pandemic cause late diagnosis and delay in treatment in developmental dysplasia of hip patients? *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14572. doi: 10.1111/ijcp.14572.
  16. Studer K, Williams N, Antoniou G, et al. Increase in late diagnosed developmental dysplasia of the hip in South Australia: risk factors, proposed solutions. *Med J Aust*. 2016;204:40.
  17. Atalar H, Sayli U, Yavuz OY, Uraş I, Doğruel H. Indicators of successful use of the Pavlik harness in infants with developmental dysplasia of the hip. *Int Orthop*. 2007;31:145-150.
  18. Topal Y, Topal H, Battaloğlu İnanç B, Özkoç HH. Türkiye’de Sağlam Çocuk İzlemi Verilerinin Değerlendirilmesi. *Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University*. 2017;4(2):6-10.
  19. Köse N, Ömeroglu H, Özyurt B, Akcar N, Özcelik A, Đnan U, Seber S. Üç-dört haftalık bebeklerde yürütülen ultrasonografik kalça taraması programında üç yıllık deneyimimiz. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2006;40:285-290.
  20. Vogel M, Begler C, Gausche R, Jurkutat A, Pfaeffle R, Körner A, Meigen C, Poulain T, Kiess W. COVID-19 pandemic and families' utilization of well-child clinics and pediatric practices attendance in Germany. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):140. doi: 10.1186/s13104-021-05562-3.
  21. Kujawski SA, Yao L, Wang HE, Carias C, Chen YT. Impact of the COVID-19 pandemic on pediatric and adolescent vaccinations and well child visits in the United States: A database analysis. *Vaccine*. 2022;40(5):706-713.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 118-125

### Konjenital duodenal weblerde radyolojik bulgular

 Hasibe Gökçe Çınar<sup>1</sup>,  Yasemin Taşcı Yıldız<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, ÇSH Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Konjenital duodenal web tanısı alan olguların klinik, radyolojik bulgularını değerlendirmeyi ve radyolojik yöntemlerin tanıdaki rolünü göstermeyi amaçladık. **Yöntem:** 2008 – 2022 yılları arasında hastanemizde ösefagus-mide-duodenuma yönelik skopik inceleme (ÖMD) yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı ve duodenal web tanısı alan sekiz olgu cinsiyet, yaş, doğum zamanı, eşlik eden konjenital anomaliler, tanı zamanları ve semptomlar yönünden kaydedildi. Radyolojik olarak ayakta direkt batın grafisi (ADBG), abdominal ultrasonografi (USG) ve ÖMD inceleme bulguları değerlendirildi. **Bulgular:**14 yıllık süreçte duodenal web tanısı alan sekiz olgunun beşi erkek (%62) üçü kız (%38) idi. Yaş aralığı 1 gün - 2 yıl 1 aydı. Bu olguların üçü premature olup gestasyonel yaşları 28-33 hafta arasındaydı. Eşlik eden patolojiler, bir olguda Down sendromu, bir olguda kardiyak anomaliler ve renal agenezi, bir olguda korpus kallosum agenezisi idi. Bir olgu diabetik anne bebeğiydi. Tanı zamanları 5 gün-760 gün arasında değişmekteydi. Olguların ikisinde antenatal USG tanısı mevcuttu. Beş olguda kusma şikayeti mevcut olup birinde kusma safralıydı. Görüntülemeye ADBG, abdominal USG ve ÖMD incelemesi yapıldı. ADBG’de üç olguda mide ve duodenal gaz gölgesinde distansiyon, iki olguda ise duodenal gaz gölgesinde distansiyon saptandı. ÖMD incelemesinde olguların hepsinde stenoz proksimalindeki duodenal segmentte dilatasyon mevcuttu. Kontrast maddenin distale geçiş süresi uzamıştı. Beş olguda stenoz bölgesinde radyolüsen hat şeklinde web izlendi. Tüm olgular tetkik sonrası opere edildi. **Sonuç:** Konjenital duodenal obstruksiyon nedenlerinden biri olan webler gastrointestinal sistemin nadir görülen anomalilerindendir. Webteki açıklığın boyutuna bağlı olarak tanı süresi gecikebilir. Klinik olarak şüphelenilen olgularda duodenal web ayırıcı tanıda düşünülmesi, hastalar skopik olarak ÖMD ile değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital duodenal web, konjenital gastrointestinal obstruksiyon, üst gastrointestinal sistem kontrastlı inceleme

---

**Yazının geliş tarihi:** 11.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Hasibe Gökçe Çınar, Uzman Doktor, SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bölümü Altındağ- Ankara Tel: 0312 3056107, E-posta: hgecinar@yahoo.com

## Radiological findings in congenital duodenal webs

### Abstract

**Aim:** We aimed to evaluate the clinical, radiological findings of cases diagnosed with congenital duodenal web and to show the role of radiological methods in diagnosis. **Method:** In our retrospective study was performed on cases with congenital duodenal web diagnosed with upper gastrointestinal contrast studies at Dr. Sami Ulus Education and Research Hospital from 2008 to 2022. Data including gender, age, time of birth, symptoms, time to diagnosis, associated congenital anomalies were collected and analyzed. Abdominal x-ray, abdominal ultrasonography and upper gastrointestinal contrast studies findings were evaluated. **Results:** Eight cases diagnosed with duodenal web over a 14-year period. 5 cases were males (62%) and 3 cases were girls (38%). The age range was 1 day - 2 years and 1 month. Three of these cases were premature and gestational age between 28 and 33 weeks. One case had Down syndrome. Cardiac anomalies and renal agenesis were found in one patient and corpus callosum agenesis was found in one patient. One case was infant of diabetic mother. Diagnosis time ranged from 5 days to 760 days. 2 cases had antenatal ultrasonography diagnosis. 5 cases presented with vomiting. One of these patients had bilious vomiting. Abdominal x-ray, abdominal ultrasonography and upper gastrointestinal contrast studies were performed. On abdominal x-ray distension was detected in the shadow of stomach and duodenal gas in 3 cases and only duodenal gas distension in 2 cases. In the upper gastrointestinal contrast studies, dilatation was present in all cases in the proximal of stenosis in the duodenal segment and an increase in the transit time of the contrast agent was detected. In 5 cases, the web was monitored in the form of a radiolusen line in the stenosis area. All cases were operated after examination. **Conclusion:** Webs, one of the causes of congenital duodenal obstruction, are rare anomalies of the gastrointestinal tract. Depending on the size of the opening in the web, its diagnosis may be delayed. Duodenal web should be considered in the differential diagnosis in clinically suspected cases and patients should be evaluated with upper gastrointestinal contrast studies.

**Keywords:** Congenital duodenal web, congenital gastrointestinal obstruction, upper gastrointestinal contrast study.

### Giriş

Konjenital duodenal obstruksiyon yenidoğan ve infant döneminin en sık görülen anomalilerdendir. Ön bağırsağın gelişim, kanalizasyon ve rotasyonundaki embriyolojik defekte bağlı olarak ortaya çıkar. İntrinsik defekt (atrezi, stenoz ve web) ve ekstresek basıya (malrotasyon, annuler pankreas ve preduodenal portal ven) bağlı patolojileri kapsar.<sup>1-3</sup> Görülme sıklığı 5000 ile 10.000 canlı doğumda birdir.<sup>4</sup> İntrinsik duodenal obstruksiyon olgularının %38-55'inde konjenital anomaliler de görülebilmektedir.<sup>5</sup>

İnce bağırsağın konjenital webleri intestinal atrezilerin alt tipidir. Gastrointestinal sistemin her yerinde gelişebilmekle birlikte en sık mide ve ince bağırsakta görülür.<sup>6</sup> İnce bağırsakta ise en sık duodenumun 2. kısmında lokalize olup

bunu 3. ve 4. kısım takip eder.<sup>7</sup> Webin intact olması ya da fenestrasyon göstermesine göre klinik olarak tam ya da parsiyel obstruksiyon oluşur. Antenatal dönemden itibaren erken dönemde tespit edilebilen duodenal atrezilerden farklı olarak fenestre olan web olguları, webteki açıklığın boyutuna bağlı olarak yenidoğan dönemi dışında infant ve çocukluk döneminde geç tanı alabilir.<sup>8-9</sup> Webin bulunduğu lokalizasyona göre safralı veya safrasız kusma ve karın şişliği gibi semptomlar da görülebilmektedir.<sup>10</sup>

Bu çalışmada 14 yıllık süreçte duodenal web tanısı alan olguların, demografik, klinik ve radyolojik bulguları retrospektif olarak gözden geçirilerek görüntülemenin tanıdaki yeri araştırılmıştır.



## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, 2008-2022 yılları arasında Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Radyoloji bölümünde ÖMD grafisi ile konjenital duodenal web tanısı konulan olgular üzerinde retrospektif olarak yapıldı. sekiz olgu saptandı. Cinsiyet, yaş, doğum zamanı, klinik, tanıya kadar geçen süre, ilişkili konjenital anomalileri içeren veriler toplandı ve analiz edildi. Tanı aşamasında elde edilen ADBG, abdominal USG ve ÖMD grafi bulguları değerlendirildi.

## Bulgular

Olguların beşi erkek (%62) üçü kız (%38) idi. Yaş aralığı 1 gün -2 yıl 1 aydı. Bu olguların üçü premature olup gestasyonel yaşları 28-33 hafta arasındaydı. Bir olguda Down sendromu, bir olguda kardiyak anomaliler ve renal agenezi, bir olguda korpus kallosum agenezisi saptandı. Bir olgu ise diyabetik anne bebeği idi ve makrozomik doğum mevcuttu. Tanı zamanları 5 gün-760 gün arasında değişmekteydi. Beş olguda kusma şikayeti mevcut olup bunların birinde kusma safralı idi. Olguların ikisinde antenatal USG tanısı olup ameliyat öncesi takiplerinde nasogastrik sondadan safralı içerik gelişi saptandı. Bir günlükken intestinal perforasyon nedeni ile opere olan bir olguda ise takipleri sırasında oral alımı tolere edememe ve nazogastrik sondadan safralı içerik gelişi mevcuttu. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. Görüntüleme tanı amaçlı ADBG, abdominal USG ve üst gastrointestinal sisteme yönelik skopik inceleme yapıldı. ADBG de üç olguda mide ve duodenal gaz gölgesinde distansiyon (Resim 1), iki olguda ise sadece duodenal gaz gölgesinde distansiyon saptandı. Bir olgu dışında diğer olgularda abdominal USG normaldi. Down sendromu olan ve geç tanı alan olguda ise abdominal USG'de mide ve duodenum proksimal segmentinde belirgin dilatasyon, peristaltizmde ve lümen içeriğinde artış saptandı (Resim 2). ÖMD tetkikinde duodenumdaki web lokalizasyonu, olguların ikisinde ikinci kısım ve altısında üçüncü kısımda idi. ÖMD tetkikinde olguların

hepsinde, stenoz proksimalindeki duodenal segmentte dilatasyon saptanmış olup yedi olguda distale kontrast maddenin geçişi mevcuttu. Bir olguda ise tetkik boyunca distale geçiş saptanmamış olup alınan geç takip graflerinde distale kontrast madde geçişi izlenmiştir (Resim 3) Ayrıca tüm olgularda kontrast maddenin stenotik segment distaline geçiş süresinde gecikme saptanmıştır. Stenoz distalindeki anslar ise normal kalibrasyondaydı. Beş olguda stenoz bölgesinde radyolüsen hat şeklinde web saptandı (Resim 4) Üç olguda ise sadece stenoz izlendi. Tüm olgular tetkik sonrası opere edildi. Görüntüleme bulguları mevcut olan olgular Tablo 2' de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların Klinik Özellikleri

OLGU	n
Erkek	5
Kadın	3
Prematürite	3
Konjenital Anomaliler -Sendrom	
Kardiyak-renal	
Korpus Kallosum Agenezisi	1
Down Sendromu	1
	1
Tanı zamanı	
<30 gün	3
1 ay - 12 ay	3
>12 ay	2
Semptom: Kusma	5
Antenatal tanı	2

**Tablo 2.** Farklı görüntüleme teknikleriyle tanı konulan olgular

Görüntüleme Yöntemi	n
ADBG	5
USG	1
ÖMD	
Stenoz	3
Web	5
Stenoz proksimalinde dilatasyon	8
Stenoz distaline kontrast madde geçişi	7
Kontrast maddenin distale geçiş süresinde gecikme	8

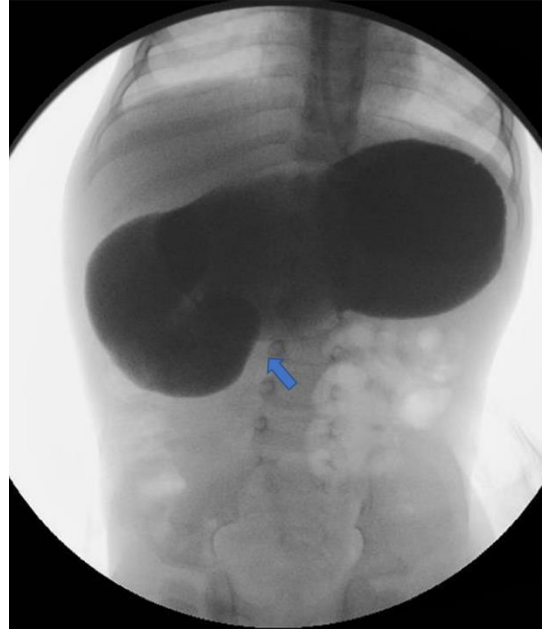
ADBG: Ayakta direkt karın grafisi, USG: Ultrasonografi, ÖMD: Özefagus-mide-duodenum grafisi



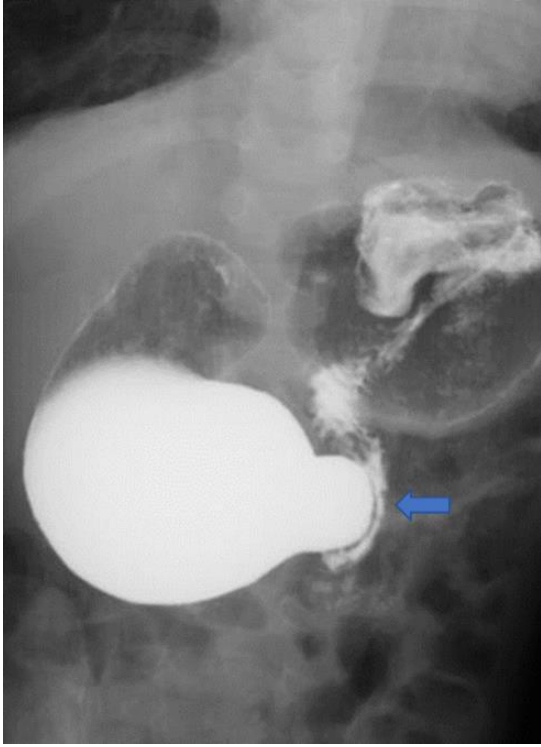
**Resim 1:** 1 yıl 9 aylık kusma semptomları olan erkek olgu. ADBG'de mide ve duodenal gaz gölgesinde belirgin distansiyon mevcuttur. Distalde kalibrasyonları normal olan ileal anslarda hava da izlenmektedir.



**Resim 2:** 2 yıl 1 aylık kusma semptomları olan erkek olguda, konveks prob ile yapılan abdominal USG de, duodenum ve midede belirgin dilatasyon ve lümen içeriklerinde artış saptanmıştır.



**Resim 3:** 2 yıl 1 aylık kusma semptomları olan erkek olguda ÖMD tetkikinde, duodenum 3. kısmında stenoz izlenmiştir (mavi ok). Tetkik boyunca stenoz distaline kontrast madde geçişi saptanmamıştır.



**Resim 4:** Bir yıl 9 aylık kusma semptomları olan erkek olgunun ÖMD tetkikinde duodenum üçüncü kısımda stenoz, stenoz bölgesinde webe ait radyolüsen hat (mavi ok) ve stenoz proksimalindeki duodenal segmentte belirgin dilatasyon izlenmektedir. Stenoz distaline kontrast madde geçişi mevcut olup distaldeki anslar normal kalibrasyondadır. Duodenojejunal bileşke normal lokalizasyonunda izlenmektedir.

## **Tartışma**

Konjenital duodenal obstrüksiyonlar, neonatal intestinal obstrüksiyon vakalarının neredeyse yarısından fazlasını oluşturmaktadır olup duodenal atrezi ve stenozun görülme sıklığı 5000 ile 10.000 canlı doğumda birdir. <sup>4,10,11</sup> Kimura ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada konjenital duodenal obstrüksiyon oranının erkeklerde ve prematür doğan çocuklarda sık görüldüğünü bildirmişlerdir. <sup>11</sup> Bizim çalışmamızda da olguların % 62' i erkekti. Üç olgumuzda ise prematür doğum öyküsü mevcuttu ve gestasyonel yaş 28-33 hafta arasındaydı.

Duodenal atrezi ve stenoz olgularının %50 den fazla oranda diğer

sistem anomalileri de eşlik edebilir ve sıklıkla pankreatik anomaliler, intestinal malrotasyon, ösefagal atrezi, Meckel divertikülü, imperfore anüs, kardiyak ve santral sinir sistemi anomalileri, renal anomaliler ve daha seyrek olarak safra yolları anomalileri görülür. <sup>12-13</sup> Down sendromu birlikteliği ise % 30 oranında bildirilmektedir. <sup>14</sup> Çalışmamızda bir olguda hem kardiyak anomali (VSD) hem de renal agenezi birlikteliği mevcuttu. Bir olgumuzda ise transfontanel USG'de korpus kallosum agenezisi saptandı. Bir olgumuz Down sendromuydu. Literatürdeki tüm çalışmalarda olgu sayılarının fazla olması nedeni ile anomalilerin görülme oranı artmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda olgu sayımızın az olması bu veriyi tam olarak desteklememektedir. Bir olgumuz ise diabetik anne bebeği olup bu durumla ilgili birliktelik literatürlerde belirtilmemiştir.

İnce bağırsağın konjenital webleri intestinal atrezilerin subtipi olup en sık görülen Tip 1 duodenal atrezidir. Bu durumda lümeni oklüde eden bir web vardır. (Tip 1a) Webde fenestrasyon var ise Tip 1b, proksimaldeki web distal segment içine doğru ilerlerse Tip 1c (wind-sock anomalisi), proksimal ve distal segment arasında fibröz bant varsa Tip 2, iki kör segment varsa Tip 3 olarak sınıflandırılır. <sup>15</sup> Duodenal webler en sık duodenumun ikinci kısmında görülür. <sup>16</sup> Bizim çalışmamızda ÖMD tetkikinde duodenumdaki stenoz lokalizasyonu 2. kısımda % 25, 3. kısımda %75 oranında görülmüştür.

Webin fenestre olup olmamasına göre tam veya parsiyel obstrüksiyon semptomları oluşmaktadır. Kusma ve karın şişliği en sık görülen bulgulardır. Webin ampulla vateriye olan lokalizasyonuna göre kusmalar safralı ya da safrasız olabilir. <sup>6,12</sup> Olgularımızın beşinde kusma şikayeti vardı ve bir olguda safralı kusma mevcuttu. Ancak dört olguda ise hastaneye yatış döneminde ameliyat öncesi takiplerinde nasogastrik sondadan safralı içerik gelişi de saptanmıştır.

Konjenital duodenal webde, webdeki açıklığın boyutuna bağlı olarak hastalar daha geç dönemde, infant ve

çocukluk döneminde tanı alabilir.<sup>8-9</sup> Bu durumda kusma, abdominal distansiyon ve gelişim geriliği gibi non spesifik bulgular gösterebilirler.<sup>17</sup> Ayrıca kusma nedeni ile semptomlar gastroösefagial reflü ile karışabilmekte olup tedavilerin bu yönde düzenlenmesi ile tanı daha da gecikebilmektedir.<sup>18</sup> Olgularımızın ikisinde tanı yaşı 1 yıl 9 ay ve 2 yıl 1 aydı. İki olguda da doğumdan beri olan kusma şikayetleri mevcuttu. Bir olgumuz bu süreç içerisinde reflü tedavisi almış ancak tedaviye yanıt vermemiştir.

Radyolojik olarak tanıda kullanılacak ilk yöntem ADBG dir. Yenidoğan obstruksiyonlarını değerlendirirken grafide izlenen dilate ansa ait gaz gölgesi sayısı obstruksiyonun yeri hakkında bize yardımcı olmaktadır. Tek gaz gölgesi var ise mide çıkış obstruksiyonları, iki gaz gölgesi var ise (double bubble) duodenal obstruksiyon, üç veya dört gaz gölgesi var ise ince bağırsak proksimal kesim ve daha fazla gaz gölgesi var ise alt düzeyde obstruksiyonlar düşünülür.<sup>19</sup> ADBG de mide ve dilate duodenuma bağlı çift kabarcık görünümü (double bubble) olması ve distalde gaz gölgesi saptanmaması duodenal atrezide tanı için yeterlidir.<sup>20</sup> Ancak konjenital duodenal weblerde fenestrasyon durumuna göre parsiyel obstruksiyon bulguları varlığında ADBG inde mide ve dilate duodenuma bağlı gaz gölgesi dışında distalde bağırsak anslarında da hava saptanır.<sup>21</sup> Bizim olgularımızın üçünde ADBG de mide ve dilate duodenal ansa ait gaz distansiyonu, iki olguda ise sadece dilate duodenuma ait gaz distansiyonu saptandı. Ayrıca distaldeki anslarda hava da izlendi.

Antenatal USG de web tanısında önem taşımaktadır. Dilate mide ve duodenumun içi sıvı ile dolu birbiri ile ilişkili iki kistik yapı olarak görülmesi (double-bubble bulgusu) tanıda kullanılmaktadır. Ayrıca polihidramnios da olgularda görülebilmektedir.<sup>22</sup> Olgularımızın ikisi antenatal USG ile tanı almıştı. Ancak postnatal dönemde ÖMD tetkiki ile tanılarını kesinleşmişti.

Abdominal USG ise radyasyon içermemesi, hızlı sonuç vermesi, sedasyona

ihtiyaç duyulmaması nedeni ile tanıda kullanılan yöntemlerdendir. Ancak en önemli dezavantajı bağırsak anslarının hava ile dolu olması nedeniyle patolojilerin değerlendirilememesidir.<sup>23</sup> Duodenal obstruksiyonlarda obstruksiyonun derecesine bağlı olarak mide ve duodenal segmentte dilatasyon, peristaltizm artışı ve lümen içeriğinde artış saptanabilir.<sup>24</sup> Olgularımızın birinde bu bulgular saptanmış, yedi olgumuzda ise abdominal USG normal olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanmasında da USG önemli bir yer tutar. Olgularımızın birinde abdominal USG' de renal agenezi, bir olguda ise kranial USG de korpus kallosum agenezisi saptanmıştır.

ADBG'inde mide ve dilate duodenuma bağlı gaz gölgesi dışında distalde bağırsak anslarında hava mevcut ise duodenal obstruksiyon yapan nedenlerin ayırıcı tanısı açısından ÖMD tetkiki yapılmalıdır.<sup>25</sup> ÖMD'de stenoz proksimalindeki duodenal ansda dilatasyon ve webe ait radyolüsen hat izlenir.<sup>25,26</sup> Stenoz distaline kontrast maddenin geçiş süresi artar. Distal ansların kalibrasyonu ise normaldir. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda stenoz proksimalinde dilatasyon saptanmış olup tetkik sırasında distale kontrast madde geçişi bir olgu dışında yedi olguda izlenmiştir. Bir olguda ise alınan geç takip grafilerde distalde kontrast madde saptanmıştır. Olguların %62'sinde stenoz düzeyinde webe ait radyolüsen hat saptanmıştır. 6 olguda duodenojejunal bileşkenin normal lokalizasyonunda izlenmesi malrotasyon ve orta barsak volvulusunu ekarte ettirmiştir. Bir olguda tetkik boyunca stenoz distaline kontrast madde geçişi izlenmediğinden ve bir olguda ise çok az kontrast madde geçişi nedeni ile duodenojejunal bileşke lokalizasyonu değerlendirilememiştir.

Konjenital duodenal webler gastrointestinal sistemin nadir görülen anomalilerindendir. Kusma, abdominal distansiyon ve büyüme geriliği gibi non spesifik semptomları olan infant ve çocuklar, webteki açıklığın boyutuna bağlı olarak geç dönemde tanı alabilirler. Bu nedenle tanıda



klirik bulgular yanında radyolojik inceleme yöntemlerinin yeri büyüktür. Duodenal obstrüksiyondan şüphelenilen olgularda mutlaka duodenal web ayırıcı tanıda düşünölmeli ve hastalar öncelikle ÖMD grafisi ile değeriendirilmelidir.

**Yazar katkısı:** Olguların radyolojik tetkiklerinin yapılması, raporlanması, retrospektif taranması: HGÇ, YTY; Yazının yazılması, kaynakların taranması: HGÇ; Eleştirel inceleme: YTY

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

**Teşekkür:** SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Radyoloji bölümünde çalışan Dr. Çiğdem Üner ve Dr. Berna Uçan'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

## Kaynaklar

1. Lawrence MJ, Ford WD, Furness ME et al. Congenital duodenal obstruction: early antenatal ultrasound diagnosis. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 342-345.
2. Bailey PV, Tracy TF Jr., Connors RH et al. Congenital duodenal obstruction: a 32-year review. *J Pediatr Surg*. 1993; 28: 92-95.
3. Mustafawi AR, Hassan ME. Congenital duodenal obstruction in children: a decade's experience. *Eur J Pediatr Surg*. 2008; 18: 93-97.
4. Zhang Q, Chen Y, Hou D, Guo W. Analysis of postoperative reoperation for congenital duodenal obstruction. *Asian Journal of Surgery*. 2005; 28: 16 - 17.
5. Kimble RM, Harding J, Kolbe A. Additional congenital anomalies in babies with gut atresia or stenosis: when to investigate, and which investigation. *Pediatr Surg Int*. 1997; 12: 565 - 570.
6. Lloyd D, Kenny SE. Congenital anomalies. In: Walker WA, editor. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Becker Inc.; 2004, p. 565e7.
7. Beeks A, Gosche J, Giles H. et al. Endoscopic dilatation and partial resection of a duodenal web in an infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:378-381.
8. Poddar U, Jain V, Yachha SK, Srivastava A. Congenital duodenal web: successful management with endoscopic dilatation. *Endosc Int Open*. 2016;4(3): E238-E241.
9. Lawrence MJ, Ford WD, Furness ME et al. Congenital duodenal obstruction: early antenatal ultrasound diagnosis. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16: 342-345.
10. Karacabey N, Sevinç E, Türkuçar S et al. Duodenal web in the differential diagnosis of persistent vomiting and malnutrition. *Endoscopy Gastrointestinal*. 2013;21:79-81.
11. Kimura K, Loening-Baucke V. Bilious vomiting in the newborn: rapid diagnosis of intestinal obstruction. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2791 - 2798.
12. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, et al: Intestinal atresia and stenosis: A 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg*. 1998;133: 490-497.
13. Murshed R, Nicholls G, Spitz L: Intrinsic duodenal obstruction: Trends in management and outcome over 45 years (1951-1995) with relevance to prenatal counselling. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106:1197.
14. Chabra R, Suresh BR, Weinberg G, et al: Duodenal atresia presenting as hematemeses in a premature infant with Down syndrome. *J Perinatol*. 1992;12:25-27.

15. Arca MJ, Oldham KT. Small and Large Bowel Stenosis and Atresias. In: Wyllie R, Hyams J and Kay M (eds). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2011;598-600.
16. Melek M, Edirne YE. Two cases of duodenal obstruction due to a congenital web. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1305.
17. Mikaelsson C, Arnbjornsson E, Kullendorff C. Membranous duodenal stenosis. *Acta Paediatr.* 1997;86:953-955.
18. Raske ME, Dempsey ME, Dillman JR. et al. ACR Appropriateness Criteria Vomiting in Infants up to 3 Months of Age. *J Am Coll Radiol* 2015;12:915-922.
19. Dunn EA, Olsen ØE, Huisman TAGM. The Pediatric Gastrointestinal Tract: What Every Radiologist Needs to Know. 2018 Mar 21. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Abdomen and Pelvis* 2018-2021: Diagnostic Imaging - IDKD Book [Internet]. Cham (CH): Springer; 2018. Chapter 15. PMID: 31314361. p 157-166.
20. Oğuz B, Haliloğlu M. Gastrointestinal sistemin konjenital anomalileri. *Pediyatrik Radyoloji Sempozyumu.* 26-27 Aralık, 2009, İzmir.
21. Hernanz-Schulman M. Imaging of neonatal gastrointestinal obstruction. *Radiol Clin N Am.* 1999;37(6):1163-86.
22. Takeshita T, Nomura Y, Nakamura Y. Antenatal diagnosis of duodenal atresia using ultrasonic scanning. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1982; 8(3): 269-273.
23. Lim JH. Intestinal obstruction. In: Maconi G, Porro GB, eds. *Ultrasound of the gastrointestinal tract.* Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2007; 27-34.
24. Rosano, N.; Gallo, L.; Mercogliano, G. et al. Ultrasound of Small Bowel Obstruction: A Pictorial Review. *Diagnostics.* 2021; 11: 617.
25. Berrocal T, Torres I, Gutiérrez J, Prieto C, del Hoyo ML, Lamas M. Congenital Anomalies of the Upper Gastrointestinal Tract. *Radiographics.* 1999; 19:855-872.
26. Brinkley, M. F., Tracy, E. T., Maxfield, C. M. Congenital duodenal obstruction: causes and imaging approach. *Pediatric Radiology* 2016; 46:1084-1095.



## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 126-134

# Çocukluk çağı karaciğer iğne biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinin retrospektif analizi

 Nilüfer Arda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada hastanemiz patoloji laboratuvarı arşivi kullanılarak 121 olguluk karaciğer iğne biyopsisi serisine ait bir dökümantasyon çalışması hedeflenmiştir. **Yöntem:** Araştırmamızda patoloji laboratuvar kayıtları 2016-2021 yıllarını kapsayacak şekilde geriye dönük olarak incelenmiş, 0-18 yaş grubundaki hastalar çalışmaya alınmıştır. **Bulgular:** Çalışmada 121 olgu değerlendirildi. Olguların 81'i (%67) erkek, 40'ı (%33) kız idi. 105 olguya (%86.8) patolojik tanı verilirken, 16 olgunun (%13.2) karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik inceleme için yetersiz olduğu belirlendi. Yaş gruplarına göre hastalıkların dağılımı incelendi. Olguların %34 'ünü içeren 0-1 yaş grubunda en sık izlenen hastalıklar ekstrahepatik biliyer atrezi, progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIG) olup, 1-6 yaş grubunda en sık nonspesifik kronik aktif hepatit izlenmiştir. 7-10 yaş ve 11-18 yaş gruplarında ise en sık nonspesifik kronik aktif hepatit ve Hepatit B Virüsü ilişkili kronik aktif hepatit tanısı verilmiştir. **Sonuç:** Karaciğer iğne biyopsileri, çocukluk çağı karaciğer hastalıklarına tanı koymada, tedavi yöntemini belirlemede ve tanı almış bazı hastalıkların takibinde çok değerli bir yöntemdir. Yetersiz olarak değerlendirilen vakalarımızda, yetersizlik kriterleri örneklenen dokuların az sayıda portal alan içermesi, subkapsüler bölgeyi örnekleme ya da örneklenen hepatik parankimin yetersiz olmasıdır. Yetersiz olarak değerlendirilen vakaların ışığında da, yeterli biyopsi örneği sayısı artırılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk Çağı, karaciğer, iğne biyopsisi

---

**Yazının geliş tarihi:** 11.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Nilüfer Arda, Uzman Doktor SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü Tel: 0312 3056383, E-posta: nilard2002@yahoo.com

## Retrospective analysis of histopathological examinations of childhood liver needle biopsies

### Abstract

**Aim:** In this study, a documentation study of 121 cases of liver needle biopsy series was aimed using the archive of our hospital's pathology laboratory. **Method:** In the Pathology Laboratory, archives were scanned retrospectively in the 0-18 age group, covering the years 2016-2021. **Results:** In this study, 121 cases were evaluated. Out of 121 cases, 81 (67%) were boys and 40 (33%) were girls. Pathological diagnosis were given to 105 cases (86.8%) and 16 cases (13.2%) were evaluated histopathologically as inadequate. The distribution of diseases according to age groups was examined. Extrahepatic biliary atresia, progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) were the most common disease in the 0-1 age group which include 34% of the cases and, chronic active hepatitis was most common in the 1-6 age group. In the 7-10 age group and, 11-18 age group nonspecific chronic active hepatitis and hepatitis B virus - associated chronic active hepatitis were diagnosed most frequently. **Conclusion:** Liver needle biopsy is a very valuable method for diagnosing childhood liver diseases, determining the treatment method and following up some diagnosed patients. In our cases evaluated as inadequate, the criteria for failure are that the sampled tissues contain a small number of portal areas, sample the subcapsular region, or the sampled hepatic parenchyma is insufficient. In light of the cases evaluated as insufficient, proficiency in biopsies can be increased.

**Keywords:** Childhood, liver, needle biopsy

### Giriş

Çocukluk çağı karaciğer hastalıkları her yaş grubunda ortaya çıkabilmektedir. Her yaş grubunun kendine özgü hastalıkları olup, pek çok karaciğer hastalığının teşhisinde, tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde, bazı hastalıkların takibinde, karaciğer iğne biyopsisi altın standart bir tanı yöntemidir. Çalışmamızda karaciğer iğne biyopsileri ile tanı alan olguların yaşa göre dağılımları incelenmiştir. Ayrıca, histopatolojik inceleme için yetersiz olarak değerlendirilen ve tanı verilemeyen olgulardaki nedenler gözden geçirilerek yeni olgulara rehberlik etmesi planlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Hastanemiz patoloji laboratuvarı arşivinde 2016-2021 yıllarını kapsayacak şekilde 0-18 yaş grubuna ait olguların geriye dönük incelemesi yapılmıştır. 121 olgu çalışmaya alınmış olup, olgular, 0-1 yaş arası, 1-6 yaş arası, 7-10 yaş arası ve 11-18 yaş

aralığında olmak üzere gruplandırılmıştır. Bu gruplardaki histopatolojik tanımlar gözden geçirilmiştir. Spesifik histopatolojik tanı verilememiş olan, mikroskopik tanının ve yorumunun okunmasının gerektiği vakalar, çalışmadan dışlanmıştır. İstatistiksel yöntem olarak SPSS kullanılmıştır.

### Bulgular

Bu çalışmada karaciğer iğne biyopsisi yapılan ve laboratuvarımıza gönderilen, çalışmaya dahil edilen olguların yıllara göre dağılımı aşağıdaki gibidir:

2016 yılında 30 olgu, 2017 yılında 36 olgu, 2018 yılında 20 olgu, 2019 yılında 14 olgu, 2020 yılında 9 olgu ve 2021 yılında 12 olgu olmak üzere toplam 121 olgu incelenmiştir. Yaş dağılımına göre olguların en küçüğü 1 aylık olup, en büyük olgu, 18 yaşındadır. Olguların 81'i (%67) erkek, %40'ı (%33) kız hasta idi. Yaşa göre olguların dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir.

**Tablo1.** Karaciğer İğne Biyopsisi Yapılmış Olguların Yaşa Göre Dağılımı

Olguların Yaş Aralığı	Olgu Sayısı	Toplam Olgular İçindeki Oranı
0-1 yaş	41	%34
1-6 yaş	19	%15
7-10 yaş	16	%13
11-18 yaş	45	%38

Toplam 121 olgunun 105'ine (%86.8) histopatolojik tanı verilebilmiş, 16 olgu (%13.2) patolojik tanı için yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Yıllara göre, yetersiz tanı alan olguların sayısı Tablo 2'de belirtilmiştir.

**Tablo2.** Yıllara Göre Toplam Olgu Sayıları ve Yetersiz Tanı Alan Vakaların Dağılımı

Yıl	Toplam Olgu Sayısı	Yetersiz Tanı Alan Olgu Sayısı
2016	30	5
2017	36	4
2018	20	3
2019	14	1
2020	9	2
2021	12	1
	121	

Histopatolojik tanıların yaşa göre dağılımı da gözden geçirilmiştir. Olgular 0-1 yaş arası, 1-6 yaş arası (okul öncesi yaş), 7-10 yaş ve 11-18 yaş arasında olmak üzere dört farklı yaş grubuna ayrılmış ve tanıların yaş gruplarına göre dağılımı incelenmiştir. 0-1 yaş arası en sık görülen olgular, ekstrahepatik biliyer atrezi, progresif familial intrahepatik kolestaz olup, bu yaş

grubundaki olgularda verilen tanıları ve görülme sıklığı Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** 0-1 Yaş Aralığındaki Olguların Tanıları ve Dağılımı

Olguların Tanıları	Olgu Sayısı
Ekstrahepatik Biliyer Atrezi	10
Neonatal Hepatitik Tablo (PFIC, Alagille Sendromu)	11
Safra Duktus Azlığı	3
Metabolik Hastalık Bulguları	3
Mikronoduler Siroz	1
Enfeksiyona Bağlı Neonatal Hepatit	3
Kronik Aktif Hepatit	3
Akut Hepatit	1
Diffüz Makrovakuoler Steatozis	1

1-6 yaş arası olgular arasında en sık kronik aktif hepatit tanısı verilmiş olup, diğer tanıları ve sayıları Tablo 4'te belirtilmiştir. Karaciğerde, Mikronoduler Siroz (Resim 1), ve Leishmaniazis'e ait görüntüler (Resim 2) resimlerde gösterilmiştir.

**Tablo 4.** 1-6 Yaş Aralığındaki Olguların Tanıları ve Dağılımı

Olguların Tanıları	Olgu Sayısı
Masif Hepatik Nekroz	1
Kronik Aktif Hepatit (Nonspesifik)	11
Leishmaniazise Bağlı Kronik Aktif Hepatit	1
Rejeneratif Mikronodul	1

7-10 yaş arası çocuklarda spesifik tanı verilen olgular, Tablo 5'te sunulmuş olup, en sık nonspesifik kronik aktif hepatit ve hepatit B virusüne bağlı kronik aktif hepatit tanıları verilmiştir (Resim 3).

**Tablo 5.** 7-10 Yaş Arası Olguların Tanıları ve Dağılımı

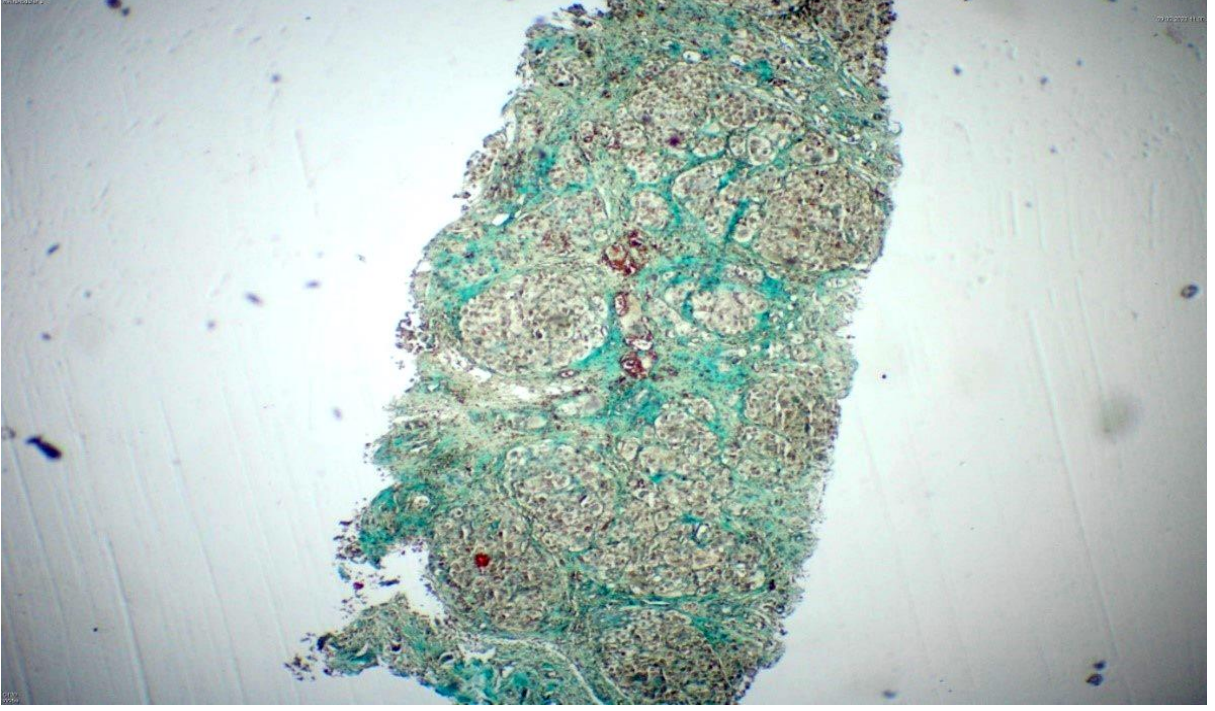
Olguların Tanıları	Olgu Sayısı
Kronik HBV Hepatiti	2
İlaça Bağlı (toksik) Hepatit	1
Steatohepatit	1
Çölyak ilişkili Kronik Hepatit	2
Kronik Aktif Hepatit (Etiyolojisi Bilinmiyor)	6
Otoimmün Kronik Aktif Hepatit	1

11-18 yaş arasındaki çocuklarda da en sık verilen tanılar, nonspesifik kronik aktif hepatit, hepatit B virüs ilişkili kronik aktif hepatit, steatohepatit ve diffüz makrovakuoler steatozis (Resim 4) şeklindedir. Bu yaş grubuna ait diğer tanılar ve olguların görülme sıklığı, Tablo 6'da gösterilmiştir.

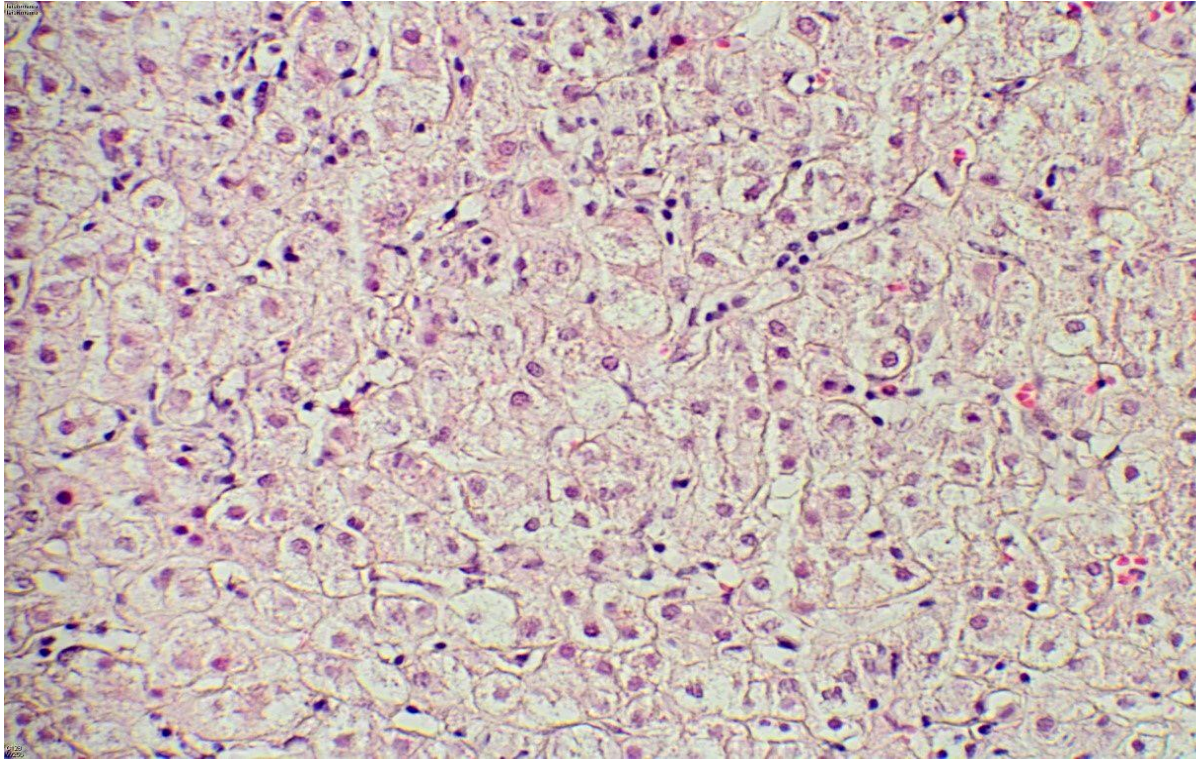
**Tablo 6.** 11-18 Yaş Arası Olguların Tanıları ve Dağılımı

Olguların Tanıları	Olgu Sayısı
Kronik Hepatit B Virüsü Hepatiti	11
Kronik Aktif Hepatit	14
Steatohepatit	4
Diffüz Makrovakuoler Steatoz	4
Otoimmün Hepatit	2
Mikrovakuoler Steatozis	1
Glikojenik Hepatopati	1
İlaç İlişkili Hepatit	1



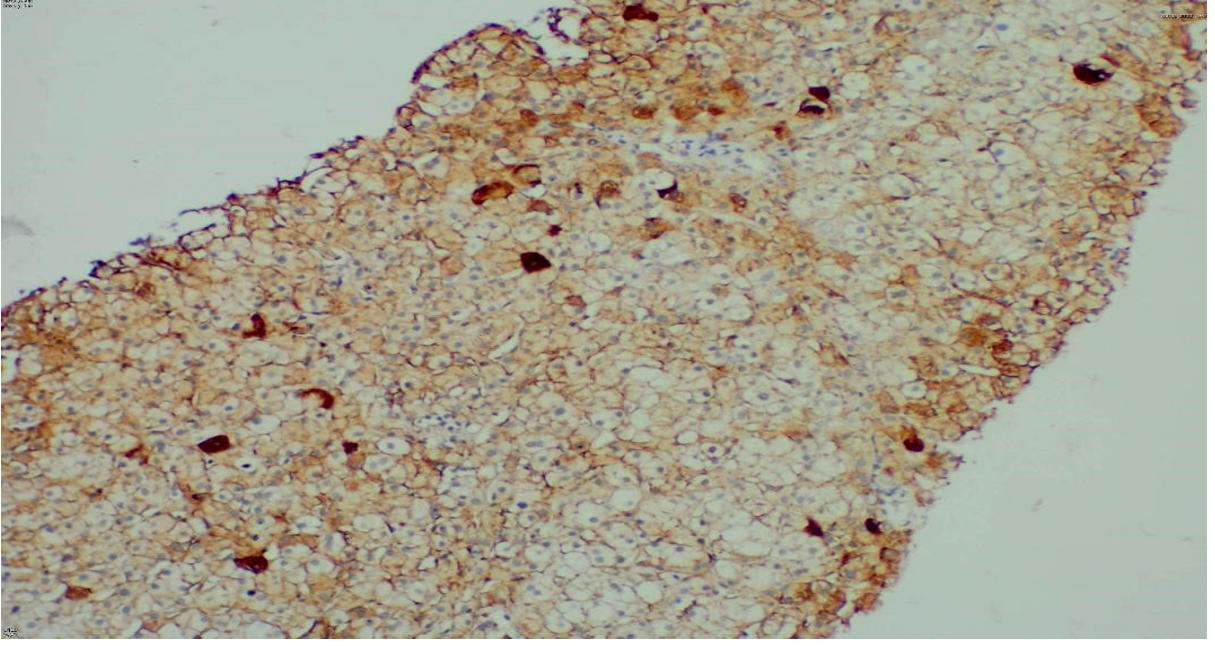


**Resim 1.** Mikronoduler Siroz, Masson's Trikrom, x40

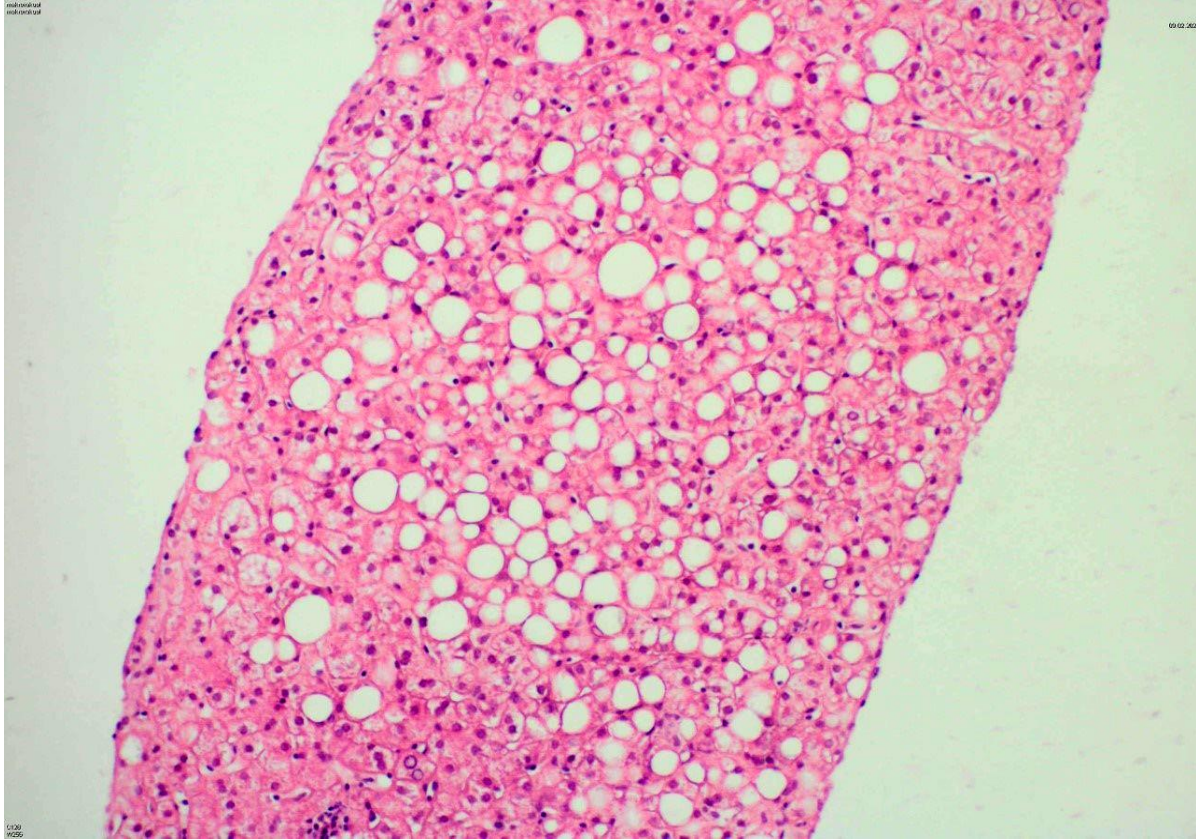


**Resim 2.** Karaciğerde Leishmaniazis, H&E, x 200





**Resim 3.** İmmunohistokimyasal olarak HBVs AB ile pozitif boyanan hepatositler. HBVs AB, x100



**Resim 4.** Diffüz Makrovakuoler Steatozis, H&E, x100



## Tartışma

2016-2021 yılları arasında karaciğer iğne biyopsisi yapılmış olan, histopatolojik olarak incelenmiş ve tanı verilmiş olgular geriye dönük olarak gözden geçirildiğinde, karaciğer iğne biyopsisinin, spesifik tanı için altın standart olduğu saptanmıştır. Çocukluk çağında karaciğer hastalıkları yaşa göre farklılıklar göstermekte olup, bazı hastalıklar sadece belirli yaş aralıklarında görülmektedir: Ekstrahepatik biliyer atrezi tanısının sadece 0-1 yaş aralığında verilmesi gibi. Nonspesifik kronik aktif hepatit, hepatit B virüse bağlı hepatit gibi bazı hastalıklar ise çoğu yaş grubunda görülebilmektedir.

Klinisyen ve patolog iş birliği, her zaman spesifik tanıya yaklaşırken çok önemli bir adımdır. Olguya ait gerekli ve yeterli klinik ve laboratuvar bilgisi çok kıymetlidir<sup>1</sup>. Biz de spesifik histopatolojik tanı verirken, bu bilgilerden daima yararlandık. Olgularımız, ilk kez değerlendirilecek bir biyopsi örneği olabildiği gibi, takipte olan bir hastanın hastalık sürecine dair bir bilgiye gereksinim duyulan olguları da içermektedir (örneğin hepatit B virüs hepatiti tanısı almış vakada inflamasyon miktarı, fibrozis derecesi gibi).

Çocuklarda karaciğer iğne biyopsilerini yapmak için en yaygın endikasyonlar şöyle sıralanabilir: Anormal karaciğer fonksiyon testleri ve/veya hepatomegali, neonatal kolestazın etiyolojisi, hepatik kitleler, enfeksiyöz, otoimmün ve diğer nedenli kronik hepatitlerin evrenmesi, kriptojenik siroz ya da portal hipertansiyonun etiyolojisinin belirlenmesi, tedavinin etkisinin belirlenmesi, sklerozan kolanjitin evresi, ilaca bağlı karaciğer hasarı, sebebi bilinmeyen ateş gibi.<sup>1</sup> Bizim çalışmamızdaki en sık endikasyonlar, literatürdeki en sık endikasyonlarla uyumluluk göstermekte olup, aşağıdaki gibi örneklenebilir.

1- Tanı Koyma Amaçlı: Neonatal hepatik tablo ile gelen 0-1 yaş grubu hastalarda, ilk üç ay içerisinde ekstrahepatik biliyer atrezi tanısının verilmesi, Kasai prosedürü gereği hızlı sonuçlandırılmayı gerektirir.<sup>2</sup> Bizim çalışmamızda 0-1 yaş

grubu olgular arasında spesifik tanı verebildiğimiz 36 olgunun 10'u ilk üç aylık yaş dilimi içerisinde hızlıca ekstrahepatik biliyer atrezi tanısı aldı ve operasyon şansını yakalamış oldu. Metabolik hastalıklarda tanının konması, tedavinin hızlıca başlaması açısından karaciğer iğne biyopsisi önemlidir.<sup>3</sup> Obez çocuklarda nonalkolik steatoz, steatohepatit tanısının konmasında çok değerli bir yöntemdir.<sup>4</sup> Biz de 7-10 yaş arası 1 hastaya, 11-18 yaş arası 9 hastaya steatoz ve nonalkolik steatohepatit tanısı verdik.

2- Prognozu Belirleme Amaçlı: Karaciğer iğne biyopsisi, otoimmün hepatit takibinde çok önemli bir işlemdir. Hepatoblastom tanısında, hepatoblastomun farklı tiplerinin klasifiye edilerek tedavinin ve prognozun belirlenmesinde önemlidir.<sup>5</sup> Steatoz ve nonalkolik steatohepatit tanısı verdiğimiz hastaların takibinde de önemlidir. Beş yıllık retrospektif çalışmamız, tanısal ya da prognozu belirleme amaçlı, hepatik kitleden iğne biyopsisi içermemektedir. Çalışmamızda kronik otoimmün hepatitle uyumlu olarak tanı verdiğimiz toplam üç vaka da tedavi sonrası kontrol biyopsiler ile değerlendirilecektir.

3- Tedavi Planı Yapma Amaçlı: Hepatit B'de nekroinflamasyonun derecesi, fibrozisin değerlendirilmesi karaciğer iğne biyopsisi ile yapılır. Son yıllarda karaciğerde fibrozisin derecesini belirlemek için noninvaziv alternatif görüntüleme yöntemleri, kombine biyomarkerler gibi yöntemler önerilse de kronik hepatit B takibinde karaciğer iğne biyopsisi altın standarttır.<sup>6</sup> Çalışmamızda kronik hepatit B virüs hepatiti tanısı koyduğumuz toplam 13 olgunun ikisi, kontrol biyopsisi içeren olgular olup, tedavi sonrası nekroinflamasyon ve fibrozis yeniden değerlendirilmiştir. Otoimmün hepatitte portal alandaki inflamatuvar hücrelerin %90'ından fazlasının plazma hücre infiltrasyonu olması, relaps insidansının yüksek olduğuna işaret eder.<sup>7</sup> Tedavi planı da bu veriye göre belirlenebilir. Çalışmamızda otoimmün hepatit tanısı verdiğimiz olgularda, tedavi planının belirlenmesi için, portal alanlarda plazma

hücre infiltrasyonunun yoğunluğunu patoloji raporlarımızda belirttik.

Karaciğer biyopsisi çeşitli yöntemlerle yapılabilir. Bunlar başlıca perkütan (kör veya ultrason eşliğinde), transjuguler ya da cerrahi/laparoskopik yöntemlerdir.<sup>3</sup> Bu yöntemlerin her birinin tercih edileceği durumlar, avantajları ve dezavantajları vardır. Olgularımızın tamamında, karaciğer iğne biyopsileri, ultrasonografi eşliğinde, perkütan iğne biyopsisi şeklinde yapılmıştır.

Örneklenen biyopsinin yeterli olması için karaciğer parenkimini ve portal alanları içermesi gerekir. Dokunun uzunluğu yanında, yeterli sayıda portal alan içermesi önemlidir. İğne biyopsisi karaciğerin genellikle 1/50.000'ini içerir. Genellikle önerilen 20 mm uzunluk, 1.8 mm çap olup, erişkinlerde en az 11 portal trakt içermesi beklenirken, çocuklarda en az 6-8 portal traktın izlenmesi gerektiğini belirten makaleler vardır. Bizim olgularımıza ait karaciğer iğne biyopsi materyallerinin uzunlukları 2 mm ile 20 mm arasında değişmekte olup, histopatolojik inceleme için yeterli bulduğumuz olgularda, iğne biyopsi materyalleri, en az 6-8 portal alan içermektedir. Literatürde yetersiz olarak değerlendirilen karaciğer iğne biyopsi oranının %20-30'lara kadar ulaştığı belirtilmektedir.<sup>8</sup> Çalışmamızdaki 121 olgunun 16'sı (%13.2) yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Bu açıdan bakıldığında merkezimizde karaciğer iğne biyopsi işlemi sonucunda karaciğer histopatolojisi ile ilgili bir tanıya ulaşma olasılığının diğer merkezlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmektedir. Yetersiz doku örneğinin en önemli nedeni az sayıda portal alan içermesi ya da portal alan içermemesidir. Yetersizlik kriterleri içerisinde diğer önemli bir neden de, karaciğer iğne biyopsi materyalinin subkapsüler bölgeden örneklenmiş olmasıdır. Bu bölgede portal alanlarda fibröz çatı daha geniştir, fibrozisin değerlendirilmesi açısından uygunsuzdur, çünkü bu alanlarda fibrozis, artmış olarak yanlış yorumlanabilir.<sup>9</sup> Çalışmamızda yetersiz olarak değerlendirdiğimiz

vakalardaki yetersizlik kriterleri literatür bilgileri ile uyumlu olup, biyopsi materyalinin subkapsüler bölgeyi içermesi, az sayıda portal alan içermesi, örneklenen dokunun hepatik parankimi yeterince örneklememesi olarak belirlenmiştir.<sup>10</sup>

**Yazar Katkısı:** Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama, makalenin yazımı: NA

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Barbet FY. Karaciğer Biyopsilerinin Yorumlanması. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2016.
2. Lee JY, Sullivan K, El Demellawy D, Nasr A. The Value of preoperative liver biopsy in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2016; 51(5):753-61.
3. Pierre Russo, MD, Eduardo D. Ruchelli, MD, David A. Piccolli, MD. Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, China: Springer; 2004.
4. Nalbantoğlu IL, Brunt EM, Role of Liver Biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World j Gastroenterol* 2014; 20(27):9026-37.
5. Ranganathan S, Terrada DL, Alaggio R, Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol.* 2020; 23(2):79-97.
6. Polorska Spievac M, Kowalik Mikolajewska B, Is Liver Biopsy still Needed with Chronic Hepatitis B? *World J Gastroenterol.* 2015; 21(42):12141-9.
7. Mack CI, Adams D, Assis D, Kerkar N, Manns M, Mayo MJ et al. Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the study of liver disease. *Hepatology.* 2020; 2(2):671-722.

8. Ovchinski N, Moreira R, MD, Lefkowitz J, MD, Lavine J.E, MD. The Liver Biopsy in Modern Clinical Practise. A Pediatric-Point -Of- View. *Adv. Anat. Pathol.* 2012; 19(4), 250-262.
9. Gupta L, Gupta SD, Bhatnagar V Ekstrahepatic Biliary Atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes. *Indian Assoc Pediatr Surg* 2012; 17(4):147-52.
10. Rabbani T, Bartlett JM, Mittal N, Liver Biopsy in Children. *Rational Diagnostics*, 2020; 57:735-740.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 135-141

### Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş bebeklerin ebeveynlerinin postpartum depresyonları ve risk faktörleri

 Evin İlter Bahadur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri polikliniği, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Annelerin postpartum depresyonu (PPD) sıklıkla çalışılmışken, babaların PPD ile ilgili çok az bilgi vardır. Depresyon bireyi, eşini olumsuz etkilediği gibi ebeveyn-çocuk ilişkisinin kalitesini etkileyerek çocuğun gelişimini de olumsuz etkiler. PPD risk faktörlerin kültürler arasında değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenmiş bebekleri olan ebeveynlerde PPD sıklığını ve risk faktörlerini araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışmaya, Mersin Eğitim Araştırma Hastanesi gelişimsel pediatri polikliniğine başvuran, YYBÜ’nde bebeği izlenmiş olan ebeveynler katıldı. Ebeveynlere Edinburgh Postpartum Depresyon Ölçeği (EPDÖ) ve sosyodemografik veriler için veri formu dolduruldu. Tıbbi bilgiler hastane kayıtlarından kaydedildi. **Bulgular:** Bebeklerin %54,1’i kız, bebeklerin ortalama yaşı 57.43±48.06 gün, ortalama doğum haftaları 32.64±3.38 hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1869±587gr, ortalama anne yaşı 28.9±5.38y, ortalama baba yaşı 33.12±5.66y saptandı. Annelerin %54.1’inin, babaların %27.9’unun EPDÖ skoru kesim değerinin üzerinde saptandı (p<0.002). Anne ve baba EPDÖ skorları arasında pozitif ilişki saptandı (r<sup>2</sup>=0,54 p<0.001). İkili analizlerde anne EPDÖ skoru ve doğum haftası arasında pozitif ilişki saptandı (r<sup>2</sup>=0.26 p=0.042). İntrakranial kanaması (İKK) olan bebeklerin annelerinde daha yüksek depresyon sıklığı saptandı (p=0.034). Anne ve babaların depresyonuyla cinsiyet, çalışma durumu, eğitim düzeyi, bebeğin kalp problemleri, entübasyonu arasında ilişkili saptanmadı. Çoklu analiz sonucunda, babanın PPD durumu; aylık gelir durumu (Exp(B):0.011 p=0.012), babanın eğitim düzeyi (Exp(B):0.046 p=0.034), anne depresyonu ile (Exp(B):18.147 p=0.013) ilişkili bulunurken; anne PPD durumu bebeğin İKK öyküsünün olması (Exp(B):15.616 p=0.03), baba depresyonuyla (Exp(B):107.74 p=0.004) ilişkili bulundu. **Sonuç:** Anne ve babaların önemli bir kısmında depresif semptomların olduğu saptandı. Literatürle uyumlu olarak, İKK olan bebeğe sahip olma, eşin depresyonu ve düşük gelir düzeyi, düşük baba eğitim düzeyi ebeveyn PPD için erken müdahale ihtiyacını gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anne postpartum depresyonu, baba postpartum depresyonu, risk faktörler, yenidoğan

Yazının geliş tarihi: 25.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Evin İlter Bahadur, Uzman Doktor, Mersin Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Ünitesi, Mersin, Tel: 0505 5841574, E-posta:evinbahadur@gmail.com

## The prevalence and risk factors of postpartum depression in parents whose infants admitted in the neonatal intensive care unit

### Abstract

**Aim:** Maternal postpartum depression (PPD) has been widely studied, but little is known about paternal PPD. Depression of parents negatively effects the child's development. PPD risk factors may change across cultures. In this study, we aimed to investigate the frequency of depression and risk factors of PPD in parents whose infants were followed in the neonatal intensive care unit (NICU). **Method:** This study was conducted in Mersin City and Training Research Hospital, Developmental and Behavioral pediatrics outpatient clinic. Parents whose infants were followed in the NICU included the study. The Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) and a questionnaire for sociodemographic data were filled out by parents. Medical data was recorded from the hospital records. **Results:** As a result, 61 parents participated in the study. The EPDS score of 54.1% of mothers and 27.9% of fathers were found above the cut-off value ( $p < 0.002$ ). A positive correlation was found between the EPDS scores of mothers and fathers ( $r^2 = 0.54$   $p < 0.001$ ). In bivariate analyses, maternal depression score was positively associated with gestational age. Mothers of infants with intracranial bleeding had more depressive symptoms ( $p = 0.034$ ). According to multiple analyses, family income, paternal education and maternal depression were found to be associated with paternal depression; having an infant with intracranial bleeding and paternal depression were found to be associated with maternal depression. **Conclusion:** It was found that a significant part of parents had depressive symptoms. Spouse's depression and infants with intracranial bleeding, lower family income, lower paternal education level might indicate the need for intervention of parents' PPD.

**Keywords:** Maternal postpartum depression, paternal postpartum depression, risk factor, neonatal

### Giriş

Postpartum depresyon (PPD) doğumdan sonraki bir yıl içinde belirtileri ortaya çıkan orta veya ciddi depresyon olarak tanımlanır. Doğumun en sık komplikasyonu olmasına rağmen sıklıkla tanımlanmayan ve tedavi edilmeyen komplikasyondur. Annelerin PPD geniş ölçüde çalışılmasına rağmen babalarda PPD konusuyla ilgili çok az çalışma mevcuttur. Literatürde, annelerde PPD sıklığı %5 ile %60 oranında değişmekteyken,<sup>1</sup> sınırlı sayıda olan çalışmalarda babaların PPD sıklığı %4 ile %25 oranında saptanmıştır.<sup>2,3</sup> Ebeveynlerin PPD, kendilerini ve eşleriyle ilişkilerini etkilediği gibi, bebeğe bağlanmalarını, ebeveynlik becerilerini, çocuklarının dil, kognitif ve sosyal duygusal gelişimlerini etkilemektedir.<sup>4,5</sup> Bebeklerini kaybetme duygusu, ayrılma kaygısı, ünitenin stresli ortamı bebeği yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş anne ve babalarda depresyon riskinin daha yüksek olmasına yol

açabilmektedir. PPD risk faktörleri kültürler arasında değişiklik göstermektedir.

Çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş riskli bebeklerin anne ve baba PPD sıklığını ve risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

### Yöntem

Çalışma, Ocak 2022 ve Şubat 2022 tarihleri arasında Mersin Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi Gelişimsel Pediatri polikliniğinde yürütülmüş bir anket çalışmasıdır. Çalışmaya katılma gönüllülük esasına dayanmaktadır. Bebekleri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve gelişimsel pediatri polikliniğinde takipli olan, anne ve babalar çalışmaya katılmıştır. Poliklinik ziyaretlerinde anne ve babalar tarafından Edinburgh Postpartum Depresyon Ölçeği (EPDÖ) ve çalışma için hazırlanmış veri formu dolduruldu. Tıbbi bilgiler (doğum haftası, doğum ağırlığı, hastanede yatış süresi,

entübasyon durumu ve süresi, intrakranial kanama (İKK), kardiyak problemleri) hasta dosyalarından kaydedildi. Etik kurul onamı Toros Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır.

EPDÖ doğum sonrası dönemde depresyon riskini belirlemek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir.<sup>6</sup> Engindeniz ve ark<sup>7</sup> tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılan ölçek 10 sorudan oluşmuştur. Ölçeğin kesme puanı  $\geq 10$  olarak kullanılmıştır.<sup>8</sup>

## Bulgular

Çalışmaya 61 anne ve 61 baba katıldı. Çalışmaya katılan 61 bebeklerin %45.9 erkek, ortalama doğum ağırlıkları  $1869 \text{ gr} \pm 587 \text{ gr}$ , ortalama doğum haftaları  $32.64 \pm 3.38$  hafta olarak saptandı. Bebeklerin %59'unda kardiyak problemleri, %23'ünde İKK olduğu görüldü (Tablo1).

Çalışmada annelerin %54.1'inde, babaların %27.9'unda EPDÖ puanları kesim değerinin üzerinde saptandı. Anne ve babaların EPDÖ skorları arasında orta düzey pozitif ilişki saptandı ( $r^2=0.54$   $p<0.001$ ). Anne EPDÖ skoru doğum haftası ile pozitif ilişki saptanırken ( $r^2=0.26$   $p=0.042$ ), doğum ağırlığı, hastanede yatış süresi, anne ve baba yaşlarıyla arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Baba EPDÖ skorunun doğum haftası, doğum ağırlığı, hastanede yatış süresi, anne ve baba yaşlarıyla arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. İKK öyküsü olan bebeğe sahip annelerin, İKK olmayan bebeklerin annelerine göre daha yüksek oranda depresyon sıklığı saptandı ( $p=0.034$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1** Çalışmaya katılan bebek ve ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri

<b>Annenin yaşı*, yıl</b>	28.9 $\pm$ 5.3	
<b>Babanın yaşı*, yıl</b>	33.12 $\pm$ 5.6	
<b>Bebeğin yaşı*, gün</b>	57.43 $\pm$ 48	
<b>Annenin eğitim düzeyi</b>	N	%
Üniversite mezunu	21	34.4
<b>Babanın eğitim düzeyi</b>		
Üniversite mezunu	23	37.7
<b>Annenin çalışma durumu</b>	10	16.4
<b>Aylık gelir durumu</b>		
Asgari ücret üstünde	38	63,9
<b>Gebelikte sağlık sorunları</b>	24	39.3
<b>Gebeliğin tedaviyle olması</b>	10	16.4
<b>Doğum haftası</b>		
<32 gh	23	37.7
32-35 gh	23	37.7
>35 gh	15	24.6
<b>Doğum ağırlığı</b>		
<1500gr	20	32.8
1500-2500gr	31	50.8
>2500gr	10	16.4

\*: ortalama  $\pm$  SD

Çoklu doğrusal regresyon analizine, ebeveyn PPD için olası risk faktörlerinin etkisini değerlendirme amacıyla, literatürle uyumlu olarak, bebeklerin doğum haftası, doğum ağırlığı, hastanede yatış süreleri, İKK durumları, kardiyak anomalileri, ebeveyn



## Riskli bebek ebeveynlerinde depresyon

eğitim düzeyleri, aylık gelir düzeyi, eşlerin PPD değişkenler olarak eklendi. Sonuç olarak, İKK öyküsü olan bebeğe sahip olma (Exp(B):15.616 p=0.03) ve eşin PPD olması (Exp(B):107.74 p=0.004) anne depresyonu

için; düşük gelir düzeyi (Exp (B):0.011 p=0.012) ve eşin depresyonu (Exp(B):18.147 p=0.017), düşük baba eğitim düzey (B):0.046 p=0.034) baba PPD için risk faktörleri olarak saptandı.

**Tablo. 2** Ebeveyn postpartum depresyonunun sosyodemografik ve bebek tıbbi bilgileriyle ilişkisi

	Anne depresyonu		p değeri	Baba depresyonu		p değeri
	EPDÖ<10 N (%)	EPDÖ≥10 N (%)		EPDÖ<10 N (%)	EPDÖ≥10 N (%)	
<b>Annenin eğitim düzeyi</b>			0.070		0.761	
İlköğretim mezunu	19 (67.9)	16 (48.5)		24 (54.5)	11 (64.7)	
Lise mezunu	0 (0)	5 (15.2)		4 (9.1)	1 (5.9)	
Üniversite mezunu	9 (32.1)	12 (36.4)		16 (36.4)	5 (29.4)	
<b>Babanın eğitim düzeyi</b>			0.919		0.201	
İlköğretim mezunu	11 (39.3)	12 (37.5)		14 (31.8)	9 (56.3)	
Lise mezunu	7 (25)	7 (21.9)		12 (27.3)	2 (12.5)	
Üniversite mezunu	10 (35.7)	13 (40.6)		18 (40.9)	5 (31.3)	
<b>Aylık gelir durumu</b>			0.665		0.784	
Asgari ücretin altında	3 (10.7)	2 (6.3)		2 (4.5)	3 (18.8)	
Asgari ücret	9 (32.1)	8 (25)		14 (31.8)	3 (18.8)	
Asgari ücret üstünde	16 (57.1)	22 (68.7)		28 (63.6)	10 (62.6)	
<b>Cinsiyet</b>			0.369		0.093	
Kız	14 (50)	19 (57.6)		21 (47.7)	12 (70.6)	
Erkek	14 (50)	14 (42.4)		23 (52.3)	5 (29.4)	

**Tablo. 2'nin devamı** Ebeveyn postpartum depresyonunun sosyodemografik ve bebek tıbbi bilgileriyle ilişkisi

	Anne depresyonu		p değeri	Baba depresyonu		p değeri
	EPDÖ<10 N (%)	EPDÖ≥10 N (%)		EPDÖ<10 N (%)	EPDÖ≥10 N (%)	
<b>Cinsiyet</b>			0.369			0.093
Kız	14 (50)	19 (57.6)		21 (47.7)	12 (70.6)	
Erkek	14 (50)	14 (42.4)		23 (52.3)	5 (29.4)	
<b>Doğum haftası</b>			0.227			0.593
<32 gh	12 (42.9)	11 (33.3)		17 (38.6)	6 (35.3)	
32-35 gh	12 (42.9)	11 (33.3)		15 (34.1)	8 (47.1)	
>35 gh	4 (14.3)	11 (33.3)		12 (27.3)	3 (17.6)	
<b>Doğum ağırlığı</b>			0.197			0.593
<1500gr	10 (35.7)	10 (30.3)		17 (38.6)	6 (35,3)	
1500-2500gr	16 (57.1)	15 (45.5)		15 (34.1)	8 (47.1)	
>2500gr	2 (7.1)	8 (24.2)		12 (27.3)	3 (17.6)	
<b>Entübasyon</b>			0.771			0.342
Evet	19 (70.4)	25 (75.8)		33 (76.7)	11 (64.7)	
Hayır	8 (29.6)	8 (24.2)		10 (23.3)	6 (35.3)	
<b>Kardiyak sorunlar</b>			0.494			0.186
Evet	16 (57.1)	20 (60.6)		28 (63.6)	8 (47.1)	
Hayır	12 (42.9)	13 (39.4)		16 (36.4)	9 (52.9)	

## Tartışma

Bebekleri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş anne ve babaların birlikte PPD ve risk faktörlerini araştıran bu çalışmada annelerin yarısından fazlasının, babaların da yaklaşık %30'unun depresif bulgulara sahip olduğu ve eşlerin PPD, İKK öyküsü olan bebeğe

sahip olma, düşük gelir düzeyi ve düşük baba eğitim düzeyi olası risk faktörleri olarak gösterilmiştir: Çalışmalar, bebekleri yenidoğan yoğun bakımda izlenmiş annelerin depresyon sıklığının %28 ile %70 arasında göstermiştir.<sup>9</sup> Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak, annelerin %54.9'unda EPDÖ'ne göre

depresyon semptomları olduğu gösterilmiştir. Beklenildiği gibi bebekleri yenidoğan yoğun bakımda izlenmiş babaların PPD sıklığı literatürdeki sıklığın üstünde saptanmıştır. Yine literatürle uyumlu olarak annelerde depresyon sıklığı babaların depresyon sıklığından daha fazla saptanmıştır.<sup>2,10</sup> Anding ve ark<sup>2</sup> yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer olarak eşin depresyon skoru her iki ebeveyn depresyonu için önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür. Tahirkheli ve ark<sup>11</sup> yazdığı derlemede bebeğin doğum haftası, doğum ağırlığı, aylık gelir durumu, uzun süreli hastanede yatış süresi ve bebeğin önemli hastalıkları arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bebeğin İKK öyküsünün olması anne PPD, aylık gelir durumunun düşük olması, düşük baba eğitim düzeyi baba PPD için risk faktörü olarak gösterilmiştir.

Düşük örneklem sayısı çalışmanın önemli kısıtlılığı olmasına rağmen, yoğun bakımda izlenen bebeklerin anne ve babaların beraber PPD değerlendirilmesi çalışmanın önemli güçlüğüdür

Sonuç olarak yoğun bakımda izlenen bebeklerin anne ve babaların önemli bir kısmında PPD semptomları saptanmıştır. Anne ve babaların PPD müdahalelerinde eşlerin katılımı ve eşlerin depresyonlarının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Eşlerin depresyonu, düşük gelir düzeyi, düşük baba eğitim düzeyi ve İKK olan bebeğe sahip olma ebeveyn PPD için risk faktörleri olarak değerlendirilmelidir.

**Yazar katkıları:** EİB: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenlemesi

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. Norhayati M, Hazlina NN, Asrenee A, Emilin WW. Magnitude and risk factors for

postpartum symptoms: a literature review. *J Affect Disord.* 2015;175:34-52.







2. Anding JE, Röhrle B, Grieshop M, Schücking B, Christiansen H. Couple comorbidity and correlates of postnatal depressive symptoms in mothers and fathers in the first two weeks following delivery. *J Affect Disord.* 2016;190:300-9.
3. Kim P, Swain JE. Sad dads: paternal postpartum depression. *Psychiatry (edgmont).* 2007;4(2):35.
4. Ramchandani P, Stein A, Evans J, O'Connor TG, Team AS. Paternal depression in the postnatal period and child development: a prospective population study. *The Lancet.* 2005;365(9478):2201-5.
5. Deave T, Heron J, Evans J, Emond A. The impact of maternal depression in pregnancy on early child development. *BJOG: An Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(8):1043-51.
6. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry.* 1987;150(6):782-6.
7. Engindeniz A, Kuey L, Kultur S, editors. Validity and reliability of Turkish version of Edinburgh Postnatal Depression Scale. Book of Annual Meeting of Psychiatric Association of Turkey Turkish Psychiatric Association Press, Ankara; 1996.
8. Dennis C-L, Vigod S. The relationship between postpartum depression, domestic violence, childhood violence, and substance use: epidemiologic study of a large community sample. *Violence against women.* 2013;19(4):503-17.
9. Mounts KO. Screening for maternal depression in the neonatal ICU. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):137-52.
10. Matthey S, Barnett B, Ungerer J, Waters B. Paternal and maternal depressed mood during the transition to parenthood. *J Affect Disord.* 2000;60(2):75-85.

11. Tahirkheli NN, Cherry AS, Tackett AP, McCaffree MA, Gillaspay SR. Postpartum depression on the neonatal intensive care unit: current perspectives. *Int J Women's Health*. 2014;6:975.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 142-150

### Covid-19 salgınının çocuk ve gençlerin ruh sağlığına yansması

 **Gülen Güler Aksu**<sup>1</sup>,  **İpek İncel**<sup>2</sup>,  **Atanur Akar**<sup>3</sup>,  **Nuran Sinem Üstün**<sup>1</sup>,  
 **Zahide Dilara Çam**<sup>1</sup>,  **Fevziye Toros**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Hast. AD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Tarsus Amerikan Koleji, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Pandemi; bebek, çocuk, genç ve yetişkin olmak üzere toplumun hemen hemen her kesimini ruhsal sağlığı açısından olumsuz etkiledi ve etkilemeye devam etmektedir. Biz pandemi sürecinde psikiyatrik başvurusu olan gençlerde depresyon ve anksiyete semptomları başta olmak üzere ruhsal sorunlarını araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğine pandemi başlangıcından bir yıl sonraki 3 aylık dönemde başvuran 9-19 yaş arası 181 hasta yer almaktadır. DSM-IV tanı kriterlerine göre ruhsal muayeneleri yapılan hastaların retrospektif dosya kayıtlarından sosyodemografik özellikleri beç depresyon ve sürekli anksiyete puanları kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmada en sık saptanan tanılar sıklık sırasına göre; anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve depresyondur. Kız çocuklarının depresyon ve kaygı puanları erkeklerden anlamlı düzeyde fazlaydı ( $p<0.01$ ). Beck depresyon ölçek puanlarına göre kızlarda depresyon görülme riski erkeklerin 3.3 katıydı. **Sonuç:** Çocuk ve gençler için riskli olan bu pandemi sürecinde gençlerin stresle baş edebilme düzeyinin, psikolojik sağamlık düzeyinin desteklenmesi, ruhsal muayenelerinin ihmal edilmemesi ruh saçlı sorunlarını açısından faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, çocuk, genç, anksiyete, depresyon.

---

Yazının geliş tarihi: 15.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Gülen Güler Aksu, Doçent Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin Tel: 05075093592, E-posta: dr.gulen@hotmail.com

## Reflection of Covid-19 epidemic on mental health of children and youth

### Abstract

**Aim:** Pandemic; It has negatively affected and continues to affect almost every part of the society, including infants, children, youth and adults, in terms of their mental health. We aimed to investigate the mental problems, especially depression and anxiety symptoms, in young people who had psychiatric applications during the pandemic process. **Method:** The study included 181 patients aged 9-19 years, who applied to the Mersin University Faculty of Medicine psychiatry clinic in the 3 months following the onset of the pandemic. Sociodemographic characteristics, Beck depression and trait anxiety scores were recorded from the retrospective file records of the patients whose psychiatric examinations were performed according to the DSM-IV diagnostic criteria. **Results:** The most common diagnoses in the study, in order of frequency; anxiety disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and depression. Girls' depression and anxiety scores were significantly higher than boys' ( $p<0.01$ ). According to Beck depression scale scores, the risk of depression in girls was 3.3 times that of boys. **Conclusion:** In this pandemic process, which is risky for children and young people, supporting the level of coping with stress, psychological resilience, and not neglecting mental examinations will be beneficial in terms of mental health problems.

**Keywords:** COVID-19, child, young people, anxiety, depression.

### Giriş

Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19). Kasım 2019'da Çin'de ilk vakanın görülmesiyle ortaya çıkmış olup Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de küresel salgın (pandemi) olarak ilan edilmiştir.<sup>1</sup> Kısa sürede dünya çapında geniş bölgeleri etkileyerek toplum sağlığı üzerine önemli bir tehdit haline gelmiştir. Yüksek bulaşıcılık ve ölüm oranı nedeniyle evrensel boyutta fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur.<sup>2,3</sup>

Pandemiyle birlikte hayatımıza giren yenilikler; sosyal mesafe kuralı, karantina uygulamaları, sokağa çıkma yasağı, maske kullanımı, ölümler, ekonomik sorunlar, eğitime uzaktan devam edilmesi ve değişen iş ortamı gibi strese yol açabilecek birçok yeni durum gelişmiştir.<sup>4</sup>

Enfekte olma korkuları, maddi kayıplar, edinilen yanlış/yetersiz bilgiler, yetersiz sosyal destek de tüm insanlar için pandemiyi daha da baş edilmesi güç bir hale getirmiştir. Yapılan pek çok araştırma pandemi gibi felaketlerin sonrasında toplumda özellikle ruhsal sıkıntıların artış

gösterdiğini vurgulamaya devam etmektedir.<sup>5</sup>

Yayılımı hızlı bir salgın, virüsün insan sağlığı üzerindeki etkilerinin tam olarak bilinemezliği, kesin tedavisinin olmaması, virüsün ölümcül etkileri, toplumda korku, sıkıntı ve kaygıya neden olmakta, uzun vadeli stres ve kaygı ise depresyon ve diğer ruh sağlığı sorunlarını tetiklemektedir.<sup>6-10</sup>

Kritik bir gelişim döneminde olan çocuk ve ergenler genellikle pandeminin psikososyal etkilerine karşı daha savunmasızdırlar. Olumsuz durumlarla uygun başa çıkma stratejilerinin henüz gelişmemiş olması nedeniyle daha fazla stres ve travmaya maruz kalabilmekte ve ruhsal sağlıkları daha çok etkilenebilmektedir.<sup>11-14</sup> UNICEF (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu) (2020) COVID-19 nedeniyle hayatları derinlemesine değişen çocukların bu salgının en büyük kurbanları arasında olma riski taşıdıklarını bildirmiştir.<sup>15</sup>

Pandemide karantina, kısıtlı sosyal hayat, sosyal mesafe kuralları, evde kalma süresinde uzama, okul ortamından uzaklaşma, akranlarla iletişimin ve



etkileşimin azalması, bozulan uyku düzenleri, artan teknoloji maruziyeti ve yoğun internet kullanımı. artan dikkat ve konsantrasyon sorunları, azalan fiziksel aktivite, evde kişisel alanın kalmayıp, aile içi çatışmalar ve ailenin ekonomik kayıpları gibi pek çok faktör çocuk ve ergenlerin ruhsal sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>16-20</sup> Ayrıca çocukların sürekli olarak evlerinde salgınla ilgili olumsuz durumlara ve haberlere maruz kalmaları da panik ve stres yaşamalarına sebep olmaktadır.<sup>21</sup> Bu durumun sağlıklı çocuklara ruhsal etkileri olduğu gibi hali hazırda psikiyatrik bir bozukluğu olan çocuk ve gençlerin pandemi nedeniyle yaşadığı sıkıntılar ve ihtiyaçları olan ruhsal desteğe ulaşma güçlükleri mevcut durumu daha da zorlu hale getirmiştir. Salgının ilk çıktığı yer olan Çin'de 12-18 yaş arası 8079 ergenle yapılan bir öz bildirim anket çalışmasında; pandemi döneminde depresyon ve kaygı belirtileri prevalansları sırasıyla; %43.7 ve %37.4 olarak bulunmuştur.<sup>22</sup> Yine Zhou ve ark.'nın 11-18 yaş aralığındaki 4805 kız ergenle yaptıkları bir çalışmada, katılımcıların %39.5'inin depresyon ölçeğinden yüksek puanlar aldıkları; özellikle uzaktan eğitimin, hastalık ilişkili kaygıların, günlük uyku süresinin 6 saatten az olmasının, günlük fiziksel aktivitenin 30 dakikadan az olmasının depresyon belirtileri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Türkiye'de okullarda eğitim 16 Mart 2020'de durdurulmuş. 3 Nisan 2020'de çocuk ve ergenlere sokağa çıkma yasağı getirilerek evde karantina uygulamasına başlanmıştır.<sup>24</sup> Uzun süreli karantinanın çocukların ve ergenlerin ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve stres, kaygı ve depresyona neden olabileceği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Pandemi öncesinde ruhsal bozukluk varlığı, öncesinde var olan travmatik yaşantılar. ebeveynde psikiyatrik bozukluğun olması, ebeveynin stres düzeyinin yüksek olması gibi faktörler de ergenlerde pandemi sürecinde ruhsal sorunların gelişim riskini artırmaktadır.<sup>26,27</sup> Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda depresyon ve kaygı belirtileri gelişimi ile ilişkili özellikli risk faktörleri arasında; kız cinsiyet, kentsel bölgede ve pandemi

açısından riskli bölgelerde yaşama, COVID-19 ile ilişkili hastalık belirtilerinin olması veya hastalanma kaygısının yüksek oluşu, düşük sosyoekonomik düzey ve aile içi çatışmanın varlığı belirtilmektedir.<sup>22,28,29</sup>

Çalışmalar giderek artan bir şekilde pandemilerin yetişkin hastalar üzerindeki ruh sağlığı etkilerine odaklanıyor olsa da, nispeten az sayıda çalışma pandemilerin çocuklar ve ergenler üzerindeki etkilerine odaklanmaktadır.<sup>25-30</sup> Bu nedenle enfekte olmayan çocuk ve ergenlerin pandemi döneminde ruhsal durumlarını inceleyen araştırmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada pandemiden başlangıç tarihinden bir yıl sonraki üç ay içerisinde çocuk psikiyatri polikliniğine başvuran çocuk ve ergen olgularının ruhsal sorunlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **Gereç ve Yöntem**

Çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olup pandemiden tam bir yıl sonraki 3 aylık dönemde, nisan-mayıs-haziran 2020 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (MeÜTF) psikiyatri polikliniğine başvuran The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV)'e göre ruhsal muayeneleri yapılmış olan 9-19 yaş arası 181 hastadan oluşmaktadır. Hasta dosyalarında yer alan sosyodemografik bilgiler ve muayene esnasında hasta tarafından doldurulan çocuklar için depresyon ölçeği ve sürekli anksiyete ölçeği verileri ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre saptanan ruhsal bozukluklara dair veriler çalışmada kullanılmıştır. Ebeveynlerde ruhsal bozukluk varlığı ve tanısı ebeveynin öz bildirimlerine dayalı olarak değerlendirilmiştir.

Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) (Children's Depression Inventory, CDI), 6-17 yaş çocuklarına uygulanabilen ve depresyonu değerlendiren öz değerlendirme ölçeğidir. 27 maddeden oluşan ölçekte her seçenek belirtinin şiddetine göre sıfır, bir ya da iki puan alır. Kesim puanı 19'dur. En yüksek puan 54'tür. Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.80 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise Cronbach alfa katsayısı 0.70 hesaplanmıştır.<sup>31,32</sup>

Çocuklar İçin Sürekli Anksiyete Ölçeği (ÇISAÖ) Spielberger tarafından geliştirilen durumluk-sürekli kaygı ölçeği, yirmişer maddelik, sürekli ve durumluk kaygıyı ölçen iki alt ölçekten oluşmaktadır. Çocuk veya ergenin kendisi tarafından doldurulan ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özusta tarafından yapılmıştır.<sup>33</sup> Sürekli kaygı ölçeğinde, kaygının sıklığına göre her madde 1, 2 veya 3 olarak puanlandırılmaktadır. Durumluk kaygı ölçeğinde ise her maddedeki 3 seçenektan kendisine uygun olanı seçmesi istenmekte ve yine 1, 2 veya 3 olarak puanlandırılmaktadır. 20-60 arasında bir puan elde edilmektedir.<sup>34</sup>

### İstatistiksel Yöntem

Araştırmada veriler SPSS programı ile çözümlenmiştir. Sosyo-demografik veriler betimsel istatistiksel teknikle, karşılaştırmalar "t test" aracılığıyla ve değişkenler arası ilişkiler "pearson korelasyon" ile analiz edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmada yer alan 181 olgunun %66.3'ü (n:120) kız, % 33.7'si (n:61) erkekti. Olguların yaş ortalaması 14.31±2.34 iken 12 yaş üstü olgu sayısı çalışma grubunun %79'unu (n:143) oluşturuyordu. Olguların % 93.4'ü (n:169) ilkökul eğitimini tamamlamış olup ilkökul üstü düzeyde eğitim hayatına devam etmekteydi. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olguların %89.5'inde ruhsal bozukluk mevcut iken, olguların %14.91'inde az bir tane komorbid ruhsal bozukluk tanısı mevcuttu. En sık saptanan ruhsal bozukluk %32.6 (n=59) oranı ile anksiyete bozukluklarıydı. Çocuk ve ergenlerde saptanan ruhsal bozukluklar Tablo 2 'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Sosyodemografik özellikler

	N	Min.	Max.	Ort	SD
Eğitim (yıl)	18	3.00	12.0	8.65	2.3
Yaş (yıl)	18	9.00	19.0	14.3	2.3
Kardeş Sayısı	18	0.00	7.00	1.27	0.9
Anne yaş (yıl)	18	30.0	59.0	41.7	5.2
Anne eğitim (yıl)	18	0.00	15.0	10.0	4.1
Baba yaş (yıl)	18	30.0	76.0	45.7	6.3
Baba eğitim (yıl)	18	0.00	18.0	10.7	4.0

**Tablo 2.** Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerde saptanan ruhsal bozukluklar

Ruhsal bozukluk	N	%
Yok	19	10.5
DEHB	53	29.3
MDB	47	26.0
Anksiyete Boz.	59	32.6
Diğer	3	1.6
Total	181	100.0

MDB: Majör Depresif Bozukluk, DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

Annenin öz bildirimine dayalı olarak edinilen bilgilere göre olguların annelerinin %19.9 (n=36)'unda en az bir ruhsal bozukluk

tanısı mevcuttu. Olgularının annelerinin ruhsal hastalıkları Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Annenin ruhsal bozuklukları

Ruhsal bozukluk	n	%
Yok	19	10.5
DEHB	53	29.3
MDB	47	26.0
Anksiyete Boz.	59	32.6
Diğer	3	1.6
Total	181	100.0

MDB: Majör depresif bozukluk DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

Babaların %12.7 (n=23)'sinde en az bir ruhsal bozukluk tanısı mevcuttu. En sık görülen ruhsal bozukluk ise anksiyete bozukluğuydu. Olguların babalarının ruhsal bozuklukları Tablo 4 'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Babanın ruhsal bozuklukları

Ruhsal bozukluk	N	%
Yok	158	87.3
Anksiyete	9	5.0
MDB	3	1.6
Alkol Bağ.	3	1.6
Psikoz	3	1.6
DEHB	5	2.9
Total	181	100

MDB: Majör depresif bozukluk DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

Kızların Beck depresyon ve sürekli kaygı puanları sırasıyla 21.22±10.11 ve 31.36±11.39 iken erkeklerin Beck depresyon ve sürekli kaygı puanları 13.80±8.71 ve 21.78±10.00 idi. Tüm örnekleme Beck

depresyon ve sürekli kaygı ölçek puanları için kızlarla erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, t(179)=4.88, p<.001; t(179)=5.63, p<.001). Kızların hem Beck hem de kaygı puanı erkeklerinkinden yüksek saptandı. Cinsiyete göre Depresyon ve sürekli kaygı puanları Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Cinsiyete göre Beck Depresyon Ölçeği ve Sürekli Kaygı Ölçek Puanları

	cinsiyet	n	Ort.	SD	p
Beck Dep. Ölçeği	kız	120	21.22	10.11	p<.001
	erkek	61	13.80	8.71	
Sürekli Kaygı	kız	120	31.36	11.39	p<.001
	erkek	61	21.78	10.00	

Kızların %61.7'sinde Beck depresyon puanları  $\geq 19$  iken. erkeklerde bu oran %32.8'dir. Tüm Örneklem için Ki kare istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ( $\chi^2(1)=13.51$ , p<0.001). Odds Ratio'nun gösterdiği kızların yüksek depresyon grubunda olma oranı erkeklerin 3.3 katıdır. Beck depresyon ile Kaygı ölçek puanları arasındaki korelasyon r=.74, p<.001 saptanmıştır.

## Tartışma

Bu çalışmada biz, pandemi sürecinde psikiyatrik başvurusu olan gençlerde depresyon ve anksiyete semptomları başta olmak üzere ruhsal sorunlarını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda pandemiden başlangıç tarihinden bir yıl sonra çocuk psikiyatri poliklinik başvurularında en sık saptanan tanılar sıklık sırasına göre anksiyete bozukluğu, DEHB ve depresyondur. Kız çocuklarının depresyon ve kaygı puanları erkeklerden anlamlı düzeyde fazlaydı. Beck depresyon ölçek puanlarına göre kızlarda depresyon görülme riski (Beck  $\geq 19$ ) erkeklerin 3.3 katıydı.

Çocukluk ve ergenlik dönemi fizyolojik, psikolojik, sosyal gelişim ve değişimin yoğun olduğu dönemlerdir. Sosyal

ilişkiler ve paylaşımın oldukça kıymetli olduğu bu dönemlerde çocukların hayatının önemli bir bölümünü okul oluşturmaktadır. Okul sadece eğitim öğretim yeri değil aynı zamanda akran iletişiminin olduğu sosyalleşme alanıdır. Pandeminin başlaması ile alınan tedbirler arasında uzaktan eğitim ve gençlere sokağa çıkma yasağı gibi uygulamalar gelişimsel bir ihtiyaç olan sosyalleşme süreçlerini olumsuz etkilemiştir.<sup>35</sup> Ayrıca kısıtlamalara ikincil ortaya çıkan evde kısıtlı yaşam, sedanter hayat, ekran maruziyetinde artış, sağlıksız beslenme, kilo artışı, genel sağlık durumunda olumsuzlukların yanı sıra ruhsal açıdan da çocuk ve gençleri olumsuz etkilemekte, kaygı ve depresif belirtilerin artmasına yol açmaktadır.<sup>16-20,36</sup>

Türkiye’de yapılan bir anket çalışmasında, covid pandemi başlangıcından bir ay sonra ebeveynlere çocuklarında görülebilecek ruhsal belirtiler açısından anket uygulanmıştır. Bu anket sonuçlarına göre çocukların %15.9’un covid semptomları açısından kendisini kontrol ettiği, %28.1’inin kirli bir yere dokunmasa da sık sık el yıkadığı, %17.1’inde uykuya dalma gücünün olduğu, %18.6’sının eskiye göre daha fazla endişeli olduğu, %22.3’ü eskisinden daha çabuk öfkelenildiği bildirilmiştir.<sup>37</sup> Pandeminin başlangıcında bildirilen bu ruhsal sorunlara dair oranlar görece düşüktür. Pandemi süreci ve hayatımıza getirdiği zorluklar yaklaşık 2 yıldır devam etmekte ve uzayan stres durumunun ruh sağlığına olumsuz etkileri zaten bilinen bir gerçektir.<sup>38</sup> Pandemi sürecinde çocuk ve ergenlerde yaşanan ruhsal sorunlar ile ilgili birçok yayın yapılmıştır. Çalışmalar depresyon prevalansını %2.2’den %63.8’e, anksiyete prevalansını %7.5’den %49.5’e varan oranlarda bildirmiştir.<sup>36</sup> Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde en sık saptanan ruhsal bozukluklar anksiyete bozukluğu, DEHB ve depresyondur. Bu çalışmada kızların %61.7’sinde beck depresyon puanları  $\geq 19$  iken erkeklerde bu oran %32.8’dir. 2004 yılında Mersin’de 4256 ergenin dahil edildiği bir prevalans çalışmasında depresyon oranı %12.55 saptandığı görülmüştü.<sup>39</sup> Bu durum da gösteriyor ki pandemiyle birlikte depresyon oranlarında önemli bir artış mevcuttur.

Çocuk ve gençler için mevcut stresörlerin ebeveynlere de benzer şekilde olumsuz yansımaları olmaktadır. Ebeveynlerin ayrıca covid salgını ile iş kaybı ve ekonomik sorunlar yaşamaları da ruhsal sağlığını etkileyecek diğer bir olumsuz faktördür. Çinde yapılan bir çalışmada yetişkinlerin yaklaşık üçte birinde önemli düzeyde anksiyete ve depresyon semptomları görüldüğü bildirilmiştir.<sup>40</sup> Bizim verilerimizde ise annelerin %19.9’u babaların ise %12.7’sinde bir ruhsal bozukluk olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda literatürden daha düşük oranların saptanması, yüz yüze görüşme ile ebeveyn ruh sağlığının değerlendirilmemesi, ebeveynlerinin öz bildirimlerine dayalı değerlendirme yapılması ile ilişkili olabilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 12-18 yaş 745 ergenle çalışılmış; durumluluk anksiyete puanlarının 2.41 kat, ailesinde veya çevresinde pozitif vaka olanların ise anksiyete puanlarının 4.39 kat artış gösterdiği, sağlıkla alakalı kaygıların ise %58.1 olduğu görülmüştür.<sup>41</sup> Bizim çalışma sonuçlarına göre kız çocuklarının hem depresyon hem de kaygı puanlarının erkeklerden yüksek olduğu ve kızların erkeklere göre depresyon grubunda olma durumunun 3.3 kat fazla olduğu saptandı. Literatürde yer alan çalışmalarda pandemi sürecinde kızlarda erkeklere göre anksiyete ve depresyon semptomlarının daha yüksek oranlarda olduğunu bildirmiştir.<sup>36</sup> Bu çalışma literatür ile uyumlu olarak kızların depresyon ve anksiyete açısından bu süreçte daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu açıdan koruyucu hekimlik adına çocuk ve gençler için riskli olan bu süreçte ruhsal değerlendirmelerini ihmal etmemek ve gerekli önlemleri almak faydalı olacaktır.

Alanda yapılan pek çok bilimsel araştırma pandemi döneminde tüm aile bireylerinin farklı düzeylerde de olsa ruhsal sağlıklarının olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Bu tür streslerin toplumlarda ruhsal yapı üzerindeki etkilerinin azaltılabilmesinin tek bir çözüm yolu yoktur elbette. Ancak çocukluktan itibaren karşılaşılan stresle baş edebilme düzeyinin, bireyin psikolojik sağlık düzeyinin önemli bir belirleyici olduğu da günümüzde yadsınamaz bir gerçektir. Bu

nedenledir ki hem ebeveynlerin çocukların küçük yaştan itibaren stresle baş edebilme becerilerinin gelişimine destek tutumları ve okul öncesi eğitim çok önemli yer tutmaktadır.

**Yazar Katkısı:** GGA: fikir/kavram, tasarım dizayn, danışmanlık, analiz/yorum, yazıyı yazma, eleştirel inceleme; İİ: veri toplama, kaynaklar, literatür taraması AA: tasarım/dizayn, analiz/yorum, NSÜ: veri toplama, literatür taraması, kaynaklar ZDÇ: veri toplama, literatür taraması, kaynaklar FT: tasarım/dizayn, danışmanlık, eleştirel inceleme

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Laboratory Biosafety Guidance Related To Coronavirus Disease (COVID-19): Interim Guidance. World Health Organization.2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331138>. Şubat 2020'de yayınlandı. Şubat 2022'de erişildi.
2. Fu W, Wang C, Zou L, et al. Psychological Health. Sleep Quality. and Coping Styles to Stress Facing the COVID-19 in Wuhan. China. *Translational Psychiatry* 2020;10:1-9.
3. Casagrande M, Favieri F, Tambelli R, Forte G. The Enemy Who Sealed the World: Effects Quarantine Due to The COVID-19 on Sleep Quality. Anxiety. and Psychological Distress in the Italian Population. *Sleep Medicine* 2020;75:12-20.
4. Orgilés M, Morales A, Delvecchio E. et al. Immediate psychological effects of the COVID-19 quarantine in youth from Italy and Spain. *Front. Psychol.* 2020; 11:579038.
5. North CS. Disaster Mental Health Epidemiology: Methodological Review and Interpretation of Research Findings. *Psychiatry (New York)*. 2016;79(2):130-46.
6. Bonanno GA, Ho SM, Chan JC, et al. Psychological resilience and dysfunction among hospitalized survivors of the SARS epidemic in Hong Kong: a latent class approach. *Health Psychol.* 2008;27(5):659.
7. Chong M-Y, Wang W-C, Hsieh W-C, et al. Psychological impact of severe acute respiratory syndrome on health workers in a tertiary hospital. *Br J Psychiatry.* 2004;185(2):127-133.
8. Sim M. Psychological trauma of Middle East Respiratory Syndrome victims and bereaved families. *Epidemiol health.* 2016;38.
9. Elizarrarás-Rivas J, Vargas-Mendoza JE, Mayoral-García M, et al. Psychological response of family members of patients hospitalised for influenza A/H1N1 in Oaxaca. Mexico. *BMC Psychiatry.* 2010;10(1):1-9.
10. Keita MM, Taverne B, Savané S, et al. Depressive symptoms among survivors of Ebola virus disease in Conakry (Guinea): preliminary results of the PostEboGui cohort. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):1-9.
11. Tsang HW, Scudds RJ, Chan EY. Psychosocial Impact of SARS. *Emerging Infectious Diseases Journal* 2004;10(7):1326-7.
12. Hoven CW, Duarte CS, Lucas CP, Wu P, Mandell DJ, Goodwin RD. Psychopathology among New York City Public School Children 6 Months After September 11. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:545-2.
13. Lazarus PJ, Jimerson SR, Brock SE. *Helping Children after a Natural Disaster: Information for Parents and Teachers.* National Association of School Psychologists [https://rems.ed.gov/docs/NASP\\_NaturalDisaster\\_HelpChildrenFamilies.pdf](https://rems.ed.gov/docs/NASP_NaturalDisaster_HelpChildrenFamilies.pdf)

- 2003 yılında yayınlandı. Şubat 2022'de erişildi.
14. Roussos A, Goenjian AK, Steinberg AM, et al. Posttraumatic Stress and Depressive Reactions Among Children and Adolescents After the 1999 Earthquake in Ano Liosia. Greece. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(3):530-7.
  15. Fore HH. A Wake-Up Call: COVID-19 and its Impact on Children's Health and Wellbeing. *The Lancet Global Health* 2020;8(7):861-2.
  16. Brooks SK, Webster RK, Smith LE. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395:912-920.
  17. Jiao WY, Wang LN, Liu J et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children During the COVID-19 Epidemic. *The Journal of Pediatrics* 2020;221:264.
  18. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the Effects of Home Confinement on Children During the COVID-19 Outbreak. *The Lancet* 2020;395(10228):945-7.
  19. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID -19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatr*. 2020 Jun;72(3):226-235. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05887-9. PMID: 32613821.
  20. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *The lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(5):397-404.
  21. Courtney D, Watson P, Battaglia M, Mulsant BH, Szatmari P. COVID-19 Impacts on Child and Youth Anxiety and Depression: Challenges and Opportunities. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2020;65(10):688-91.
  22. Zhou SJ, Zhang Jg, Wang JI et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29:749-58.
  23. Zhou J, Yuan X, Qi H et al. Prevalence of depression and its correlative factors among female adolescents in China during the coronavirus disease 2019 outbreak. *Global Health*. 2020; 16:69.
  24. T.C. İçişleri Bakanlığı. 2020. Available at: <https://www.icisleri.gov.tr/65-yasve-ustu-ile-kronik-rahatsızlığı-olanlara-sokaga-cikma-yasagi-genelgesi>. Accessed November 21 2020 <https://www.icisleri.gov.tr/sokaga-cikma-yasagibulunan-18-20-yas-arasındaki-gen-clerle-ilgili-istisnalar>. Mart 2020'de yayınlandı. Şubat 2022'de erişildi.
  25. Chen F, Zheng D, Liu J, Gong Y. Depression and anxiety among adolescents during COVID-19: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun* 2020;88:36-8.
  26. Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, Clemens V. Challenges and burden of the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2020; 14:20. doi:10.1186/s13034-020-00329-3.
  27. Guo J, Fu M, Liu D, Zhang B, Wang X, van IJendoorn MH. Is the psychological impact of exposure to COVID-19 stronger in adolescents with pre-pandemic maltreatment experiences? A survey of rural Chinese adolescents. *Child Abuse Negl*. 2020 Dec;110(Pt 2):104667. doi: 10.1016/j.chiabu.2020.104667. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32859393; PMCID: PMC7440157.
  28. Rosen Z, Weinberger-litman SI, Rosenzweig C, Rosmarin DH, Muennig P, Carmody ER, et al. Anxiety and distress among the first community quarantined in the U.S. due to COVID-19: psychological implications for the unfolding crisis. <https://psyarxiv.com/7eq8c/2020>. Şubat 2022'de erişildi.
  29. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K, Liu Q, Zhang J, Song R. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr*.



- 2020 Sep 1;174(9):898-900. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1619. PMID: 32329784; PMCID: PMC7182958.
30. Gao J, Zheng P, Jia Y, et al. Mental health problems and socialmedia exposure during COVID-19 outbreak. *Plos One*. 2020;15(4):e0231924. doi:10.1371/journal.pone.0231924.
31. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatr Derg*. 1991;2:131-6.
32. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr*. 1981;46(5-6):305-15
33. Özusta Ş. Çocuklar için durumluk-sürekli kaygı envanteri uyarılama. geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikol Derg*. 1995;10:32-44
34. Öy B, İlgen R, Ekmekçi A, ve ark. Çocuklar için durumluk-sürekli kaygı envanterinin ilkokul ve ortaokul öğrencilerine uygulanması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 1995;2:76-81.
35. Gunnell D, Appleby L, Arensman E et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*.2020; 7(6):468-71.
36. Kevser Gül, Demirci E. Psychiatric Disorders and Symptoms in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Review. *Eurasian Journal Of Medicine And Oncology*.2021 5(1): 20.
37. İlbasmış Ç, Toksoy Aksoy A, Cihanyurdu İ, Ünver H, Rodopman Arman A. COVID-19 Salgınının Çocukların Ruh Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *Turk J Child Adolesc Ment Health* 2021;28(Suppl 1):1-3.
38. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1032:1-7. doi: 10.1196/annals.1314.001.
39. Toros F, Bilgin NG, Bugdayci R, Sasmaz T, Kurt O, Camdeviren H. Prevalence of depression as measured by the CBDI in a predominantly adolescent school population in Turkey. *Eur Psychiatry*. 2004;19(5):264-71. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.04.020.
40. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 6;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729. PMID: 32155789; PMCID: PMC7084952.
41. Kılınçel Ş, Kılınçel O, Muratdağı G, Aydın A, Usta MB. Factors affecting the anxiety levels of adolescents in home-quarantine during COVID-19 pandemic in Turkey. *Asia Pac Psychiatry*. 2021 Jun;13(2):e12406. doi: 10.1111/appy.12406.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 151-156

### G6PD enzim eksikliği olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

 Feryal Karahan<sup>1</sup>,  Banu İnce Durhan<sup>2</sup>,  Selma Ünal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji, Mersin, Türkiye <sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği en sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir. G6PD enziminin, varyant tiplerine göre aktivite düzeyi değişkenlik gösterdiği için, klinik tablo bireyler arasında hatta aynı aile bireyleri arasında dahi farklı seyredebilmektedir. Çalışmamızın amacı, G6PD enzim eksikliği olan olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi ve ilk tanı anında tedavi gereksinimlerini (fototerapi, kan transfüzyonu ve kan değişimi) belirlemektir. **Yöntem:** Ocak 2010–Ocak 2022 yılları arasında hastanemiz pediatrik hematoloji polikliniğinde G6PD eksikliği tanısı alan 56 hastanın laboratuvar parametreleri retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** 56 hastanın 44'ü (%78.5) erkek, 12'si (%21.5) kız, yaş ortalaması 33.46±40.56 (1-180) aydı(Tablo 1). Olguların en sık başvuru şikayeti sarılık iken (29 hasta, %51.8), 10'unda anemi, 5'inde ateş, 4'ünde uzamış sarılık ve 4'ünde hematüri tespit edildi. İlk başvuruda hastaların 45'inin tedavi ihtiyacının olduğu ve 32'sine eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon, 9'una fototerapi, 4'üne fototerapi ve kan değişimi uygulandığı tespit edildi. Bir olguda kernikterus sekeli mevcuttu. **Sonuç:** Enzim eksikliğinde olguların klinik başvuruları, laboratuvar bulguları ve tedavi ihtiyaçları birbirinden farklıdır. Bu nedenle G6PD eksikliğinden şüphelenilen olgularda eritrosit enzim aktivitesi kantitatif spektrofotometrik ölçümlerle mutlaka değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, klinik tablolar, laboratuvar bulguları, tedavi

Yazının geliş tarihi: 26.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Feryal Karahan, Uzman Doktor, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Mersin Tel: +90 324 2251000-3145, drferyalkarahan@gmail.com

## Evaluation of clinical and laboratory findings of patients with g6pd enzyme deficiency: A single center experience

### Abstract

**Aim:** Glucose 6 phosphate dehydrogenase enzyme (G6PD) deficiency is the most common erythrocyte enzyme deficiency. Since the enzyme activity level of the G6PD enzyme varies according to variant types, the clinical picture may vary between individuals and even among members of the same family. The aim of our study was to determine the treatment needs (phototherapy, blood transfusion and exchange transfusion) at the time of first diagnosis by examining the clinical and laboratory features of cases with G6PD enzyme deficiency. **Method:** In our study, the laboratory parameters of 56 patients diagnosed with G6PD deficiency in the pediatric hematology outpatient clinic of our hospital between 2010 and 2022 were retrospectively analyzed. **Results:** 56 patients were diagnosed with G6PD enzyme deficiency, 44 (78.5%) were male and 12 (21.5%) were female, with a mean age of 33.46±40.56 (1-180) months. Considering the most common complaint of the cases, 29 (51.8%) were jaundiced. Among other complaints, anemia was found in 10, fever in 5, and prolonged jaundice in 4 and hematuria in 4 cases. At the first admission, it was determined that 45 of the patients needed treatment, 32 of them were transfusion with erythrocyte suspension, 9 of them were phototherapy, 4 of them were phototherapy and exchange transfusion. One case had sequelae of kernicterus. **Conclusion:** Clinical applications, laboratory findings and treatment needs of cases with enzyme deficiency are different from each other. Therefore, in cases with suspected G6PD deficiency, erythrocyte enzyme activity should be evaluated with quantitative spectrophotometric measurements.

**Keywords:** Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency, clinical pictures, laboratory findings, treatment

### Giriş

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, heksoz monofosfat (HMP) yolunun ilk ve hız sınırlayıcı enzimi olup temel görevi organizmaya nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve riboz fosfatları sağlamaktır.<sup>1</sup> Bu yolda üretilen NADPH, okside glutatyonun redükte hale gelmesini sağlayarak hücreleri oksidatif hasardan sonuçlanabileceği gibi kişiler asemptomatik olup kronik nonsferositik anemi ile de başvurabilirler.<sup>3</sup> Hastalığın ağırlığı hemolizi başlatan etkene, alınma miktarına ve hastadaki enzim aktivitesine göre değişkenlik gösterir ve tüm bu etkenler farklı klinik tablolara yol açar. Bu çalışmada G6PD enzim eksikliği olan olguların başvuru şikayetleri ile klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

### Gereç ve Yöntem

Ocak 2010 - Ocak 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bilim dalında G6PD enzim eksikliği tanısı alan 56 hastanın laboratuvar parametreleri incelendi. Bu inceleme

sırasında hastaların tanı yaşı, başvuru mevsimi, klinik tip (yenidoğan sarılığı, akut hemolitik anemi, favizm, kronik nonsferositik hemolitik anemi), tanı sırasındaki tam kan sayımı, retikülosit, haptoglobulin, LDH, bilirubin değerleri, G6PD düzeyi (tanı sırasında), yenidoğan dönemi ile daha sonraki dönemlerdeki sarılık, hemoglobinüri, eritrosit transfüzyonu, yenidoğan döneminde fototerapi ve kan değişimi öyküleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların G6PD düzeyi kantitatif spektrofotometrik analiz metodu ile çalışıldı. G6PD düzeyinin normal değerleri 7-13.5 U/gHb arasında idi.

### Bulgular

G6PD enzim eksikliği tanısı konulan 56 hastanın 44'ü (%78.5) erkek, 12'si (%21.5) kız, yaşları ortalama 33.46±40.56 (1-180) aydı (Tablo 1). Hastaların klinik dağılımında 19'unda yenidoğan sarılığı, 18'inde akut hemolitik anemi atağı, 15'inde favizm ve 4'ünde kronik nonsferositik anemi saptandı (Tablo 2). Yenidoğan döneminde sarılık ile başvuran 19 hastanın total bilirubin değerleri 16.76±11.67(0.37-43)arasında

olup, 13'ünün (%68) fototerapi aldığı ve bu hastaların 4'üne (%30) kan değişimi yapıldığı öğrenildi.

Akut hemolitik anemi atağı ile başvuran 18 hastanın ortalama yaşı  $39.67 \pm 31.69$  ay (3-120), hemoglobin değeri ise  $8.52 \pm 2.86$  g/dL (3.3-13.3) idi. Bu hastaların başvuru şikayetleri; 8'inde enfeksiyon, 5'inde solukluk, 2'sinde hematüri ve 3'ünde sarılık idi. Akut hemolitik anemili hastalarda en sık neden üst solunum yolu enfeksiyonu (%44) olarak tespit edildi.

Favizm tablosu ile başvuran 15 hastanın ortalama yaşları  $51.53 \pm 39.60$  ay (15-156) ve hemoglobin değerleri  $6.67 \pm 2.42$  g/dl (3.3-12.7) idi. Hastaların hepsinin 24-48 [ortalama 32 saat (24-46)] saat içinde bakla yeme öyküsü vardı ve hepsi eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmişti.

Hastalar; yenidoğan sarılığı, akut hemolitik anemi, favizm ve kronik non sfreositik hemolitik anemi olarak gruplandırıldığında yaş yenidoğan sarılığı grubunda diğer gruplara oranla anlamlı oranda düşüktü. Hemoglobin ortalama değeri yenidoğan sarılığı ( $12.29 \pm 3$ ) olanlarda akut hemolitik anemi ( $8.52 \pm 2.86$  g/dL) ve favizm ( $6.67 \pm 2.42$  g/dL) olanlara kıyasla daha yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 3).

Eritrosit transfüzyonu yapılan 32 hastanın 15'i (%47) favizm, 11'i (%34) akut hemolitik anemi, 4'ü yenidoğan sarılığı ve 2'si kronik nonsferositik anemili hastalar olarak tanı aldı. Hastalarımızın cinsiyete göre bakılan G6PD enzim düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p = 0.003$ ), diğer laboratuvar değerleri

arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadık ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). Dört grubun ortalama G6PD değerleri karşılaştırıldığında akut hemolitik anemi ve yenidoğan sarılığı ile başvuranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 1.** G6PD eksikliği olan hastaların demografik bulguları.

Yaş (ay) †	$33.46 \pm 40.56$ (1-180)
Cinsiyet	
Erkek	44 (%78.5)
Kız	12 (%21.5)
Başvuru şikayetleri	
Sarılık	29 (%51.8)
Ateş	9 (%16.1)
Yenidoğan uzamış sarılığı	4 (%7.1)
Hematüri	4 (%7.1)
Anemi	10 (%8.9)
Başvuru mevsimi	
İlkbahar	17 (%30.4)
Yaz	15 (%26.8)
Sonbahar	13 (%23.2)
Kış	11 (%19.6)

†Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)

**Tablo 2.** Hastaların cinsiyete göre klinik tablo ve laboratuvar bulguları

	Kız (n=12)	Erkek (n=44)	P değeri
Klinik tablo n (%)			0.917
Yenidoğan sarılığı	3 (%25)	16 (%36)	
Akut hemolitik anemi	7 (%58)	11 (%25)	
Favizm	2 (%17)	13 (%30)	
Kronik nonsferositik anemi	-	4 (%9)	
Laboratuvar			
Beyaz küre( $\mu$ /dL) †	9.87 $\pm$ 4.19	12.19 $\pm$ 7.57	0.314
Hemoglobin(g/dL) †	9.57 $\pm$ 4.65	9.41 $\pm$ 3.29	0.892
MCV (fL) †	13.42 $\pm$ 74.90	10.21 $\pm$ 80.45	0.312
MCH (pg) †	28.40 $\pm$ 5.51	29.30 $\pm$ 3.85	0.527
MCHC (gHb/dL) †	33.19 $\pm$ 2.56	33.10 $\pm$ 2.16	0,922
RDW (%)*	17.50 (15.70-19.80)	15.20 (14.22-16.40)	0.065
Trombosit( $\mu$ /dL) †	278.450 $\pm$ 145.040	334.880 $\pm$ 135.940	0.230
MPV(fL) †	10.24 $\pm$ 1.59	9.89 $\pm$ 1.26	0.593
Retikülosit*	7.74 (1.18-11.08)	5.89 (1.82-12.87)	0.251
LDH (U/L) †	524.55 $\pm$ 267.26	601.97 $\pm$ 365.88	0.633
Total bilirubin*	7.74 (1.18-11.08)	5.89 (1.82-12.87)	0.873
İndirekt bilirubin	6.91 (0.80-10.48)	5.40 (1.50-12.05)	0.780
G6PD (U/g Hb) †	3.69 $\pm$ 1.86	1.90 $\pm$ 1.74	0.003

† Ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum-maksimum) \* Ortanca (Q1-Q3)

MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, MPV: ortalama trombosit hacmi, G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

**Tablo 3.** Hastaların klinik tabloya göre laboratuvar bulguları

	Yenidoğan sarılığı (N=19)	Akut hemolitik anemi (N=18)	Favizm (N=15)	Kronik nonsferositik anemi (N=4)	p
Yaş(ay)	1.32±0.95	39.67±31.69	51.53±39.6	90.5±66.35	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	12.29±3.00	8.52±2.86	6.67±2.42	10.55±3.39	<0.001
MCV (fL)	93.40±11.46	84.20±9.40	87.17±10.25	79.95±7.48	0.024
Total bilirubin (mg/dL)	16.76±11.67	4.06±3.79	4.06±3.17	1.29±1.05	<0.001
İndirekt bilirubin (mg/dL)	15.62±10.85	3.64±3.73	3.52±3.06	0.95±0.83	<0.001
G6PD(U/g Hb)	1.56±1.79	3.04±1.71	1.92±1.33	3.75±3.45	0.031

† Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum)

MCV: ortalama eritrosit volumü, G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

## Tartışma

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği dünya üzerinde 400 milyondan fazla insanı etkileyen ve en sık görülen enzimopatidir.<sup>1</sup> Türkiye genelinde enzim eksikliği %0.5, Çukurova bölgesinde %8.2 olarak saptanmıştır.<sup>4</sup> Hastalığın Afrika (GdA-), Akdeniz (GdMed) ve Güneydoğu Asya (GdMahidol ve GdCanyon) olmak üzere üç farklı varyantı bulunmaktadır.<sup>5</sup> Ülkemizde en sık görülen varyant ise ağır hemolize yol açan, beyaz ırkta en sık görülen varyant olan G6PD Akdeniz'dir. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunun yenidoğan sarılığı, akut hemolitik anemi ve favizm ile geldiğini saptadık. Beklendiği gibi akut hemolitik anemi ve favizm ile gelen hastaların hemoglobin düzeyleri diğer gruplara göre belirgin olarak düşüktü.

G6PD enzim eksikliği olan hastalarda ağır hemolitik ataklar sırasında eritrosit transfüzyonu ihtiyacının olduğu bilinmektedir.<sup>6</sup> Bizim çalışmamızda da hastaların %57'sinin eritrosit transfüzyonuna ihtiyacı oldu.

Sonuç olarak; G6PD enzim eksikliği bölgemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Hastalar farklı klinik tablolar ile başvururken özellikle akut hemolitik anemi ve favizm ile gelen hastalarda hemoglobin düşüklüğü belirgin olmakta ve sıklıkla transfüzyon ihtiyaçları olmaktadır.

**Yazar katkıları:** FK: Konsept, tasarım, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenlemesi, BİD: veri toplama, SÜ: makaleye bilimsel katkı.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713-26.



2. Roos D, van Zwieten R, Wijnen JT, et al. Molecular basis and enzymatic properties of glucose 6-phosphate dehydrogenase volendam, leading to chronic nonspherocytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections. *Blood*. 1999;94(9): 2955-62.
3. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84(11):3613-36.
4. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turk J Hematol*. 2008;25(1):1-7.
5. Bunn HF, Lux SE. Hemolytic disorders of the red cell membrane and red cell metabolism. In: Bunn HF, Aster JC, eds. *Pathophysiology of Blood Disorders*. 1st ed. China: Lange; 2011. p.110-21.
6. Luzatto L, Paggi V. Glucose 6 phosphat dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.883-907.
7. Kılınç Y. The incidence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in cord blood in mid-south part of Turkey. *Ç.Ü. Tıp Fak Dergisi*. 1982;3:233-6.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 157-169

### Covid 19 pandemisinin erken döneminde SARS-CoV-2 ile enfekte çocukların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi

 Berfin Özgökçe Özmen<sup>1</sup>,  Mehtap Akça<sup>1</sup>,  Gülçin Bozlu<sup>2</sup>,  Merve Türkegün<sup>3</sup>,  
 Necdet Kuyucu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin Türkiye

<sup>3</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin erken döneminde SARS-CoV-2 ile enfekte çocukların demografik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi, klinik bulguların yaşa göre değişkenlik gösterip göstermediğini belirlemeyi amaçladık. **Yöntem:** Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları COVID-19 polikliniği ve Çocuk Acil polikliniğine başvuran olguların vaka kayıt formları ile retrospektif olarak tarandı. 16 Mart 2020 ile 31 Ocak 2020 tarihleri arasında 0-18 yaşları arasında doğrulanmış COVID-19 olan toplam 937 çocuk olgu dahil edildi. **Bulgular:** Toplam 937 doğrulanmış COVID-19 vakası vardı. Toplamda, erkek olgular 476'sını (%50.8) ve kız olgular 461'ini (%49.1) oluşturmuştur. Teyit edilen vakaların medyan yaşı 132.8 (0.5–215) ay idi. Toplam vakaların 50'si (%5.3) 1 yaşından küçük, 68'i (%7.3) 1-3 yaşında, 78'i (%8.3) 3-6 yaşında, 211'i (%22.5) 6-12 yaşında, 190'i (%20.3) 12-15 yaş ve 340'ı (%36.3) 15 yaşından büyük idi. Başvuru anında 285 (%30.4) hastada herhangi bir semptom bulunmazken, hastaların 405'inin (%43.4) ilk ziyarette en sık görülen semptomu ateş ve öksürük idi. Diğer yaygın semptomlar ateş, öksürük ve ishal birlikteliği olan 50 (%5.3), tat ve koku kaybı 184 (%19.6), ateş ve febril nöbet birlikteliği 4 (%0.4), öksürük ve nefes darlığı birlikteliği 5 (%0.5), solunum yetmezliği olan 2 (%0.2) olgu görüldü. **Sonuç:** Çocuk COVID-19 vakalarının çoğu hafif seyirlidir. Hastalar karakteristik belirtiler olarak kabul edilen ateş ve öksürük olmaksızın başvurabilir. Hastalarda görülen belirti ve bulgular yaşa göre değişkenlik gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid 19, çocuk, epidemiyoloji, SARS-CoV-2

---

**Yazının geliş tarihi:** 28.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Berfin Özgökçe Özmen, Yan Dal Arş. Gör. Doktor, Uzman Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0507 3068830, E-posta: dr.b.ozmen@hotmail.com

## Evaluation of epidemiological, clinical and laboratory characteristics of children infected with SARS-CoV-2 in the early period of the Covid 19 pandemic

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the demographic, epidemiological and clinical and laboratory characteristics of children infected with SARS-CoV-2 in the early period of the COVID-19 pandemic, and to determine whether the clinical findings vary according to age. **Method:** A retrospective study was conducted with case registration forms that applied to Mersin University Training Hospital Pediatric Infectious Diseases Outpatient Clinic and Pediatric Emergency Outpatient Clinic. A total of 937 pediatric cases aged 0-18 years with a definitive diagnosis of COVID-19 between March 16, 2020 and January 31, 2020 were included. **Results:** There were a total of 937 confirmed cases of COVID-19. In total, male cases comprised 476 (50.8%) and female cases 461 (49.1%). The median age of confirmed cases was 132.8 (0.5–215). Of the total cases, 50 (5.3%) were less than 1 year old, 68 (7.3%) 1-3 years old, 78 (8.3%) 3-6 years old, 211 (22.5%) 6-12 years old, 190 of them (20.3%) were 12-15 years old and 340 (36.3%) were older than 15 years. Fever and cough were the most common symptoms observed in 405 patients (43.4%) at the first visit. While 285 (30.4%) patients did not have any symptoms at the time of admission, other common symptoms were fever, cough and diarrhea in 50 (5.3%), loss of taste and smell 184 (19.6%) cases, fever and febrile seizures in 4 (0.4%), cough and shortness of breath in 5 (0.5%), respiratory failure in 2 (0.2%) cases. **Conclusion:** Most pediatric COVID-19 cases are mild. Patients may present without fever and cough, which are considered characteristic symptoms. The signs and symptoms seen in patients may vary according to age.

**Keywords:** Covid 19, child, epidemiology, SARS-CoV-2

### Giriş

2019'un sonunda, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak şiddetli akut solunum sendromu Coronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adlı yeni bir coronavirüs tespit edildi. Virüs hızla dünyaya yayılarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) adlı bir hastalığın küresel pandemisine neden oldu.<sup>1</sup> COVID-19 pandemisinin erken evrelerinde, çocuklar arasında doğrulanmış vakaların oranı nispeten küçüktü ve çocukların SARS-CoV-2'den nadiren etkilendiği düşünülüyordu.<sup>2,3,4</sup> Sonraki çalışmalar çocukların ve ergenlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olduğunu göstermiştir, ancak çocukların büyük bir yüzdesi ya asemptomatiktir ya da hafif semptom gösterir, çocuklarda test oranının düşük olması nedeniyle gerçek enfeksiyon insidansı hafife alınmaktadır.<sup>5</sup>

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından laboratuvarca doğrulanmış veya şüphelenilen,

semptomatik veya asemptomatik SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş 72.314 vakaya ilişkin raporda, 19 yaşından küçük çocuklar vakaların %2'sini oluşturuyordu. Bu çalışmada, farklı yaşlardaki çocuklar arasında enfeksiyon oranında bir fark yoktu.<sup>6</sup> İngiltere'de, 16 Ocak ile 3 Mayıs 2020 arasında, çocuklar 129.704 SARS-CoV-2 ile enfekte vakanın %1.1'ini oluşturuyordu.<sup>2</sup> Ontario'da yapılan son çalışmada, hastalık oranları, daha genç pediatrik yaş gruplarına kıyasla 15-19 yaşındaki çocuklar arasında (100.000 nüfus başına 109.6) en yüksekti.<sup>6</sup>

COVID-19 pandemisinin erken döneminden bu yana, enfekte çocukların sayısı önemli ölçüde arttı. Bunun nedenleri pandemi süresince sosyal, aktif erişkin ile temas, laboratuvar test kapasitesinin artması ve öncelikli popülasyonlar değiştiği SARS-CoV-2 için test kriterlerinin değişmesidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 18 yaşından küçük çocuklar laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-

CoV-2 vakalarının yaklaşık %13.3'ünü oluşturmaktadır.<sup>7</sup> 0-17 yaş arası çocuklar ve ergenler için rapor edilen insidanda zaman eğilimleri, yetişkinler arasında gözlemlenen eğilimlerle tutarlı bir şekilde izlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri, 18 yaşından küçük çocukların, bildirilen vakaların yaklaşık %8.5'ini temsil ettiğini göstermektedir.<sup>8</sup>

Çocukların neden yetişkinlere göre daha az sıklıkta ve ciddi şekilde enfekte olduklarına dair birden fazla açıklama var. Çocukların hipertansiyon, diyabet ve ciddi hastalıklarla ilişkilendirilen kronik akciğer hastalığı gibi komorbidite prevalansının daha düşük olmasıyla ilgili olabilir.<sup>9,10</sup> Başka bir açıklama, çocukların genellikle kış aylarında koronavirüse maruz kalması ve koronavirüslere karşı yetişkinlerden daha yüksek antikör seviyelerine sahip olmalarıdır. Çocuklarda ve gençlerde mevsimsel koronavirüslere karşı gelişen antikörler bir miktar koruma sağlayabilirken, yaşlı insanlarda kısmen çapraz reaktif mevsimsel koronavirüs antikörlerinin azalması, daha yüksek risk altına sokabilir.<sup>11</sup> Salgının erken evrelerinde, hastalığın yetişkinlerde daha yaygın olduğu biliniyordu ve çocuklar hastalığa daha az duyarlıydı ve salgının çok küçük bir bölümünü oluşturuyordu. Bu teori için öne sürülen nedenler, daha aktif bir doğuştan gelen bağışıklığa, sağlıklı solunum yollarına (yetişkinlere kıyasla sigara dumanına ve hava kirliliğine maruz kalmama nedeniyle), yaşa bağlı ACE-2 (anjyotensin dönüştürücü enzim-2) ekspresyonuna ve altta yatan daha sağlam ACE mekanizmasına bağlandı.<sup>12,13</sup>

Çocuklarda ACE-2'nin olgunluğu ve işlevi (örneğin bağlanma yeteneği) yetişkinlerden daha düşük olabileceğinden, çocukların COVID-19'a daha az duyarlı oldukları tahmin edilmektedir.<sup>14</sup> Bunyavanich ve arkadaşları, nazal epitelde daha düşük bir ACE-2 ekspresyonu tanımladılar ve bunun çocuklarda daha düşük SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişimi ile ilişkili olabileceğini öne sürdüler.<sup>15</sup>

Çocuklardaki semptomların daha az şiddetli olmasının bir başka açıklaması da çocukların çoğunlukla aileleri tarafından enfekte olmalarıdır.<sup>16</sup> Ayrıca, çocukların

daha güçlü bir doğuştan gelen bağışıklık sistemi vardır ve patojenlere yetişkinlerden farklı yanıt verebilirler. Sağlıklı çocuklarda lenfositler, özellikle NK hücreleri, sağlıklı yetişkinlerden yapısal olarak daha fazla miktarda bulunur.<sup>17</sup> Lenfosit sayısı yaşamın ilk aylarında çok yüksektir ve daha sonraki çocukluk ve ergenlik döneminde azalır. Çocuklarda hem sık görülen viral enfeksiyonlar hem de canlı aşılardan farklı patojenlere karşı daha etkili savunma ile, doğuştan gelen aktif bir bağışıklık sistemine neden olabilir.<sup>18,19</sup>

Bu yazıda, 31 Ocak 2020 tarihine kadar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran pandeminin erken döneminde, COVID-19 hastalığı olan çocuk hastalarda epidemiyolojik özellikleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları belirlemeyi amaçlamaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Covid-19 polikliniği ve Çocuk Acil polikliniğine başvuran olguların vaka kayıt formları ile retrospektif olarak tarandı. 16 Mart 2020 ile 31 Ocak 2020 tarihleri arasında 0-18 yaşları arasında toplam 937 kesin COVID-19 pediatrik vaka dahil edildi. Olguların klinik, laboratuvar verileri hasta kayıtlarından ve veri tabanından çıkarıldı. Hastalar demografik özellikleri, epidemiyolojik risk faktörleri, klinik bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları açısından analiz edildi.

## Tanımlar

Hastalık şiddeti, esas olarak klinik özelliklere, laboratuvar testlerine ve göğüs radyografisine dayalı olarak tanımlandı. Asemptomatik, hafif, orta, şiddetli veya kritik hastalık olarak sınıflandırıldı.<sup>20,21</sup> Tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

a. Asemptomatik enfeksiyon: Klinik belirti veya semptomu olmayan; akciğer görüntüleme sonuçları normal ancak 2019-nCoV nükleik asit testi sonucu pozitif.

b. Hafif: Üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan, fizik muayenede üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olup akciğer oskültasyon bulguları normal olan olgular.

c. Orta: Pnömoni bulguları olan hastalar ve semptomu olmayan ancak akciğerde subklinik infiltrasyon saptanan olgular da bu gruba alındı.

d. Şiddetli/kritik: Belirgin hipoksemi, solunum desteği (invaziv veya non-invaziv) ve yoğun bakım gerektiren olgular.

### Örnekleme ve Moleküler Analiz

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu'ndan izin alındı (Karar No: ÖZMEN-2021-12-21T12\_01\_07 ve Tarih: 23.12.2021) ve bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2022/12 ve Tarih: 12.01.2022). 16 Mart 2020 ile 31 Ocak 2020 tarihleri arasında 0-18 yaşları arasında toplam 937 kesin COVID-19 tanısı konan pediatrik vakalar dahil edildi. COVID-19 laboratuvar tanısı, viral transport besiyeri (VTM) ya da viral nükleik asit tamponu (vNAT) içeren tüplere alınan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinden, vNAT solüsyonu ile izole edilen viral RNA'ların rRT-PCR testi ile yapıldı. PCR testi Bio-speedy SARS-CoV-2 rRT-PCR kitleri (Bioeksen, Türkiye) kullanılarak Qiagen Rotor-Gene Q 5plex real time PCR cihazında yapıldı. Çalışma sürecinde SARS-CoV-2 tespiti için farklı zamanlarda RdRp gen bölgesini hedefleyen kit, N ve ORF1ab gen bölgesini hedefleyen çift gen çift kanallı kit ve çift gen tek kanallı kit olmak üzere üç farklı kit versiyonu kullanıldı.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler STATISTICA version 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc. (2017) programı ile yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma ile özetlenirken normal dağılıma

uymayanlar ise medyan ve çeyreklikler arası genişlik ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistiklerden sayı ve yüzde değerleri ile kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun laboratuvar parametrelerine ait ortalamaları Student-t testi ile medyanları ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare (chi-square test) analizi ile araştırılmış ve Ki-Kare, likelihood ratio ya da Fisher exact test istatistiklerinden uygun olanı kullanılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda istatistik önem seviyesi  $p \leq 0,05$  alınmıştır.

### Sonuçlar

Toplam 937 kesin tanıli pediatrik COVID-19 vakası tespit edildi. Toplamda erkek olgular 476'sını (%50.8) ve kız olgular 461'ni (%49.2) oluşturmuştur. Vakaların yaş ortalaması  $136.8 \pm 65.6$  aydı. Toplam vakaların 50'si (%5.3) 1 yaşından küçük, 68'i (%7.3) 1-3 yaşında, 78'i (%8.3) 3-6 yaşında, 211'i (%22.5) 6-12 yaşında, 190'ı (%20.3) 12-15 yaş ve 340 (%36.3) olgu 15 yaşından büyük idi. Semptomatik olan 652 (%69.5) hasta vardı. Cinsiyet ve semptomatik grupların yaş ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Erkeklerin yaş ortalaması semptom gelişimi açısından kızlardan daha düşüktü.

Aile içi temas 685'inde (%73) saptanırken 252'sinde (%26.9) herhangi bir temas öyküsü alınmadı. Hastaların 86'sı (%9.2) covid servisinde, 851'ine (%90.8) evde izolasyon önerildi. Hastaların demografik bilgileri Tablo1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1:** Hastaların Demografik Verileri

		Total Vakalar		Semptomatik Vakalar	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Kız	461	49.2	337	51.6
	Erkek	476	50.8	315	48.3
Yaş grupları	0-1 yaş	50	5.3	41	6.2
	1-3 yaş	68	7.3	39	5.9
	3-6 yaş	78	8.3	49	7.5
	6-12 yaş	211	22.5	127	19.4
	12-15 yaş	190	20.3	131	20
	>15 yaş	340	36.3	265	40.6
Temas Öyküsü	Yok	253	27	160	24.5
	Var	684	73	492	75.5
Kororbidite	Yok	877	93.6	-	-
	Var	60	6.4	-	-
Yatış Durumu	Evde izolasyon	851	90.8	580	89
	Servis	86	9.2	72	11

Laboratuvar verilerinde eksik veriler vardır, bu nedenle toplam hasta sayısına eşit değildir

Klinik bulgular değerlendirildiğinde olguların 405'inde (%43.4) ilk ziyarette en sık görülen semptomu ateş ve öksürüktü. Başvuru anında 285 (%30.4) hastada herhangi bir semptom bulunmazken, semptomatik olan olguların 50'si (%5.3) ateş, öksürük ve ishal birlikteliği, 184'ü (%19.6) tat ve koku kaybı, 4'ü (%0.4) ateş ve febril nöbet, 5'i (%0.5) öksürük ve nefes darlığı, 2'si (%0.2) solunum yetmezliği ile başvurdu. Klinik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Yaş grupları ile semptom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.05$ ). Buna göre; asemptomatik grupta 1-3 yaş grubu hastaların oranı

(%42.6)  $\geq 15$  yaş grubu hastaların (%22.1) oranından daha yüksektir. Semptomatik grupta ise 1-3 yaş grubu hastaların oranı (%57.4)  $\geq 15$  yaş grubu hastaların (%77.9) oranından daha düşüktür. Yaş grupları ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.05$ ).

Yatış ile yaş kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.05$ ). Buna göre evde izolasyonda olan 0-1 yaş grubunun oranı (%76), 6-12 yaş grubunun oranından (%91.5), 12-15 yaş grubunun oranından (%92.1) ve  $\geq 15$  yaş grubunun oranından (%93.2) daha düşüktür. Servis yatışı yapılan 0-1 yaş grubunun oranı (%24), 6-12 yaş grubunun



oranından (%8.5), 12-15 yaş grubunun oranından (%7.9) ve  $\geq 15$  yaş grubunun oranından (%6.8) daha yüksektir. Yaş

grupları ile temas öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 2.** Hastaların klinik bulguları.

Semptom	Erkek (n/%)	Kız(n/%)	Total(n/%)
Aseptomatik	161(% 33.8)	124(%26.9)	285(%30.4)
Ateş	72 (%15.1)	476(%11.7)	50.8(%13.4)
Öksürük	25(%5.3)	19(%4.1)	5.3(%44)
Ateş+Öksürük	119(%25)	118(%25.6)	237(%25.3)
Ateş+Öksürük+ishal	25(%5,3)	25(%5.4)	50(%5,3)
Tat koku kaybı	68(%14,3)	116(%25,2)	184(%19,6)
Ateş+Febril nöbet	3(%0.6)	1(%0.2)	4(%0.4)
Öksürük+solunum sıkıntısı	2(%0.4)	3(%0.7)	5(%0,5)
Solunum yetmezliği	1(%0.2)	1(%0.2)	2(%0.2)
Toplam	476(%100)	461(%100)	937(%100)

Laboratuvar verilerinde eksik veriler vardır, bu nedenle toplam hasta sayısına eşit değildir

Posteroerior akciğer (PA AC) grafisi ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p < 0.05$ ). PA AC grafisi normal olan 0-1 yaş grubunun oranı (%64); 3-6 yaş (%32.1), 6-12 yaş (%34.6), 12-15 yaş (%40) ve  $\geq 15$  yaş grubunun oranından (%34.1) daha yüksektir.

Klinik şiddet ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p < 0.05$ ). Buna göre asemptomatik olan 0-1 yaş grubunun oranı (%18); 1-3 yaş (%45.6), 6-12 yaş grubunun oranından (%40.8) daha düşüktür. 6-12 yaş grubunun oranı (%40.8)  $> 15$  yaş grubunun oranından (%28.5) daha yüksektir. Hafif olan 0-1 yaş grubunun oranı (%80) 1-3 yaş grubunun oranından (%50) daha yüksek ve 1-3 yaş grubunun oranı (%50) ise  $\geq 15$  yaş grubunun oranından

(%69.7) daha düşüktür. Pnömoni olanlarda 1-3 yaş grubunun oranı (%4.4) 6-12 yaş grubunun oranından (%0) daha yüksektir. Toplam vakalar ile yaş grupları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Cinsiyet ile semptomatik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p < 0.05$ ). Buna göre; erkeklerde asemptomatiklerin oranı (%56.5) semptomatiklerin oranından (%48.3) daha yüksektir. Kızlarda asemptomatiklerin oranı (%43.5) semptomatiklerin oranından (%51.7) daha düşüktür. Aynı zamanda asemptomatik olup erkeklerin oranı (%33.8) kızlardan (%26.9) daha yüksektir. Semptomatik olup erkeklerin oranı (%66.2) ise kızların oranından (73.1%) daha düşüktür. Bu oranlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 3.** Toplam vakalar arasında yaş gruplarına göre semptom, tanı, yatış, temas öyküsü, komorbidite, klinik şiddet ve radyolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

Yaş Grupları	(yıl) ( n/%)	0-1	1-3	3-6	6-12	12-15	>15	p
Semptom	Asemptomatik	9	29	29	84	59	75	<0.001
		18 %	42.6%	37.2%	39.8%	31.1%	22.1%	
	Semptomatik	41	39	49	127	131	265	<0.001
		82%	57.4%	62.8%	60.2%	68.9%	77.9%	
Tanı	Temaslı Asemt.	9	29	29	85	58	76	<0.001
		18%	42.6%	37.2%	40.3%	30.5%	22.4%	
	Üsye	40	28	44	115	122	248	
		80%	41.2%	56.4%	54.5%	64.2%	72.9%	
	Asye	0	0	1	0	2	1	<0.001
		0.0%	0.0%	1.3%	0.0%	1.1%	0.3%	
	AGE	2	10	3	11	8	15	<0.001
		2%	14.7%	3,8%	5.2%	4.2%	4.4%	
Yatış	Evde İzolasyon	38	59	69	193	175	317	0.003
		76%	86.8%	88.5%	91.5%	92.1%	93.2%	
	Servis	12	9	9	18	15	23	0.003
		24%	13.2%	11.5%	8.5%	7.9%	6.8%	
Temas Öyküsü	Var	41	50	62	169	146	216	<0.001
		%82	%73,5	%79.5	%80.1	%76.8	63.5	
	Yok	9	18	16	42	44	124	<0.001
		18%	26.5%	20.5%	19.9%	23.2%	36.5%	

Laboratuvar verilerinde eksik veriler vardır, bu nedenle toplam hasta sayısına eşit değildir.

**Tablo 3'ün devamı:** Toplam vakalar arasında yaş gruplarına göre semptom, tanı, yatış, temas öyküsü, komorbidite, klinik şiddet ve radyolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

Yaş Grupları	(yıl) ( n/%)	0-1	1-3	3-6	6-12	12-15	>15	p
Komorbidite	Var	3	1	7	17	13	19	0.299
		5%	1.5%	9%	8.1%	6.8%	5.6%	
	Yok	47	67	71	194	177	321	
		94%	98.5%	91 %	91.9%	93.2%	94.4%	
Akc. gr	Yok	17	38	50	135	109	217	0.017
		34.0%	55.9%	64.1%	64.0%	57.4%	63.8%	
	Normal	32	27	25	73	76	116	
		64%	39.7%	32.19%	34.6%	40%	34.1%	
BT	İnfiltrasyon	1	3	3	3	5	7	0.549
		2%	4.4%	3.8%	1.49%	2.6%	2,1%	
	Bulgular -	1	0	1	2	4	2	
		2%	0.0%	1.3%	0.9%	2.1%	0.6%	
Klinik Şiddet	Bulgular +	0	1	1	0	1	3	<0.001
		0.0%	1.59%	1.3%	0.0%	0.5%	0.9%	
	Asemptomatik	9	1	30	86	76	97	
		18%	45.6%	38.5%	40.8%	40%	28.5%	
Hafif	40	34	46	125	111	237		
	80%	50%	59%	59.2%	58.4%	69.7%		
Pnömoni	1	3	2	0	3	6		
	2%	4.4%	2.6%	0.0%	1.6%	1.8%		

Laboratuvar verilerinde eksik veriler vardır, bu nedenle toplam hasta sayısına eşit değildir. Akc gr.: Akciğer grafisi, BT: bilgisayarlı tomografi (Akciğer)

**Tablo 4.** Toplam vakalar arasında semptom durumuna göre cinsiyet, yaş grupları, yatış durumu, temas öyküsü, komorbidite, klinik şiddet ve radyolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

			Asemptomatik	Semptomatik	p
Cinsiyet	Kız		124(43.5%)	337 (51.7%)	0.021
	Erkek		161 (56.5%)	315 (48.3%)	
Yatış	Evde İzole		271(95.1%)	580 (89%)	0.002
	servis		14 (4.9%)	72(11%)	
Temas Öyküsü	Yok		93 (32.6%)	192(67.4%)	0.001
	Var		160 (24.5%)	492 (75.5%)	
Radyoloji	Akc. Gr.	Yok	213(74.7)	353(54.1)	0.001
		Normal	72 (25.3%)	277 (42.5%)	
		İnfiltrasyon	0(0.0%)	22 (3.4%)	
	BT	Bulgular	1 (0.9%)	9 (1.4%)	
	Bulgular +	0 (0.0%)	6 (0.9%)		
Klinik Şiddet	Asemptomatik		281(98.6%)	48 (7.4%)	0.001
	Hafif		4 (1.4%)	589 (90.3%)	
	Pnömoni		0 (0.00%)	15(2.3%)	

Laboratuvar verilerinde eksik veriler vardır, bu nedenle toplam hasta sayısına eşit değildir. Akc gr.: Akciğer grafisi, BT: bilgisayarlı tomografi (Akciğer)

Yatış ile semptomatik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.05$ ). Buna göre evde izolasyonda olan asemptomatiklerin oranı (%95.1) semptomatiklerin oranından (%89) daha yüksektir. Yatırılarak izlenen asemptomatik hastaların oranı (%4.9) semptomatiklerin oranından (%11) daha düşüktür. Aynı zamanda asemptomatik olup evde izolasyonda oranı (%31.8) serviste olanlardan (%16.3) daha yüksektir. Semptomatik olup evde izolasyonda olanların oranı (%68.2) ise

serviste olanların oranından (83.7%) daha düşüktür. Bu oranlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Temas öyküsü ile semptomatik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $p\leq 0.05$ ). Buna göre temas olmayanlarda asemptomatiklerin oranı (%32.6) semptomatiklerin oranından (%24.5) daha yüksektir. Temas olanlarda asemptomatiklerin oranı (%67.4) semptomatiklerin oranından (%75.5) daha düşüktür. Aynı zamanda asemptomatik olup temas olmayanların oranı (%36.8) temas olanlardan (%28.1)

daha yüksektir. Semptomatik olup temas olmayanların oranları (%63.2) ise temas olanlardan oranından (71.9%) daha düşüktür. Bu oranlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Akciğer grafisi bulguları ile semptomatik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ( $p<0.05$ ). Akciğer grafisi normal olanlarda, asemptomatik olanların oranı (%25.3) semptomatik olanların oranından (%42.5) daha düşüktür. Akciğer grafisinde infiltrasyon olanlarda, asemptomatik olanların oranı (%0) semptomatik olanların oranından (%3.4) daha düşüktür.

Klinik şiddet ile semptomatik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ( $p<0.05$ ). Asemptomatik olanlarda, asemptomatik olanların oranı (%98.6) semptomatik olanların oranından (%7.4) daha yüksektir. Hafif olanlarda, asemptomatik olanların oranı (%1.4) semptomatik olanların oranından (%90.3) daha düşüktür. Pnömoni asemptomatik olanların oranı (%0) semptomatik olanların oranından (%2.3) daha düşüktür. Toplam vakaların semptom durumuna göre karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Laboratuvar bulgularından sadece C reaktif protein (CRP) ve troponin medyanları arasındaki fark kız ve erkek çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ). Hemoglobin ortalamaları arasındaki fark kız ve erkek çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ). Asemptomatik ve semptomatik grupları arasında sadece CRP medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ). Laboratuvar bulguları Tablo 5'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Mersin'de COVID-19 pandemisinin erken aşamasında SARS-CoV-2 ile enfekte semptomatik ve asemptomatik 937 vaka ile COVID-19 hakkında ilk bildirilen verilerden biridir. Mevcut literatürü destekler şekilde bizim çalışmamızda erkek olgular kız

olgulara göre biraz daha fazlaydı.<sup>22-25</sup> Hastaların yaş dağılımına göre, çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu 15 yaş üzerinde olup, toplam doğrulanmış vakaların %36.3'ünü oluşturmuştur. Ding ve arkadaşları tarafından yapılan bir incelemede, COVID-19'lu çocuk hastaların çoğunluğu 5 yaşından büyüktü.<sup>24</sup> Ancak yaşların 1 gün ile 18 yaş arasında değişmesi nedeniyle tüm çocukluk yaşlarının 2019-nCoV'a duyarlı olduğu gösterildi. Türkiye'den bildirilen farklı pediatrik çalışmalarda temas %99 oranında bildirilmiştir.<sup>26,27</sup> Çalışmamızda aile içi temas hastaların %73'ünde vardı. Hoang ve ark.'nın raporuna göre, çocuk hastaların %75.6'sı COVID-19 teşhisi konan bir aile üyesine maruz kaldı.<sup>25</sup> Bu oran, Ding ve ark. tarafından yapılan başka bir incelemede %86.4 kadar yüksektir.<sup>24</sup> Öte yandan, ev teması ve okul çocuklarının birbiri ile maruz kalma, COVID-19'un çocuklarda yayılması için hala önemli bir sorun olmaya devam ediyor.<sup>22,23</sup> Benzer şekilde, vaka serimizde, COVID-19'lu hemen hemen tüm çocuklarda enfeksiyonun kaynağı bir ev üyesi veya yakın bir aile üyesiydi. Literatüre uygun cinsiyet farkı bulamadık.<sup>23,25,28,29</sup> Xia ve ark. konjenital veya edinilmiş hastalık öyküsü olan hastaların COVID-19'a karşı daha fazla duyarlılığa sahip olacağını belirtti.<sup>30</sup> Başka bir raporda, dahil edilen tüm çocukların %6.1'inin altta yatan hastalıkları vardı.<sup>24</sup> Başka bir rapora göre, altta yatan en yaygın tıbbi durum, solunum veya kalp rahatsızlığı ile beraber immüno-supresyon öyküsüydü (%65).<sup>25</sup> Benzer şekilde, bulgularımız altta yatan bir hastalığa sahip olmanın hastalık şiddeti ve yoğun bakım ihtiyacı için bir risk faktörü olduğunu ( $p<0.01$ ) ancak ilginç bir şekilde hastaneye yatış için ( $p=0.37$ ) risk olmadığını desteklemektedir. Altta yatan hastalıkları olan hastalarımızın %6.4'ü vardı. Olguların 285'i (%30.4) asemptomatik iken 652'si (%69.6) semptomatikti. Semptomatik hastaların 589'u (%90.3) hafif, 15'i (%2.3) ağır hastalığa sahipti. Dong ve ark.'nın tespit edilen vakaların %43.1'inin asemptomatik olduğunu ve %12.9'unun hafif hastalığa sahip olduğunu bildirdi.<sup>23</sup> Hoang ve ark.'nın sistematik incelemesinde, vakaların %19.2'si asemptomatikti.<sup>25</sup> Lu ve ark.'nın çalışmasına göre, asemptomatik olan hastaların %15.8'i

ve hafif hastalığı olan hastaların %19.3'ü doğrulanmıştır.<sup>22</sup> COVID-19'lu çocuklar asemptomatik olma eğiliminde olduklarından veya sadece hafif semptomlara sahip olduklarından, çalışmamızın bulguları genel olarak literatüre benzerdi. Benzer şekilde hastalarımızın büyük çoğunluğu (%90.3) hafif hastalıklı idi. Nefes darlığı ve takipne sıklığı %2 den azdı ve sadece iki hastada (%0.2) yoğun bakım yatışı oldu. COVID-19'lu çocuklar ekstra pulmoner semptomlarla ortaya çıkabilir. Çalışmamızda tat ve koku bozukluğu (% 19.6) en sık görülen ekstra pulmoner semptomdu. Gastrointestinal semptomlar daha az sıklıktaydı (%5.3). Kas veya baş ağrısı sadece 5 yaşından büyük çocuklarda değerlendirildi ve daha çok ateş ve öksürük ile birlikteliği vardı.

Çalışmamızda 5 yaşından büyük hastaların %19.6'sında (10-18 yaş arasında değişen) koku veya tat kaybı bildirilmiştir. Yaşla ilgili semptomların sıklığı ile ilgili bazı farklılıklar bulduk. Beş yaşından küçük hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu ve ishal ile daha sık başvurdu. Öte yandan, kas ağrısı, koku veya tat kaybı ve baş ağrısı, 5 yaşından büyük çocuklarda akciğer dışı semptomlar olarak daha sık bildirildi. Çocuk COVID-19 hastalarında laboratuvar bulguları hakkında birçok rapor var. Çocuk hastaların değerlendirildiği bir incelemede, laboratuvar bulgularına göre lökopeni ve lökositoz sırasıyla vakaların %7.3 ve %10.7'sinde mevcuttu.<sup>22,30</sup> Başka bir incelemeye göre, çocuk hastalarda en sık görülen anormal laboratuvar bulguları lökopeni/lenfopeni ve kreatin kinaz artışıydı. Olguların sırasıyla %21 ve %5'inde lenfopeni ve lenfositoz mevcuttu. Trombositopeni vakaların sadece %4'ünde bulundu.<sup>24</sup> Bizim çalışmamızda asemptomatik ve semptomatik grupları arasında sadece CRP medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p<0.05). Toplam 371 hastaya göğüs röntgeni çekildi. Bu hastalardan 349'unda (%37.2) normal, 22'sinde (%2.3) en az bir patolojik bulgu saptandı. Toplam 16 hastaya bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Bu hastalardan 10'unda (%1.1) normal sonuç alındı. 6'sında (%0.6) en az bir patolojik bulgu saptandı. Bu bulgular, hastalığın

çocuklarda daha az şiddetli olması nedeniyle BT'nin erişkinlerdeki kadar sık kullanılmasına gerek olmadığını desteklemektedir. Bu hassas popülasyonun radyasyona maruz kalmasını önlemek için orta veya şiddetli hastalarda bilgisayarlı tomografiyi düşünmek daha mantıklıdır.

Bu çalışmanın sınırlılıklarından biri, çalışmanın retrospektif doğasıdır. İkinci olarak, özellikle semptomatoloji ve tanı testleri söz konusu olduğunda eksik veriler vardı ve bu sonuçların tüm çalışma popülasyonu için standardize edilmesinde zorluklara neden oldu.

**Yazar katkıları:** GY: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenlemesi

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200131e. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e
2. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child.* 2020;105(12):1180-1185. doi:10.1136/archdischild-2020-320042
3. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(2):187-190. doi:10.1056/NEJMc2007617
4. 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):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
5. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):e148]. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):911-919. doi:10.1016/S1473-3099(20)30287-5
  6. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):446-447. doi:10.1016/S2213-2600(20)30152-1
  7. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand?. *Arch Med Res*. 2022;53(1):1-8. doi:10.1016/j.arcmed.2021.07.002
  8. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med*. 2020;24(12):6558-6570. doi:10.1111/jcmm.15364
  9. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243191. Published 2020 Dec 7. doi:10.1371/journal.pone.0243191
  10. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*. 2020;19(7):e13168. doi:10.1111/acel.13168
  11. Felsenstein S, Hedrich CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e514-e516. doi:10.1016/S2665-9913(20)30212-5
  12. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011
  13. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011
  14. Fang F, Luo XP. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E001. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0001
  15. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020;323(23):2427-2429. doi:10.1001/jama.2020.8707
  16. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020-. Science Brief: Transmission of SARS-CoV-2 in K-12 Schools and Early Care and Education Programs – Updated. [Updated 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570438/>
  17. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*, 2020 55: 2000749; doi: 10.1183/13993003.00749-2020
  18. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35-43. doi:10.1016/j.smim.2018.06.002
  19. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol*. 2013;34(9):431-439. doi:10.1016/j.it.2013.04.004
  20. Jin XM, Xu X. [The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association-an intensive training programme for developmental and behavioral pediatrics]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013 Nov;51(11):879-80. Chinese.
  21. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr*. 2021;9:631547. Published 2021 May 7. doi:10.3389/fped.2021.631547

22. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMc2005073
23. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
24. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:431. Published 2020 Jul 3. doi:10.3389/fped.2020.00431
25. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine.* 2020;24:100433. Published 2020 Jun 26. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100433
26. Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(25):e236. Published 2020 Jun 29. doi:10.3346/jkms.2020.35.e236
27. Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020;37(6):341-347. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.7.52
28. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol.* 2020;128:104395. doi:10.1016/j.jcv.2020.104395
29. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-661. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2
30. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020 May;55(5):1169-1174. doi: 10.1002/ppul.24718.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 170-183

### Çocuklarda COVID-19 ile ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom

 Mehtap Akça<sup>1</sup>,  Berfin Özgökçe Özmen<sup>1</sup>,  Nihan Özel Erçel<sup>2</sup>,  Necdet Kuyucu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Ç. Enfeksiyon Hast. BD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Mersin, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** SARS-CoV-2 ile ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom tehlikeli ve ölümcül olarak seyredabilen yeni bir pediatrik hastalıktır. Kliniğimizde COVID-19 ile ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) tanısı alan çocukların klinik özelliklerini ve kısa dönem sonuçlarını tanımlamayı amaçladık. **Yöntem:** Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Covid polikliniği ve Çocuk Acil polikliniğine 01.10.2020 ile 29.12. 2021 tarihleri arasında başvuran 1ay-18 yaş aralığında yer alan MIS-C tanısı alan 30 hasta dosyaları ve tıbbi kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, Ekokardiyografi (EKO) bulguları ve tedavi şekilleri kaydedildi. **Bulgular:** Hastaların %60'ı (n=18) erkeklerden oluşmaktadır. Yaş ortalamaları 8.07±4.38 yıl idi (1-16 yıl). Hastaların %83.3'ü (n=25) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne, %16.7'si (n=5) Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırıldı. Hastaların %66.6 (n=20)'sında aile içi temas, %3.3'ünde (n=1) aile dışı temas saptanırken, %30'unda (n=9) herhangi bir temas öyküsü alınmadı. Hastaların %96.6'sında (n=29) COVID-19 antikor pozitif olup yalnızca 1 hastada COVID-19 Rt-PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) pozitif saptandı. Başvuru anında hastaların %3.3'ünde (n=1) ateş ve öksürük, %6.6'sında (n=2) ateş, öksürük ve nefes darlığı, %63.3'ünde (n=19) ateş, öksürükle beraber döküntü, konjonktivit, lenfadenopati varken ayrıca %13.3'ünde (n=4) solunum yetmezliği, %13.3'ünde (n=4) de karın ağrısı eşlik ediyordu.

**Sonuç:** COVID-19 ilişkili MIS-C'nin sağlıklı çocuklarda ve ergenlerde ciddi ve hayatı tehdit eden hastalığa yol açabileceği literatürde gösterilmiştir. COVID-19'un klinik bulgularının anlaşılmasına çalışıldığı salgın sürecinde MIS-C'nin geniş bir klinik spektrum gösterdiği ve farklı klinik sistem patolojileriyle hastaların başvuracağı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, MIS-C, çocuk

---

**Yazının geliş tarihi:** 08.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu yazar:** : Mehtap Akça, Yan Dal Arş. Gör, Uzman Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, 33111, Yenışehir-Mersin, Tel: 0324 2410000-22044, E-posta: mehtapolcar@hotmail.com

## Multiple Systemic Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children

**Aim:** Multiple systemic inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 is a dangerous and potentially fatal new pediatric disease. We aimed to describe the clinical features and short-term outcomes of children diagnosed with Multiple Systemic Inflammatory Syndrome (MIS-C) associated with COVID-19 in our clinic. **Method:** Our hospital is connected to Pediatric Infectious Diseases Outpatient Clinic and Pediatric Emergency Outpatient Clinic, from 1.10.2020 to 29.12.2021. The files and medical records of 30 patients diagnosed with MIS-C, aged 1 month to 18 years, who applied between 2021, were retrospectively reviewed. Demographic information, clinical findings, laboratory values, echocardiography (ECHO) findings and treatment modalities of the patients were recorded. **Results:** 60% (n= 18) of the patients were men. The mean age was 8.07±4.38 years (1-16 years). 83.3% (n=25) of the patients were hospitalized in the pediatric infectious diseases service, and 16.7% (n=5) in the pediatric intensive care unit. Family contact was found in 66.6% (n=20) of the patients, extra-familial contact was found in 3.3% (n=1) and no contact history was obtained in 30% (n=9). While 96.6% (n=29) of the patients were positive for COVID-19 antibodies, only one patient was found to be positive for COVID-19 Rt-PCR (real-time polymerase chain reaction). At the time of admission, 3.3% (n=1) had fever and cough, 6.6% (n=2) fever, cough and shortness of breath, 63.3% (n=19) fever, rash with cough, conjunctivitis, lymphadenopathy. In addition, 13.3% (n=4) had respiratory failure and 13.3% (n=4) had abdominal pain. **Conclusion:** It has been shown in the literature that COVID-19-associated MIS-C can cause serious and life-threatening disease in healthy children and adolescents. It should be kept in mind in the differential diagnosis that MIS-C shows a wide clinical spectrum and patients with different clinical system pathologies will apply during the epidemic process where the clinical findings of COVID-19 are tried to be understood.

**Keywords:** COVID-19, MIS-C, child

### Giriş

Koronavirüsler (CoV) soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablosundan Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bu virüslerin hepsi oldukça bulaşıcıdır ve sıklıkla salgınlara yol açarak ölümlere neden olmuştur. 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. 11 Şubat 2020 tarihinde Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu bu virüsü "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak isimlendirmiştir. Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ), bu virüsün sebep olduğu yeni hastalığın adını da koronavirüs hastalığı 2019 (Coronavirus Disease-2019; COVID-19) olarak duyurmuştur. Hastalık kısa bir sürede bütün dünyaya yayılmıştır. Nihayetinde, 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.<sup>1,2</sup> Çocuklarda COVID-19 genellikle hafiftir. Bununla birlikte, nadir durumlarda çocuklar ciddi şekilde etkilenebilir ve klinik belirtiler yetişkinlerden farklı olabilir.<sup>3,4</sup>

Nisan 2020'de çocuklarda, Birleşik Krallık'ta COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen inkomplet Kawasaki hastalığı veya Toksik Şok sendromu benzeri klinik gidiş (kardiyovasküler şok, ateş ve hiperinflamasyon) olan olgular dikkat çekmeye başlamıştır.<sup>5</sup> Daha sonra, başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinden benzer olgular bildirilmiştir. Mayıs 2020'nin ortalarında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından ilk kez COVID-19 ile ilişkili olabileceği düşünülen yeni bir klinik şekil

açıklanmıştır.<sup>6,7</sup> 14 Mayıs 2020 tarihinde DSÖ bu olguları pediatrik multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlamıştır.<sup>8</sup> Multisistemik inflamatuvar sendrom; tehlikeli ve potansiyel olarak ölümcül olan “Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)” ile ilişkili yeni bir pediatrik hastalıktır. Çocuklar tipik olarak COVID-19 enfeksiyonundan 3–4 hafta sonra MIS-C belirtileri/semptomları gösterir ve %32-76 oranı arasında hızla şoka, kalp ve solunum yetmezliğine ilerler. MIS-C tanısı konulduğunda çocukların %60’nın SARS-CoV-2’ye karşı antikorları pozitifken polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatiftir. Erken tanı ve tedavi ile çocukların çoğu hayatta kalır ancak hastalığın erken tanınması çok önemlidir. Multisistemik inflamatuvar sendrom gelişen çocukların %52’sinde altta yatan herhangi bir hastalık yoktur. En sık görülen komorbiditeler ise obezite ve astımdır. Bazı çocukların MIS-C geliştirmeye neden daha duyarlı olabileceğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Değişik sağlık kuruluşları arasında olgu tanımı için kullanılan kriterlerde bazı farklılıklar mevcuttur. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) olgu tanımında, çocuğun hastaneye yatmayı gerektiren ciddi semptomlara sahip olması yer alırken, DSÖ kriterlerinde bu kriter yer almamaktadır. Ayrıca CDC  $\geq 24$  saatten uzun süren ateşi kriter olarak değerlendirirken, DSÖ  $\geq 3$  gün uzun süren ateşi kriter olarak kabul etmektedir. CDC tarafından yayınlanan vaka tanımında yer alan kriterlerin tümü karşılanmalıdır.<sup>5</sup> (Tablo 1) Multisistemik inflamatuvar sendrom olgu tanımı ve tanı kriterleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

### Yöntem

Bu çalışmaya, hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Çocuk Covid ve Çocuk Acil Polikliniği’ne 01.10.2020 ile 29.12.2021 tarihleri arasında başvuran

1ay-18 yaş aralığında yer alan MIS-C tanısı alan 30 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları ve tıbbi kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, Ekokardiyografi (EKO) bulguları ve tedavi şekilleri kaydedildi. Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu’ndan izin alındı (Karar No:2021-12-27T11\_24\_25 ve Tarih: 28.12.2021) ve bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2022/13 ve Tarih: 12.01.2022).

### İstatistiksel analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 yazılımı (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation) ile analiz edildi. Normallik dağılımını belirlemek için sayısal veriler görsel (histogramlar, olasılık çizimleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak medyan, aralık [çeyrekler arası aralık (IQR)], ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları t -testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

#### Klinik bulgular

Hastaların %60 (n=18)’i erkeklerden %40’ı (n=12) kızlardan oluşmaktadır. Yaş ortalamaları  $8.07 \pm 4.38$  yıl idi (1-16 yıl). Hastaların %83.3’ü (n=25) çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine, %16.7’si (n=5) çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılanların %10’u (n=3) 5-11 yaş aralığında, %6.6’sı (n=2) 12 yaş üzeri grupta saptandı.

**Tablo 1.** Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından yayınlanan Multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olgu tanımı ve tanı kriterleri

Vaka Tanımı	
1.	0- 21 yaş arası ve
2.	24 saatten uzun süren, >38.0°C ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirim ve
3.	Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (En az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)
	Yüksek ESR (eritrosit sedimentasyon hızı)
	Yüksek CRP (C-reaktif protein), Yüksek prokalsitonin
	Yüksek D-dimer, Yüksek fibrinojen
	Yüksek ferritin
	Yüksek LDH (laktat dehidrogenaz)
	Yüksek IL-6 seviyesi
	Artmış nötrofil sayısı, Lenfopeni
	Hipoalbuminemi
4.	Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve
5.	Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 veya daha fazlasının varlığı)
	Kardiyovasküler [Şok, yüksek troponin, yüksek BNP (beyin natriüretik peptid), anormal Eko bulguları, aritmi]
	Böbrek (Böbrek yetmezliği)
	Nörolojik (Konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)
	Hematolojik (Koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
	Gastrointestinal (Yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)
	Dermatolojik (Eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve
6.	Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi) ve
7.	Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)
	SARS-CoV2 RT-PCR pozitifliği
	SARS-CoV2 seroloji pozitifliği
	SARS-CoV2 antijen pozitifliği
	Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

EKO: Ekokardiyografi; ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2; RT-PCR: Gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu

Hastaların %66,6'sında (n=20) aile içi temas, %3,3'ünde (n=1) aile dışı temas saptanırken, %30'unda (n=9) herhangi bir temas öyküsü alınmadı. Hastaların %96,6'sında (n=29) COVID-19 antikor pozitif olup yalnızca 1 hastada COVID-19 Rt-PCR pozitif saptandı. PCR pozitifliği olan olgu 5 yaş altı grupta yer aldı. Hastaların %6,6'sında (n=2) komorbid hastalık (astım ve fazla kilolu) vardı.

Başvuru anında hastaların %3,3'ünde (n=1) ateş ve öksürük, %6,6'sında (n=2) ateş, öksürük ve nefes darlığı, %63,3'ünde (n=19) ateş, öksürükle beraber döküntü, konjonktivit, lenfadenopati varken %13,3'ünde (n=4) ayrıca solunum yetmezliği, %13,3'ünde (n=4) karın ağrısı eşlik ediyordu. (Tablo 2)

## **Laboratuvar ve radyolojik incelemeler**

Laboratuvar değerleri incelendiğinde, COVID-19 antikor düzeyleri, diğer hematolojik ve biyokimyasal değerlerin minimum, maksimum ve ortanca değerleri tabloda verilmiştir. (Tablo 3) Lenfopeni varlığı (<1500/mikroL) hastaların %56,6'sında (n=17), ESR (Eritrosit Sedimantasyon Hızı) yüksekliği (>13mm/saat) %83,3'ünde (n=25), hipoalbuminemi (<2,5 gr/dL) %20'sinde (n=6), hiponatremi (<130 mEq/L) varlığı %30'unda (n=9), ferritin yüksekliği (>68ng/ml) %90'ında (n=27), ProBNP yüksekliği (>300pg/mL) %83,3'ünde (n=25), fibrinojen yüksekliği (>400mg/dl)

%36,6'sında (n=11), D-dimer yüksekliği (>0,5 mikroFEU/ml) %76,6'sında (n=23) tespit edildi.

Lenfopeni varlığı (<1500/mikroL) hastaların %56,6'sında (n=17), ESR (Eritrosit Sedimantasyon Hızı) yüksekliği (>13mm/saat) %83,3'ünde (n=25), hipoalbuminemi (<2,5 gr/dL) %20'sinde (n=6), hiponatremi (<130 mEq/L) varlığı %30'unda (n=9), ferritin yüksekliği (>68ng/ml) %90'ında (n=27), ProBNP yüksekliği (>300pg/mL) %83,3'ünde (n=25), fibrinojen yüksekliği (>400mg/dl) %36,6'sında (n=11), D-dimer yüksekliği (>0,5 mikroFEU/ml) %76,6'sında (n=23) tespit edildi.

Yaş grupları arasında toplam lökosit sayısı, Hb, Htc ve lenfosit ölçüm ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. P değerleri sırasıyla, p=0,045, p=0,012, p=0,022 ve p=0,023. Toplam lökosit sayısı ölçüm ortalamasındaki farklılığın 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0,045). Gruplar arasındaki farklılığın tespiti için yapılan Post-Hoc Tukey testi sonuçlarına göre; Hb ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0,010), Htc ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0,022), lenfosit ölçüm ortalamasındaki farklılığa bakıldığında 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0,017).



**Tablo 2:** Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

		5 yaş altı		5-11 yaş		12 yaş ve üzeri	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	5	62,5	9	64,3	4	50,0
	Kız	3	37,5	5	35,7	4	50,0
Semptom Dağılımı	Ateş, öksürük	-	-	-	-	1	12,5
	Ateş, öksürük, nefes darlığı	-	-	1	7,1	1	12,5
	Ateş, öksürük, döküntü, Lenfadenopati, konjonktivit	7	87,5	7	50,0	5	62,5
	Ateş, öksürük, döküntü, Lenfadenopati, konjonktivit, solunum yetmezliği	-	-	3	21,4	1	12,5
	Ateş, öksürük, döküntü, Lenfadenopati, konjonktivit, karın ağrısı	1	12,5	3	21,4	-	-
Komorbidite	Astım					1	12,5
	Fazla kilolu (vücut kitle indeksi >25 kg/m <sup>2</sup> )			1	7,1		

Yaş grupları arasında toplam lökosit sayısı, Hb, Htc ve lenfosit ölçüm ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. P değerleri sırasıyla, p=0,045, p=0,012, p=0.022 ve p=0.023. Toplam lökosit sayısı ölçüm ortalamasındaki farklılığın 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0.045). Gruplar arasındaki farklılığın tespiti için yapılan Post-Hoc Tukey testi sonuçlarına göre; Hb ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0.010), Htc ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0.022), lenfosit ölçüm ortalamasındaki farklılığa bakıldığında 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki

farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0.017).

Hastaların görüntüleme bulgularına bakıldığında %76,6'sının (n=23) posteroanterior akciğer grafisi normal olup %23,3'ünde (n=7) infiltrasyon mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) %26,6 (n=8) hastada normal, %13,3 (n=4) hastada ise nodüler buzlu cam opasiteleri tespit edildi. Yapılan ekokardiyografi hastaların %60'ında (n=18) hastada normal, %30'unda (n= 9) sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve %10'unda (n=39) sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozukluğuna miyokardit eşlik etti. (Tablo 4) Abdominal ultrason bulguları olarak 1 hastada serbest sıvı, terminal ileit, mezenterik lenfadenit tablolarını içeren bağırsak ve mezenterik enflamasyon yer aldı.

**Tablo 3.** Laboratuvar Değerleri ve Dağılımları

Parametreler	5 yaş altı	5-11 yaş	12 yaş üzeri	Referans Aralık	p değeri
Sayı/yüzde (n/%)	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)		
Covid antikor değeri	7.2-142 (67.74)	3.1-250 (80.37)	30.6-19.5 (67.28)	<0.8U/ml	0.904
Lökosit sayısı	3730-22400 (13860)	5000-20160 (12032)	3770-13100 (7351,25)	4.500-13000/mikroL	0.045
Hemoglobin	9-12,6 (10.36)	8,8-13,5 (11.64)	11,1-15,3 (12.43)	12-15 gr/dL	0.012
Hematokrit	26-36 (29.75)	27-40 (33.86)	31-46 (35.38)	%34-44	0.022
Trombosit sayısı	55000-373000 (202375)	121000-510000 (246642)	61000-420000 (170875)	150.000-400.000/mikroL	0.304
Lenfosit sayısı	580-5880 (2911,259)	330-5770 (1911,439)	240-1550 (775)	1000-4.800/mikroL	0.023
Lenfopeni varlığı	580-1440 (n=3)	330-1350 (n=7)	240-1490 (n=7)	<1500/mikroL	0.458
ESH	6-75 (46.13)	4-138 (59.14)	2-121 (63.3)	0-13 mm/saat	0.622
ESR yüksekliği	29-75 (n=7)	21-138 (n=12)	44-121 (n=6)	>13 mm/saat	0.207
C-reaktif protein	10.2-40.3 (19.22)	5.1-58.3 (23.23)	2.3-33.4 (17.05)	<0.5 mg/dL	0.583
Albümin	2.2-4.4 (2.8)	2.6-4.6 (3.31)	2.1-3.6 (2.83)	2.5-4 gr/dl	0.176
Hipoalbuminemi	2.2-2.3 (n=3)	-	2.1-2.4 (n=3)	<2.5 gr/dL	0.742
ALT	6-180 (46.38)	7-126 (31.93)	8-211 (58.88)	<39 U/L	0.469
AST	17-202 (57,75)	15-559 (66,71)	17-95 (44,5)	<47 U/L	0.892

**Tablo3'ün Devamı**

Parametreler	5 yaş altı	5-11 yaş	12 yaş ve üzeri	Referans aralık	p değeri
Sayı/yüzde (n/%)	Min-Maks (median)	Min-Maks (median)	Min-Maks (median)		
Laktat Dehidrogenaz	264-413 (306.33)	194-987 (315.25)	2-542 (264.86)	180-430 U/L	0.832
Ürik asit	2.6-5.5 (4.28)	2.7-5.15 (3.85)	3,1-8 (4,85)	<6,1 mg/dL	0.193
Sodyum	127-147 (135.75)	126-138 (133.71)	122-157 (135,13)	132-145 mEq/L	0.786
Ferritin	116-653 (300.88)	30-1478 (379.67)	85-3063 (904,13)	13-68 ng/ml	0.087
Ferritin yüksekliği	116-653 (n=8)	77-1478 (n=11)	85-3063 (n=8)	>68 ng/ml	0.105
Troponin I	0-139 (19.64)	0-96 (11,45)	0-53 (13.81)	0.012-0.02 ng/ml	0.872
Pro BNP	678-22000 (11646.38)	55-22000 (7613,08)	94-22000 (6705,86)	<300 pg/mL	0.512
Pro BNP yüksekliği	678-2000 (n=8)	483-22000 (n=11)	387-2000 (n=6)	>300pg/mL	0.716
Fibrinojen	360-900 (5759)	271-885 (452.3)	194-826 (8493,33)	170-400 mg/dl	0.726
Fibrinojen yüksekliği	465-900 (n=2)	437-885 (n=6)	627-826 (n=3)	>400 mg/dl	0.334
D dimer	1.06-11.8 (4.46)	0.6-8.9 (2.91)	2,5-33,7 (9,32)	<0,5mikroFEU/ml	0.165
D-dimer yüksekliği	1.06-11.8 (n=7)	0,6-8.9 (n=9)	2,5-33,7 (n=7)	>0,5mikroFEU/ml	0.165

Min: Minimum, Maks: Maksimum, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotranferaz, ProBNP: Beyin natriüretik peptid

**Tablo 4.** Görüntüleme yöntemleri sonuçları

		5 yaş altı		5-11 yaş		12 yaş ve üzeri	
		n	%	n	%	n	%
PA Akciğer Grafisi	Normal	7	87,5	10	71,4	6	75,0
	İnfiltrasyon	7	12,5	4	28,6	2	25,0
	Çekilmeyen	-	-	-	-	-	-
Toraks Bilgisayarlı Tomografi	Normal	7	25,0	4	28,6	2	25,0
	Nodüler buzlu cam	7	12,5	2	14,3	1	12,5
	BT çekilmeyen	5	62,5	8	57,1	5	62,5
Ekokardiyografi	Normal	6	75,0	9	64,3	3	7,5
	Düşük LV Sistolik fonksiyon	2	25,0	4	28,6	3	7,5
	Miyokardit	-	-	-	-	-	-
	Düşük LV Sistolik fonksiyon+ Miyokardit	-	-	1	7,1	2	25,0

PA :Posteroanterior, BT: Bilgisayarlı tomografi, LV: Sol Ventrikül

### Tedaviler

Hastaların %56,6'sına (n=17) intravenöz immünglobulin (IVIG) + asetilsalisilikasit, %10'una (n=3) IVIG + düşük molekül ağırlıklı heparin, %16,6'sına (n=5) IVIG, asetilsalisilikasit ve deksametazon, %6,6'sına (n=2) IVIG, düşük molekül ağırlıklı heparin ve deksametazon, %6,6'sına (n=2) IVIG, düşük molekül ağırlıklı heparin ve metilprednizolon tedavileri verildi, %3,3 (n=1) hasta tedavisiz izlendi. Hipotansiyon nedeni ile inotrop ihtiyacı hastaların %30'unda (n=9) dopamin/ dobutamin/ adrenalinden birini içeren tekli inotrop, %13,3'üne (n=4) ikili inotrop şeklinde olup, %56,6'sı (n=17) inotrop tedavisiz izlendi. Oksijen ihtiyaççı değerlendirildiğinde hastaların %23,3'üne (n=7) maske/kanül ile, %10'una (n=3) yüksek akımlı oksijen tedavisi, %6,6'sına

(n=2) mekanik ventilatör ile oksijen destek tedavisi uygulandı. %60'sı (n=18) herhangi bir oksijen desteği verilmedi. Tedavi şemaları Tablo 5'de yer almaktadır.

### TARTIŞMA

COVID-19 ile ilişkili çoklu inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili ilk raporlar Nisan 2020'de Birleşik Krallık'tan yayınlandı.<sup>10-11</sup> Bu yayınların ,Çocukluk çağının en yaygın ikinci vaskülit olan Kawasaki hastalığına benzer ateş ve mukokutanöz özelliklere sahip olduğu görüldü.<sup>10</sup> Bu nedenle, başlangıçta bu yeni klinik durum Kawasaki benzeri sendrom olarak ilan edildi. Artan sayıda MIS-C hastası sayesinde hastalık ve kliniği hakkında daha fazla bilgi edinildi. Bununla birlikte başvuru sırasındaki klinik sendromlar çalışmalarda bazı farklılık göstermektedir.<sup>11</sup> MIS-C'li hastalarda görülen bu önemli farklılıklar

artık iyi bilinmektedir. Biz de artan tecrübemize rağmen MIS-C hastalarında her gün yeni bir bulgu ile karşılaşabiliriz.

**Tablo 5:** Tedavi şemaları

	5 yaş altı		5-11 yaş		12 yaş ve üzeri	
	n	%	n	%	n	%
<b>Yok</b>	-	-	1	7,1	-	-
İVİG+ Asetilsalisilikasit	6	75,0	7	50,0	4	50,0
Tedavi İVİG+ Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	-	-	1	7,1	2	25,0
İVİG+Asetilsalisilikasit+ Deksametazon	2	25,0	2	14,3	1	12,5
İVİG+ Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin +Dexametazon	-	-	2	14,3	-	-
İVİG+ Asetilsalisilikasit +Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin +Metilprednizolon	-	-	1	7,1	1	12,5
Yok	6	75,0	9	64,3	2	25
İnotrop Tekli inotrop	2	25	4	28,6	3	37,5
İkili İnotrop	-	-	1	7,1	3	37,5
Yok	6	75,0	9	64,3	3	37,5
Oksijen Maske/kanül	2	25,0	2	14,3	3	37,5
Yüksek akımlı oksijen tedavisi	-	-	3	21,4	-	-
MV	-	-	-	-	2	25,0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>

İVİG:İntravenöz İmmünglobulin, MV:Mekanik ventilasyon

MIS-C insidansı belirsiz olmakla birlikte, çocuklarda COVID-19'un nispeten nadir bir komplikasyonu gibi görünmektedir ve doğrulanmış yüzde 1'inden azında görülmektedir. New York Eyaletinden bir raporda, <21 yaşındaki bireylerde laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tahmini insidansı

100.000'de 322 ve MIS-C insidansı 100.000'de 2'dir

Bu çalışmada MIS-C tanısı alan 30 hasta değerlendirildi ve kısa dönem sonuçları sunuldu. Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu daha hafif bir seyirli olmasına rağmen, asemptomatik enfeksiyonlardan sonra bile ciddi MIS-C vakaları bildirilmiştir. Asemptomatik vakalar nedeniyle çocuklarda

SARS-Cov-2 sayıları kesin olarak bilinmediğinden MIS-C'nin gerçek insidansını tahmin etmek zordur. Çeşitli çalışmalarda yirmi bir yaşın altında laboratuvar sonucuyla doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların sıklığı 322/100.000 olarak saptanırken; MIS-C insidansı yaklaşık 2/100.000'dir.<sup>12</sup> Çoğu pediatrik hastada COVID PCR negatif saptanmasına karşın antikör serolojisi pozitif saptanmaktadır.<sup>13</sup> Bu durum MIS-C'nin akut enfeksiyon süreci geçtikten sonra immün disregülasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Patofizyolojisinde konak doğal ve adaptif immün sistemin bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Literatürde, MIS-C vakalarının medyan yaş 8-11 yıl olarak saptanmıştır.<sup>14</sup> Bizim çalışma grubumuzda literatür ile uyumlu olarak 8 yıl olarak tespit edilmiştir. Kawasaki Hastalığının aksine, MIS-C daha büyük çocukları etkileme eğilimindedir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda MIS-C hasta grubunun da yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak saptandı. COVID-19 yetişkinlerde daha şiddetli olduğu gibi, MIS-C vakaları da daha büyük çocuklarda daha şiddetlidir ve bu, hastalığın etiyopatogenezini aydınlatmak için bir ipucu olabilir.<sup>16</sup>

Kawasaki hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu, sitokin salınım sendromuna benzer şekilde virüse karşı oluşan anormal immün yanıtın patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>16</sup> Buna karşın bazı olgularda COVID PCR ve antikör seroloji çalışmalarının her ikisi de pozitif ya da daha az sıklıkta her ikisi de negatif saptanabilmektedir.<sup>12,13</sup>

Farklı çalışmalarda çocuklarda laboratuvarla doğrulanmış COVID-19 vakalarının erkek ve kız oranı 1,1-1,5 tespit edilmiştir.<sup>17</sup> COVID-19'da olduğu gibi, bazı çalışmalar MIS-C vakalarında hafif bir erkek baskınlığı olduğunu göstermektedir.<sup>18,19</sup> Bizim çalışmamızda da MIS-C olguları %60 oranında erkek cinsiyette daha fazla görülmüştür. Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sunulan daha büyük vaka serilerinde etkilenen çocukların > %70'i önceden sağlıklı olup en sık eşlik eden

hastalıklar obezite ve astımdı.<sup>19</sup> Bizim hasta grubumuzda da 1 hastada Astım ve 1 hastada da BMI ( vücut kitle index>25 kg/m<sup>2</sup>) olup fazla kilolu saptandı, geri kalan 28 hasta daha önce sağlıklıydı.

Klinik bulgulara bakıldığında hastaların %100'ünde ateş olmazsa olmaz bulgu olarak görülür. MIS-C'de ateş en önemli bulgudur. Whittaker E, ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MIS-C'de ana semptom olarak ateş görüldüğü bildirildi.<sup>11</sup> Vakaların %90'ında 4 günü aşan dirençli ateş mevcuttu. Benzer şekilde olgularımızın tamamında en az 3 gün süren ateş vardı. Döküntü, konjonktivit ve mukoza zarı tutulumu (kırmızı veya şişmiş dudaklar, çilek dili) %30 ile 81 arasında görüldü.<sup>13,20</sup> Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalar %90 oranında en sık inatçı ateş, LAP, döküntü ve konjonktivit şikayetleri ile başvurdu. MIS-C ile ilgili diğer çalışmalarda solunum semptomları % 21-65 oranında görülmekteydi.<sup>21</sup> Mart ve Haziran 2020 arasında 783 MIS-C hastasının gözden geçirilmesinde, vakaların sırasıyla %4.5 ve %9'unda öksürük ve solunum semptomları saptanmıştır.<sup>22</sup> Bizim çalışmamızda da olguların %13.3 oranında literatür ile uyumlu olarak solunum yolu semptomları mevcuttu. MIS-C hastalarına gastrointestinal semptomlar olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi bulguları da eşlik etmektedir. Ahmed ve arkadaşlarının çalışmasında karın ağrısı şikayetinin olgularda belirgin izlendiği, bazı olguların akut batın nedeniyle opere edildiği ancak sonrasında bunların mezenter lenfadenit olarak tespit edildiği görülmektedir.<sup>20</sup> Radia ve arkadaşları da olguların %71 gastrointestinal sistem bulgularıyla başvurduğunu raporlamışlardır.<sup>21</sup> Bizim çalışmamızda da literatürdekilere benzer şekilde %13,3 hastada klinik bulgulara karın ağrısı eşlik etmekte ve bir hastada serbest sıvı, terminal ileit, mezenterik lenfadenit tablolarını içeren bağırsak ve mezenterik enflamasyon saptandı. Bu açıdan karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal şikayetlerle başvuran hastaların ayırıcı tanısında MIS-C akılda tutulmalıdır.

Laboratuvar izleminde inflamatuvar belirteçlerde artış izlenmektedir. Radia ve arkadaşları olguların %50'sinde lenfopeni,

%94'ünde CRP artışı saptamışlardır.<sup>21,22</sup> Bizim hastalarımızın da %57'sinde lenfopeni saptanmış olup eritrosit sedimentasyon hızı ve ferritin değerlerinde artış saptanmıştır. Hastalar, kardiyak belirteçler açısından değerlendirildiğinde Troponin I, BNP/ N-terminal BNP (NT-pro-BNP) ve D-Dimer %50-90 oranında yüksek saptandı.<sup>23</sup> Ek olarak, şoku olan çocuklarda daha yaygın olarak yüksek kardiyak belirteçler vardır. Bizim hasta grubumuzda da Troponin I, pro-BNP ve D-dimer yüksekliği tespit edilmiştir. Kardiyak etkilenim olguların çoğunluğunda izlenmektedir. Kardiyak etkilenimin mekanizması net tanımlanamamış olsa da sistemik inflamasyon, akut viral miyokardit, hipoksi, stres kardiyomiyopatisi ve nadiren koroner arter iskemisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>24</sup> MIS-C vakalarının %40-80'inde semptomatik miyokardit bildirilmiştir.<sup>25</sup> Vakaların çoğunda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bildirilmiştir. İngiltere'den ilk vaka serilerinde, bunların %75'inde kardiyak disfonksiyon görülmüştür.<sup>10</sup> Sadece ciddi şekilde etkilenmiş hastaları içeren vaka serilerinde önemli ölçüde daha yüksek oranda sol ventrikül fonksiyonunda azalma (%50-60) ve koroner arter anormallikleri (%20-50) bildirilmiştir.<sup>26</sup> Radia ve arkadaşları da olguların en sık kardiyak tutulumla seyrettiğini ve %77 olguda kardiyovasküler destek (inotrop ve sıvı desteği) gerektiğini raporlamışlardır.<sup>21</sup> Bizim hasta grubumuzun %43.3'üne inotrop infüzyonu uygulandı. Literatürde hastaların %6-24'ünde koroner arter dilatasyonu <sup>27,28</sup> bildirilirken, bizim hasta grubumuzda koroner arter dilatasyonu gözlenmedi ve bir hastada miyokardit saptandı. Bu durumun MIS-C olgularında erken kardiyak değerlendirme nedeni olduğunu düşünüyoruz.

Tanısal görüntülemeye ilişkin bulgulara bakıldığında hastaların çoğunun göğüs radyografileri normaldi. Anormal bulgular arasında plevral efüzyonlar, yamalı konsolidasyonlar, fokal konsolidasyon ve atelektazi yer aldı. Bilgisayarlı göğüs tomografisi (BT) genellikle göğüs radyografisindekilere benzer bulgulara sahiptir. Buzlu cam opasifikasyonu yaygın bir bulgu olarak

saptanmıştır.<sup>29</sup> Bizim hasta grubumuzun da %23,3'ünde infiltrasyon saptandı. Bilgisayarlı göğüs tomografisinin'de nodüler buzlu cam %13,3 oranında saptandı.

COVID-19 ilişkili pediatrik MIS-C tanılı olguların izleminde hiperinflamatuvar sürecin gerilemesine yönelik geniş kapsamlı tedavi algoritması uygulanmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi düzenlenmesi, kardiyak tutulumla yönelik hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla inotrop desteği ve sıvı resüsitasyonu sağlanması, Kawasaki benzeri bulgularla ilerleyen olgularda İVİG, intravenöz kortikosteroid ve asetilsalisilik asit verilmesi önerilmektedir. Biz de %96.6 oranında İVİG tedavisi, %30 oranında İVİG ile birlikte steroid tedavisi verildi.

### **Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu'ndan izin alındı (Karar No: ÖZMEN-2021-12-21T12\_01\_07 ve Tarih: 23.12.2021) ve bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2022/12 ve Tarih: 12.01.2022).

**Yazar katkıları:** GY: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenlemesi

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır.

### **Kaynaklar**

1. Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200131e. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e
2. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child.*



- 2020;105(12):1180-1185.  
doi:10.1136/archdischild-2020-320042
- Dec  
doi:10.1371/journal.pone.0243191
3. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(2):187-190. doi:10.1056/NEJMc2007617
  4. 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):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
  5. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul;20(7):e148]. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):911-919. doi:10.1016/S1473-3099(20)30287-5
  6. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):446-447. doi:10.1016/S2213-2600(20)30152-1
  7. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand?. *Arch Med Res.* 2022;53(1):1-8. doi:10.1016/j.arcmed.2021.07.002
  8. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med.* 2020;24(12):6558-6570. doi:10.1111/jcmm.15364
  9. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243191. Published 2020
  10. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):e13168. doi:10.1111/acel.13168
  11. Felsenstein S, Hedrich CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e514-e516. doi:10.1016/S2665-9913(20)30212-5
  12. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011
  13. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011
  14. Fang F, Luo XP. [Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020 Feb 2;58(2):81-85. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001.
  15. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020;323(23):2427-2429. doi:10.1001/jama.2020.8707
  16. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020-. Science Brief: Transmission of SARS-CoV-2 in K-12 Schools and Early Care and Education Programs – Updated. [Updated 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570438/>
  17. Luca Cristiani, Enrica Mancino, Luigi Matera et al European Respiratory

- Journal 2020 55: 2000749; doi: 10.1183 /13993003.00749-2020.
18. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol.* 2018;39:35-43. doi:10.1016/j.smim.2018.06.002
  19. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol.* 2013;34(9):431-439. doi:10.1016/j.it.2013.04.004
  20. Jin XM, Xu X. [The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association-an intensive training programme for developmental and behavioral pediatrics]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013 Nov;51(11):879-80. Chinese.
  21. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr.* 2021;9:631547. Published 2021 May 7. doi:10.3389/fped.2021.631547
  22. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMc2005073
  23. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6): e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
  24. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:431. Published 2020 Jul 3. doi:10.3389/fped.2020.00431
  25. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine.* 2020;24:100433. Published 2020 Jun 26. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100433
  26. Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(25):e236. Published 2020 Jun 29. doi:10.3346/jkms.2020.35.e236
  27. Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020;37(6):341-347. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.7.52
  28. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol.* 2020;128:104395. doi:10.1016/j.jcv.2020.104395

## Sözlü Bildiri

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 184-187*

### **Otizm ile takip edilen nadir bir kas-göz -beyin hastalığı tanısı alan iki kardeş: B3GALNT2 gen mutasyonu**

 **Esra Sarıgeçili<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji, Adana

#### **Öz**

Beta-1,3-N-acetylgalactosaminiltransferase 2 (B3GALNT2) geni alfa distroglükonopatiler (a-DGP) içinde yer alan ve hastalığa sebep olan genlerden biridir. Distroglükonların O-glukolizasyonundan sorumlu olan tek tip karbonhidrat yapısını oluşturan, nitroasetilgalaktozamin-b-1,3-nitroasetilglukozamini (GalNAc-b-1-3GlcNAc) oluşturan enzimi kodlayan genidir. Bu yazıda çocuk psikiyatri kliniğinde uzun süreler otizm nedeni ile takip edilen, çocuk metabolizma bölümünün de araştırdığı ve sonrasında kas-göz-beyin hastalığının da nadir bir sebebi olan B3GALNT2 gen mutasyonu saptanan iki kardeş vaka sunuldu. Kognitif gerilik özellikle de dil alanında geriliği olan, otizm bulguları bulunan hastalarda kreatin kinaz değerlerine mutlaka dikkat edilmeli ve sınırda olsa yükseklik var ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lökodistrofik değişiklikler eşlik ediyorsa bu hastalarda Beta-1,3-N-acetylgalactosaminiltransferase 2 (B3GALNT2) gen mutasyonu saptanma olasılığı akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** kas-göz-beyin, B3GALNT2 gen mutasyonu, otizm

---

**Yazının geliş tarihi:** 09.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Esra Sarıgeçili, Uzman Doktor, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü, Adana, Tel: 0507 9241778, E-posta: sarigeciliesra@gmail.com

## Two siblings follow-up with autism were diagnosed with a rare muscle-eye-brain disease: B3GALNT2 gene mutation

### Abstract

Beta-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (B3GALNT2) gene is involved in alpha dystroglycanopathies (a-DGP) and causes disease. It is the gene that encodes the enzyme that creates nitroacetylgalactosamine-b-1,3-nitroacetylglucosamine (GalNAc-b-1-3GlcNAc), which creates a single type of carbohydrate structure responsible for the O-glycosylation of dystroglycan. In this article, two siblings who were followed for a long time in the pediatric psychiatry clinic for autism, investigated by the pediatric metabolism department, and later found to have B3GALNT2 gene mutation, which is a extremely rare cause of muscle-eye-brain disease, are presented. In patients with cognitive retardation, especially in the language area, and autism findings, creatine kinase values should be evaluated, and if there is a borderline elevation in the creatine kinase values and leukodystrophic changes in brain magnetic resonance imaging (MRI), the probability of detecting a (B3GALNT2) gene mutation should hold in mind.

**Key words:** Muscle-eye-brain, B3GALNT2 gene mutation, autism

### Giriş

Konjenital muskuler distrofi tanımı doğumdan itibaren olan kas güçsüzlüğü ve kas biyopsisinde distrofi bulgularının saptanmasıdır. Bunlar beyinde yapısal anormallik bulunmayan merozin negatif/merozin pozitif tip ile beyinde yapısal anormallik saptanan alfa distroglükonopatileri kapsar.<sup>1</sup> Alfa distroglükonopatiler; alfa distroglükonların veya diğer proteinlerin defektif posttranslasyonel modifikasyonuna sebep olur. Vücutta multipl sitem etkilenimine neden olur.<sup>2</sup> Otozomal resessif olarak kalıtılır. Ana patoloji a-DGP'de post-translasyonel O-glikolizasyondur. a-DGP geniş bir klinik spektruma sahiptir. Bunlar çok ciddi klinikleri olan Walker-Warburg sendromu (WWS), kas-göz-beyin hastalığı (MEB) ve Fukuyama konjenital muskuler distrofiden daha hafif bir kliniği olan limb-girdle muskuler distrofiye değişmektedir.<sup>3,4</sup> Bu hastalıklar genelde, konjenital katarkt, ciddi kas güçsüzlüğü, okuler anormallikler, lizensefali, optik sinir atrofi, polimikrogri, serebellar kist, displazi ya da kaldırım taşı kortikal malformasyonlar gibi daha ağır bir klinik gösterirler. Beta-1,3-N-asetilgalaktoz aminiltransferaz 2 (B3GALNT2) geni a-DGP içinde yer alan ve patolojiye sebep olan nadir bir genidir. Distroglükonların O-glikolizasyonundan sorumlu olan tek tip

karbonhidrat yapısını oluşturan, nitroasetilgalaktozamin-b-1,3-nitroasetilglukozamini (GalNAc-b-1-3GlcNAc) oluşturan enzimi kodlayan genidir.<sup>5</sup>

Bu yazıda çocuk psikiyatri kliniğinde uzun süreler otizm nedeni ile takip edilen, çocuk metabolizma bölümünün de araştırdığı ve sonrasında kas göz beyin hastalığının da nadir bir sebebi olan B3GALNT2 gen mutasyonu saptanan 2 kardeş vaka sunuldu.

### Olgu Sunumu

Birinci hasta altı yaş erkek, üç senedir çocuk psikiyatri ve çocuk metabolizma kliniğinde otizm nedeni ile takip edilip araştırılıyordu. Fizik muayenede istemsiz ve anlamsız el, kol ve kafa hareketleri var, göz teması hiç yok, mental olarak geri, konuşması yaşlarına göre oldukça yetersiz olup hastanın etrafa sosyal ilgisi yoktu ve tipik otizm özellikleri göstermekte idi.

İkinci kardeş, 19 ay erkek, fizik muayenede tipik otizm bulguları gösteriyor, göz teması oldukça kısıtlı, konuşma anlamsız sesler çıkarma düzeyinde, istemsiz hareketleri mevcut, yürüme dengesiz ve parmak ucu basarak, derin tendon refleksleri (DTR) 3+ idi. H

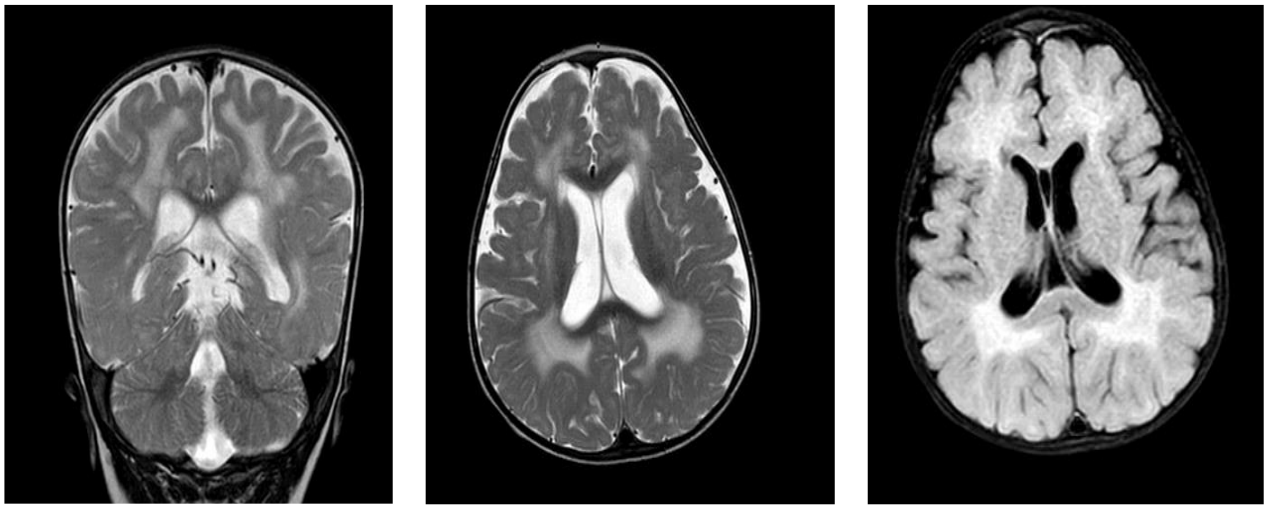
Hastaların özgeçmişlerinde miad doğum, küvöz öyküsü yok, prenatal ya da postnatal özellik bulunmamakta idi. Soy geçmişte anne ve baba birinci derece kuzen evliliği idi. Ailede kalıtsal bir hastalık öyküsü yok idi.

Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımı, kreatin, ürik asit, sodyum, potasyum, AST/ALT normal; B12 vitamini, TSH, ST4, ST3, demir, ferritin normal; tüm metabolik testler (Tandem-Mass, İOA, LA/PA, homosistein, biotin, lizozomal tarama ve çok uzun zincirli yağ asitleri) normal idi. İtirme testi, visual evoked potential (vep) ve elektromiyelografi (EMG) normal idi. EEG'de ise hemisferlerin frontosentral kesimlerinden kaynaklanan 2-3 hz frekansta ortaya çıkan diken dalga boşalimleri mevcuttu. Ancak hastaların nöbet tarifi olmadığı için antiepileptik tedavi başlanmadı. Bu açıdan yakın takibe alındı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise periventriküler lökodistrofi bulguları mevcuttu. Hastanın öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları yeniden değerlendirildiğinde kreatin kinaz değerlerinde 234-274-256-311 gibi sınırdaki yüksekliklerine dikkat edildi. Hastada kas-göz- beyin hastalığına yönelik panel çalıştırıldı ve her iki kardeşte de NM\_152490.5: *beta1,3-N acetylgalactosaminyltransferase* 2 (B3GALNT2) geninde c.979G>A

(p.Asp327Asn) homozigot gen mutasyonu saptandı. Anne ve babanın taşıyıcı oldukları belirlendi. Aileye genetik danışmanlık verildi. Hastalar ise özel eğitim ve diğer destek tedaviler ile takibe alındı.

## Tartışma

Beta-1,3-n-asetilgalactosaminltransferaz 2 (B3GALNT2) gen mutasyonu konjenital muskuler distrofi distroglikonopati, beyin ve göz anormallığı sendromu tip A, 11' e neden olmaktadır (MDDGA11).<sup>6</sup> Şimdiye kadar literatürde çok fazla vaka bildirilmemiş olup bildirilen vakaların ortak özelliği kognitif gerilik, özellikle dil gelişme geriliği ve beyin MRG'de lökodistrofik değişikliklerdir. Bu grupta CK yüksekliği normal de olabileceği gibi, çoğunlukla da sınırdaki yüksek bulunur. Genelde spesifik bir tedavisi olmayıp antioksidanların kullanımı denenmektedir. Yazımızda her iki hastada erken dönem kas güçsüzlüğü, psikomotor ve dil gelişiminde gerilik vardı. Her iki hastanın da patolojik göz bulgusu yoktu ancak beyin MRG'de lökodistrofik yaygın değişiklikleri vardı (Resim 1). Ancak klasik a-DGP'de olduğu gibi beyinde ağır yapısal değişiklikler, (kistler, atrofiler, kaldırım taşı), göz bulguları ya da diğer organ anormallikleri yoktu. Daha hafif ve silik bulgular mevcuttu.



**Resim 1:** Koronal ve aksiyal T2 ile flair görüntüler izlenmekte olup beyin MR görüntüleme periventriküler oldukça yaygın lökomalazi alanları izlenmektedir.

Eğer hastalarda ılımlı CK yüksekliğine lökodistrofik değişiklikler, kognitif gerilik ve dil gelişme geriliği eşlik ediyorsa bu hastalarda *B3GALNT2* gen mutasyonu saptanma olasılığı çok yüksektir ve akılda tutulmalıdır.

**Yazar katkısı:** Vakanın tamamı Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde Esra Sarıgeçili tarafından takip ve tedavi edilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali Destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Pini A, Merlini L, Tome FM et al. Merosin-negative congenital muscular dystrophy, occipital epilepsy with periodic spasms and focal cortical dysplasia. Report of three Italian cases in two families. *Brain Dev.* 1996;18: 316.
2. Messina S, Bruno C, Moroni I, et al. Congenital muscular dystrophies with cognitive impairment. A population study. *Neurology.* 2010;75: 898.
3. Chen XY, Song DY, Fan YB, et al. Novel mutations in *B3GALNT2* gene causing  $\alpha$ -dystroglycanopathy in Chinese patients. *Chinese Medical Journal.* 2021;134:1483-1485.
4. Hedberg C, Oldfors A, Darin N. *B3GALNT2* is a gene associated with congenital muscular dystrophy with brain malformations. *European Journal of Human Genetics.* 2014;22: 707-710.
5. Maroofian R, Riemersma M, Jae LT et al. *B3GALNT2* mutations associated with non-syndromic autosomal recessive intellectual disability reveal a lack of genotype-phenotype associations in the muscular dystrophy-dystroglycanopathies. *Genome Medicine.* 2017;9: 118.
6. Steven E, Carss KJ, Cirak S et al. Mutations in *B3GALNT2* Cause Congenital Muscular

Dystrophy and Hypoglycosylation of  $\alpha$ -Dystroglycan. *Am J Hum Genet.* 2013;92;(3): 354-365.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 188-194

### Okul öncesi çocuklarda epileptik nöbeti taklit eden durumlar: Tek merkez deneyimi

 Gül Yücel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Konya, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Epileptik olmayan paroksizmal olaylar çocuklarda sıktır ve epilepsi olarak yanlış teşhis edilebilmektedir. Bu çalışmada okul öncesi çocuklarda epileptik olmayan paroksizmal olayların etiyolojik nedenleri ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çocuk nöroloji polikliniğine bir yıllık süre içinde nöbet şikâyeti ile başvuran altı yaşından küçük hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıntılı anamnez, video kayıtları, laboratuvar bulguları ve elektroensefalografi (EEG) sonuçlarına göre epileptik olmayan paroksizmal olay tanısı düşünülen 71 hasta çalışmaya dâhil edildi. **Bulgular:** En sık tanılar sırasıyla katılma nöbeti, benign paroksizmal vertigo, benign uyku miyoklonusu, gece terörü, ürperme atağı, haz fenomeni, sandifer sendromu ve benign paroksizmal tortikollis saptandı. Hastaların hiçbirinin EEG'sinde epileptik aktivite saptanmadı. Bu yaş grubunda fizyolojik veya organik nedenlerden kaynaklandığı gözlemlendi. **Sonuç:** Okul öncesi çocuklarda fizyolojik etiyolojiler ön plandadır. Yaşa göre klinik özelliklerin tanınması klinik uygulamada anahtar rol oynar. Doğru teşhis gelişim dönemindeki çocuklarda gereksiz anti-epileptik ilaç kullanımını önleyecektir. Çocuk doktorları arasında farkındalığın artması yanlış tanıları ve gereksiz tetkik maliyetlerini de azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Paroksizmal, non-epileptik olaylar, epilepsi taklitleri, fizyolojik, çocuklar

---

Yazının geliş tarihi: 24.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Gül Yücel, Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Konya Tel: 0553 0305525, E-posta: drgulyucel@hotmail.com



## Conditions mimicking epileptic seizures in pre-school children: A single center experience

### Abstract

**Aim:** Non-epileptic paroxysmal events are common in children and may be misdiagnosed as epilepsy. In this study, it was aimed to evaluate the etiological causes and clinical features of non-epileptic paroxysmal events in preschool children. **Method:** We retrospectively evaluated the data of patients younger than six years old who were applied to pediatric neurology outpatient clinic with seizure complaints during a one year period. Seventy-one patients who were considered to have a non-epileptic paroxysmal event diagnosis based on detailed anamnesis, video recordings, laboratory findings and electroencephalography (EEG) results were included in the study. **Results:** The most common diagnoses were breath holding spells, benign paroxysmal vertigo, benign sleep myoclonus, pavor nocturnus, shuddering attack, gratification phenomenon, sandifer syndrome and benign paroxysmal torticollis respectively. None of the patients had epileptic abnormality in the EEG. It was observed that it was originated from physiological or organic causes in this age group. **Conclusion:** Physiological etiologies were predominant in preschool children. Recognition of clinical features by age plays a key role in clinical practice. Correct diagnosis will prevent unnecessary use of antiepileptic drugs children in the developmental period. Increasing awareness among pediatricians will also reduce misdiagnoses and unnecessary examination costs.

**Keywords:** Paroxysmal, non-epileptic events, epilepsy mimics, physiological, children

### Giriş

Non-epileptik paroksizmal olaylar (NEPO), epileptik nöbetleri taklit eden ve bu nedenle epilepsi ile kolayca karışabilen, beyinde nörofizyolojik işlev bozuklukları tarafından belirlenmeyen, motor ve/veya davranışsal aktivitede değişiklikler olarak ortaya çıkan bir grup bozukluğu içermektedir.<sup>1,2</sup> Epileptik olmayan paroksizmal olaylar, epizodik, değişken süreli ve tipik olarak stereotipik bir karaktere sahiptir. Aynı zamanda hem fokal veya jeneralize, hem de motor veya non-motor nöbetler olmak üzere çeşitli epileptik nöbet türlerini gösterebilir.<sup>3</sup> Epileptik olmayan olayların epilepsi olarak yanlış teşhis edilmesi sadece doğru tanı ve tedaviyi ertelemekle kalmaz, aynı zamanda antiepileptik ilaçların gereksiz yere yazılmasıyla ek risk oluşturur. Ayrıca ailenin aşırı kaygısı, faaliyetlerin haksız yere kısıtlanması gibi ciddi psikososyal sıkıntılara yol açar. Diğer taraftan epilepsi tanısının atlanması ek nöbetler ve olası yaralanmalar, epilepsili çocuklarda ani ölüm veya status epileptikus riski anlamına gelir.<sup>4</sup> Paroksizmal olayı epileptik ve epileptik olmayan olarak tanımlamak tanı sürecindeki ilk adımdır. Ayrıntılı öykü alma,

ebeveynlerin net ve doğru bilgilendirmeleri, tetikleyici faktörlerin açıklanması, klinik gözlemler, olay anını gösteren video kayıtları ve tanık raporları, bir paroksizmal olayın nöbet olup olmadığına karar vermenin ana araçlarıdır.<sup>4</sup> Olayın klinik değerlendirmesi, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dahil olmak üzere daha ileri tanı testleri için endikasyona yol açacaktır. NEPO ve epileptik nöbetlerin ayırımında atakların süresi, yeri, şekli, görülme zamanı, bilinç durumu bazen doktorlar arasında tanısız şüpheye neden olabilir. Bu durumda doğru tanı için video EEG altın standarttır, ancak yüksek maliyet, kullanılabilirlik ve uzman yorumu kullanımını sınırlar.<sup>5</sup> Literatürde video EEG'ye yönlendirilen hastaların %3,5-43'ünde NEPO saptanmıştır.<sup>6-8</sup> Bu geniş aralık yönlendirme eğilimi ile ilişkili olabilir.

Epileptik olmayan paroksizmal olaylar çocukluk çağında sık görülen bozukluklardır ve farklı sınıflandırmalar önerilmiştir.<sup>9-12</sup> Okul öncesi çocuklarda görülen bilinç değişikliği ile ilişkili NEPO tipleri katılma nöbetleri, hayal kurma

nöbetleri, zaman aşımı fenomeni veya bilinç değişikliği ile ilişkili olmayan NEPO tipleri erken infantil benign miyoklonus, ürperme epizodları, haz fenomeni, motor stereotipler ve daha az sıklıkla hiperekpleksi, sandifer sendromu, benign paroksizmal tortikollis, paroksizmal diskinezi, paroksizmal tonik yukarı bakış, spasmus nutans ayrıca uyku ile ilgili NEPO tipleri neonatal uyku miyoklonisi, gece terörü ve daha az sıklıkla kafa vurma ve konfüzyonel uyanma olarak sınıflandırılmıştır.<sup>10</sup> Diğer çalışmalarda NEPO fizyolojik ve psikojenik olarak sınıflandırıldı.<sup>9,12</sup> Ayrıca semptomların başlama yaşının çeşitli NEPO tiplerini ayırt edici bir faktör olduğu bildirildi.<sup>12</sup> Küçük çocuklarda NEPO'nun çoğunu fizyolojik veya organik bozukluklar oluştururken, okul çağındaki çocuklar ve ergenlerde psikojenik nedenlerin daha sık görüldüğü bildirildi.<sup>13,14</sup> Park ve ark.<sup>15</sup> çocuklarda NEPO' nun yaşa göre farklılık gösterdiğini, ayrıca nörolojik defisiti olan ve olmayan hastalarda NEPO dağılımlarının aynı olduğunu bildirdi.

Bu çalışmada okul öncesi dönemde farklı NEPO tiplerinden etkilenen çocukların sıklığını, etiyojisini, demografik ve klinik özelliklerini değerlendirdik. Çocuk doktorları arasında farkındalığı artırmak, dolayısıyla NEPO'nun erken ve doğru tanınmasını sağlamak, gereksiz antiepileptik ilaç kullanımını önlemek, tetkik ve tedavi maliyetlerini azaltmak amaçlanmıştır.

## Yöntem

Konya Şehir Hastanesi çocuk nöroloji polikliniğine 2020 Kasım ile 2021 Aralık tarihleri arasında nöbet şikâyeti ile başvuran altı yaşından küçük hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya en az bir atağı tanımlayabilen aile üyesi veya video kayıt olan hastalar dâhil edildi. Eksik klinik bilgileri veya doğrulanmış semptomatik nöbetleri olan, nöromotor gelişim geriliği ve patolojik nörolojik muayene bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Demografik bilgiler, tıbbi geçmiş, olay tanımı, tedavi ve yapılan araştırmalar gibi tüm ilgili tıbbi veriler kaydedildi. Hastalar bazen videolarla desteklenen aile üyelerinden olayın görgü tanığı tanımına

dayalı olarak paroksizmal olayların tanısı için değerlendirildi. Ayrıntılı anamnez, sistemik ve nörolojik muayene bulguları, olayların başlangıç yaşı, atakların sıklığı ve süresi, meydana gelme durumu (uyanık/uyku), olay sırasındaki pozisyon (ayakta/oturma/yatarken), tetikleyici faktörler not edildi. Ön değerlendirme ile tanı kesin değilse laboratuvar bulguları, elektrokardiyogram, EEG sonuçları ve nörogörüntüleme gibi tetkikler gerektiği zaman yapıldı.

Hastaların tanıları; katılma nöbeti, çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu, benign uyku miyoklonusu, gece terörü, ürperme atağı, haz fenomeni (infantil mastürbasyon), sandifer sendromu ve paroksizmal tortikollis olarak değerlendirildi. Katılma nöbeti syanotik ve soluk olarak sınıflandırıldı. Benign paroksizmal vertigo ve paroksizmal tortikollis tanısı için International Headache Society kriterleri dikkate alındı.<sup>16</sup>

## İstatistiksel analizler

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versiyon 22.0) yazılımı kullanılarak tanımlayıcı ve karşılaştırmalı analizler yapılmıştır. Normal dağılımlı sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standard sapma, kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

## Bulgular

Şüpheli epileptik nöbet olarak yönlendirilen 368 hastadan 71'i (%19.3) NEPO tanısı aldı. Ortalama başvuru yaşı  $18.52 \pm 10.24$  ay (47 gün-51 ay, ortanca 28 ay), 33 hasta (%46.5) kız, 38 hasta (%53.5) erkekti. Katılma nöbeti en yaygın (%67.6) tanıydı. Katılma nöbetinin %72.9 syanotik gruptaydı. Bu tanıyı benign paroksizmal vertigo takip etti. Benign uyku miyoklonusu en küçük yaş grubunu oluşturmaktaydı. Haz fenomeni kızlarda gözlemlendi. Uyku terörü erkek baskındı (Tablo 1). Ailede altı hastada (%8.4) migren ve üç hastada (%4.2) epilepsi öyküsü vardı. Hastaların 54/71'ine (%76) rutin uyku ve uyanıklık EEG'si çekildi; 46 hastada normal EEG bulguları, sekiz hastada

(%14.8) epileptik olmayan paroksizmal bozukluk tespit edildi. Hastaların hiçbirinin EEG'sinde epileptik anormallik gözlenmedi. Hastaların 8/71'ine beyin MRG yapıldı, hiçbir patoloji saptanmadı.

Katılma nöbeti tanısı alan ve demir eksikliği anemisi saptanan 42/48 hastaya demir tedavi uygulanırken, anemisi olmayan altı hastaya pirasetam tedavi önerildi. Hastaların üç aylık takiplerinde şikâyetlerinde belirgin azalma gözlemlendi. Uyku miyoklonus tanısı

alan hastaların semptomları üç aydan önce sonlandı. Gece terörü olan hastalarda uyku düzeni ile ilgili ailelere önerilerde bulunuldu, tüm hastaların üç ay sonra ataklarında belirgin azalma oldu. Benign paroksizmal vertigo tanısı konan hastalara akşam pirasetam tedavi başlandı ve üç ay sonunda atak sıklığında belirgin azalma oldu. Haz fenomeni olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu araştırıldı, dermatit olanlara tedavi verildi. Aileye önerilerde bulunuldu.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tanı	n (%)	Cinsiyet Erkek (%)	Yaş (A/G)	Atak sıklığı (G/A/Y)	Semptom süresi (D)
Katılma nöbeti	48 (67.6)	25(52.1)	19.8±11.7 A	7.8±4.2 A	3.1±4.5
Siyanotik Soluk	35(49,3)	18(51.4)	20.3±7.4 A	8.2±5,3A	3±4.2
Paroksizmal vertigo	13(18.3)	7(53.8)	18.2±8.6 A	7.3±3.4 A	3.2±5.1
Uyku miyoklonusu	7(9,8)	3(42.9)	23.4±9.5 A	4.2±3.6 Y	5.3±4,6
Gece terörü	5(7)	3(60)	52,6±12,8 G	4.1±4,8 G	1±2,1
Ürperme atağı	4(5.6)	3(75)	39.5±10.7A	8.9±6.3A	10.1±8.4
Haz fenomeni	3(4.2)	2(66.7)	19.5±9.2A	8.5±6.2 A	1±1,4
Sandifer sendromu	2(2.8)	0	42.1±8.6A	5.2±8.1 G	5.4±3.5
Benign paroksizmal tortikollis	1(1.4)	1(100)	29 A	8-10 G	0.5-1
	1(1.4)	1(100)	25 A	1 A	60-120

G: gün, A:ay, Y:yıl, D: dakika

## Tartışma

Bu çalışma, okul öncesi çocuklarda epilepsiyi taklit eden çok çeşitli NEPO tiplerinin varlığını, aynı zamanda fizyolojik veya organik bozuklukların ön planda olduğunu göstermektedir. NEPO çocuklarda oldukça yaygın görülen bozukluklardır ve epileptik nöbet ile ayırıcı tanısı genellikle zordur. Çocukluk çağında NEPO tanısı veya epileptik nöbet ve epileptik olmayan paroksizmal olaylar arasındaki ayırıcı tanı birçok çalışmanın amacı olmuştur.<sup>17-19</sup> Bay ve ark.<sup>7</sup> NEPO tanısı alan çocukların %43'ünde gelişimsel gecikme, %25'inde anormal nörolojik muayene ve %40'ında eşlik eden epilepsi tanısı buldu. NEPO'nun en sık görülen tanıları; %34 afektif spazm, %15 iyi huylu uyku miyoklonusu, %11 motor

tikler ve %7 tremor saptadı. Bu çalışmada vakaların %96'sında doğru NEPO tanısının konulduğu, bununla birlikte klinik belirtilerin özellikle epileptiform EEG bulguları veya epilepsi ve gelişimsel gecikme olan çocuklarda şüpheye neden olabileceği bildirildi. Kim ve ark.<sup>19</sup> 143 hastada (%12,9) NEPO'nun klinik özelliklerini değerlendirdi, altı yaşından küçük çocuklarda boş bakma, tonik postür, uyku miyoklonusu ve uyku ile ilgili bozuklukların daha sık teşhis edildiğini, altı yaşından büyük çocuklarda NEPO'nun daha sık bulunduğunu bildirdi. Bu yazarlara göre, epileptik nöbet ve NEPO arasındaki ayırıcı tanının kolay olmadığı ve NEPO olan 32 hastaya yanlışlıkla epilepsi tanısı konarak antiepileptik tedavi başlandığı bulunmuştur. Çalışmada ayrıca özellikle gelişimsel

gerilikleri olan küçük çocuklarda doğru tanıya ulaşmak için uzun süreli video-EEG izleme yapılması önerildi.<sup>19</sup> Kotagal ve ark.<sup>11</sup> altı yıllık klinik tedaviyi analiz ederek NEPO tanısı almış 134 hastayı yaşa göre üç gruba ayırdılar. Okul öncesi grupta iki ay- beş yaş arası 26 hasta bildirdiler, bu çocuklarda stereotipik hareketler, hipnik sıçramalar, parasomniler ve sandifer sendromu tanıları ile karakterize edildiğini belirlediler. Bu grupta eşlik eden epilepsi 12 vakada (%46) bulundu. Beş yaşından büyük çocuklarda konversiyon bozukluğu (psikojenik nöbetler) tanısının konulduğunu ve sıklığının yaşla birlikte arttığını, özellikle ergen kızlarda en sık görülen epileptik olmayan durum olduğunu bildirdi. Aynı çalışmada hasta grupları arasında eşlik eden epilepsi sıklığının yaşla birlikte azaldığı da bildirildi.<sup>11</sup> Park ve ark.<sup>15</sup> NEPO'lu çocukları yaşlarına göre üç gruba ayırdı; okul öncesi hastalarda normal çocuk davranışı (tekrarlayan yüzünü ve çenesini buruşturma, soğuk terlerle bacak bacak üstüne atma ve tonik- klonik kol hareketi), uyku hareketi (periyodik kol-bacak hareketi, miyoklonik jerker gibi motor belirtiler) ve boş bakma gibi fizyolojik bozukluklar daha yaygınken, altı yaşından büyük çocuklarda psikojenik epileptik olmayan olayların daha fazla olduğunu ve ergen grupta vazojenik senkopun sık gözlemlendiğini bildirdi. Çalışmanın dikkat çeken yönü, nörolojik defisiti olan ve olmayan hastalar arasında spesifik NEPO tipleri açısından anlamlı bir fark olmamasıydı. Yılmaz ve ark.<sup>9</sup> çocukluk çağı NEPO'nun %57'sinin psikojenik ve kalan %43'ünün fizyolojik veya organik sebeplerden kaynaklandığını saptadı. Ayrıca fizyolojik veya psikojenik NEPO'lu çocuklarda bazı klinik özelliklerin farklı olduğu bildirildi. Çalışmamız literatürle uyumluydu, en sık tanı katılma nöbetiydi, bunu çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu, benign uyku myoklonus, gece terörü, ürperme atağı, haz fenomeni, sandifer sendromu ve benign paroksizmal tortikollis tanılarının izlediği görüldü. Doğru ebeveyn açıklamaları, doğrudan klinik gözlemler ve video kayıtları ile tanılarının büyük ölçüde konulabildiği görüldü. Semiyolojide tetikleyici bir olay özellikle

ağlama sonrası görülen morarma veya minör bir travma sonrası görülen refleks anoksik nöbetlere bağlı solukluk en sık görülen semiyolojik durumlardı. Bunu migren ilişkili baş dönmesi ve uyku ilişkili miyoklonik hareketler ve gece terörü gibi parosomnilerin takip ettiği gözlemlendi. Bu atakların genellikle günde birden fazla tekrarladığı ve çoğunda bir dakikadan uzun sürdüğü, uykuda sürenin biraz daha az olduğu görüldü. Okul öncesi dönemde saptanan nedenlerin çoğu fizyolojik kaynaklıydı. NEPO'lu hastaların hiçbirinde nörolojik defisit veya gelişim geriliği saptanmadı, nörolojik muayeneleri normaldi. Hastaların hiçbirinde eşlik eden epilepsi yoktu, EEG'lerinde epileptik bozukluk saptanmadı. Hastaların bir yıllık izlemlerinde NEPO tanısı değişmedi, basit tedavi ve yönergelerle hepsi kontrol altına alındı.

NEPO ve epileptik nöbet arasındaki ayırıcı tanı çocuk hekimleri için önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Klinik belirtiler genellikle doğru tanı koymak için yetersizdir ve yorumlanması zordur.<sup>20,21</sup> Ayırıcı tanının zor olmasının nedenleri; çocuğun küçük yaşından dolayı epileptik nöbeti kendini gösterdiği şekliyle tanımlanması, olaya tanık olan kişilerin olayı tarif edememeleri, olayı abartmaları veya tam tersi ilgisiz davranışları sayılabilir. Ayrıca belirgin nöbet durumlarında bile EEG bulguları normal olabilir veya epileptik olmayan olaylarda EEG'de epileptik değişiklikler mevcut olabilir.<sup>22</sup>

Sonuç olarak; bu çalışmada gözlemlendiği gibi NEPO ve epileptik nöbet arasındaki klinik farklılıklar iyi bilinmektedir, ancak video EEG kaydının eksiksiz ve doğru bir analizi olmadan kesin tanı çoğu durumda şüpheli kalır. Bununla birlikte son yıllarda artan mobil kullanım kameralı telefonlar hastaların tanı ve takibinde büyük kolaylık sağlamıştır.

**Yazar katkısı:** GY: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenleme

**Mali destek:** Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

**Çıkar çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir

### Kaynaklar



1. Carreño M. Recognition of nonepileptic events. *Semin Neurol.* 2008;28(3):297-304.
2. DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(4):208-221.
3. Fisher RS, Cross H, D'Souza C, et al. 2017 International League Against Epilepsy classifications of seizures and epilepsy are steps in the right direction. *Epilepsia.* 2019;60(6):1040-1044.
4. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC Jr, et al. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord.* 2020;22(6):716-738.
5. Mandli AH, Desai NA, Badheka RS, Udani VP. Paroxysmal Nonepileptic Events in a Pediatric Epilepsy Clinic. *J Pediatr Neurosci.* 2021;16(1):17-23.
6. Patel H, Scott E, Dunn D, Garg B. Nonepileptic seizures in children. *Epilepsia.* 2007;48(11):2086-2092.
7. Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vles JS. Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. *J Paediatr Child Health.* 2000;36(3):244-248.
8. Kutluay E, Selwa L, Minecan D, Edwards J, Beydoun A. Nonepileptic paroxysmal events in a pediatric population. *Epilepsy Behav.* 2010;17(2):272-275.
9. Yılmaz Ü, Serdaroğlu A, Gürkaş E, Hirfanoglu T, Cansu A. Childhood paroxysmal nonepileptic events. *Epilepsy Behav.* 2013;27(1):124-129.
10. Babiker MO, Prasad M. Fifteen-minute consultation: when is a seizure not a seizure? Part 2, the older child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100(6):295-300.
11. Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics.* 2002;110(4):e46.
12. Schwind MR, Antoniuk SA. Paroxysmal nonepileptic events in childhood and adolescence. *Residencia Pediatrica* 8 (supl1) (2018) 93-102.
13. Chen L, Knight EM, Tuxhorn I, Shahid A, Lüders HO. Paroxysmal non-epileptic events in infants and toddlers: A phenomenologic analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(6):351-359.
14. Luat AF, Kamat D, Sivaswamy L. Paroxysmal nonepileptic events in infancy, childhood, and adolescence. *Pediatr Ann.* 2015;44(2):e18-e23.
15. Park EG, Lee J, Lee BL, Lee M, Lee J. Paroxysmal nonepileptic events in pediatric patients. *Epilepsy Behav.* 2015;48:83-87.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia: an international journal of headache*, 33(9), 629-808.
17. Sullo F, Venti V, Catania R, et al. Non-Epileptic Paroxysmal Events: Clinical features and diagnostic differences with epileptic seizures. A Single Tertiary Centre Study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106739.
18. Sohal AP, Khan A, Hussain N. Prolonged video-EEG in identifying paroxysmal nonepileptic events in children with

- epilepsy: a useful tool. *J Clin Neurophysiol.* 2014;31(2):149-151.
19. Kim SH, Kim H, Lim BC, et al. Paroxysmal nonepileptic events in pediatric patients confirmed by long-term video-EEG monitoring--Single tertiary center review of 143 patients. *Epilepsy Behav.* 2012;24(3):336-340.
20. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology.* 2002;58(3):493-495.
21. Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child.* 2006;91(3):219-221.
22. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia.* 2013;54(11):2005-2018.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 195-201

### Pediyatrik migren hastalarında anksiyete duyarlılığının değerlendirilmesi

 İsmail Solmaz<sup>1</sup>,  Ergin Atasoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SBÜ, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Migren, tekrarlayıcı orta-ağır şiddette baş ağrısı atakları ve buna eşlik eden kusma, bulantı gibi başka belirtilerle kendini gösteren, sık rastlanan ve iş göremezlik durumu yaratan kronik bir nörolojik hastalık olup, çocuklarda görülme sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Bu çalışmada pediyatrik migren hastalarında anksiyete durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Aural ve aurasız migren tanısında International Classification of Headache Disorders, Third Edition (ICHD-3) tanı kriterleri kullanılmıştır. Anksiyete duyarlılığının değerlendirilme ölçeği (ADDÖ) olarak; Silverman, Fleisig, Rabian, ve Peterson tarafından geliştirilen ve Jokić-Begić, Jurin ve Korajlija tarafından gözden geçirilen, Seçer İ. ve Gülbahçe A. tarafından Türkçeye uyarlanmış öz-bildirime dayalı 15 maddeden oluşan 5'li likert tipi bir ölçme aracı kullanılmış olup geçerlilik ve güvenilirliği Türk çocuklarında onaylanmıştır. **Bulgular:** Anket çalışmasına 18 yaş altında 31 hasta katılmış olup yaş ortalaması 14.6±1.9 idi. Hastaların 6 sı erkek (%19) 25 i kızdı (%81). Migreni olan hastaların 4'ü auralı olup (%13) 27'si aurasızdı (%87), kronik migreni olan yoktu. Katılımcıların 19'unun (%61) ailesinde en az bir kişide migren vardı. ADDÖ'nde genel değerlendirme sonucunda ortalama puan 39 ±9.5 puan olup (puanlama aralığı: 15-75 ortanca :45), alt boyutlarına bakıldığı zaman fiziksel duyarlılık alt grup puanlaması 16.2±5.5 (puanlama aralığı: 7-35 ortanca:21), psikolojik duyarlılık alt grup puanlaması 13.7±4.4 (puanlama aralığı:5-25 ortanca: 15) ve sosyal kaygı alt grup puanlaması 9±2.9 idi (puanlama aralığı: 3-15 ortanca: 9). **Sonuç:** ADDÖ'nde alınan puan arttıkça hastaların anksiyetesinin yüksek olduğu düşünülürse, hastalar genel olarak ortanca değerinin altında kalmış olup genel anksiyetelerinin fazla olmadığı düşünülmüştür. Ölçeğin alt grupları değerlendirildiğinde fiziksel duyarlılık ve psikolojik duyarlılık alt gruplarında yine ortanca değerinin altında sonuçlar elde edilmiş olup, sosyal kaygı alt grubunda ortanca değere ulaşılabilmiştir. Çocuklarda genel anksiyete durumundan ziyade sosyal kaygı alt grubunda anksiyetenin bir miktar daha ön plana çıktığı düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Pediyatrik, migren, anksiyete, ölçek

---

**Yazının geliş tarihi:** 26.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** İsmail Solmaz, Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara, Tel: 0312 3056000, E-posta: isolmaz68@gmail.com



## Evaluation of anxiety sensitivity in pediatric migraine patients

### Abstract

**Aim:** Migraine is a common chronic neurological disease that manifests with recurrent, moderate to severe headache attacks and accompanying other symptoms such as vomiting and nausea, and its incidence in childhood has been increasing in recent years. In this study, we aimed to evaluate the anxiety status of pediatric migraine patients. **Method:** Diagnostic criteria of the International Classification of Headache Disorders, Third Edition (ICHD-3) were used in the diagnosis of migraine with and without aura. Anxiety sensitivity assessment scale (ASAS) was used for evaluating anxiety status which developed by Silverman, Fleisig, Rabian, and Peterson and reviewed by Jokić-Begić, Jurin, and Korajlija and adapted to Turkish Seçer İ. and Gülbahçe A. 5-point Likert type measurement tool consisting of 15 items based on self-report was used and its validity and reliability were confirmed in Turkish children. 31 patients under the age of 18 participated in the study. **Results:** The mean age was 14.6±1.9 years. Six patients (19%) were male and 25 were female (81%). Of the patients with migraine, 4 (13%) were with aura and 27 (87%) were without aura none had chronic migraine. At least one family member of 19 (61%) of the participants had migraine. The mean score as a result of the general evaluation in the ASAS was 39±9.5 points (scoring range: 15-75 median: 45), when the sub-dimensions were considered, the physical sensitivity subgroup score was 16.2±5.5 (scoring range: 7-35 median: 21), psychological sensitivity subgroup scoring was 13.7±4.4 (scoring range: 5-25 median: 15) and social anxiety subgroup scoring was 9±2.9 (scoring range: 3-15 median: 9). **Conclusion:** Considering that the patients' anxiety was higher as the score in the ASAS increased, the majority of patients remained below the median value and their general anxiety was not considered to be high. When the subgroups of the scale were evaluated, results were generally below the median value in the physical sensitivity and psychological sensitivity subgroups, and the median value could reach in the social anxiety subgroup. It was thought that anxiety was more prominent in the social anxiety subgroup rather than the general anxiety state in children.

**Keywords:** Pediatric, migraine, anxiety, scale

### Giriş

Migrenin çocuklardaki prevalansı %7.7 olduğu tahmin edilmekte olup çocukluk döneminden ergenlik dönemi sonrasına doğru prevalansı artmaktadır. <sup>1, 2</sup> Ergenlik öncesinde kızlarda ve erkeklerdeki sıklığı eşit oranda iken ergenlik sonrasında erişkinlerde olduğu gibi kızlarda daha fazla görülmektedir. <sup>1</sup> Yakın zamanda ülkemizde yapılmış olan çalışmalara göre migrenin prevalansının %7.2-% 9.7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. <sup>3, 4</sup> Çocuk yaş grubunda migrenle birlikte okula devamlılıkta, okul başarısında ve okul dışı aktivitelerde düşüş izlenirken <sup>5</sup> erişkin yaş grubunda ise iş gücü kaybı daha çok olmaktadır. Bu gibi olumsuz durumlara sebebiyet vermemek için migrenin erken dönemde tanınması, buna yönelik yaşam değişikliğinin hayata adapte edilmesi ve medikal tedavilerin çocuklara

uyarlanması son derece önem arz etmektedir. Klinik yakınma ile gelen hastalarda ilk etapta sekonder baş ağrısı durumları ekarte edilmeli, kırmızı bayrak bulgularına dikkat edilmeli (Tablo 1).

Auralı ve aurasız migren tanısında International Classification of Headache Disorders, Third Edition (ICHD-3) tanı kriterleri kullanılmaya (Tablo 2) olup erişkin tanı kriterlerine göre çocuklarda birkaç değişiklik mevcuttur. <sup>6</sup> Erişkinlerde atak süresi 4-72 saat olabilirken çocuklarda bu süre 2 saate kadar düşebilmekte, erişkinlerde ağrı genellikle tek taraflı olabilmekte birlikte çocuklarda iki taraflı olabilmekte ve ayrıca osmofobi çocuklarda bir miktar daha ön plana çıkmaktadır. <sup>6-8</sup> İşitsel dolgunluk, yüzde kızarma, yüzde terleme ve gözyaşı gibi kranial otonomik bulgularda çocuklarda daha çok

görülebilmektedir. Migrende atak öncesinde vizüel, somatosensörial veya motor konuşma şeklinde auralar olabilirken aura olmadan da atak başlayabilmekte. Çocuklarda migrende aura çok beklenen bir bulgu değildir. Anksiyete bireyin günlük yaşamında karşılaştığı bir durumu veya nesneyi olduğundan daha çok tehlikeli görme ve durumdan/nesneden gereğinden fazla kaygılanması durumudur. Anksiyetenin bir çok alt grubu tanımlanmış olup güncel tanı kriterleri DMS 5'e göre tanımlanmıştır. Erişkin çalışmalarında anksiyete ve depresyonla migrenin birlikteliğinde sıklık gösterilebilmişken çocuklarda bu ilişki tam değildir.<sup>9,10</sup>

**Tablo1.** Baş ağrısında kırmızı bayrak bulguları

Kısa süre içinde tek veya tekrarlayan şiddetli baş ağrısı

Kronik progresif ağrı, ya da ağrının karakterinin değişmesi

KİBAS düşündürülen ağrı ya da KİBAS bulgusu (sabah erken saatlerde ağrı, kusma, uykudan ağrı ile uyanma, sabah kusmaları, öksürme ile ağrının artması..)

Eşlik eden semptomlar (kişilik, huy, davranış, bilinç değişikliği, görme bozuklukları, ateş, nöbet..)

Nörokutan hastalık ya da sistemik hastalık öyküsü-varlığı (hiperkoagulabiliye..), kafa travması öyküsü.

3 yaşından küçük çocuk

Fokal nörolojik bulgunun olması

Kronik günlük baş ağrısı olan çocukların çoğunluğuna psikiyatrik sorunlar eşlik etmemekte ve çocukların okul performansında azlamaya neden olamamaktadır.<sup>9</sup> Bu çalışmada migreni olan çocuk hastalarda anksiyete durumu duyarlılık ölçeği (ADDÖ) kullanılarak hastaların anksiyete durumlarının gözlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem**

Çalışmaya 01.08.2021 – 01.02.2022 tarihleri arasında çocuk nöroloji polikliniğine başvurmuş olup migren tanısı alan, sekonder baş ağrısı etyolojileri dışlanmış olan, medikal tedavi kullanan/kullanmayan toplamda 31 hasta dahil edilmiştir. Migren tansında International Classification of Headache Disorders, Third Edition (ICHD-3) tanı kriterleri kullanılmıştır.<sup>6</sup> Anksiyete durumu duyarlılık ölçeği olarak Silverman, Fleisig, Rabian, ve Peterson tarafından geliştirilen<sup>11</sup> ve Jokić-Begić, Jurin ve Korajlija tarafından gözden geçirilen<sup>12</sup>, Seçer İ. ve Gülbahçe A. tarafından Türkçeye uyarlanmış<sup>13</sup> öz-bildirime dayalı 15 maddeden oluşan 5'li likert tipi bir ölçme aracı kullanılmış olup geçerlilik ve güvenilirliği onaylanmıştır. Ölçekteki maddelerin alt boyutlarının; 1, 2, 3, 5, 6, 7 ve 13. maddelerin fiziksel duyarlılık, 4, 8, 9, 10 ve 11. maddelerin psikolojik duyarlılık; ve 12, 14 ve 15. maddelerinin sosyal kaygı alt boyutunu ölçtüğü belirtilmiştir. Ölçekten alınan puan arttıkça kaygı düzeyinin arttığı biçiminde yorumlanmaktadır Anketten elde edilmiş olan cevapların puanlaması yapılmış olup yüksek puanı olan hastalar anksiyete düzeyi yüksek olarak değerlendirilmiştir. Hastaların verileri için tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır.

**Bulgular**

Anket çalışmasına 18 yaş altında 31 hasta katılmış olup yaş ortalaması 14.6±1.9 idi. Hastaların 6 sı erkek (%19) 25 i kızdı (%81). Çalışmaya katılan hastalardan auralı migreni olanlar 4 (%13) hasta iken, aurasız olanlar 27 (%87) hasta idi ve hiçbirisinde kronik migren yoktu. Katılımcıların 19'unun (%61) ailesinde en az bir kişide migren vardı. Hastalardan 15'i (%48) migren proflaksisi almakta, 16'sı almamakta (%52) idi. Proflaksi olarak hastalarda 8'i flunarizin, 4'ü siproheptadin ve 3'ü amitriptilin tedavisi almakta idi (Tablo 3). ADDÖ'nde genel değerlendirme sonucunda ortalama puan 39±9.5 puan olup (puanlama aralığı: 15-75 ortanca :45), alt boyutlarına bakıldığı zaman fiziksek duyarlılık alt grup puanlaması

16.2±5.5 (puanlama aralığı: 7-35 ortanca:21), psikolojik duyarlılık alt grup puanlaması 13.7±4.4 (puanlama aralığı:5-25 ortanca: 15) ve sosyal kaygı alt grup

puanlaması  $9 \pm 2.9$  idi (puanlama aralığı: 3-15 ortanca: 9). ADDÖ'de genel değerlendirme puanlaması en az 15 en çok 75 puandan oluşup ölçeğin ortanca değeri 45 iken, çalışmaya katılan hastaların ortalama aldıkları puan  $39 \pm 9.5$  olarak değerlendirildi. Hastaların genel anksiyete durumlarının ortanca değerinde altında olduğu ve genel olarak anksiyete durumlarının iyi olduğu

görülmüştür. Yine aynı şekilde ADDÖ'nin alt gruplarından olan fiziksel duyarlılık ve psikolojik duyarlılık alt gruplarında da normalin altında değer elde edilmiş olup, sosyal kaygı alt grupta ise ortanca değer elde edilmiştir.

**Tablo 2.** Aurasız ve auralı migren tanı kriterleri.

<b>Aurasız migren tanı kriterleri</b>	<b>Auralı migren tanı kriterleri</b>
A) B-D maddelerine uyan en az 5 atak	A) B ve C kriterlerini karşılayan en az 2 atak
B) Baş ağrısının 4-72 saat sürmesi	B) Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü aura belirtilerinden biri veya birkaçı
C) Aşağıdaki özelliklerin en az ikisini gösteren baş ağrısı	* Görsel
* Tek taraflı yerleşim	* Motor
* Zonklayıcı nitelik	* Duyusal
* Orta veya ağır şiddet	* Konuşma ve/veya dil
* Rutin fiziksel aktivite ile artma (Yürüme..)	* Retina
D) Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin varlığı	C) Aşağıdaki dört özellikten en az ikisi
* Bulantı ve/veya kusma	* En az bir aura semptomu, en az 5 dakika içinde kademeli olarak yayılır ve/veya artarda iki veya daha fazla semptom ortaya çıkar
* Fotofobi ve fonofobi	* Her bireysel aura semptomu 5-60 dakika sürer
E) Başka bir bozukluğa bağlanamama	* En az bir aura semptomu tektaraflı
	* Auraya 60 dakika içinde baş ağrısı eşlik eder veya takip eder

**Tablo 3.** Sosyodemografik ve klinik bulgular

Yaş	14.6±1.9
Sayı / Cinsiyet	n=31 25 K (%81) / 6 E (%19)
Aile hikayesi	19 ( % 61)
Aura var /yok	4 (%13) / 27 (%87)
Migren profilaksi durumu	15 hasta almakta (%48) [ 8 flunarizin, 4 siproheptadin, 3 amitriptilin] 16 hasta almamakta (%52).
ADDÖ genel puan	39±9.5 puanlama aralığı: min: 15 max: 75 ortanca:45
ADDÖ alt grup puan	Fiziksek duyarlılık 16.2±5.5 puanlama aralığı min: 7 max:35 ortanca:21 Psikolojik duyarlılık13.7±4.4 puanlama aralığı min: 5 max:25 ortanca:15 Sosyal kaygı 9±2.9 puanlama aralığı min:3 max:15 ortanca:9

## Tartışma

Çocukluk çağında migren genellikle peripubertal/postpubertal dönemde olup son yıllarda prevalansı ve insidansı giderek artmaktadır. Çalışmamızda kız cinsiyet hakimiyeti izlenmiş olup postpubertal yaş grubu hakimiyeti vardı. Hastaların çok az kısmında auralı migren kliniği vardır. Hastaların %48'i migren için profilaksi almakta olup, %52 hastaya profilaksi verilmedi. Genel anksiyete durumları ve ADDÖ'nin alt gruplarına bakıldığında ise pediatrik migren hastalarına genel olarak anksiyetenin eşlik etmediği görülmüştür.

Erişkin çalışmalarında depresyon, panik bozukluk, bipolar bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk gibi duyu durum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları migrene eşlik edebildiği bilinmekle birlikte çocuk serilerinde bu konuda çalışmalar azdır.<sup>14, 15</sup> Çocuk yaş grubunda migrene eşlik eden psikiyatrik bozuklukla araştırılmış, en çok karşıt gelme bozukluğu ve ikincil olarak anksiyete bozukluğunun migrene eşlik ettiği saptanmıştır.<sup>16</sup> Bir başka derlemede ise çocukluk çağı migreni olan hastalarda davranış değişikliğinin olmadığı kanısına varılmıştır.<sup>10</sup> Migreni olan ve bazalde

psikiyatrik sorunları olan bireylerde kognitif-bilişsel tedavinin tek veya medikal tedavi ile kombine yapılması ile migren ataklarında azalma olabileceği göstermişlerdir.<sup>17</sup>

Yapılmış olan bir çalışmaya göre; standart popülasyona göre aurası veya aurası olmayan migreni olan çocuk hastalarda anksiyete ve depresyon skorları yüksek bulunmuş ancak istatistiksel bir anlamlılık saptanamamış. İlginç olarak aurası olanlarda ise aurası olmayanlara göre anksiyete ve depresyon skorları anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.<sup>18</sup> Auranın olması anksiyete için önemli bir durum olup bizim çalışmamızda da olduğu gibi genel olarak çocuk yaş grubunda aura çok az görülmektedir. Bizim çalışmamızda da aurası olan hasta sayısı az olduğu için (n=4 %13) aura ve anksiyete arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olabileceğini düşünmedik. Bir başka çalışmada da ilginç olarak, migreni olan hastalarda fibromiyalji olanlara göre daha az anksiyete görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>19</sup>

Depresyon ve anksiyete migreni olan hastalarda genel popülasyona göre bir miktar fazla görülsede çokta anlamlılık arz etmemektedir. Erişkin çalışmalarında

anksiyete ve depresyon ile migren sıkça ilişkilendirilmiş<sup>15,20-22</sup> ancak çocuk çalışmalarında erişkin serilerine göre çokta kuvvetli deliller bulunmamaktadır. Çocuk yaş grubunda özellikle auralı olan migrenlerde genetik çalışmalar önem arzemektedir.<sup>23</sup>

Katılımcıların takip sürelerinin kısıtlı olması, sayılarının az olması, görüntüleme bulguları ve labaratuvar değerleri gibi paraklinik belirteçlerin dahil edilmemesi, depresyon, öz güven ve hayat kalite indeksi gibi diğer test bataryaları ile kombine edilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak migren genellikle ergenlik dönemi ve sonrasında daha çok klinik bulgu verdiği ve kızlarda daha fazla görüldüğü saptanmış olup, migrenin etyolojisinde ve/veya komorbid durumlarında anksiyetenin çocuk yaş grubunda önemli bir etkisinin olmadığını saptadık. Çocuk yaş grubunda auraların migren ataklarına çok fazla eşlik etmediğini ve ailede en az bir kişide migren olmasının çocuklarda da migren için risk olabileceği görülmüştür. Çocuk yaş grubunda psikiyatrik sorunlardan ziyade genetik sebeplerin araştırılması etyolojinin tespitinde faydalı olabilir.

**Yazar katkısı:** Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama, makalenin yazımı: İS; Veri toplama ve işleme, yorumlama: ST

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:1088-1097.
2. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia.* 2010;30:1065-1072.








3. Poyrazoğlu HG, Kumandas S, Canpolat M, et al. The prevalence of migraine and tension-type headache among schoolchildren in Kayseri, Turkey: an evaluation of sensitivity and specificity using multivariate analysis. *J Child Neurol.* 2015;30:889-895.
4. Akyol A, Kiylioglu N, Aydın I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia.* 2007;27:781-787.
5. Arruda MA, Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent children: association with school performance. *Neurology.* 2012;79:1881-1888.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
7. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. *Headache.* 2005;45:1288-1297.
8. De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E, et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia.* 2010;30:1486-1494.
9. Gelfand AA. Psychiatric comorbidity and paediatric migraine: examining the evidence. *Curr Opin Neurol.* 2015;28:261-264.
10. Qubty W, Gelfand AA. Psychological and Behavioral Issues in the Management of Migraine in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:69.
11. Silverman WK, Fleisig W, Rabian B, Peterson RA. Childhood anxiety sensitivity index. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology.* 1991;20:162-168.
12. Jokić-Begić N, Jurin T, Lauri Korajlija A. Factor structure and psychometric properties of the modified Childhood Anxiety Sensitivity Index in a sample of Croatian children and adolescents.

- Journal of psychopathology and behavioral assessment*. 2012;34:126-135.
13. Seçer İ, Gülbahçe A. Çocuklarda Anksiyete Duyarlılık Ölçeğinin Türk Kültürüne Uyarlanması: Güvenirlik ve Geçerlilik Çalışması. *Middle Eastern & African Journal of Educational Research*. 2013;3:91-106.
  14. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res*. 1993;27:197-210.
  15. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia*. 1998;18 Suppl 22:56-58; discussion 58-61.
  16. Pakalnis A, Gibson J, Colvin A. Comorbidity of psychiatric and behavioral disorders in pediatric migraine. *Headache*. 2005;45:590-596.
  17. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, et al. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to  $\leq 4$  Per Month. *Headache*. 2016;56:711-716.
  18. Rousseau-Salvador C, Amouroux R, Annequin D, Salvador A, Tourniaire B, Rusinek S. Anxiety, depression and school absenteeism in youth with chronic or episodic headache. *Pain Res Manag*. 2014;19:235-240.
  19. Kashikar-Zuck S, Zafar M, Barnett KA, et al. Quality of life and emotional functioning in youth with chronic migraine and juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2013;29:1066-1072.
  20. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017;18:37.
  21. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:741-749.
  22. Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache*. 2006;46 Suppl 3:S76-87.
  23. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin*. 2009;27:335-360.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 202-208

### Nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran mukopolisakkaridoz olguları

 Fehime Erdem<sup>1</sup>,  Havva Yazıcı<sup>1</sup>,  Merve Yoldaş Çelik<sup>1</sup>,  Ayşe Yüksel Yanbolu<sup>1</sup>,  Ebru Canda<sup>1</sup>,  Sema Kalkan Uçar<sup>1</sup>,  Mahmut Çoker<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, İzmir, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Mukopolisakkaridozlar (MPS); glikozaminoglikanların (GAG) lizozom içerisinde yıkılmaması sonucu çoklu sistem tutulumlarına neden olan heterojen bir hastalık grubudur. MPS II ve III' de santral sinir sistemi tutulumu daha ön plandadır. Erken dönemde bilişsel gerilik, davranış problemleri, ilerleyici davranış-uyku problemleri, gecikmiş konuşma, otizm benzeri bulgular, sebebi bilinmeyen zihinsel yetersizlik görülebilir. **Yöntem:** Mukopolisakkaridoz II ve III tanısı ile izlenen nöbet, gelişim basamaklarında gerilik, konuşma gecikmesi, nörolojik gelişim basamaklarında kayıp gibi nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran hastaların sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya 11 olgu dahil edildi. 6 (%54.5)'sı erkek, 5 (%45.5)'i kadındı. MPS III olgularının 4 (%50)'ü MPS 3A, 3 (% 37.5)'ü MPS IIIB, 1 (%12.5)'i MPS IIIC tanılıdır. Başvuruda 6 (%54.5)'sinde konuşma geriliği, 2 (%18.1)' i bilişsel gerilik, 3 (%27.2)' sinin ise hiperaktivite varken ek olarak 9 (%81.8)'unda motor gerilik de eşlik etmekteydi. Başvuru yaş ortalamaları 8.4 ( $\pm 5.2$  SDS) yılı. 6 (%54.5)'sı fizik tedavi rehabilitasyon ve özel eğitim desteği almaktaydı. **Sonuç:** Nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran hastalarda mukopolisakkaridozların da düşünülerek, İdrar GAG, enzimatik ve gereğinde genetik analizlerin yapılması, erken teşhis ve tedavi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mukopolisakkaridoz, hiperaktivite, konuşma geriliği, bilişsel gerilik

---

**Yazının geliş tarihi:** 12.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Fehime Erdem, Yan Dal Arş. Gör. Doktor, Uzman Doktor, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Metabolizma ve Beslenme BD, İzmir, Türkiye. Tel: 05301100817, E-posta: fehimeerdem@gmail.com



## Cases of mucopolysaccharidosis admitting with neuropsychiatric symptoms

### Abstract

**Aim:** Mucopolysaccharidoses (MPS) are a heterogeneous group of diseases that cause systemic involvement as a result of the inability of glycosaminoglycans (GAG) to be break-down in the lysosome. Central nervous system involvement is more prominent in MPS II and III. Cognitive retardation, behavioral problems, progressive behavior-sleep problems, delayed speech, autism-like findings, and intellectual disability of unknown origin can be seen in the early period. **Method:** The results of the patients who presented with the diagnosis of mucopolysaccharidosis II and III with neuropsychiatric symptoms such as seizures, retardation in developmental stages, speech delay, loss in neurological developmental stages were recorded retrospectively. **Results:** Eleven cases were included in the study. 6 (54.5%) were male and 5 (45.5%) were female. 4 (50%) MPS III cases were diagnosed as MPS 3A, 3 (37.5%) MPS IIIB, 1 (12.5%) MPS IIIC. While 6 (54.5%) had speech retardation, 2 (18.1%) had cognitive retardation, 3 (27.2%) had hyperactivity, additionally 9 (81.8%) had motor retardation. was also accompanying. The mean age at admission was 8.4 ( $\pm 5.2$  SDS) years. 6 (54.5%) of them were receiving physical therapy rehabilitation and special education support. **Conclusion:** Considering mucopolysaccharidoses in patients presenting with neuropsychiatric symptoms, urine GAG, enzymatic and, if necessary, genetic analyzes are important for early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis, hyperactivity, speech retardation, cognitive retardation

### Giriş

Mukopolisakkaridozlar (MPS); geniş klinik heterojeniteye sahip, sürekli yeni tedavilerin gündemde olduğu nadir kalıtsal lizozomal hastalıklardır. Mevcut glikozaminoglikanların (GAG) lizozom içerisinde yıkılmaması nedeniyle birikimler sistem tutulumlarına ve klinik tabloya neden olur. <sup>1,2</sup> Tanı; hücrel enzim düzeyi ölçümü, idrarda GAG atılımı ve genetik analizlerdir. MPS I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID ve VII santral sinir sistemi tutulumunun önplanda olduğu tiplerdir<sup>1</sup>. Santral sinir sistemindeki değişiklikler; beyaz cevher ve perivasküler boşluklardaki atrofik değişiklikler ve anormallikler, hidrosefali, artan kafa içi basıncı ve kompresif miyelopatidir.<sup>3</sup> Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak nöbetler de görülebilir.

Biz de çalışmamızda santral sinir sistemi tutulumunun ön planda olduğu MPS II ve III olgularımıza ait hasta dökümlerini paylaştık.

Mukopolisakkaridoz tip II (MPS II, Hunter) *iduronat-sülfataz* (IDS) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda oluşan lizozomal bir hastalıktır. Diğer mukopolisakkaridozlar otozomal resesif kalıtılırken; X'e bağlı resesif kalıtılır. Biriken

Heparan sülfat ve dermatan sülfat kliniğe neden olur. Kaba yüz, visseromegali, kemik-eklemler deformiteleri, herniler, üst hava yolu darlıkları ve ilerleyici nörolojik tutulumla karakterizedir. Sıklığı toplumda 1:100.000.<sup>2</sup> Hastalıkta nörolojik bulgular dört yaşa kadar ilerleyerek belirginleşir. Enzim replasman tedavisinin hastalığın sistemik bulguları üzerinde etkileri mevcut iken santral sinir sistemi üzerinde etkisi olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle davranış değişiklikleri, yakın takip ve özel eğitim çok daha önemlidir.<sup>1</sup>

Mukopolisakkaridoz tip III (MPS III, Sanflippo); otozomal resesif geçişli lizozomal hastalıktır.<sup>3</sup> Sıklığı toplumda 100.000 doğumda 1,5-1,9'dur. Hastalığın dört alt tipi vardır (A,B,C,D). MPS IIIA; *SGSH* genindeki mutasyonlar sonucu heparan N - sülfataz enzim eksikliği MPS IIIB; *NAGLU* gen mutasyonu sonucu N-asetilglikozaminidaz enzim eksikliği<sup>4</sup>, MPS IIIC; *HGSNAT* genindeki mutasyonlar sonucu asetil - CoA glikozamin - N - asetiltransferaz enzim eksikliği, MPS IIID; *GNS* genindeki mutasyon sonucu N-asetilglikozamin 6- sülfataz enzim eksikliği ile oluşur. Heparan sülfat birikerek semptomlara neden olur. Yaşamın ilk 10 yılında bilişsel, davranış değişiklikleri şeklinde başlarken daha sonra yeme

problemleri, ince ve kaba motor becerilerde kayıp görülür.<sup>3</sup> Nörolojik gelişim basamakları ilk zamanlarda normal iken, bebeklik döneminden sonra bilişsel değişiklikler başlar, zaman içerisinde davranış değişiklikleri ve otizm benzeri klinik görülür. Daha sonra birikim ve mutasyona bağlı olarak santral sinir sistemi tutulumu artar. Yaşam süresi kısalımtı.<sup>5,6</sup>

Bu çalışmanın amacı, bilişsel gerilik, davranış problemleri, ilerleyici davranış-uyku problemleri, gecikmiş konuşma, otizm benzeri bulgular, sebebi bilinmeyen zihinsel yetersizlik ve motor kayıpla beraber epilepsi ile başvuran olgularda kimi zaman erken dönemde somatik yakınmalar veya fizik muayene bulguları silik olabileceğine dikkat çekmektir. Bu ve benzeri semptomlarla başvuran hastalarda diğer sistem bulguları aranmalı ve sorgulanmalı; ayırıcı tanıda MPS II ve III gibi ciddi santral sinir sistemi tutulumu ile giden MPS tanısı mutlaka yer almalıdır.

## **Gereç ve Yöntem**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme bölümünde takipli mukopolisakkaridoz tanısı olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Nöbet, gelişim basamaklarında gerilik, konuşma gecikmesi, nörolojik gelişim basamaklarında kayıp gibi nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran hastalar çalışmaya alındı. Ek hastalığı olan veya farklı semptomlarla başvuran hastaların verileri dahil edilmedi.

Hastaların dosyalarından tanı, cinsiyet, akrabalık öyküsü, başvuru yaşı, başvuru semptomları, mevcut yaşları, nöbet öyküsü, başvuruda yürüme durumu ve nöromotor değerlendirme, başvurudaki fizik muayene bulguları (büyüme değerlendirmesi, kaba yüz, organomegali), hidrosefali açısından kraniyal görüntüleme sonuçları, kemik eklem tutulumu açısından grafi sonuçları, kalp tutulumu açısından EKO raporları, işitme değerlendirme sonuçları, idrar glikozaminoglikan ölçümü, enzimatik ve genetik analiz sonuçları ile hastaların özel eğitim, fizik tedavi ve rehabilitasyon alıp almadığı bilgileri kayıt edildi.

Veri kayıt ve analizleri için SPSS 28.0.1 programına kullanıldı.

## **Bulgular**

Onbir olgunun verileri analiz edildi. Olguların altısı (%54.5) erkek, beşi (%45.5) kadındı. Olguların altısında (%54.5) anne-baba arasında akrabalık yok iken; üçünde (%27.7) mevcuttu. İki olguda akrabalık yok ancak anne-baba aynı köylüydü. Üçüncü -dördüncü olgular ve beşinci-altıncı olgular kardeşti. Olguların üçü (%27.7) Tip II MPS ve düzenli olarak enzim replasman tedavisi almaktaydı. Sekiz (%72.7) olgu MPS III tanısı ile izlenmektedir. MPS III olgularının dördü (%50) MPS 3A, üçü (% 37.5) MPS IIIB, biri (%12.5) MPS IIIC tanısı ile izlenmektedir. Hastaların başvuru yaşları 8.4 ( $\pm 5.2$  SDS) yıldı. Hastaların mevcut güncel yaş ortalaması 12.9 ( $\pm 6.5$  SDS) yıldı (Tablo1).

Olguların dokuzu (% 81.9) miadında doğum, ikisi (%18.1) prematüre doğum öyküsüne sahipti. Miad doğanlar doğum haftalarına göre normal vücut ağırlığında iken prematüre olanlar doğum haftalarına göre düşük doğum ağırlığındaydı.

Başvuru semptomları incelendiği zaman; olguların altısında (%54.5) konuşma geriliği, ikisinde (%18.1) bilişsel gerilik üçünde (%27.2) ise hiperaktivite şikayeti ile hekim başvurusu olduğu görüldü. Konuşması geri olarak başvuran dokuzuncu olgunun ise son 2.5 yılda motor beceriler ve yürümenin kaybedildiği ve bir yılda ise konuşmada gerileme olması nedeni ile başvurduğu görüldü. (Tablo 1)

Bölümümüze başvurana kadar geçen sürede olguların ikisinde (%18.1) nöbet öyküsü mevcuttu. Başvuru anında üç (% 27.7) olguda yürüme yok (9. Olgu son 2.5 yılda kaybetmiş), dördü (%36.3) destekle, dördü (%36.3) yardımsız şekilde yürüyebilmekteydi. Nöromotor gelişimleri başvuru anında değerlendirilen hastanın ikisinde (%18.1) motor beceriler yaşları ile uyumluyken, sekizinde (%72.7) motor beceriler yaşlarından geriyken, bir (%9.09) olgu ise motor gelişim basamakları yaşlarına ile paralel iken daha sonra kaybetmiş, muayene anında geriydi. (Tablo 1)

**Tablo 1:** Başvuru sırasında nörolojik bulgular

Olgu	Tanı	Cinsiyet	Başvuru yaşı/ mevcut yaş (yıl)	İzlem süresi	Başvuru sırasında			Nöromotor gerilik
					Semptomu	Nöbet	Yürüme durumu	
1	MPS IIIA	E	4,3/19	14,7	Konuşma geriliği	Var	Yok	Var
2	MPS IIIA	K	5,0/9,8	4,8	Konuşma geriliği	Yok	Destekle	Var
3	MPS IIIB	K	19,9/23,6	3,7	Bilişsel gerilik	Yok	Destekle	Var
4	MPS IIIB	E	15,5/19,2	3,7	Bilişsel gerilik	Yok	Destekle	Var
5	MPS IIIA	K	8,1/11,9	3,8	Konuşma geriliği	Var	Yok	Var
6	MPS IIIA	E	8,1/11,9	3,8	Konuşma geriliği	Yok	Serbest	Var
7	MPS II	E	4,6/9 ölüm	4,4	Hiperaktivite	Yok	Destekle	Var
8	MPS II	E	3,6/4,8	1,2	Hiperaktivite	Yok	Serbest	Yok
9	MPS IIIC	K	11/18,7	7,7	Konuşma geriliği	Yok	Yok	Var
10	MPS IIIB	K	6,4/11 ölüm	4,6	Konuşma geriliği ve Hiperaktivite	Yok	Serbest	Yok
11	MPS II	E	5,3/14,5	9,2	Konuşma geriliği	Yok	Serbest	Var

**Tablo 2:** Başvuruda MPS düşündürülen bulgular

Olgu	Tanı	Kaba yüz	Organomegali	Kemik eklem tutulumu	ve	Kalp tutulumu	Özel eğitim + Fizik tedavi	Beslenme şekli
1	MPS IIIA	tip Var	Yok	Var		MVP	Var	PEG
2	MPS IIIA	tip Var	Yok	Yok		Görüntüleme yok	Var	Oral
3	MPS IIIB	tip Yok	Yok	Yok		Görüntüleme yok	Yok	Oral
4	MPS IIIB	tip Yok	Yok	Yok		Görüntüleme yok	Yok	Oral
5	MPS IIIA	tip Var	Hepatomegali	Var		MVP,MY	Yok	Oral
6	MPS IIIA	tip Var	Hepatomegali	Var		AY	Yok	Oral
7	MPS tip II	Var	Hepatomegali	Yok		MVP,MY,AY	Var	Oral
8	MPS tip II	Yok	Yok	Yok		Yok	Var	Oral
9	MPS IIIC	tip Yok	Yok	Yok		Yok	Yok	Oral
10	MPS IIIB	tip Var	Yok	Yok		Yok	Var	Oral
11	MPS tip II	Var	Yok	Var		MVP,MY	Var	PEG

**Tablo 3:** Spesifik laboratuvar analizleri

Olgu	Tanı	İdrar GAG	Kan enzim düzeyi	Genetik analiz
1	MPS IIIA	tip Yüksek	Düşük	<i>SGSH</i> p.c3PfsX8 (c.7_16del)del
2	MPS IIIA	tip Yüksek	N	<i>SGSH</i> p.Q166X(c.496C>T), c.939_940insCAL
3	MPS IIIB	tip Yüksek	Düşük	<i>NAGLU</i> Homozigot p.Asp312Asn
4	MPS IIIB	tip Yüksek	Düşük	<i>NAGLU</i> Homozigot p.Asp312Asn
5	MPS IIIA	tip Yüksek	Düşük	Yapılamadı
6	MPS IIIA	tip Yüksek	Düşük	Yapılamadı
7	MPS tip II	Yüksek	Düşük	Yapılamadı
8	MPS tip II	N	Düşük	<i>IDS</i> Hemizigot p.Gly312Ser
9	MPS IIIC	tip N	Düşük	<i>HGNSNAT</i> Homozigot p.Gly173Asp
10	MPS IIIB	tip N	Düşük	Yapılamadı
11	MPS tip II	Yüksek	Düşük	<i>IDS</i> Hemizigot p.His33Gln

Olguların yapılan fiziki incelemelerinde büyümeleri yaşlıları ile paralel ve malnütrisyonlarının olmadığı görüldü. Vücut ağırlığı persentil ortalaması 65 ( $\pm 25.2$  SDS), boy persentil ortalaması 71 ( $\pm 31.3$  SDS), baş çevresi persentil ortalaması 87 ( $\pm 17.3$  SDS) olduğu görüldü. Altısında (%54.5) kaba yüz görünümü, üçünde (%27.2) hepatomegali, birinde (%9.09) adenoid hiperplazi mevcuttu. İki (%18.1) olguda eklem hareket kısıtlılığı vardı ve her ikisi de MPSII tanılıydı. Hastalarımızın hiçbirinde herni ve mongol lekesi yoktu. Kranial görüntülemesi yapılabilen altı olgunun ikisinde hidrosefali mevcut ve bir olgunun ventriküloperitoneal şanti mevcuttu. Kemik grafi sonuçlarına ulaşılabilen 10 olgunun dördünde (%40) kemik ve eklem tutulumu mevcuttu. Altı olguya yapılabilen işitme değerlendirilmesinde beş (%83.3) olguda işitme kaybı mevcuttu. Kardiyak değerlendirmesi yapılabilen sekiz olgunun beşinde (%62.5) mitral kapak ağırlıklı olmak üzere kapak tutulumu mevcuttu. Altı (%54.5) olgu özel eğitim ve fizik tedavi rehabilitasyon almaktaydı. Olguların ikisi (%18.1) gastrostomi ile beslenirken, diğerleri oral beslenmeyi tolere edebilmekteydi. (Tablo 2)

Tanısal süreçte hastalara yapılan idrar glikozaminoglikan seviyeleri 8 (%72.7) olguda yüksek iken diğerlerinde normal olarak saptandı. Periferik kandan yapılan enzimatik analizde 10 (%90.9) olgunun hücre içi enzim seviyeleri belirgin düşük saptanırken; MPS IIIA tanılı 2. Olgunun enzimatik analizleri normal sınırlardaydı. Yedi (%63.6) olgunun tanısı genetik olarak da doğrulandı. (Tablo 3)

## Tartışma

Mukopolisakkaridozlar glikozamino glikanların birikimi nedeniyle çeşitli iskelet anomalileri, kaba yüzü, ilerleyici psikomotor gerilik, kalp ve akciğer tutulumları ile kendini gösteren kalıtsal lizozomal depolama hastalıkları grubudur.<sup>7</sup> MPS II ve III bilişsel ve davranış problemlerinin diğer sistem tutulumlarından çok daha ön planda olduğu kalıtsal nadir metabolik hastalıklardır. MPS II'nin enzim replasman tedavisi günümüzde mümkündür. Ancak mevcut tedavi santral sinir sistemi bulgularını önlemekte yetersiz kalmaktadır. MPS III' ün ise spesifik bir tedavisi henüz yoktur.<sup>8</sup> Hastalığı yeni tedavi seçenekleri olan genstein, intratekal enzim tedavileri,

oral substrat redüksiyon tedavileri için daha önemli hale getiriyor. <sup>9-11</sup>

Yaşları 2-16 arasında değişen 17 MPS hastasının otizm benzeri klinik neden ile değerlendirilen bir çalışmada; MPS III tipleri arasında davranış değişiklikleri ve semptom ayırımı açısından anlamlı fark bulunamamış olduğu görüldü. Aile ve hastalara yapılan anketlerde sınırlı konulara ilgi, davranış tekrarlama eğilimi, sosyal farkındalık ve duyarlılıkta azalma otizm spektrum bozukluğundakine benzer şekilde görüldü. Ailelerin sosyal yardım ihtiyacının da arttığı kanısına varıldı.<sup>12</sup>

Mukopolisakkaridozlu çocuk sahibi olan ailelere yapılan davranış ve tutum anketlerinde çalışmamıza benzer şekilde uyku bozukluğu, davranış problemleri, aynı hareketleri yapma, sürekli sallanma hareketleri, uyku problemleri, agresyon, hiperaktivite aileleri zorlayan durumların görüldüğü bir çalışmada; ailelerin yaşadığı sıkıntılara dikkat çekildiği ve benzer klinikteki hastaya sahip ailelerle iletişimde olmanın motivasyonu artırıcı olabileceği düşünüldü.<sup>13</sup>

MPS IIIA tanılı hiperaktivite ve bilişsel geriliği ön planda olan 12 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; risperidon gibi diğer destek tedavilerinin yarar sağlayabileceği üzerinde durulduğu görüldü.<sup>14</sup>

Santral sinir sistemi tutulumu nedeniyle hastalarda nöbet gözlemlenmektedir. Bilişsel gerilik, motor gerilik, davranış problemleri olan hastalarda organomegali, kaba yüz görünümü, kalp akciğer tutulumu gibi MPS düşündürülen diğer bulguların aranması yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda izole nörolojik bulgularla yönlendirilen iki hastada nöbet mevcuttu. Bu iki hastadan birisinde organomegali mevcuttu. Yapılan bir derlemede de MPS'lerde nöbet irdelenmiş çalışmamıza benzer sonuçlar elde edildiği görüldü.<sup>15</sup>

Nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda MPS düşündürülen ek fizik muayene bulguları olmasa bile düşünülmesi önemlidir. İdrar GAG ölçümü bu nedenle bir tarama testi olarak kullanılabilir, ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi idrar GAG

ölçümü normal olan durumlar görülebilir.<sup>2</sup> Düşünülen vakalarda ek enzimatik analizler, destekleyici bulgular da mevcut ise genetik analizler yol gösterici olabilir. Hastaların erken tanı almaları kesin tedavisi mümkün olmasa dahi; destek tedavileri, hastalık progresyonunun izlenebilmesi ve ek tedaviler açısından hayati öneme sahiptir.

Davranış problemleri, bilişsel gerilik, otizm benzeri klinik tablo, ilerleyici nörolojik bulguları olan bireylerde mukopolisakkaridozların da mutlaka ayırıcı tanıda olması gerekmektedir. Bu semptomlarla başvuran olgularda ayrıntılı sistemik muayene ve sistem taramaları ile destekleyici bulgular bulunabilir. İdrar GAG düzeyi bu hastalarda tarama testi olarak kullanılabilir; yüksekliği olan hastalarda enzimatik veya genetik analiz yapılması önemlidir.

**Yazar katkısı:** Planlama, veri toplama, çözümlenme, yazım: MÇ, SKU Veri analizi, çözümlenme: EC, HY, MYÇ, AYY

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar



1. Barone R, Pellico A, Pittalà A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(2):107-15.
2. Okuyama T, Eto Y, Sakai N et al. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther*. 2019;27(2):456-64.
3. Wijburg FA, Whitley CB, Muenzer J, Gasperini S, et al. Intrathecal heparan-N-sulfatase in patients with Sanfilippo syndrome type A: A phase IIb randomized trial. *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):121-30.
4. Değerliyurt A, Yayıcı Köken Ö, Teker ND, Aktaş D. Significant neuropsychiatric

- symptoms: three mucopolysaccharidosis type IIIB cases, two of whom were siblings with a novel NAGLU gene mutation. *Neurocase*. 2021;1-6.
5. Sampayo-Cordero M, Miguel-Huguet B, Pardo-Mateos A, et al. Agreement between results of meta-analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS-II). A new tool for evidence-based medicine in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):230.
  6. Abreu NJ, Selvaraj B, Truxal KV et al. Longitudinal MRI brain volume changes over one year in children with mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;133(2):193-200.
  7. Ergun P, Kagnıcı M, Ucar S, Coker M, Akcay Y, Sozmen E. Possible diagnostic markers for Mucopolysaccharidoses; Cathepsin-D, Galectin-3 and Chitotriosidase. *İzmir Dr Behcet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2017;7(2).
  8. Escolar M, Bradshaw J, Byers VT et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2020;8.
  9. Ghosh A, Rust S, Langford-Smith K et al. High dose genistein in Sanfilippo syndrome: A randomised controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(5):1248-62.
  10. Seker Yilmaz B, Davison J, Jones SA, Baruteau J. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2021;44(1):129-47.
  11. Yazici H, Canda E, Er E, et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics of fifteen patients with mucopolysaccharidosis type II in Western Turkey. *Journal Of Pediatric Research*. 2018;5(1).
  12. Wolfenden C, Wittkowski A, Jones SA, Rust S, Hare DJ. Autism spectrum disorder symptomatology in children with mucopolysaccharide disease type III. *British Journal of Learning Disabilities*. 2019;47(1):5-11.
  13. Hoffmann F, Hoffmann S, Kunzmann K, Ries M. Challenging behavior in mucopolysaccharidoses types I-III and day-to-day coping strategies: a cross sectional explorative study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):1-14.
  14. Ucar SK, Ozbaran B, Demiral N, Yuncu Z, Erermis S, Coker M. Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status. *Brain and Development*. 2010;32(2):156-61.
  15. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Molecular genetics and metabolism*. 2017;122:55-61.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 209-212

### Raynaud-Claes Sendromu; ketojenik diyet hayat kurtarıcı olabilir

 Güneş SAĞER<sup>1</sup>,  Orkide GÜZEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, İstanbul Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Ketojenik Diyet Merkezi, İzmir Türkiye

#### Öz

Raynaud-Claes sendromu oldukça nadir X'e bağlı dominant kalıtılan mental retardasyon sendromudur. Kromozom Xp22.2 'de yer alan *CLCN4* geni tarafından kodlanan CLC-4 kanal proteini bir insan voltaja bağımlı bir 2Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> değiştiricisidir. Bu çalışmada aynı aileden üç hastada Raynaud-Claes sendromu tansı konuldu. Erkek hasta; altı yaşında olup hastada zeka geriliği, dismorfizm ve epileptik ensefalopati bulguları vardır Tüm Ekzom Dizileme ile hemizygous missense variant NM\_001830.4: c.1597G>A (p.V533M) saptanmıştır. Olgunun annesi ve bir kız kardeşi de aynı varyantı taşıdığı tespit edilmiştir. Erkek olgunun kliniği belirgin şekilde daha ağır olup hastamızda non-convulsive status izlendi. Benzodiazepin infüzyonu ile tonik status gözlendi ve ketojenik diyet ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Hastamız Ketojenik diyetin sekizinci ayında olup nöbetsiz olarak izlenmektedir. Raynaud Claes sendromunda bir çok nöbet tipinin eşlik ettiği hayatı tehdit edici nöbetler gözlenebilir. Benzodiazepin ile tonik nöbet artışı görülen hastalarda *CLCN4* variantlarının araştırılması önerilir. Bununla birlikte *CLCN4* kaynaklı dirençli epilepsilerde ön planda ketojenik diyet tedavisinin denenmesi hayat kurtarıcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Epilepsi, genetik, *CLCN-4*, ketojenik diyet.

---

**Yazının geliş tarihi:** 10.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:**Güneş Sağer, Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, İstanbul, Türkiye

Tel: 0505 5983104 , E-posta: sgunessenturk@gmail.com



## Raynaud-Claes Syndrome; ketogenic diet can be life saving

### Abstract

Raynaud-Claes syndrome is a very rare X-linked dominant inherited mental retardation syndrome. The CLC-4 channel protein encoded by the CLCN4 gene located on chromosome Xp22.2 is a human voltage-dependent  $2Cl^-/H^+$  exchanger. Raynaud-Claes syndrome was diagnosed in 3 patients from the same family. Male patient; He is 6 years old and has signs of mental retardation, dysmorphism and epileptic encephalopathy. Hemizygous missense variant NM\_001830.4: c.1597G>A (p.V533M) was detected by Whole Exome Sequencing. It was determined that the mother and a sister of the case also carried the same variant. The clinic of the male case was significantly more severe and non-convulsive status was observed in our patient. Tonic status was observed with benzodiazepine infusion and was successfully treated with ketogenic diet. Our patient is in the 8th month of the ketogenic diet and is being followed without seizures. Life-threatening seizures accompanied by many seizure types can be observed in Raynaud Claes syndrome. It is recommended to investigate CLCN4 variants in patients with tonic seizure increase with benzodiazepines. However, in CLCN4-induced resistant epilepsy, trying ketogenic diet therapy can be life-saving.

**Keywords:** Epilepsy, genetics, CLCN-4, ketogenic diet.

### Giriş

Raynaud-Claes sendromu oldukça nadir X e bağlı dominant kalıtılan mental retardasyon sendromudur. Bu sendromun özellikleri arasında yüzde dismorfizm (uzun yüz, belirgin çene, orta yüzde düzleşme, downslanting palpebral fissures, strabismus), hipotonisite, orta - ağır mental retardasyon, epilepsi, epileptik ensefalopati, davranış problemleri ve serebral atrofi görülmektedir. Klor Kanal (CLC) gen ailesi memelilerde dokuz farklı kanal proteininden oluşur, bunların dördü plazma membran klorür kanallarını kodlar (CLC-1, CLC-2, CLC-Ka, CLC-Kb) ve diğer beşi ise hücre içi  $2Cl^-/H^+$  değiştiriciler (CLC-3-7) kodlar.<sup>1</sup> Kromozom Xp22.2 'de yer alan CLCN4 geni tarafından kodlanan CLC-4 kanal proteini bir insan voltaja bağımlı bir  $2Cl^-/H^+$  değiştiricisidir. CLCN4 genindeki patojenik varyasyonlar Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) veri tabanında Raynaud-Claes syndrome'a (MIM:#300114) neden olmaktadır. CLC-4 beyin başta olmak üzere çizgili kas, kalp, bağırsak ve böbrekte eksprese edilir. CLC-4'ün endozomların homeostazında ve hücre içi trafiğin düzenlenmesinde yer alması muhtemel olmakla birlikte hala fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.<sup>2</sup>

Bu çalışmamızda çok nadir olan bu sendromun klinik özelliklerini tanıyarak

tedavi üzerinden CLC4 kanallarının işlevlerini aydınlatmada yol gösterici olmayı amaçladık.

### Olgu Sunumları

#### Olgu 1

Altı yaş erkek hasta cevapsızlık yürüyememe ve dalma nedeni ile üçüncü Merkez hastanenin Çocuk Nöroloji Ünitesine başvurdu. Hasta çekilen EEG sonucunda non konvülfik status epileptikus tanısı ile Pediatrik Yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastamızın öz geçmişinden doğumun sorunsuz akraba evliliği olmayan bir aileden 2850 gr olarak C/S ile dünyaya geldiği öğrenildi. İlk yılda hafif hiponisite mevcuttu. Göz kontağı kısmiydi ve sosyal iletişimi zayıftı. 24 aylıkken yürümeye başlayan olgunun ilk kelimelerini 3.5 yaşındayken birkaç adet olarak söylemeye başladığı fakat cümle kuramadığı öğrenildi. Hastanın ağır zeka geriliği vardı ve özel eğitim alıyordu. Hastanın ilk nöbeti 12 aylıkken morarma ve motor arrest şeklinde olmuştu. O zamanki EEG bulguları multifokal ve 1.5-2 Hz jeneralize diken yavaş dalga aktivitesi ile birlikte yavaş zemin aktivitesi, buna ek olarak paroksizmal hızlı ritimler eşlik etmiş olup epileptik ensefalopati ile uyumluydu. 20 aylık sonrası hastanın jeneralize tonik ve atipik absans nöbetleri aralıklı olarak gözlenmeye devam etmişti. Nörolojik muayenesinde Boy:110 cm (10p), kilo 20kg (50p), baş çevresi: 49.6 cm (3-10p).

Dismorfolojik muayenesinde yuvarlak yüz, bitemporal daralma, basık burun köprüsü, darve aşağı eğimli palpebral fissürler, şaşılık saptandı. Hastanın serebellar muayenesinin bozuk olduğu ve ataksik olduğu görüldü, ekstrapiramidal sistem muayenesi normaldi. Kranial sinir sistem muayenesi normaldi fakat strabismus mevcuttu. Hasta yoğun bakıma alındı ve bu süreçte oral valproik asit, levatiresetam ve fenobarbital kullanmakta olan hastaya intravenöz benzodiazepin infüzyonu başlandı. Fakat hastanın benzodiazepin infüzyonu ile nöbeti tonik statusa dönüştü. Benzodiazepin infüzyonu kesilip hastaya Tiopental infüzyonu başlandı oral tedavisine rufinamid ve CBD yağı eklendi. Fakat tiopental infüzyonun azaltılması ile tekrar nöbet artışı gözlenen hastaya ketojenik diyet tedavisi başlandı. Ketojenik diyetin üçüncü gününde tiopental azaltılmaya başlanmış olup 17 gün sonra hasta yoğun bakımdan taburcu edildi.

Metabolik taramaları normal olan hastanın kromozom analizi ve array-CGH analizleri normal saptanmıştır. Sonrasında olgu WES analizi ile değerlendirilmiştir ve CLCN4 geni ekzon 11'de maternal hemizygos missense variant NM\_001830.4: c.1597G>A (p.V533M) saptanmıştır.

Hasta diyetin sekizinci ayında olup hala nöbetsiz olarak izlenmektedir.

## Olgu 2 ve 3

İndeks olgunun iki kız kardeşi olup birinde aynı varyasyon heterozigot olarak diğerinde ise wild-type olarak saptanmıştır. Olgunun yürümesi 18 aylıkken olup konuşma 24 aylıkken başlamış ve öğrenim güçlüğü nedeniyle özel eğitime başlamıştır. Hastanın hiç nöbeti olmamıştır ve çekilen EEG'de anomali saptanmamıştır. Heterozygous variant saptanan annenin nörolojik değerlendirmesi normaldi. Porteus labirent skoru 89, kent egy skoru 64 ortalaması 77 tespit edilmiş olup sınır düzey zeka geriliği mevcuttur. Epilepsi yoktur.

## Tartışma

CLCN4 variantları X' bağlı dominant zihinsel engelli ve epilepsi fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastaların %56'lık bir

oranda epilepsi eşlik ettiği ve %25 hastada epilepsiye bağlı ölüm bildirilmiştir. Bildirilen epilepsiler daha çok ilaca dirençli olup absanstan epileptik ensafalopatiye kadar değişkenlik göstermektedir. Bizim hastamız da atipik absans nöbetleri ve tonik nöbetler gibi çeşitli nöbet tiplerinin eşlik ettiği ilaca dirençli epilepsi vardır. Gestatutan bu yana bazı LGS hastalarının az da olsa bir kısmında benzodiazepin ile tonik status gelişen vakalar bilinmekte olup bunun moleküler etiopatogenezi net anlaşılammıştır. Bu vaka ile birlikte CLCN4 ün kodladığı klor kanallarının buna neden olduğu düşünülebilir. CLCN4 geninde şu ana kadar literatürde 18 missense, 2 frameshift, 1 splice-site ve 1 exonic deletion saptanmıştır.<sup>3-6</sup>

Literatürde missense varyantlar frameshift ve intragenik delesyonlara göre epilepsi açısından daha ağır klinik göstermektedir. Bizim hastamızda da missense varyant mevcut olup politerapiye dirençli epilepsisi mevcuttu.

Hastamızda orta ağır zeka geriliği mevcut olup, hiperaktivite ve başkalarına zarar verme davranışları mevcuttur. Hastamızın nöbetsiz son altı ayında yürümesinde özellikle ataksisinde belirgin düzelme gözlendi iletişime daha açık hale geldi. Sosyal interaksiyon becerilerinde artma gözlendi. Hastamızın aynı mutasyonu taşıyan kız kardeşinde ise orta derecede zeka geriliği mevcut olup kliniği belirgin şekilde abisine göre daha iyi durumdadır. Kız kardeşte hiç epilepsi görülmemiştir. Literatürdeki kız olgularda normal, orta zeka geriliği ve bir kısmında epilepsi bir kısmında EEG bozukluğu bildirilmiştir<sup>7</sup>. Hasta kız kardeşte ise EEG normal saptanmıştır. Hastamızın annesinde kent egy değerlendirmesi sonucunda aynı şekilde orta düzey zeka geriliği mevcut olup ilkokul bitirememiştir. Annenin de soy geçmişinde epilepsi ya da febril nöbet hikayesi yoktur.

Sonuç olarak Raynaud Claes sendromunda bir çok nöbet tipinin eşlik ettiği ve hayatı tehdit edici nöbetler gözlenebilir. Benzodiazepin ile tonik nöbet artışı görülen hastalarda CLCN4 variantlarının araştırılması önerilir. Bununla birlikte CLCN4 kaynaklı dirençli

epilepsilerde ön planda ketojenik diyet tedavisinin denenmesi hayat kurtarıcı olabilir.

**Yazar katkısı:** Fikir oluşturma, veri toplama, yazının yazılması: GS; Ketojenik diyet tedavisinin verilmesi, veri toplanması, yorumlama: OG

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

### Kaynaklar

1. He H, Guzman RE, Cao D, Sierra-Marquez J, Yin F, Fahlke C, et al. The molecular and phenotypic spectrum of CLCN4-related epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(6):1401-1415. 2. Xu X, Lu F, Zhang L, Li H, Du S, Tang J. Novel CLCN4 variant associated with syndromic X-linked intellectual disability in a Chinese girl: a case report. *BMC Pediatr*. 2021;3;21(1):384.
2. Weinert S, Gimber N, Deuschel D et al. Uncoupling endosomal CLC chloride/proton exchange causes severe neurodegeneration. *EMBO J*. 2020;4;39(9):e103358.
3. Zhou P, He N, Zhang JW et al. Novel mutations and phenotypes of epilepsy-associated genes in epileptic encephalopathies. *Genes Brain Behav*. 2018;17(8):e12456.
4. Archila R, Papazian O. Síndrome de Lennox-Gastaut [Lennox-Gastaut syndrome]. *Rev Neurol*. 1999;16-31;29(4):346-9.
5. Accardi A, Miller C. Secondary active transport mediated by a prokaryotic homolog of ClC Cl-channels. *Nature*. 2004;26; 427 (6977):803-7.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 213-220

# COVID-19 ilişkili multisistem inflamasyon olan çocuklarda kardiyak aritmi riski değerlendirmesi

 Derya Duman<sup>1</sup>,  Derya Karpuz<sup>1</sup>,  Mehtap Akca<sup>2</sup>,  Berfin Özgökce Özmen<sup>2</sup>,  
 Necdet Kuyucu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Ciddi akut solunumsal sendrom koronavirüs tip-2 (SARS-CoV-2) asemptomatik klinik seyirden, ağır akut enfeksiyon (COVID-19) ve çocuklarda multisistem inflamatuvar sendroma (MIS-Ç) kadar giden ciddi semptomatik hastalıklara yol açabilir. Bu çalışma ile MIS-Ç tanısı almış hastalarda eşlik edebilecek kardiyak aritmi riskini hesaplamayı ve değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** 1 Haziran 2020 – 20 Aralık 2021 tarihleri arasında, hastanemizde Mersin Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Enfeksiyon bölümlerinde takip edilen, Covid-19 pandemisi döneminde, SARS-CoV-2 etkeni ilişkili MIS-C tanısı ile takip edilen, araştırmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 29 olgunun dosyaları geriye dönük incelendi. Bu hastalar ayrıca hafif ve ağır MIS-C olarak iki gruba ayrıldılar. Sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasındaki elektrokardiyografi (EKG) parametreleri (Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve Tp-e/QT oranı dahil olarak) birbiriyle karşılaştırıldı. **Bulgular:** QT intervali ve düzeltilmiş QT (QTc), TpTe intervali, TpTe dispersiyonu ve TpTe/QTc oranı hasta olan her iki MIS-C grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Ağır MIS-C tanısı alan olgularda TpTe ve TpTe/QTc oranı değerleri, hafif MIS-Ç olanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Özellikle ağır MIS-C tanısı olan olgularda aritmi riskinin arttığı görüldü. **Sonuç:** Bu sonuçlar COVID-19 ilişkili MIS-C hastalarında T dalga ve ventriküler repolarizasyon değişikliklerinin değerlendirilmesinin, aritmi riskini belirlemede önemli rol oynadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Aritmi, EKG, multisistem inflamatuvar sendrom, ventriküler repolarizasyon

---

**Yazının geliş tarihi:** 02.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Derya Duman, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0505 7276489,

E-posta: drderyaduman@gmail.com

## Assessment of cardiac arrhythmic risk in children with multisystem inflammation associated with COVID-19

### Abstract

**Aim:** This study is aimed to investigate ventricular repolarization in electrocardiograms (ECGs) of children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) after COVID-19 exposure. **Method:** We included all children presenting with MIS-C at a single center. ECGs taken at the beginning of their illness (before any treatment given) were evaluated. Twelve lead ECG parameters including mean QT, QTc, T-peak to T-end (TpTe) intervals, TpTe dispersion and TpTe/QT ratio were compared to control healthy group. **Results:** The values of QT interval, QTc duration, Tp-e interval, Tp-e dispersion, and Tp-e/QTc ratio in the patient group were significantly higher than in the control group. Moreover, in the severe MIS-C group, Tp-e dispersion duration was longer than in the mild MIS-C group (p=0.04). Besides, QT duration was correlated with Troponin I level in the patient group. D-Dimer values were positively correlated with the hospitalization duration of the patients. **Conclusion:** These results suggest that MIS-C associated with COVID-19 has a significant effect on the T wave, and these changes may be strongly related to determine the prognosis.

**Keywords:** Arrhythmia, ECG, multisystem inflammatory syndrome, ventricular repolarization.

### Giriş

Ciddi akut solunumsal sendrom koronavirüs tip-2 (SARS-CoV-2) bağlı koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk olarak aralık 2019'da görüldü. Pandemi başlangıcında, erişkinlere göre çocuklarda bu hastalık belirgin az görülüyordu (%1-5). Ancak nisan 2020 sonrası, Kawasaki hastalığı ile tutulum özellikleri benzeyen, çocukluklarda hiperinflamasyon ile seyreden ve yeni bir koronavirüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen birçok olgu raporları yayınlanmaya başlamıştır.<sup>1-6</sup> Sonrasında SARS-CoV-2 ilişkili çocuklarda multisistem inflamatuvar hastalık (MIS-C), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalıkların Kontrol ve Önlenme Merkezi (CDC) tarafından da tanımlanabilmiştir.<sup>7,8</sup>

Çok sayıda makalede, MIS-C ile ilişkili miyokardiyal disfonksiyon ve koroner tutulum ile ilgili görüntüleme yöntemleri ve klinik belirtiler tartışılmıştır.<sup>2-4,9,10</sup> Ancak hastalığın seyrinde önemli bir yere sahip olan EKG bulguları ile ilgili veriler kısıtlıdır. MIS-C hastalarının EKG değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada aritmi oranı %21 olarak değerlendirildi.<sup>6</sup> ABD de yapılan kohort çalışmasında ise aritmi oranı %12 olarak bildirildi ancak aritmi tipleri ve riskleri hakkında ayrıntılı bilgi tartışılmadı.<sup>11</sup> Bunun dışında MIS-C hastalarında aritmiyi

değerlendiren bir kaç vaka çalışmasına rastlandı. Kawasaki hastalığında ventriküler repolarizasyondaki değişiklikler ve aritmiler tanımlanmıştır.<sup>12</sup> Ancak MIS-C hasta grubunda bu verilerin değerlendirildiği bir çalışma şu anki bilgilerimize göre yoktur. Çalışmamızın amacı COVID-19'un neden olduğu MIS-C hastalığının ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkilerini araştırmak ve aritmi riskini belirlemektir.

### Gereç ve Yöntem

#### Çalışma Popülasyonu

Bu kesitsel, kontrollü çalışma, 1 Haziran 2020 - 20 Aralık 2021 tarihleri arasında, hastanemizde Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Enfeksiyon bölümleri tarafından yapıldı. MIS-C tanı kriterleri olarak DSÖ ve CDC kriterleri kullanıldı.<sup>7,8</sup> Hastaların MIS-C tanısı aldığı anda çekilmiş olan EKG'leri analiz edildi. Bu hastalar ayrıca hafif (sayı:15) ve ağır MIS-C (sayı: 14) olarak iki gruba ayrıldılar.<sup>13</sup>

Sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasındaki EKG parametreleri (Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve Tp-e/QT oranı dahil olarak) birbirleriyle karşılaştırıldı.

Polikliniğe çarpıntı, üfürüm, ve/veya göğüs ağrısı ile başvurmuş olan, yaş ve cinsiyet uyumlu 82 sağlıklı kontrol hastasının EKG verileri ile sonuçlar karşılaştırıldı.

### **Elektrokardiyografi**

Tüm hastalara ve kontrol grubuna 25mm/sn hızında standart koşullarda 12 kanallı EKG çekildi. Nihon Kohden EKG 1250 Cardiofax S (2009,Tokyo, Japan) cihazı standart hız ve amplitütte kullanıldı. EKG görüntüleri 600-dpi çözünürlükte incelendi ve deneyimli bir pediyatrik kardiyolog tarafından ölçümler yapıldı. QRS kompleksinin ve T dalgasının bazal çizgiye dönüşü net olarak tanımlanarak, QT intervallerinin süresi ve ortalama skorlar her grupta hesaplanarak kaydedildi. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc), Bazett formülü kullanılarak hesaplandı. Kalp hızı, TpTe, TpTe dispersiyonu, ve TpTe /QT oranı hesaplandı. TpTe, EKG'lerin göğüs kanallarında tanjant metodu kullanılarak hesaplandı.<sup>14,15</sup> T dalgasının aşağı inen ayağından izoelektrik hattı kesen, tanjantal çizgi çizildi. Tp-e süresi, izoelektrik hattaki iki çizgi arasındaki mesafe ölçülerek hesaplandı. Göğüs kanallarındaki maksimum ve minimum Tp-e değerleri arasındaki fark, Tp-e dispersiyonu olarak tanımlandı. Tüm gruplar için ortalama kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi.

### **İstatiksel Analiz**

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik kullanıldı ve ortalama  $\pm$  standart sapmalı veriler ile kategorik değişkenlerin sıklığı ve yüzdeleri (%) hesaplandı. 2 grup arasındaki sürekli değişkenleri karşılaştırmak için T-test and Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İki'den fazla gruplara ait sürekli değişkenleri karşılaştırmak için ise One-way ANOVA ve Post Hoc testleri kullanıldı. Hasta gruplarındaki niteliksel verileri

karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmek için ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatiksel analiz; Statistical Package for the Social Sciences software (version 21.0, IBM SPSS) kullanılarak yapıldı. P değeri 0.05'den küçük olduğunda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

### **Bulgular**

Toplamda 29 hasta tespit edildi (10'u kız, ortalama yaş  $104.86 \pm 36.86$ , aralık 12-187 ay). 82 sağlıklı kontrol grubu (38'i kız, ortalama yaş  $107.29 \pm 29.90$ , aralık 25-185 ay) çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplar yaş ve cinsiyet olarak benzerdi. Ağır MIS-C olan 14 hastanın yaş ortalaması (ortalama yaş  $124.00 \pm 42.47$  ay), hafif MIS-C grubuna göre (ortalama yaş  $73.73 \pm 48.9$  ay) belirgin olarak daha yüksekti ( $p=0.000$ ). Ortalama sistolik kan basınç değerleri ağır MIS-C olan grupta, sağlıklı kontrollere göre belirgin düşüktü ( $p=0.019$ ). Diyastolik basınçlar arasında ise, hastalar ve sağlıklı kontrol gurubu arasında belirgin bir anlamlı fark saptanmadı. Ortalama kalp hızı, her iki hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ( $p=0.000$ ). Ekokardiyografi sonuçları Tablo1'de gösterilmiştir. Troponin I, NT pro BNP ve D-dimer değerleri, biyokimyasal veriler, CRP, sedimantasyon, MIS-C tanılı hastalarda daha yüksekti. Kardiyak patoloji gelişen hastalarda NT-proBNP seviyeleri belirgin yüksekti ( $p=0.001$ ). Tüm grupların demografik, ekokardiyografik ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

### **Elektrokardiyografi sonuçları**

QTc süresi, hasta grubunda ( $436 \pm 29.93$ ), kontrol grubuna göre belirgin uzundu ( $415.21 \pm 25.07$ ;  $p < 0.01$ ). Tp-e süresi ve Tp-e dispersiyonu her iki MIS-C grubunda , sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksekti (Tablo 2) ( $p < 0.01$ ).

**Tablo 1.** Grupların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının özeti

		Sağlıklı Kontrol n:82	Hafif MIS-C n:15	Ağır MIS-C n:14	MIS-C hepsi n:29	p değeri
Yaş (ay)	Mean±SD	107.29±29.9	73.73±48.9	124.00±42.47 <sup>b</sup>	98±51.83	<0.05
Cinsiyet	F (n,%) M (n,%)	(38 - 46.3) (44 - 53.7)	(4 - 26.7) (11 - 73.3)	(6 - 42.9) (8 - 57.1)	(10 - 34.5) (19 - 65.5)	0.368
Kalp hızı (bpm)	Mean±SD	86.7±17.52	116.3±28.01 <sup>a</sup>	116.5±33.82 <sup>a</sup>	116.41±30.38 <sup>a</sup>	0.000
Sistolik KB (mmHg)	Mean±SD	104.6±10.09	105,2±10.82	95.00±20.39 <sup>b</sup>	100.27±16.69	0.019
Diyastolik KB (mmHg)	Mean±SD	64.57±7.42	64.46±14.87	59.42±13.49	62.03±14.20	0.178
Troponin I (ng/L)	Mean±SD		12,61±27.24	20,54±52.13		0,608
NT Pro BNP (pg/mL)	Mean±SD		6642±11326	9840±9076		0.411
Sedimentasyon (mm/h)	Mean±SD		53.35±37.35	57.06±40.09		0.799
CRP (mg/L)	Mean±SD		111.5±65.09	163,28±98.77		0.110
PCT (ng/mL)	Mean±SD		5.11±10.97	13.90±19.89		0.156
WBC (microL)	Mean±SD		10712	12492		0.365
Kreatin (mg/dL)	Mean±SD		0.43±0.24	0.52±0.18 <sup>b</sup>		0.043
Ddimer (µgFEU/mL)	Mean±SD		2.82±2.46	21.18±35.53		0.222
Kalsiyum (mg/dL)	Mean±SD		9,02±0.89	8,45±1.22 <sup>b</sup>		0.000

<sup>a</sup>: Sağlıklı kontrolden farkı (p<0.05) , <sup>b</sup>: Hafif MIS-C'den farkı (p<0.05), n: sayı

CRP=C-reactive protein; HR= Kalp hızı; NT-ProBNP= N-terminal pro-brain-natriuretic peptide, Çocuklarda Multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C); PCT= Procalcitonin; Systolik KB= Systolik Kan Basıncı WBC= Beyaz küre sayısı.

Bunun dışında, Tp-e dispersiyonu hasta grubunda belirgin farklıydı (p=0.04). Bu parametreler ağır MIS-C grubunda, hafif MIS-C grubuna göre de anlamlı yüksekti. Tp-e/QT oranı her iki hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksekti (p<0.001) (Tablo 2). PR ve QRS süresi ise hasta gruplarında, kontrol grubuna göre belirgin düşüktü (p < 0.01).

Hasta grubunda QT süresi, Troponin I düzeyleri ile pozitif yönde korele çıktı (p=0.003).

Takiplerimiz sırasında 5 hastada QTc süreleri >470 ms ve sadece 1 hastada QTc süreleri >500ms idi. İki hastada kısa süreli ventriküler taşikardi gelişti. Bu hastalarda ventriküler repolarizasyonu gösteren parametreler yüksekti. 1 hastada ise sağ coroner arter tam tromboze olup stent takıldı. Hastaların 9'unda ST değişiklikleri vardı. Hastaların hiçbirinde ölüm olmadı. Her iki grubun elektrokardiyografik parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.



**Tablo 2.** Grupların Elektrokardiyografik and ekokardiyografik parametreleri.

		<b>Sağlıklı Kontrol n:82</b>	<b>Hafif MIS-C n:15</b>	<b>Ağır MIS-C n:14</b>	<b>MIS-C Hepsisi n:29</b>	<b>p değeri</b>
<b>PR (ms)</b>	Mean±SD	141.94±18.52	113.13±28.44 <sup>a</sup>	117.2±28.15 <sup>a</sup>	115.13±27.87 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>QRS (ms)</b>	Mean±SD	92.44±16.69	85.06±15.23	81.2±15.64	83.21±15.28 <sup>a</sup>	<b>0.001</b>
<b>QT (ms)</b>	Mean±SD	341.40±22.97	352.89±28.59	373.00±27.04 <sup>a</sup>	356.66±29.35	<b>0,002</b>
<b>QTc (ms)</b>	Mean±SD	415.20±27.07	434.66±29.06	439.42±31.87 <sup>a</sup>	437.00±29.93 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tp-e (ms)</b>	Mean±SD	70.68±8.70	86.6±20.92 <sup>a</sup>	95.64±23.25 <sup>a</sup>	90.97±22.16 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tp-e dispersiyonu (ms)</b>	Mean±SD	8.78±1.74	15.46±3.68 <sup>a</sup>	19.92±4.05 <sup>a,b</sup>	17.62±4.42 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tp-e/QTc</b>	Mean±SD	0.20±0.02	0.25±0.08 <sup>a</sup>	0.24±0.07 <sup>a</sup>	0.25±0.08 <sup>a</sup>	<b>0.004</b>
<b>EF</b>	Mean±SD		71.3±5.43	59 ±8.87 <sup>b</sup>		<b>&lt;0.05</b>
<b>FS</b>	Mean±SD		39,71±3.71	31,33±6.09 <sup>b</sup>		<b>&lt;0.05</b>

<sup>a</sup>: Sağlıklı kontrolden farkı (p<0.05), <sup>b</sup>: Hafif MIS-C'den farkı (p<0.05)n:hasta sayısı

EF=Ejeksiyon fraksiyonu; FS=Fraksiyonel kısalma; Çocuklarda Multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C); Tp-e =T-peak to T-end

## Tartışma

MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile tetiklenen, çoklu organ tutulumu ile karakterize hiperinflamatuvar bir hastalıktır. MIS-C ilişkili panmiyokardit olan hastalarda, Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve Tp-e/QTc oranını kullanarak, anormal repolarizasyonu değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma, MIS-C hastalarında EKG'de ventriküler repolarizasyon değişikliklerine göre aritmi riskini belirlemeyi ölçen ve değerlendiren ilk çalışmadır. QT intervali, QTc süresi, Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve TpTe/QTc oranı hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yükselmiştir. Ayrıca, ağır MIS-C grubunda, Tp-e dispersiyon süresi, hafif MIS-C grubuna göre daha uzundur. Bunun yanında, hasta grubunda QT süresi, Troponin I düzeyleri ile korele çıkmıştır.

MIS-C, çocuklarda ateş, belirgin yükselmiş inflamasyon değerleri, multiorgan disfonksiyonu ile giden ciddi bir hastalıktır. Kardiyovasküler komplikasyonlar MIS-C'li hastalarda yaygındır ve hastalığın seyrini belirler. Hatta MIS-C'li çocukların yaklaşık %50'si şok ile başvurabilir ve yaklaşık %50-80'i, izlem sırasında yoğun bakım gerektirir.<sup>11,16</sup> Ortalama QTc hastalık boyunca normal sınırlarda seyretmekle birlikte sadece 5 hastada QTc 470 msn

üzerinde kaydedilmiştir. Taburculukta ise bu hastalardaki QTc değerleri normal değerlerde ölçülmüştür. MIS-C'de transmiyokardiyal repolarizasyon parametrelerinin çalışıldığı başka bir rapora rastlanmamıştır. Ece ve arkadaşları akut COVID-19 enfeksiyonu ve transmiyokardiyal repolarizasyon parametrelerini tedavi almayan çocuklarda değerlendirmişlerdir.<sup>17</sup> Akut COVID-19 geçiren hastalarda da aritmiler sıkça görülmüştür.<sup>18,19</sup>

Çalışmamızdaki sonuçlar bize MIS-C tanısı alan çocuklarda ilk EKG değerlendirmesinde bile ventriküler repolarizasyonun bozulduğunu düşündürdü. Biliyoruz ki son yayınlara göre Tp-e dispersiyonu, ventriküler aritmiler için güçlü bir prediktif parametredir.<sup>14</sup> Nitekim ağır MIS-C grubunda ki hastalarda yatış sırasında 4 hastada QTc süreleri 470 msn' in üstündeydi. 1 hastada QTc >500 ms üstünde seyretti ve 1 hastada kısa süreli ventriküler taşikardi izlendi. Ağır MIS-C grubundaki 1 hastada ise sağ koroner arter tam tromboze olup stent takıldı. MIS-C hastalarında özellikle ağır MIS-C grubunda ventriküler aritmi gelişme riski artabilir. Bu sonuçlar bize ventriküler repolarizasyon parametrelerindeki bozulma ile MIS-C' nin şiddeti ve kardiyak komplikasyonlar arasında yakın bir bağlantı olduğunu açıklıyor.

Son çalışmalara göre biliyoruz ki, MIS-C direkt viral kardiyomyosit toksisite, düzensiz inflamasyon ve mikrovasküler disfonksiyona neden olarak sadece miyokardiyal disfonksiyona değil, aynı zamanda kardiyak elektriksel iletim anormalliklerine de neden olabilir. Tp-e ventriküleraritmlerin değerlendirilmesinde en iyi öngörücü işaret olabilir. Özellikle QTc intervalinin net olarak ölçülemediği durumlarda kullanılabilirliği artar.<sup>14</sup>

Ciddi kardiyak etkilenmesi olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri literatüre benzer şekilde oldukça yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.<sup>20</sup> Sonuçlarımız inflamatuvar biyobelirteçler ve kardiyak enzimlerdeki artışın MIS-C şiddeti ile kardiyak komplikasyonlar arasında yakın bir bağlantı olduğunu açıklıyor. Ancak bu değerler ciddi hasta grubunda oldukça yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması bize çalışmaya aldığımız hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşündürdü.

Bu sonuçlar bize EKG'de ventriküler repolarizasyonu gösteren parametreler ile kardiyak enzim düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve ciddi hasta grubunun öngerelebileceğini düşündürmektedir. Hangi çocukların MIS-C açısından riskli olduğu ve altta yatan immünopatoloji henüz tam olarak anlaşılmamıştır. COVID-19 geçiren çocuklarda hafif kardiyak değişiklikler olabilirken bu çocuklarda MIS-C gelişirse ciddi kardiyak komplikasyonlara neden olarak, yüksek mortaliteye yol açabilir. MIS-C hastalarında kardiyak komplikasyonların görülme oranı, Kawasaki hastalığından daha sıktır ve ani kardiyovasküler bozulma ile sonuçlanabilir. Bunlardan dolayı MIS-C hastalarına bazal EKG çekilerek risk değerlendirmesi yapılabilir.

Sonuç olarak, MIS-C hastalarında akut kardiyovasküler tutulum sık görülürken, nedenleri ve uzun vadeli sekelleri araştırılmaya devam edilmektedir. Çalışma sonuçları MIS-C hastalarında T dalgalarında belirgin değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin aritmi riski ve prognozla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. MIS-C hastalarında bazal bir EKG çekilmelidir. Bu hastalarda ventriküler repolarizasyon

bozukluğunu gösteren EKG değişikliği var ise aritmi ve ani ölüm açısından kardiyak monitorizasyon, yakın takip ve etkili tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Çalışma kısıtlılıkları: MIS-C yeni ve nadir görülen bir hastalık olduğu için çalışmadaki hasta sayısı azdır. Ancak yine de istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilebilmiştir.

**Yazar Katkıları:** DD, DK çalışmanın tasarlanıp verilerin girilmesi, hastaların elektrokardiyografilerinin okunup yorumlanması, yazının yazılmasında, etik onayının alınması konusunda; MA, BÖÖ, NK çalışmanın tasarlanması, verilerin değerlendirilmesi ve istatistiği konusunda katkıda bulunmuşlardır.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışmanın yapılması ve makalenin yazılması süresince herhangi bir finansal destek almamışlardır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların bu makalenin yazılması ve/veya yayınlamasıyla ilgili bir çıkar çatışmaları yoktur.

## Kaynaklar

1. Simpson JM, Newburger JW. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Association With COVID-19. *Circulation*. 2020;142(5):437-440. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726.
2. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. Published 2020 Jun 3. doi:10.1136/bmj.m2094
3. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-1401. doi:10.1007/s00246-020-02391-2



4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMoa2021680
5. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, et al. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr.* 2021;234:27-32.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.033
6. World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (Accessed on May 17, 2020).
7. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(8):896-903. doi:10.1093/ehjci/jeaa212
8. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics.* 2020;146(2):e20201711. doi:10.1542/peds.2020-1711
9. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074-1087. doi:10.1001/jama.2021.2091
10. Fujino M, Hata T, Kuriki M, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(7):1268-1272. doi:10.1007/s00246-014-0926-2
11. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients With MIS-C: Proposal for a Severity Score. *Front Pediatr.* 2021;9:783745. Published 2021 Dec 20. doi:10.3389/fped.2021.783745
12. and Tp-e intervals in left and right chest leads: comparison between patients with systemic and pulmonary hypertension. *J Electrocardiol.* 2005;38(4 Suppl):154-158. doi:10.1016/j.jelectrocard.2005.06.028.
13. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567-574. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
14. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369
15. Ece İ, Koçoğlu M, Kavurt AV, et al. Assessment of Cardiac Arrhythmic Risk in Children With Covid-19 Infection. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(2):264-268. doi:10.1007/s00246-020-02474-0
16. Hui H, Zhang Y, Yang X, et al. (2020) Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Med Rxiv.* doi:10.1101/2020.02.24.20027052.
17. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published correction appears in *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):848]. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

18. Haghghi Aski B, Manafi Anari A, Abolhasan Choobdar F, Zareh Mahmoudabadi R, Sakhaei M. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 among children: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100764.  
doi:10.1016/j.ijcha.2021.100764

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 221-225

### Rekürren miyoperikardit görülen çocuk hastalar: Tek merkez deneyimi

 Derya Duman<sup>1</sup>,  Derya Karpuz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Kalp kasının tutulumu ve inflamasyonu ile karakterize miyokardit, çoğunlukla viral bir enfeksiyon sonrası görülür. Perikard tutulumu da olursa miyoperikardit denilir. Miyokardit iyileştikten ve kardiyak enzimler normalleştikten sonra herhangi bir zaman aralığında tekrar miyokardit geçiren vakalara rekürren (tekrarlayan) miyokardit denilmektedir ve oldukça nadir görülen bir durumdur. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen rekürren miyokarditli olguları incelemeyi amaçladık. **Yöntem:** 1 Haziran 2020 – 1 Ocak 2022 tarihleri arasında, hastanemizde çocuk kardiyoloji tarafından yatırılarak takip edilen rekürren miyoperikarditli vakalar dosya sisteminden taranarak analiz edildi. **Bulgular:** Toplamda 5 hasta tespit edildi. Yaş aralığı 10-14 yıl arasında değişiyordu (3 kız, 2 erkek, ortalama yaş 11.8 yıl, aralık 10-14 yıl). Troponin I değerleri ortalama 10.672 ng/L , median 250 ng/L (aralık 143-26.638 ng/L, üst sınır 20) idi. Ekokardiyografide her hastada minimal perikardiyal efüzyon görüldü. Kardiyak MRG çekilebilen 4 hastada miyoperikardit lehinde tutulum izlendi. Ortalama 4.4 ay (aralık 2-7 ay) sonrasında tekrar göğüs ağrısı ile başvurduklarında bakılan Troponin I değerleri yükseldi (ortalama 3425.4 ng/L, median: 557, aralık 350-13.801). Rekürren miyoperikardit düşünülen hastaların 3'ünde alta yatan ek hastalık (konjenital adrenal yetmezlik, Duchenne Musküler Distrofi ve Ailevi Akdeniz Ateşi) mevcuttu. Takiplerinde ek sorun olmayan ve kardiyak fonksiyonlar da bozulma olmayan hastalar kolşisin tedavisi ile taburcu edildiler. **Sonuç:** Göğüs ağrısı olan ve daha önce miyoperikardit geçirme öyküsü olan çocuklarda, rekürren miyoperikardit görülebilir. Alta yatan hastalıklar araştırılmalıdır. Kolşisin tedavisi iyileşme döneminde de bir müddet daha devam ettirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyoperikardit, elektrokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, aritmi

---

Yazının geliş tarihi: 26.02.2022

Yazının kabul tarihi:10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Derya Duman, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0505 7276489, E-posta: drderyaduman@gmail.com

## Pediatric patients with recurrent myopericarditis: A single center experience

### Abstract

**Aim:** Myocarditis is characterized by the inflammation of heart tissue, which occurs usually subsequent to a viral infection. When pericardium involvement is associated, it is called myopericarditis. If it repeats in any time after recovery of the disease with the normalization of the cardiac enzymes, it is called recurrent myocarditis, that is a pretty rare situation. In this study, it is aimed to analyze the pediatric patients with recurrent myocarditis. **Method:** Patients with recurrent myopericarditis were retrospectively analysed from the hospital records between the 1st June 2020 and 1st January 2022. **Results:** 5 patients were established compatible with the recurrent myopericarditis. The age interval was between 10 and 14 years old (3 female, 2 male patients, mean age was 11.8 years, range 10-14 years). Mean troponin I value was 10.672 ng/L, median was 250 ng/L (range 143-26.638, normal limit : 20). All patients had minimal pericardial effusion in the echocardiography. 4 patients had involvement of myocardial and pericardial tissue in the cardiac MRI. After a mean 4.4 months (range 2-7 months) had passed from the first recovery, all had applied to the hospital again with the chest pain. Mean troponin I value was 3425.4 ng/L, median: 557, range 350-13.801) in the second time. 3/5 patients had comorbidities as congenital adrenal insufficiency, Duchenne Muscular Dystrophy and familial Mediterranean Fever. All patients were discharged with colchicine therapy, and they had no symptoms during the follow-up. All had normal cardiac functions. **Conclusion:** Pediatric patients with chest pain should be carefully evaluated in terms of recurrent myopericarditis especially if they had a previous myopericarditis history. Associated comorbidities should be investigated in the etiology. Continuation of colchicine therapy could prevent the recurrence.

**Keywords:** Myopericarditis, ECG, cardiac MRI, arrhythmia.

### Giriş

Kalp kasının tutulumu ve inflamasyonu ile karakterize miyokardit, çoğunlukla viral bir enfeksiyon sonrası görülür. Perikard tutulumu da olursa miyoperikardit denilir. Miyokardit asemptomatik klinikten, ölümcül kardiyojenik şok kliniğine kadar gidebilen geniş bir klinik spektrumda görülebilir. Miyokardite yol açabilecek nedenler çok çeşitlidir. Enfeksiyöz, toksik ve otoimmün sebepler önde gelenlerdir. Miyokardit geçiren çocukların büyük bölümü, akut dönemi atlattıktan sonra iyileşseler de, çok nadir olarak tekrarlama riski de olabilir.<sup>1-3</sup> Miyokardit iyileştikten ve kardiyak enzimler normaleştikten sonra herhangi bir zaman aralığında tekrar miyokardit geçiren vakalara rekürren (tekrarlayan) miyokardit denilmektedir.

Rekürren miyokardit literatürde de oldukça nadir görülen bir durumdur. Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen rekürren miyokarditli olguları incelemeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel retrospektif çalışmada, 1 Haziran 2020 - 1 Ocak 2022 tarihleri arasında, hastanemizde Çocuk Kardiyoloji tarafından yatırılarak takip edilen rekürren miyokarditli vakalar dosya sisteminden taranarak analiz yapıldı. Miyokardit tanısı öykü, laboratuvar ve klinik ile konulabilmektedir.<sup>4</sup> Kardiyak enzimlerden daha spesifik olan Troponin I (ng/L, üst sınır 20) tanı ve takipte kullanıldı. Kliniğimizde ek olarak diğer bir non-invaziv tanı yöntemi olan kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygun hastalar da çekildi. Hastalarda eşlik edebilen ritm problemleri açısından elektrokardiyografi (EKG), 24 saat holter monitorizasyonu da yapılmıştır. Tüm hastalara ekokardiyografi uygulanmış ve kalp fonksiyonları ile eşlik edebilecek yapısal kalp bozuklukları da değerlendirilmiştir. Miyokardiyal iskemi şüphesi ve riski olan büyük hastalarda ise koroner görüntüleme yapılmaktadır. Tekrarlayan miyokardit olan hastalarda etyolojiye yönelik diğer kan tetkikleri (tiroid

fonksiyon testleri, lipid profili), romatolojik (ANA, anti-dsDNA), nutrisyonel (vitamin B12, ferritin) tetkikler de gönderilmiştir.

## Bulgular

Rekürren miyoperikardit tanısı ile takip edilen toplamda 5 hasta tespit edildi (3 kız, 2 erkek, ortalama yaş 11.8 yıl, aralık 10-13 yıl). Hastaların ilk kez miyoperikardit tanısı aldıkları andaki bulguları incelendiğinde hepsi göğüs ağrısı ile acil servise başvurmuştu. İki hastada ek olarak vücut sıcaklığı 38.5° C üzerinde idi. SARS-CoV-2 PCR sonuçları negatif idi. EKG'de sinuzal ritimleri mevcuttu ve belirgin bir ST-T değişikliği ve/veya iskemi bulguları yoktu. Kardiyak enzim değerleri ortalama 10.672 ng/L , median 250 ng/L (aralık 143-26.638 ng/L) idi. Hastaların ekokardiyografik incelemelerinde ejeksiyon fraksiyonu ortalama %66 idi (aralık %63-73, alt sınır %55). Sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSC) ise ortalama 42 mm idi (aralık 42-44) ve z skoru normaldi. Bütün hastalarda diyastolde çapı 3-4 mm geçmeyen minimal perikardiyal efüzyon izlendi. 24 saat Holter bulguları değerlendirildiğinde 3 hastada ventriküler ekstrasistol mevcutken, bir hastada 10 atımı aşmayan hızı 190 atım/dk hızında non-sustained ventriküler taşikardi izlendi. Kardiyak MRG ile değerlendirilen 5 hastada miyoperikardit ile uyumlu kontrast madde tutulumu mevcuttu. Bir hastada ise teknik nedenlerle kardiyak MRG çekilemedi. Miyokard dışında perikard tutulumu olması nedeni ile de hastalara anti-inflamatuvar tedavi ibuprofen ile kolşisin tedavisi başlandı. Kardiyak fonksiyonlarda bozulma olmayan ve kardiyojenik şok tablosu görülmeyen bu hastalara İVİG veya inotrop tedavi verilmedi. Takiplerinde kardiyak enzimi normale gelen hastalar , istirahat ve efor kısıtlaması önerileri ve en az 3 ay süre kolşisin kullanımı önerilerek taburcu edildiler. Hastaların ilk tanısından sonra ortalama 4.4 ay (aralık 2-7 ay) sonrasında

tekrar göğüs ağrısı ile başvurduklarında, bakılan troponin I değerleri yüksekti (ortalama 3425.4 ng/L, median: 557, aralık 350-13.801, üst sınır 20). İkinci yatışta ekokardiyografide kardiyak fonksiyonlar ve SVDSC z skorları yine normaldi ve herhangi bir aritmi gözükmedi. Hastaların kolşisin kullanımları düzenli değildi ve 3 aydan az kullanımla tedavilerini kendileri kesmişti. Tekrarlayan beş hasta daha detaylı incelendiğinde bir hastada konjenital adrenal yetmezlik nedeni ile steroid replasman tedavisi almaktaydı. Bu hastanın antinükleer antikorları (ANA) pozitif geldi. Diğer bir hastada ise Duchenne musküler distrofi tanısı mevcuttu ve o da steroid alıyordu. Bir hastada akrabalarında Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) öyküsü de olması nedeni ile gönderilen FMF gen analizinde MEFV gen mutasyonu M694V heterozigot pozitif çıktı. Diğer iki hastada ise herhangi bir pozitif sonuç saptanmadı. Hastaların takip süreçlerinde ilk MRG'den 6 ay sonra ikinci Kardiyak MRG çekilen 3 hastada fibrozis görüldü. Tekrarlayan miyoperikardit olan hastalar sonrasında kolşisin tedavisine en az 6 ay daha devam koşulu ile taburcu edildiler. FMF gen mutasyonu heterozigot olan hastada ise, romatoloji bölümünün de değerlendirmesi sonrasında kolşisin tedavisinin sürekli devam edilmesine karar verildi. Şu ana kadar izlemlerinde bu hastalarda kardiyak fonksiyonlarda azalma görülmedi, ek sorun, mortalite olmadı. Hastaları bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.



**Tablo 1.** Rekürren Miyoperikarditli hastaları özeti

Yaş	Cinsiyet	EKG	Ejeksiyon Fraksiyonu	LVEDD	Troponin I ilk yatış (ng/L)	Troponin I ikinci yatış (ng/L)	Eşlik Eden Hastalık
13	kız	ST hafif eleve	64	42	26638	13801	Konjenital adrenal yetmezlik
12	kız	Normal	73	42	190	782	Ailevi Akdeniz Ateşi
10	erkek	Normal	63	39	143	557	yok
10	kız	Normal	67	39	221	350	yok
14	erkek	ST hafif eleve	66	44	26394	1637	Duchenne Musküler Distrofi

EKG:elektrokardiyografi, LVEDD: Sol ventrikül end diyastolik çapı.

## Tartışma

Miyokardit tanısı çocuklarda sıklıkla öykü, klinik ve laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile kullanılır. Kardiyak MRG de son yıllarda, invaziv bir metod olan endomiyokardiyal biyopsinin yerine geçmeye başlamıştır.<sup>5</sup> MRG çekilemeyen durumlarda ise klinik ve laboratuvar tanı kullanılabılır.

Pediyatrik popülasyonda rekürren miyokardit oldukça nadir bir durumdur, ve prognozu ile tedavi yönetimi ile ilgili veriler kısıtlıdır.<sup>3</sup> Tekrarlayan vakalarda, klinik fulminan miyokardite kadar gidebilir. Etiyolojide diğer romatolojik hastalıklar da gözönünde bulundurulmalıdır. Altta yatan ek sistemik hastalığı olan hastalarda tekrarlamaya bir yatkınlık olabilir. Bu çalışmada da hastaların %60' ında ek yatan bir komorbidite bulunmaktaydı. Bütün vakalarda bir yıl içinde tekrarlama görüldü. İlk tanı ve tedavi sonrası herşey normale döndükten sonra da, göğüs ağrısı ile gelen geçirilmiş miyokardit öyküsü olan çocuklarda, rekürren miyokardit olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Kontrol kardiyak MRG çekilen hastaların 3'ünde fibrozis izlenmiştir

(Şekil 1). Fibrozis gelişimi aritmi riski ile ilişkili olabilir. Bu hastalardan birinde de holterde VES ve VT izlenmişti. Özellikle tekrarlayan miyoperikarditte fibrozis riski artmıştır.<sup>6</sup> Hastaların seyri iyi gitse de, eşlik eden ritm problemleri açısından hastalar yakın monitorize edilmelidirler.

Kolşisin antiinflamatuvar bir ilaçtır. Erişkin çalışmalarda özellikle kalp fonksiyonlarında bozulma olmayan miyoperikardit düşünülen hastalarda, en az 3 ay daha kolşisin tedavisinin devamı önerilmiştir.<sup>7</sup> Çocuklarda da benzer şekilde kolşisin tedavisine devam etmek tekrarlama riskini azaltabilir. Hastalarımızda kolşisin kullanımı düzenli değildi ve 5/6 tanesi ilacı kullanmıyordu. Bir tanesi ise ilacı 3 ay kullandıktan sonra kestiğinde semptomları ortaya çıkmıştı.

Tekrarlayan miyoperikardit vakalarında kolşisin tedavisinin 6 aya kadar uzatılması önerilmiştir.<sup>7,8</sup> Hastalarımızda da kolşisin tedavisini 6 ay daha devam ettik ve şu ana kadar olan takiplerde tekrarlama görülmedi.

Özellikle ailede AAA öyküsü olan hastalarda tekrarlayan miyoperikardit

vakalarında, altta yatan başka neden de yoksa FMF gen analizine bakılabilir.<sup>9</sup>

Sonuç olarak altta yatan komorbidity olan çocuklarda rekürren miyoperikardit yatkinlığı görülebilir. Kardiyak MRG tanıda kullanılabilecek yararlı bir non-invaziv tetkiktir. Çocuklarda tekrarlama riski gözönünde bulundurulmalı ve kolşisin tedavisi iyileşme döneminde de bir müddet devam ettirilmelidir.

**Çalışma kısıtlılıkları:** Rekürren miyoperikardit nadir görülen bir hastalık olduğu için çalışmadaki hasta sayısı azdır. Ancak yine de seyir ve tedavi önerileri açısından önemlidir.

**Yazar katkıları:** DD: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenlemesi; DK: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Floyd A, Lal A, Molina K, Puchalski M, Miller D, May L. When lightning strikes twice in pediatrics: case report and review of recurrent myocarditis. *Pediatrics*. 2018;141(3).
2. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, Burch M. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):177-80.
3. Lee AF, Chiasson DA, Smythe JF, Sanatani S. Recurrent congestive heart failure in a

child due to probable myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(1):176-81.

4. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper Jr LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(6):e123-e35.
5. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):622-7.
6. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405.
7. Imazio M, Brucato A, Trincherio R, Spodick D, Adler Y. Individualized therapy for pericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(8):965-75.
8. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(7):587-610.
9. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna J Med*. 2017;7(4):158-63

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 226-233

### Çocukluk çağında kronik böbrek hastalığı tanısı ile izlenen hastaların demografik özellikleri: Tek merkez deneyimi

 Ayşe Seda Pınarbaşı<sup>1</sup>,  Mehtap Akbalık Kara<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, Gaziantep, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızında azalma sonucu gelişen böbrek fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz bozulma ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da KBH önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Etiyolojik nedenler ırk ve ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda etiyolojik veriler ile ilgili ülkemizde güncel veriler literatürde bulunmaması nedeniyle KBH ile takipli hastalarımızın etiyolojik faktörlerini gözden geçirmek, demografik ve klinik verilerini değerlendirmek için bu çalışmayı planladık. **Yöntem:** Ocak 2017-Ocak 2022 tarihleri arasında nefroloji polikliniğine başvuran 1 ay ile 18 yaş arasındaki Evre 2 ve Evre 5 KBH hastaları çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, takip süreleri, son kontroldeki laboratuvar parametreleri, son bir yılda kullandıkları ilaçlar, renal replasman tedavi (RRT) ihtiyaçları, son durumları retrospektif olarak dosyalarından not alındı. **Bulgular:** Beş yıllık süre içinde 321 hasta çocuk nefroloji polikliniğince KBH tanısı ile izlendi. Hastaların ortanca yaşı 11.6 (minimum-maksimum: 0.1-18.5) yılı ve %56.7'si erkek idi. Hastaların %56.4'ünde akraba evliliği, %20.9 olguda ailede böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Ortanca takip süresi 19.0 (1-87) aydır. Akraba evliliği, kardeş sayısı ve aile öyküsü gibi soygeçmiş özellikleri KBH grupları arasında benzerdi. Kronik böbrek hastalığının etiyolojisi incelendiğinde en sık görülen iki hastalık 196 hasta ile üriner sistemin konjenital anomalileri (USKA) ve 44 hasta ile kistik böbrek hastalığıdır. KBH evresi arttıkça antropometrik ölçümlerinde SDS değerlerinin düştüğü görülmektedir. **Sonuç:** KBH çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kronik böbrek hastalığı tanısının erken konması ve düzenli takibi oluşabilecek morbiditelerin önüne geçmek için çok önemlidir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde genetik/herediter sebeplerin önüne geçebilmek için toplumu bilinçlendirmek önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, çocukluk çağı, demografik veri

---

**Yazının geliş tarihi:** 01.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Ayşe Seda Pınarbaşı, Uzman Doktor, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Yenişehir/Diyarbakır Tel: 905057594424, E-posta: drsedacoskun@gmail.com

## Demographic characteristics of patients followed with chronic renal disease in childhood: A single center experience

### Abstract

**Aim:** Chronic kidney disease (CKD) is a clinical picture that occurs with progressive and irreversible deterioration in kidney functions that develop as a result of a decrease in glomerular filtration rate. CKD is a major cause of morbidity and mortality in children. Etiological causes may differ according to race and countries. We planned this study to review the etiological factors and to evaluate the demographic and clinical data of our patients followed up with CKD. **Method:** Stage 2 and Stage 5 CKD patients aged 1 month to 18 years, who applied to the nephrology outpatient clinic between January 2017 and January 2022, were included in the study. Demographic data, follow-up time, laboratory parameters at the last control, medications used in the last year, renal replacement therapy (RRT) needs, and final status of the patients were recorded retrospectively from their files. **Results:** During a five-year period, 321 patients were followed up with the diagnosis of CKD. The median age of the patients was 11.6 years, and 56.7% were male. There was consanguineous marriage in 56.4% of the patients, and a family history of kidney disease in 20.9%. The median follow-up was 19.0 months. When the etiology of chronic kidney disease is analyzed, most common two etiologies are congenital anomalies of the urinary system (CAKUT) with 196 patients and cystic kidney disease with 44 patients. As the CKD stage increases, it is seen that SDS values decrease in anthropometric measurements. **Conclusion:** CKD is an important cause of mortality and morbidity in children. Early diagnosis of CKD and regular follow-up are very important to prevent possible morbidities. In our country where consanguineous marriages are common, it is important to raise public awareness in order to prevent genetic/hereditary causes of CKD.

**Keywords:** Chronic kidney disease, childhood, demographic data

### Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma sonucu gelişen, böbreğin metabolik-endokrin fonksiyonlarında ve sıvı-elektrolit dengesini ayarlama ile ilerleyici ve geri dönüşümsüz bozulması ile ortaya çıkan klinik bir tablodur.<sup>1</sup> Pediatrik KBH'da şu iki kriterden birinin olması gerekmektedir: [1] KBH belirteçlerinin bulunup bulunmadığına bakılmaksızın üç aydan uzun bir süre için GFH'nın 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den daha az olması, [2] Albuminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı anormallikler, histolojik veya görüntüleme yöntemleri ile ortaya çıkarılan patolojik anormallikler ve böbrek nakli gibi böbrek hasarının belirteçlerin eşlik ettiği GFH'nın 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den fazla olması şeklindedir.<sup>2</sup> Bu tanımlamaların oluşturulmasının temel nedeni KBH tanısının erken konmasını sağlamak ve böylece KBH'na bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlamaktır. Hasta izlemindeki temel amaç öncelikle

hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamak, engellenebilir nedenler varsa tedavi ile düzeltilmesini sağlamak, engellenemez nedenler var ise son dönem böbrek yetmezliğe gidişi geciktirmek ve son dönem böbrek yetmezliği olgularında hastaları renal replasman tedavilerine (RRT) hazırlamaktır.

Çocuklarda KBH'na yol açan nedenler erişkinlerden farklıdır ve yaşa göre de değişkenlik göstermektedir. En sık nedenlerin başında üriner sistemin konjenital anormalliği (USKA) ve glomerüler patolojiler gelmektedir. USKA, KBH'nın %60'ını oluşturmaktadır olup gençlerde daha sık görülmektedir. Glomerüler nedenler ise KBH'nın %10-20'sini oluşturmaktadır ancak 12 yaş üstünde bu oran %45'e kadar çıkabilmektedir.<sup>3</sup> Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise etiyolojik nedenler reflü nefropatisi %32, glomerül hastalığı %22, konjenital anomaliler (displazi, nörojenik mesane) %14, herediter hastalıklar %11, amiloidoz %10 ve nefronofitizi %8 olarak

belirtilmiştir.<sup>4</sup> Ancak bu veriler güncel olmayıp akraba evliliğinin fazla olduğu bölgemizde KBH ile takipli hastalarımızın özellikle etiyolojik faktörlerini gözden geçirmek, demografik ve klinik verilerini değerlendirmek için bu çalışmayı planladık.

## Gereç ve Yöntem

Merkezimizde Ocak 2017- Ocak 2022 tarihleri arasında çocuk nefroloji polikliniğine başvuran yaşları 1 ay ile 18 yıl arasında olan evre 2 ile evre 5 arası KBH tanısı ile takipli hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, takip süreleri, son kontroldeki laboratuvar parametreleri, son bir yılda kullandıkları ilaçlar, renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyaçları, son durumları retrospektif olarak dosyalarından not alındı. Glomerüler filtrasyon hızı Schwartz formülü ile hesaplandı. Buna göre GFH 60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalar evre 2 KBH, GFH 30-59 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalar evre 3 KBH, GFH 15-29 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalar evre 4 KBH ve GFH 15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olup RRT ihtiyacı olan hastalar evre 5 KBH olarak gruplandırıldı (2).

Bütün analizler için Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılmadığı için parametrik olmayan testler kullanıldı. Normal dağılmayan veriler ortanca (min-maks) ile gösterildi. Kategorik değişkenler yüzde olarak belirtilmiş olup Pearson ki-kare veya Fisher exact t-test ile kullanıldı. Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile anormal dağılan bağımsız değişkenler değerlendirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Beş yıllık süre içinde 321 hasta çocuk nefroloji polikliniğince KBH tanısı ile izlendi. Hastaların ortanca yaşı 11.6 (minimum-maksimum: 0.1-18.5) yılı ve %56.7'si erkek idi. Hastaların %56.4'ünde (n:181) akraba evliliği, %20.9'unda (n:67) ailede böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Ortanca takip süresi 19.0 (1-87) aydı. Kronik böbrek hastalığının etiyolojisi incelendiğinde 196

hasta (%61.1) üriner sistemin konjenital anomalileri (USKA), 44 hasta (%13.7) kistik böbrek hastalığı, 33 hasta (%10.3) glomerüler hastalık, 32 hasta (%10) herediter metabolik hastalıklar ve 16 hasta (%5) ise tanımlanmamış KBH ile takip edildiği görülmektedir. Cinsiyetlere göre tanıların dağılımına bakıldığında erkek hastalarda KBH daha fazla görülse de istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.802) (Tablo 1). Hastaların %41.1'i evre 5 KBH, %19'u Evre 4 KBH, %26.8'i Evre 3 KBH ve %13.1'i ise Evre 2 KBH idi. 155 hasta (%48.3) poliklinik takiplerine devam ederken, 58 hasta (%18.1) takiplere devam etmiyordu. Otuz hasta (%9.3) böbrek nakli olurken, 23 hasta (%7.2) hemodiyalizi farklı merkezlerde olmakta idi. 12 hasta farklı merkezde takibe giderken, 29 hasta erişkin nefrolojiye devir edildi. 14 hasta (%4) eksitus oldu.

**Tablo 1.** Kronik böbrek hastalığı etiyolojisinin cinsiyetlere göre dağılımı

Tanı Grupları	Kız n=139	Erkek n=182	Toplam n = 321
USKA	86 (26.8)	110 (34.3)	196 (61.1)
Kistik böbrek hastalıkları	16 (5.0)	28 (8.7)	44 (13.7)
Glomerüler hastalıklar	16 (5.0)	17 (5.3)	33 (10.3)
Herediter metabolik hastalıklar	13 (4.0)	19 (5.9)	32 (10)
Sebebi bilinmeyen	8 (2.5)	8 (2.5)	16 (5.0)
P = 0.802			

USKA: Üriner sistemin konjenital anomalileri

Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hastalar demografik verilerine ve klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde takip süreleri ve son kontroldeki yaşları arasında

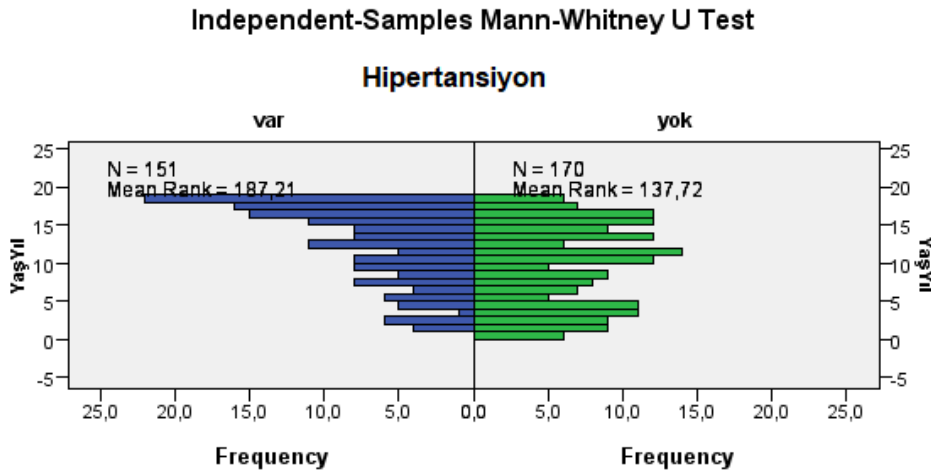
gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Antropometrik ölçümlerde KBH evresi arttıkça vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerlerinin düştüğü görülmekteydi (p <0.001). Akraba evliliği, kardeş sayısı ve aile öyküsü gibi soygeçmiş özellikleri gruplar arasında benzerdi. Hipertansif hasta sayısı KBH evresi yükseldikçe artmaktaydı ve Evre 5 KBH olanların %63.9'unun hipertansif olduğu görülmekteydi (Tablo 2). Yaşlara göre kan basıncı değerlendirmesi Şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1). Hastaların son kontrollerinde bakılan laboratuvar değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir. KBH evresi yükseldikçe fosfor, parathormon (PTH) değerinin yükseldiği, hemoglobin ve albümin değerinin düştüğü görülmektedir (Şekil 2).

Hastaların son bir yılda aldığı tedaviler incelendiğinde eritropoez uyarıcı ajanlar (ESA), kemik mineral hastalığı, asidoz, hiperpotasemi ve hiperürükozüri tedavileri evre 5 KBH olguları için daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 2). Başvuruda RRT başlanan ve başlangıç GFH değeri bilinmeyen hastalar gruptan çıkartılarak hastaların zaman içerisindeki GFH değerindeki kötüleşme durumları değerlendirilmiştir. İki yüz otuz sekiz hasta ortalama 23 (min-maks: 1-83) ay takip edilmiştir. Bu süre içinde başlangıç GFH ortalama değeri 41.45 (min-maks 9.6-96) ml/dk/1.73m<sup>2</sup> iken son kontroldeki GFH

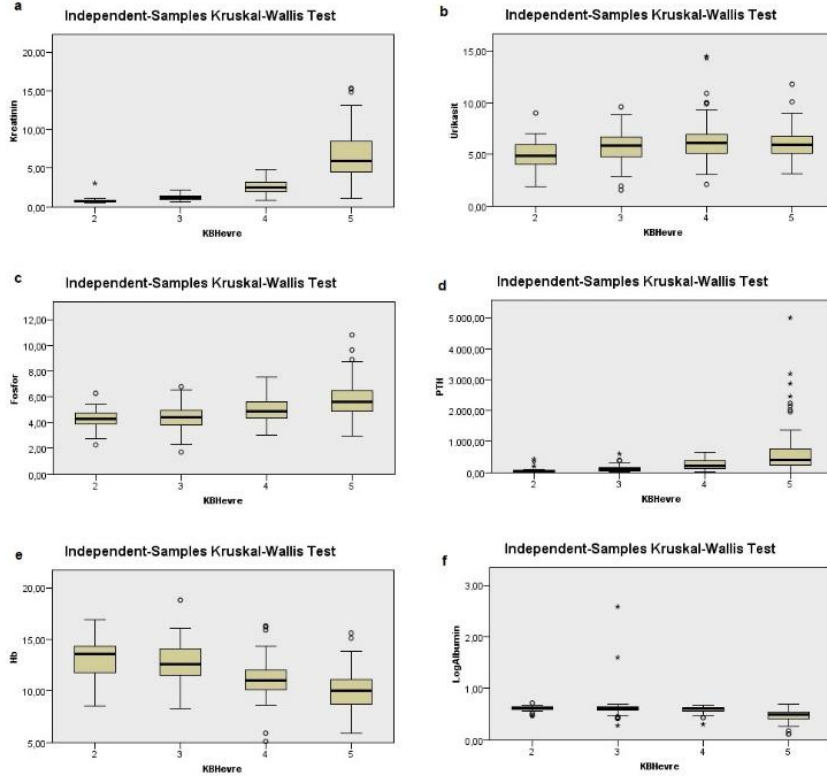
ortalama değeri 37.3 (min-maks: 9.1-89) ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'ye gerilemiştir. Aylık GFH düşüşü ortalama 0.18 (min-maks:-4.19 – 5.37) ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'dir. Evrelere göre aylık GFH düşüşüne bakıldığında KBH evresi yükseldikçe GFH düşüş hızının arttığı görülmektedir (p <0.001) (Şekil 3).

Hastaların son 1 yıldaki boy uzama ve kilo alımları değerlendirildiğinde gruplar arasında boy uzama hızında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p=0.292), kilo alımı evre 5 KBH'da istatistiksel olarak anlamlı olarak daha azdı (p=0.024) (Şekil 4).

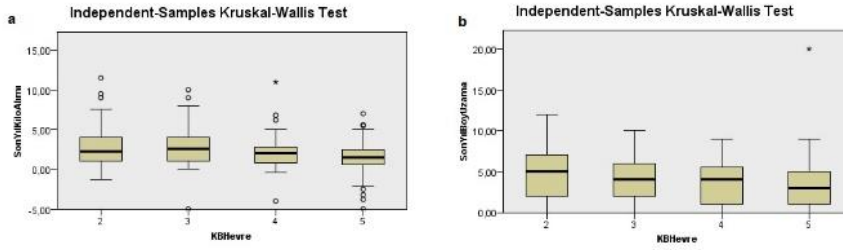
Evre 5 KBH olan hastalar ayrı değerlendirildiğinde 132 hastanın 82'sinde (%62.1) merkezimize başvurusunda hastalar ya RRT almakta ya da RRT ihtiyacı vardı. 106 hasta periton diyalizi, 32 hasta hemodiyaliz ve 31 hasta böbrek nakli olmuştu. Bu hastalardan ikisine önce periton diyalizi ve böbrek nakli yapılmışken şu an hemodiyaliz ile devam edilmekteydi. Toplam 19 hastaya hem hemodiyaliz hem periton diyalizi uygulanmıştı. Bu hastaların 15'i periton diyalizinden hemodiyalize, 4 hasta hemodiyalizden periton diyalizine geçmişti. Periton diyalizi uygulama süresi 15.5 (min-maks: 1-106) ay, toplam RRT süresi ise 18.5 (min-maks: 1-120) aydı. RRT ihtiyacı olan bu hastaların yıllık boy uzama hızı 3.0 (0-20) cm idi (Tablo 3).



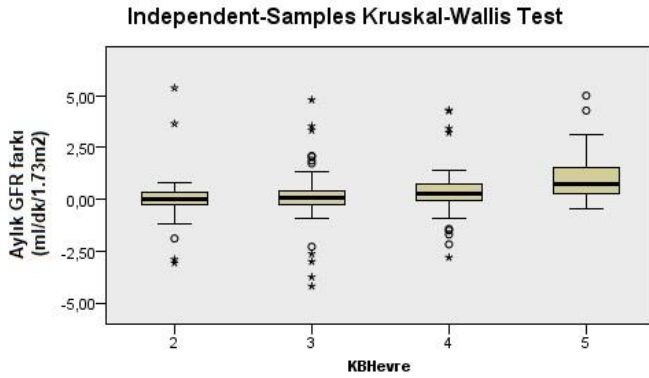
**Şekil 1.** Hipertansiyon tanısı olan ve olmayan hastaların yaşlara göre dağılımı



**Şekil 2.** Hastaların son kontrollerindeki bazı laboratuvar değerlerinin KBH evrelerine göre dağılımı a) Kreatinin, b) Ürikasit, c) Fosfor, d) Parathormon, e) Hemogloblin, f) Albümin (logaritmik değeri)



**Şekil 3.** Kronik böbrek hastalığının farklı evrelerinde takip edilen hastaların son bir yıldaki antropometrik değerlendirmesi a) Kilo alımı, b) Boy uzaması



**Şekil 4.** Kronik böbrek hastalığının farklı evrelerindeki hastaların takipleri sürecinde glomerüler filtrasyon hızındaki aylık değişim miktarı (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)



**Tablo 2.** Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Evre 2 n = 42	Evre 3 n = 86	Evre 4 n = 61	Evre 5 n = 132	p
Son kontrolde yaşı (yıl)	11.05	11.45	13.1	11.7	0.584
Takip Süre (ay)	(1.6-18) 27.5	(0.5-18.4) 22.0	(0.1-18.5) 15.0	(0.6-18.4) 16.0	0.745
Erkek (%)	(1-50) 24 (57.1)	(1-60) 51 (59.3)	(1-222) 33 (54.1)	(1-87) 74 (56.1)	0.934
Antropometrik ölçüm					
Vücut ağırlığı SDS	-0.95 (-4.84- 4.42)	-1.68 (-8.46-3.96)	-2.46 (-7.86-2.3)	-2.64 (-11.1-1.64)	<0.001
Boy SDS	-0.96 (-8.14- 2.8)	-2.26 (-9.18-2.3)	-2.63 (-10.26- 1.0)	-3.07(-9.4- 2.27)	<0.001
VKİ SDS	-0.31 (-2.46- .15)	-0.21 (-5.03-4.32)	-1.1 (-3.79-2.7)	-1.08(-8.99- 2.39)	<0.001
Soygeçmiş					
Akraba evliliği (%)	23 (54.8)	50 (58.1)	35 (57.4)	73 (55.3)	0.971
Kuzen evliliği (%)	17 (40.5)	45 (52.3)	27 (44.3)	59 (44.7)	-
Kardeş sayısı (min- maks)	4 (0-9) 7 (16.7)	3 (0-20) 20 (23.3)	4 (0-10) 11 (18.0)	4 (0-10) 29 (22.0)	0.780 0.697
Aile öyküsü (%)					
Tanı					
USKA (%)	31 (73.8)	57 (66.3)	43 (70.5)	65 (49.2)	
Kistik böbrek hast.(%)	4 (9.5)	13 (15.1)	7 (11.5)	20 (15.2)	
Glomeruler (%)	-	2 (2.3)	2 (3.3)	29 (22.0)	0.019
Hereditör metabolik hast.(%)	6 (14.3) 1 (2.4)	10 (11.6) 4 (4.7)	6 (9.8) 3 (4.9)	10 (7.6) 8 (6.1)	
Tanımlanmamış (%)					
Son Durum					
Devam (%)	26 (61.9)	55 (64.0)	28 (45.9)	46 (34.8)	
Takipsiz (%)	14 (33.3)	21 (24.4)	18 (29.5)	5 (3.8)	
Başka merkezde takip (%)	- 2 (4.8)	3 (3.5) 7 (8.1)	3 (4.9) 9 (14.8)	6 (4.5) 11 (8.3)	<0.001
Erişkine devir (%)	-	-	2 (3.3)	28 (21.2)	
Böbrek nakli (%)	-	-	-	23 (17.4)	
Hemodiyaliz (%)	-	-	1 (1.6)	13 (9.8)	
Eksitus (%)					
Tedavi (Son 1 Yıl)					
Anti-hipertansif kullanan (%)	12 (28.6) 0	29 (33.7) 2 (2.3)	26 (42.6) 10 (16.4)	84 (63.9) 105 (79.5)	<0.001 <0.001
ESA kullanan (%)	6 (14.3)	40 (46.5)	52 (85.2)	127 (96.2)	<0.001
Kemik mineral hastalığı (%)	12 (28.6) 1 (2.4)	57 (66.3) 6 (7.0)	51 (83.6) 9 (14.8)	86 (65.2) 33 (25.0)	<0.001 <0.001
Asidoz tedavisi alan (%)	2 (4.8)	12 (14.0)	24 (39.3)	26 (19.7)	<0.001
Hiperpotasemi tedavisi (%)					
Hiperürükozüri (%)					

USKA: Üriner sistemin konjenital anomalileri, SDS: Standart deviasyon skoru, ESA: Eritropoez uyarıcı ajan

**Tablo 3.** Renal replasman tedavisi alan hastaların değerlendirilmesi

RRT alan hasta sayısı		132 (%100)
Başvurusunda RRT alan/ihtiyacı olan hasta		82 (%62.1)
RRT		
	PD	106 (%80.3)
	HD	32 (%24.2)
	RT	30 (%22.7)
RRT özgeçmiş		
	PD + HD + RT	2 (%1.5)
	PD + HD	19 (%14.3)
	PD + RT	15 (%3.7)
Takip süresi (ay)	ortanca (min-maks)	16 (1 – 87)
PD süre (ay)	ortanca (min-maks)	15.5 (1-106)
RRT süre (ay)	ortanca (min-maks)	18.5 (1-120)
Son yıl antropometrik ölçümler (>1 yıl takip edilen hastalar) (n=83) ortanca (min-maks)		
	Boy uzama	3.0 (0 – 20)
	Kilo alımı	1.5 (-5 – 7)

RRT: Renal replasman tedavisi, PD: Periton diyalizi, HD: hemodiyaliz, RT: Renal transplantasyon

## Tartışma

Ülkemizde, özellikle de Güneydoğu Anadolu bölgesinde, akraba evliliğinin fazla olduğunu göz önüne alırsak USKA ve herediter böbrek hastalıkları gibi KBH'nın önemli nedenlerinin literatürden daha fazla sıklıkta görülmesini beklemekteyiz. KBH'nın etiyolojisini değerlendiren güncel bir çalışma olmaması nedeniyle bu çalışma ile KBH tanısı ile takipli hastalarımızı değerlendirmek istedik. Üç yüz yirmi bir hastanın değerlendirildiği bu çalışmada KBH'nın en sık nedeni USKA (%61.1) ve takiben kistik böbrek hastalıkları (%13.7) olduğunu gördük. İstatistiksel anlamlılık bulunmasa da erkeklerde KBH'nın özellikle

de USKA'nın daha sık görüldüğü saptandı. Renal replasman tedavi ihtiyacı olan hasta sayımız fazlaydı ve en sık periton diyalizi uygulanmıştı.

Litvanya'da yapılan bir çalışmada KBH'nın en sık sebebinin yıllar içerisinde çok değişmeyen oranlarda USKA olduğu belirtilmiştir. 1997-2017 yılları arasında yapılan bu çalışmada önceleri kistik böbrek hastalığı daha sık gözükürken 2017 yılında yapılan değerlendirmede herediter nefropatiler/metabolik hastalıklar USKA'dan sonra en sık etiyolojik neden olarak gözükmektedir. Yine aynı çalışmada erkeklerde KBH kızlardan daha fazla rastlanmaktadır.<sup>5</sup> Yaptığımız çalışmada ise

USKA'yı kistik böbrek hastalıklarının takip ettiğini görmekteyiz.

KBH evresinin arttıkça antropometrik ölçüm değerlerinin kötüleştiği, kan basıncı, anemi, kemik-mineral hastalığı tedavi ihtiyacı gibi parametrelerin kötüleştiği görülmektedir. Masalskiene ve ark yaptığı bu çalışmada evre 4-5 KBH hastalarında hipertansiyon oranı %87,5 saptanırken<sup>5</sup>, mevcut çalışmamızda Evre 5 KBH'da %63.9, evre 4 KBH hastalarında %42.6 oranında saptanmıştır. Evre 5 KBH ile takip edilen hastalarımızda ise %10'a yakın mortalite oranının olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak KBH çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kronik böbrek hastalığı tanısının erken konması ve düzenli takibi oluşabilecek morbiditelerin önüne geçmek için çok önemlidir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde genetik/herediter sebeplerin önüne geçebilmek için toplumu bilinçlendirmek önemlidir.

**Yazar katkısı:** Çalışma planı: ASP, MAK; Verilerin toplanması ve istatistiki analiz: ASP; Makale yazımı: ASP, MAK; Bütün yazarlar yazının son halini okuyup onaylamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

**Teşekkür:** Kronik böbrek hastalığı ile takip edilen hastalarımızın dosya arşivinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı ve bu hastaların takiplerindeki özverileri çalışmalarından ve emeklerinden dolayı diyaliz hemşirelerimiz Özgül Ateş, Buket Şeker Yaltı ve Yasemin Aday'a çok teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Eknoyan G, Lewin WN. K/DQOI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1-26.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of

Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:136.

3. Warady BA, Weidemann DK. Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course. [https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course?search=chronic%20kidney%20disease%20in%20children&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course?search=chronic%20kidney%20disease%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3) 02.12.2021'de basıldı. 28.02.2022'de erişildi.
4. Şirin A, Emre S, Alpay H. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 549-52.
5. Masalskiene J, Rudaitis S, Vitkevici R, Cerkauskiene R, Dobilienė D, Jankauskiene A. Epidemiology of chronic kidney disease in children: A report from Lithuania. *Medicina.* 2021; 57: 1-9.

## Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 234-239

### Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda ofis kan basıncı ölçümü ile 24-saat yaşam içi kan basıncı izleminin karşılaştırılması

 Serra Sürmeli Döven<sup>1</sup>,  Esra Danacı Vatansever<sup>1</sup>,  Dilek Er<sup>1</sup>,  
 Gülistan Kibar<sup>1</sup>,  Ali Delibaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Bu çalışmada, KBY tanısıyla izlenen çocuklarda hipertansiyon tanısını koymada Ofis Kan Basıncı Ölçümü (OKBÖ) ile 24-Saat Yaşam İçinde Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ)'nin karşılaştırılması amaçlandı. **Yöntem:** Merkezimizde 01 Ocak 2017- 01 Ocak 2022 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde KBY tanısıyla izlenen 28 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait medikal bilgiler ve son başvurularındaki laboratuvar değerleri kayıtlardan retrospektif olarak elde edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalara OKBÖ ve YİKBİ uygulandı. Ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları Student's *t*-testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki yöntemin korelasyonu *Pearson Korelasyon Analizi* ile yapıldı. **Bulgular:** Çalışmaya katılan 28 çocuğun 22'si (%78.6) kız, altısı (%21.4) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 28±25.48 (117-208) idi. Kronik Böbrek Yetmezliği sebepleri, glomerülo nefritler (%17.9), nörojenik mesane (%17.9), kistik böbrek hastalığı (%14.3), veziköüretal reflü (%14.3), trombotik mikroanjiyopati (%7.1), sistinozis (%7.1) ve bilinmeyen sebeplere bağlı (%17.9) idi. Gündüz YİKBİ ile ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri 124.96±14.94 mmHg ve 59.00±12.84 mmHg idi. Gece YİKBİ ile ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri 111.89±25.87 ve 72.07±15.78 mmHg idi. Ofis Kan Basıncı Ölçümü ile ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları sırasıyla 115.17±14.60 mmHg ve 78.64±13.48 mmHg idi. Uyanıklık YİKBİ ile ortalama sistolik kan basıncı değerleri OKBÖ'den daha yüksekti (*p*=0.004). Sistolik ve diastolik kan basınçları açısından YİKBİ ve OKBÖ arasında korelasyon saptanmadı (*r*=0.372, *p*=0.051 and *r*=0.263, *p*=0.177). Uyanıklık ve uykuda YİKBİ ile ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında korelasyon saptandı (*r*=0.543, *p*=0.003, *r*=0.815, *p*<0.001). **Sonuç:** Gündüz YİKBİ ile sistolik kan basınçları OKBÖ'ye göre daha yüksek iken bu iki yöntemle sistolik kan basınçları açısından korelasyon saptanmadı. KBY'li çocuklarda OKBÖ, hipertansiyon tanısını koymada güvenilir olmayıp YİKBİ tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** 24-saatlik yaşam içinde kan basıncı izlemi, kronik böbrek yetmezliği, ofis kan basıncı ölçümü

Yazının geliş tarihi: 21.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

**Sorumlu Yazar:** Serra Sürmeli Döven, Doçent Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000/22044, E-posta: serrasurmeli@yahoo.com

## Comparisons of office and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure

### Abstract

**Aim:** Hypertension is a frequent complication in patients with chronic renal failure. This study aimed to compare Office Blood Pressure Measurement (OBPM) and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) for diagnosis of hypertension in patients with Chronic Renal Failure (CRF). **Method:** Twenty eight patients with CRF who were followed-up at Pediatric Nephrology Department of the center between January 2017 and January 2022 were included in the study. Medical information and laboratory results on last admissions of the patients were garnered from records, retrospectively. All patients underwent OBPM and ABPM. Mean systolic and diastolic blood pressures for ABPM and OBPM were compared by using Student's *t*-test. Correlation between OBPM and ABPM were measured by Pearson Correlation analysis. **Results:** In the 28 children enrolled, 22 were female (78.6%) and 6 (21.4%) were male. Mean age of the patients was 28±25.48 (117-208) months. The etiologies of CRF were glomerulonephritis (17.9%), neurogenic bladder (17.9%), cystic kidney diseases (14.3%), vesicoureteral reflux (14.3%), thrombotic microangiopathies (7.1%), cystinosis (7.1%) and unknown etiology (17.9%). Mean systolic and diastolic blood pressures for daytime ABPM were 124.96±14.94 mmHg and 59.00±12.84 mmHg. Mean systolic and diastolic blood pressures for nighttime ABPM were 111.89±25.87 and 72.07±15.78 mmHg. Mean systolic and diastolic blood pressures for OBPM were 115.17±14.60 mmHg and 78.64±13.48 mmHg. Mean systolic blood pressure values for daytime ABPM were significantly greater than OBPM ( $p=0.004$ ). But systolic and diastolic blood pressure values were not correlated for ABPM and OBPM ( $r=0.372$ ,  $p=0.051$  and  $r=0.263$ ,  $p=0.177$ ). Systolic, diastolic blood pressure values for daytime and nighttime ABPM were correlated ( $r=0.543$ ,  $p=0.003$ ,  $r=0.815$ ,  $p<0.001$ ). **Conclusion:** Systolic blood pressure values for daytime ABPM were greater than OBPM but there was no correlation between two. OBPM is not a reliable method for diagnosis of HT in CRF patients, so ABPM should be preferred for those patients.

**Keywords:** Ambulatory blood pressure monitoring, , chronic renal failure, hypertension, office blood pressure monitoring

### Giriş

Sistemik hipertansiyon kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan çocuklarda sık görülen bir sorundur.<sup>1</sup> Böbrek yetmezliğinin sebebinden bağımsız olarak hipertansiyonun kontrol edilememesi, renal fonksiyonlarda bozulma, kardiyak hipertrofi gibi hedef organ hasarı ile ilişkilidir.<sup>2,3</sup> Son zamanlarda çocuklarda hipertansiyonun tanısında 24-Saat Yaşam İçinde Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ) yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hipertansiyon (HT) tanısında YİKBİ'nin hedef organ hasarını ön görmede etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Bu çalışmada KBY'li hastalarda HT tanısını koymada Ofis Kan Basıncı Ölçümü (OKBÖ) ile YİKBİ' nin karşılaştırılması amaçlandı.

### Gereç ve Yöntem

Merkezimizde 01.01.2017-01.01.2022 tarihleri arasında KBY tanısıyla Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde izlenen sekiz yaşından büyük 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait medikal bilgiler ve son başvurularındaki laboratuvar değerleri kayıtlardan retrospektif olarak elde edildi. Hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFH) Modifiye Schwartz formülü ile hesaplandı (0,413xBoy/Serum kreatinin).

Hipertansiyon tanısı kan basıncının ortalama değerleri alınarak ve Amerikan Pediatri Akademisi Rehberi'nin (2017) tanı ölçütlerine göre konuldu. Evre 1 HT, <13 yaş, hastaların boy ve yaşına göre kan basıncının 95 persentil (p) ile 95p+12 mmHg arasında olması, ≥13 yaş için kan basıncının 130-139/80-89 mmHg arasında olması olarak tanımlanırken, Evre 2 HT, <13 yaş için kan basıncının ≥ 95p+12 mmHg , ≥ 13 yaş için

## Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon

kan basıncının,  $\geq 140/90$  mmHg olarak tanımlandı. Normal kan basıncı ise,  $<13$  yaş için, kan basıncının  $<90$  p,  $\geq 13$  yaş için kan basıncının  $< 120/80$  mmHg olarak tanımlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara OKBÖ ve YİKBİ uygulandı. YİKBİ, hastalara uygun manşon kullanılarak otomatik ossilometrik cihazlarla (SunTech Medical Inc. Moorisville, NC, USA. Model 222-B) uygulandı. Gündüz zaman dilimi 08.00-22.00 olarak belirlenirken, gece zaman dilimi 22.00-08.00 olarak ayarlandı. OKBÖ için ise otomatik ossilometrik cihaz (Omron Healthcare Co, Ltd. Kyoto, Japan, IP20) kullanıldı. OKBÖ ile ölçülen kan basıncı değeri yüksek ise kan basıncı üç kez ölçüldü ve ortalaması alındı.

Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. İstatistik anlamlılık olarak  $p<0,05$  alındı. Ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları Student's *t*-testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki yöntemin korelasyonu Pearson Korelasyon Analizi ile yapıldı.

## Bulgular

### Hastaların genel özellikleri

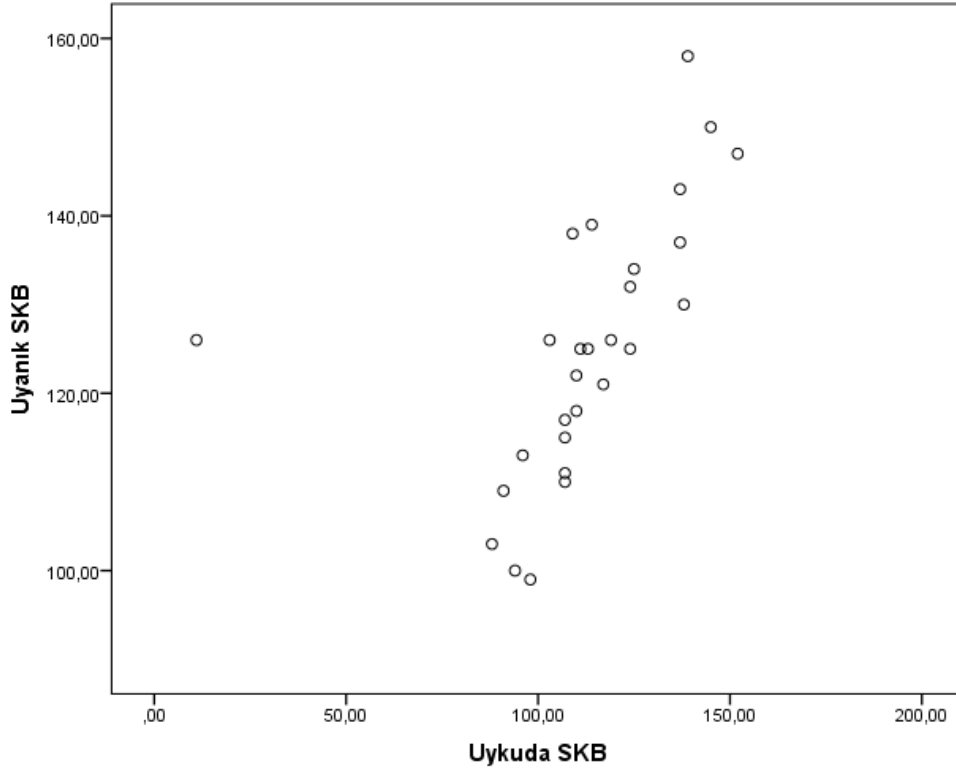
Çalışmaya katılan 28 çocuğun 22'si (%78.6) kız, altısı (%21.4) erkekti. Hastaların ortalama yaşı  $28\pm 25.48$  (117-208) idi. Kronik Böbrek Yetmezliği sebepleri, glomerülonefritler (%17.9), nörojenik mesane (%17.9), kistik böbrek hastalığı (%14.3), vezikouretral reflü (%14.3), trombotik mikroanjyopati (%7.1), sistinozis (%7.1) and bilinmeyen sebeplere bağlı (%17.9) idi.

Hastaların ortalama GFH değeri  $21.07\pm 21.39$  (2.00-87.00) idi. Renal replasman tedavisi 13 (%46.4) hastaya uygulanıyordu. Bu hastaların dokuzu (%32.1) periton diyalizi, dördü (%14.3) hemodiyaliz tedavisi alıyordu.

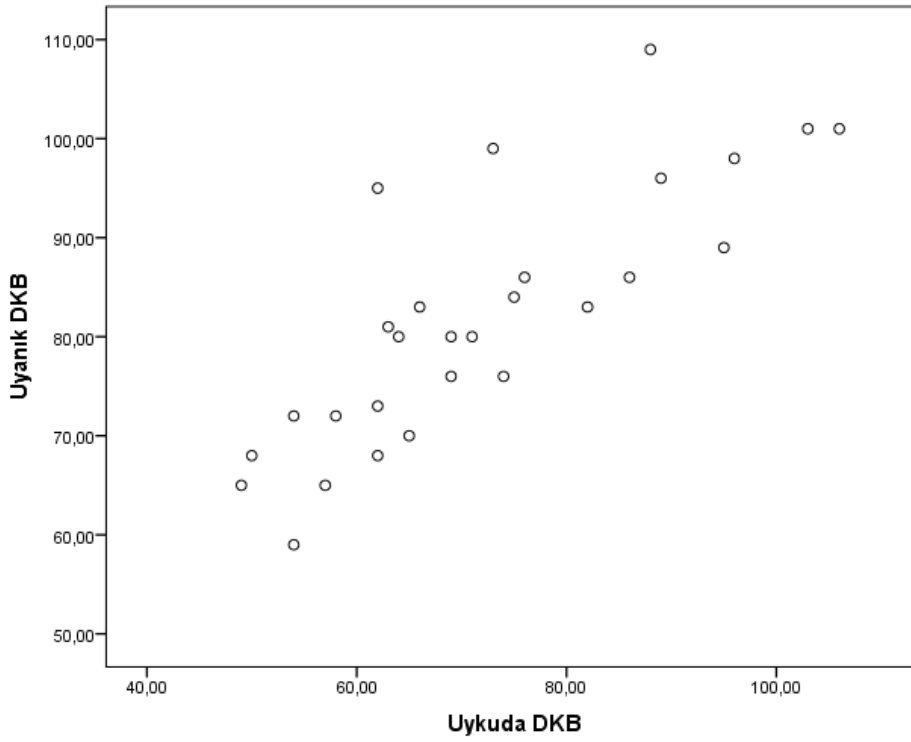
### Kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi

24-Saat Yaşam İçinde Kan Basıncı İzlemi ile beş hastada (%17.9) kan basıncı yüksekliği, beş hastada (%17.9) evre 1 HT, sekiz hastada (%28.6) ise evre 2 HT tanısı konulurken 10 hastada (%35.7) kan basıncı normal olarak değerlendirildi. Ofis kan basıncı ölçümü ile dokuz hastada (%32.1) kan basıncı yüksekliği, dört hastada (%14.3) evre 1 HT, bir hastada evre 2 HT (%3.6) saptanırken 14 (%50.0) hastanın kan basıncı normal olarak değerlendirildi.

Gece YİKBİ ile ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri  $111.89\pm 25.87$  ve  $72.07\pm 15.78$  mmHg idi. Ofis Kan Basıncı Ölçümü ile ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları  $115.17\pm 14.60$  mmHg and  $78.64\pm 13.48$  mmHg idi. Gündüz YİKBİ ile ortalama sistolik kan basıncı ( $124.96\pm 14.94$ ) değerleri OKBÖ'den ( $115.17\pm 14.60$ ) daha yüksekti ( $p=0.004$ ). Sistolik ve diastolik kan basınçları açısından YİKBİ ve OKBÖ arasında korelasyon saptanmadı ( $r=0.372$ ,  $p=0.051$  and  $r=0.263$ ,  $p=0.177$ ). Gündüz ve gece YİKBİ ile ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında korelasyon saptandı ( $r=0.543$ ,  $p=0.003$ ,  $r=0.815$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 1 ve 2).



**Şekil 1.** Uyanık (Gündüz) ve uykuda (Gece) YİKBİ ile ölçülen sistolik kan basınçları arasındaki ilişki



**Şekil 2.** Uyanık (Gündüz) ve uykuda (Gece) YİKBİ ile ölçülen diastolik kan basınçları arasındaki ilişki



## Tartışma

Bu çalışmada, YİKBİ ile elde edilen sistolik kan basıncı değerleri, OKBÖ ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti. Hipertansiyon Kliniği'ne başvuran çocuklarda yapılan bir çalışmada YİKBİ ile ölçülen sistolik kan basınçları OKBÖ ile kıyaslandığında çalışmamızla benzer şekilde anlamlı olarak yüksek saptanmış.<sup>5</sup> Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda evde kan basıncı izlemi (EKBİ), OKBÖ ve YİKBİ'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, OKBÖ ve EKBİ ile ölçülen kan basıncı değerlerinin YİKBİ'ye göre anlamlı olarak düşük olduğu, EKBİ ve OKBÖ'nün YİKBİ ile karşılaştırıldığında yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı görülmüş.<sup>6</sup> Çalışmamızda evre 2 HT tanısı OKBÖ ile hastaların sadece %3.6'sına konulurken, YİKBİ ile %28.6'sına konulmuştur. Hastaların %25'inde evre 2 HT tanısının OKBÖ ile atlanması ve mevcut bulgular, KBY'li hastalarda hipertansiyon tanısını koymada OKBÖ'nün güvenilir olmadığını gösterir.

Hipertansiyon kliniğine başvuran çocuk ve erişkinlerde yapılan bir çalışmada YİKBİ ile OKBÖ arasında korelasyon olduğu saptanmış.<sup>5</sup> Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda yapılan OKBÖ ile YİKBİ'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki yöntemle de ölçülen kan basınçları arasında korelasyon saptanmış.<sup>7</sup> Çalışmamızda YİKBİ ve OKBÖ ile değerlendirilen sistolik ve diastolik kan basınçları arasında korelasyon saptanmadı. Tüm bu bulgular, KBY'li hastalarda hipertansiyon tanısını koymada YİKBİ'nin tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. 24-Saat Yaşam İçinde Kan Basıncı İzlemi, özellikle sekiz yaş üstü çocuklarda anlamlı olarak değerlendirilebildiği için bu yaş grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu durum, hasta sayısının düşmesine yol açmıştır.

Sonuç olarak gündüz YİKBİ ile sistolik kan basınçları OKBÖ'ye göre daha yüksek saptanırken bu iki yöntemle kan basınçları açısından korelasyon saptanmadı. Bu yüzden KBY tanısıyla izlenen hastalarda hipertansiyon tanısını koymada OKBÖ yerine YİKBİ tercih edilmelidir.

**Yazar katkısı:** Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama, makalenin yazımı: SSD Veri toplama ve işleme, yorumlama: EDV; Veri toplama ve işleme, kan basıncı ölçümlerinin yapılması: DE; Veri toplama ve işleme, kan basıncı ölçümlerinin yapılması: GK; Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama: AD

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Fivush BA, Jabs K, Neu AM et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:328-337.
2. Brazy PC, Fitzwilliam JF. Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 1990;37:1113-1119.
3. Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V, Maschio G. The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1993;21 [Suppl 2]:119-123.
4. Mancina G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension.* 2000;36:894-900.
5. Salice P, Ardissino G, Barbier et al. Differences between office and ambulatory blood pressures in children and adolescents attending a hospital hypertension clinic. *J Hypertens.* 2013;31(11):2165-75. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283643361. PMID: 24077245.
6. Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F. Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res.* 2004;55(3):492-7. doi:

10.1203/01.PDR.0000106863.90996.76  
. Epub 2003 Nov 19. PMID: 14630977.

7. Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Comparisons of Office and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children with Obstructive Sleep Apnea. *J Pediatr.* 2017;182:177-183.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.032. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27939257.

## Poster Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 240-241

### Posttravmatik fraktür sonrası tanı alan hiperparatiroidi olgusu

 Çiğdem Üner<sup>1</sup>,  Nursel Muratoğlu Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları .Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Pediatrik Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları .Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, Ankara,Türkiye

#### Öz

Primer hiperparatiroidi gelişmiş ülkelerde çoğunlukla asemptomatik hiperkalsemi saptanarak tanı alır. Brown tümör (osteitis fibroza sistika), hiperparatiroidiye bağlı anormal kemik metabolizması sonucu oluşan aşırı osteoklast aktivitesi ve hemosiderin birikiminin neden olduğu, nadir görülen benign kemik lezyonudur. Primer hiperparatiroidide Brown tümör saptanma oranı % 1 iken sekonder hiperparatiroidide bu oran % 13 'dür. Tümörü taklit eden bu kemik lezyonları, multiple olabilir ve mandibula, kotlar, klavikula, ekstremiteler ve pelvis kemiklerinde ortaya çıkabilir. Travma sonrası patolojik sağ tibia kırığı gelişen ve sonrasında paratiroid adenom tanısı alan 17 yaşındaki zihinsel engelli hastamızı paylaşmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperparatiroidi, Brown Tümör

---

**Yazının geliş tarihi:** 12.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu yazar:** Çiğdem Üner, Doçent Doktor, SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Radyoloji Bölümü, Altındağ/Ankara, Tel: 0312 3056107, E-posta: cigdemuner@gmail.com

## Poster Presentation

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 240-241*

### **Diagnosis of hyperparathyroidism following a posttraumatic fracture; case report**

 Çiğdem Üner<sup>1</sup>,  Nursel Muratoğlu Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

#### **Abstract**

Primary hyperparathyroidism is mostly diagnosed by detecting asymptomatic hypercalcemia in developed countries. Brown tumor (osteitis fibrosa cystica) is an uncommon benign bone disease produced by increased osteoclast activity and hemosiderin buildup as a result of hyperparathyroidism-induced aberrant bone metabolism. While the rate of detection Brown tumors in primary hyperparathyroidism is 1%, this rate is 13% in secondary hyperparathyroidism. These bone lesions, which mimic the tumor, can be multiple and may occur in the mandible, ribs, clavicle, extremities and pelvic bones. We wanted to share our 17-year-old mentally retarded patient who suffered a pathological right tibial fracture after trauma and was eventually diagnosed with parathyroid adenoma.

**Keywords:** Hyperparathyroidism, Brown Tumor

## Poster Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 242-243

### İntrakraniyal basınç artışı ile seyreden bir nörobruselloz olgusu

 Murat Ersoy<sup>1</sup>,  Ali Tunç<sup>2</sup>,  Edanur Yeşil<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ç. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Bruselloz özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden ve ülkemizde endemik olarak görülen önemli ölçüde morbiditeye sahip zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Vücutta birçok sistemi tutmakla birlikte çok farklı klinik bulgulara yol açabilir. Olgumuz nadir görülen santral sinir sistemi tutulumu ile eşlik eden intrakraniyal basınç artışı bulgularıyla seyretmesi nedeniyle nörobrusellozun farklı prezentasyonları açısından sunulmaktadır.

**Olgusu:** On gündür devam eden karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri ile polikliniğimize başvuran 10 yaşında kız hasta oral alımının iyi olmaması üzerine servise yatırıldı. Öyküsünde şikayetlerinin başlamasından üç gün sonra olan ve üç gün süren ateş dışında özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık ve sistem muayenelerinde epigastrik hassasiyet dışında belirgin özellik saptanmadı. Hemogram biyokimya parametreleri normal olup yapılan tüm abdomen ultrasonografisinde patoloji saptanmadı. İzleminde baş ağrısı gelişen ve nörolojik muayenesi normal olan hastanın bir gün sonraki muayenesinde ense sertliği gelişti. Anamnezinde köy peyniri tüketimi öyküsü de bulunan olgunun gönderilmiş tetkiklerinde Rose Bengal pozitif, *Brucella* agglutinasyonu 1/320 titrede pozitif geldi. Ense sertliği gelişmesi üzerine lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularında lenfosit hakimiyeti, glukoz düşüklüğü ve protein yüksekliği saptandı. Rose bengal tarama testine damlatılan BOS örneği pozitif saptandı. Klinik ve laboratuvar olarak nörobruselloz düşünülen hastanın antibiyoterapisi seftriakson, doksisisiklin ve rifampisin olarak düzenlendi. İzleminde baş ağrısı devam eden beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal rapor edilen ve çift görme şeklinde bulguları olan olguda papilödem saptandı. Hastanın yapılan LP'sinde BOS basıncı 100 cmH<sub>2</sub>O yüksek saptandı. Tekrarlayan ponksiyonlar ile BOS basıncı regüle edildi. Takibinde şikayetleri gerileyen olgunun baş ağrısı, çift görme, papilödem gibi kafa içi basınç artışı belirtileri aralıklı LP, asetozolamid ve antibakteriyel tedavi ile geriledi. Hasta ayaktan izlemlere devam edecek şekilde doksisisiklin rifampisin tedavisi ve intrakraniyal basınç artışına yönelik asetozolamid ile taburcu edildi.

**Sonuç:** Brusella olgularında nadiren menenjit komplikasyonu gözlenmekte olup nörobruselloz tablosu ile intrakraniyal basınç artışının eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Brusella, menenjit, nörobruselloz.

---

**Yazının geliş tarihi:** 06.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu yazar:** Murat Ersoy, Uzman Dr (Başasistan), Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240 Toroslar/Mersin, Tel: 0324 2251000, E-posta: ersoymurat33@yahoo.com

## Poster Presentation

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 242-243*

### A case of neurobrucellosis with increased intracranial pressure

 Murat Ersoy<sup>1</sup>,  Ali Tunç<sup>2</sup>,  Edanur Yeşil<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ç. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

**Aim:** Brucellosis is a zoonotic infectious disease with significant morbidity that continues to be a serious public health problem especially in developing countries and is endemic in our country. Although it involves many systems in the body, it can lead to very different clinical findings. Our case is presented in terms of different presentations of neurobrucellosis, as it progresses with the findings of increased intracranial pressure associated with the involvement of the central nervous system, which is rare.

**Case report:** A 10-year-old female patient who applied to our outpatient clinic with complaints of abdominal pain, nausea and vomiting lasting for 10 days, was admitted to the service because her oral intake was not good. His history was unremarkable except for fever that occurred three days after the onset of his complaints and lasted for three days. In his physical examination, his general condition was good, he was conscious, and in system examinations, there were no significant features other than epigastric tenderness. Hemogram biochemistry parameters are normal and no pathology was detected in the abdominal ultrasonography. The patient, who developed headache during the follow-up and had a normal neurological examination, developed nuchal rigidity in the next examination. In the sent examinations of the case, who also had a history of village cheese consumption in his anamnesis, Rose Bengal was positive and Brucella agglutination was positive at a titer of 1/320. Lumbar puncture (LP) was performed due to the development of nuchal rigidity. In the cerebrospinal fluid (CSF) findings, lymphocyte dominance, low glucose and high protein were detected. The CSF sample dripped into the Rose bengal screening test was found to be positive. Antibiotic therapy of the patient, who was thought to have neurobrucellosis clinically and laboratoryly, was arranged as ceftriaxone, doxycycline and rifampicin. Papilledema was detected in the patient, whose headache continued in the follow-up, whose brain magnetic resonance imaging was reported as normal and who had double vision. Lomber puncture was performed CSF opening pressure was measured above 100 cmH<sub>2</sub>O. Cerebrospinal fluid pressure was regulated with repetitive punctures. Symptoms of increased intracranial pressure, such as headache, double vision, and papilledema, were relieved by intermittent LP, acetazolamide, and antibacterial therapy. The patient was discharged with doxycycline rifampicin treatment and acetazolamide for increased intracranial pressure, to continue with outpatient follow-ups.








**Conclusion:** Meningitis complication is rarely observed in brucella cases, and it should be kept in mind that neurobrucellosis and increased intracranial pressure may accompany.

**Key words:** Brucella, meningitis, neurobrucellosis

## Poster Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 244-245

### Atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde ekulizumab tedavisinin bırakılması

 Esra Danacı Vatansever<sup>1</sup>,  Serra Sürmeli Döven<sup>1</sup>,  Kaan Esen<sup>2</sup>,  
 Banu Coşkun Yılmaz<sup>3</sup>,  Yasemin Yuyucu Karabulut<sup>4</sup>,  Selma Ünal<sup>5</sup>,  
 Ali Delibaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Ç. Nefroloji BD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>4</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>5</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Ç. Hematoloji BD, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Giriş:** Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği bulguları ile karakterizedir. HÜS gelişen hastaların %5-10'u atipik Hemolitik Üremik Sendromdur(aHÜS). Bu hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişme ve mortalite oranları yüksektir. Monoklonal C5 inhibitörü olan ekulizumab kompleman disregulasyonunun neden olduğu aHÜS olgularında yeni bir tedavi seçeneğidir. Biz burada aHÜS tanısı koyduğumuz ve ekulizumab ile başarılı şekilde tedavi ettiğimiz hastamızı sunacağız. **Olgu Sunumu:** Daha önce sağlıklı olan 13 yaşındaki kız hasta ishalin eşlik etmediği karın ağrısı ve kusma şikayetiyle hastanemiz acil servisine başvurdu. Fizik muayenesi normal olan hastanın yapılan tahlillerinde; Hgb:10.1gr/dl, PLT:24 000/µL, WBC: 3100/µL, Üre: 231.5 mg/dL, Kreatinin: 11.47 mg/dL, Ürik asit: 8.95 mg/dL, LDH: 3205 U/L, idrar incelemesinde +2 proteinüri, +3 hemoglobinüri, her sahada 11 eritrosit saptandı. Periferik yaymada şistositler görüldü. Hipokomplementemisi vardı. SARS-Cov-2 PCR ve antikorları negatif bulundu. Pansitopeni nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Hematolojik malignite ekarte edildi. Hastaya hemodiyaliz başlandı. Yapılan böbrek biyopsi sonucu trombotik mikroanjiyopati olarak raporlandı. Hastaya aHÜS tanısı konarak ekulizumab tedavisi başlandı. Üçüncü doz ekulizumab tedavisinden sonra kreatin değerleri düştü ve hemodiyaliz ihtiyacı olmadı. HÜS için gönderilen genetik panelde mutasyon saptanmaması nedeniyle 12 dozdan sonra ekulizumab tedavisi kesildi. Hastamız altı aydır ekulizumab kullanmamaktadır. Son kontrolde kreatinin değeri 0.95mg/dl, Hgb: 13.5 mg/dl, Plt: 313x10<sup>3</sup>/µL bulunmuştur. **Sonuç:** HÜS'de erken tanı ve ekulizumab tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemolitik üremik sendrom, böbrek yetmezliği, ekulizumab




**Yazının geliş tarihi:** 26.02.2022

**Yazının kabul tarihi:**10.03.2022

**Sorumlu yazar:** Yan Dal Arş. Görevlisi, Uzman Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ç. Nefroloji BD, Çiftlikköy Kampüsü, Yenişehir-Mersin, Tel: 0324 2410000, E-posta: esra-d25@hotmail.com



### Discontinuation of eculizumab therapy in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome

 Esra Danacı Vatansever<sup>1</sup>,  Serra Sürmeli Döven<sup>1</sup>,  Kaan Esen<sup>2</sup>,  
 Banu Coşkun Yılmaz<sup>3</sup>,  Yasemin Yuyucu Karabulut<sup>4</sup>,  Selma Ünal<sup>5</sup>,  
 Ali Delibaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Ç. Nefroloji BD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>4</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>5</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Ç. Hematoloji BD, Mersin, Türkiye

#### Abstract

**Aim:** Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. Atypical HUS (aHUS) accounts of 5-10% of patients with HUS the rates of development of end-stage renal disease and mortality due to HUS are high in these patients. Eculizumab, a monoclonal C5 inhibitor, is a new treatment option in cases of aHUS caused by complement dysregulation. In this article, we will present our patient who was diagnosed with aHUS and successfully treated with eculizumab. **Case report:** A 13-year-old girl, who are healthy before, was admitted to the emergency department of our hospital with complaints of abdominal pain and vomiting without having diarrhea. In the analysis of the patient whose physical examination was normal, Hgb: 10.1gr/dl, PLT:24 000/ $\mu$ L, WBC:3100/ $\mu$ L, Urea:231.5 mg/dL, Creatinine:11.47 mg/dL, Uric acid:8.95 mg/dL, LD:3205 U/L, in urinalysis:+2 proteinuria, +3 hemoglobinuria, 11 erythrocytes were detected in each field. Schistocytes were seen in the peripheral smear. She had hypocomplementemia. SARS-Cov-2 PCR and antibody were negative. Bone marrow aspiration was performed due to pancytopenia. Hematologic malignancy was ruled out. She underwent hemodialysis. Kidney biopsy was reported as thrombotic microangiopathy. aHUS was diagnosed and eculizumab treatment was started in the patient. After the third dose of eculizumab treatment, the creatinine values decreased and she didn't need hemodialysis. Genetic panel for HUS was negative. So, eculizumab treatment discontinued after 12 doses. Our patient has not been using eculizumab for six months. The last creatinine level of the patient was found to be 0.95mg/dL, Hgb: 13.5 g/dl, Plt: 313x10<sup>3</sup>/ $\mu$ L. **Conclusion:** HUS can be treated with eculizumab successfully in the setting of early diagnosis.

**Keywords:** Hemolytic uremic syndrome, renal failure, eculizumab

### Konjenital karotid-juguler fistül: Erken çocukluk çağında nadir bir olgu

 Sakina Mamadova<sup>1</sup>,  Özlem Tezol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Giriş:** Arteriovenöz fistüller (AVF'ler), bir arter ve bir ven arasındaki anormal bağlantılardır. Bu yapılara arteriovenöz malformasyonlar da denebilir. AVF'ler vücudun hemen her yerinde bulunabilir ve edinsel veya doğuştan olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Konjenital AVF'ler nadir olmakla birlikte pulmoner, aortokaval, dural, karotid-kavernöz, koroner ve hepatik lokalizasyonda bulunabilirler. Boyun AVF'lerinin çoğu travmaya bağlı olarak edinsel ortaya çıkarken, çocuklarda konjenital vertebrovertebral fistüller ve karotid-juguler fistüller tanımlanmıştır. Eksternal karotid arter ile juguler ven arasındaki konjenital AVF, literatürde sınırlı sayıda vakada bildirilmiştir. **Olgu sunumu:** 27 aylık kız hasta baş-boyun bölgesinden uğultu şeklinde ses gelmesi yakınması ile getirildi. Hastaya yaklaşıldığında duyulan sesin sürekli karakterde olmadığı; ağlamakla, ıknamakla, ateşli hastalıklarla veya travma öyküsü ile ilişkisinin olmadığı öğrenildi. Hastanın büyümesi-gelişmesi yaşı ile uyumlu, sistem muayeneleri normal değerlendirildi. Muayene sırasında kulakla dinlemekle veya oskültasyonla baş-boyun bölgesinde patolojik ses saptanmadı. Başvuru yakınmasının vasküler patolojiye sekonder üfürüm olabileceği düşünülerek karotis renkli doppler ultrasonografi istendi. Doppler USG'de ana karotid arterlerde yaklaşık 2 katlık çap asimetrisi (sağda inceltme? solda genişleme?) görüldü. İleri tetkik amacıyla serebral ve servikal MR anjiyografi çekildi. Sol ana karotid arter çapı 7 mm, sağ ana karotid arter çapı 4 mm ölçüldü; sol eksternal karotid arterde simetriğine göre normalden geniş görünüm ve sol eksternal karotid arter ile sol internal juguler ven arasında fistülez bağlantı, fistüle bağlı olarak sol juguler vende simetriğine göre erken kontrast madde doluşu izlendi. Kalp Damar Cerrahi Kliniği tarafından anjio ile embolizasyon kararı alındı. **Sonuç:** Konjenital karotid-juguler fistülün klinik semptomları şantın şiddetine bağlıdır. En sık görülen semptomlar pulsatil şişlik, üfürüm, pulsatil kulak çınlaması, baş ağrısı veya vertigodur. Fistül uzun süre tedavi edilmezse kalp yetmezliği, fistül rüptürü veya emboli gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Hastaların tanı sonrası en kısa sürede tedavi edilmesi önerilmektedir. Fistülün açık cerrahi ligasyonu ve transkateter embolizasyon uygulanan etkili tedavi yöntemleridir.

**Anahtar Kelimeler:** Karotid-juguler fistül, doğumsal, çocukluk çağı

**Yazının geliş tarihi:** 01.03.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu yazar:** : Özlem Tezol, Doçent Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, 33111, Yenişehir-Mersin, Tel: 05076895011, E-posta: ozlemtezol@hotmail.com

### Congenital carotid - jugular fistula: A rare case in early childhood

 Sakina Mamadova<sup>1</sup>,  Özlem Tezol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin, Türkiye

#### Abstract

**Aim:** Arteriovenous fistulas (AVFs) are abnormal connections between an artery and a vein and may also be classified as arteriovenous malformations. AVFs can exist in any part of the body and can be divided into two groups, acquired or congenital. Although congenital AVF is uncommon, reported locations for congenital AVFs include pulmonary, aortocaval, dural, carotid-cavernous, coronary, and hepatic. While the majority of neck fistulas occur secondary to trauma, congenital vertebrovertebral fistulas and carotid-jugular fistulas have been described in children. **Case report:** A 27 months old girl was referred for the complaint of humming sound from the head and neck part of her body. It was learned that there was no relationship between the humming and crying, straining, febrile illnesses or trauma history. The patient's growth, development and physical examination were normal. During the examination, no pathological sound was detected in the head-neck region by aural listening or auscultation. Considering that the presenting complaint might be a murmur secondary to vascular pathology, carotid Doppler ultrasonography was performed. On Doppler USG, approximately 2-fold diameter asymmetry (thinning on the right? enlargement on the left?) was observed in the common carotid arteries. Cerebral and cervical MR angiography were performed for further examination. The diameter of the common carotid artery was 7 mm on left and 4 mm on right; increased width in the left external carotid artery compared to right and fistulous connection between the left external carotid artery and the left internal jugular vein were observed. Angio embolization decision was made by the Cardiovascular Surgery Clinic. **Conclusion:** The clinical manifestation of congenital AVFs depends on the severity of the shunt. The most frequent symptoms are pulsatile mass, thrill, murmur, pulsatile tinnitus, headache or vertigo. If the fistula is not treated for a long time, it may even cause several complications, such as heart failure, fistula rupture or emboli. It is recommended that patients should be treated as early as after diagnosis. Open surgical ligation of the fistula and transcatheter embolization are effective treatment modalities.

**Keywords:** carotid-jugular fistula, congenital, childhood

## Poster Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 248-249

### Yenidoğanda nadir bir olgu: N-asetil glutamat sentaz eksikliği

 Simge Karaca<sup>1</sup>,  Hakan Kurt<sup>1</sup>,  Fazilet Esen<sup>1</sup>,  Ayşen Orman<sup>2</sup>,  Yalçın Çelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD Mersin, Türkiye

#### Öz

**Giriş:** N-Asetil Glutamat Sentaz (NAGS) eksikliği en nadir görülen üre siklus defektidir. Klinik olarak kusma, takipne, letarji, nöbet, respiratuvar alkaloz, serebral ödem, amonyak yüksekliği görülür. Tedavide sodyum fenilasetat, sodyum benzoat, arginin, sitrülün, karglumik asit kullanılır. Proteinden kısıtlı diyet uygulanır. **Olgu:** 38 gebelik haftasında doğan erkek bebek ishal, kusma, hipotonisite nedeni ile takip edildiği dış merkezden tarafımıza sevk edildi. Amonyak yüksekliği, solunumsal alkalozu saptanan hastada üre siklus defekti düşünüldü. Periton diyalizi yapıldı. Sodyum benzoat ve karglumik asit tedavileri başlandı. NAGS gen sonucu NM\_153006.3:c.1450T>C p.Trp484Arg homozigot patojenik olarak sonuçlandı. **Sonuç:** Letarji, hipotoni, konvülsiyon, koma, kusma ile gelen hastalarda amonyak düzeyi 1000 µmol/L üstünde olması, respiratuvar alkaloz eşlik etmesi halinde üre siklus defekti düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** N-asetil glutamat sentaz eksikliği, yenidoğan

---

**Yazının geliş tarihi:** 28.02.2022

**Yazının kabul tarihi:** 10.03.2022

**Sorumlu yazar:** Simge Karaca, Arş. Gör. Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, 33111, Yenişehir-Mersin, Tel: 0324 2410000, E-posta: smgkrc33@gmail.com

## Poster Presentation

*Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 248-249*

### A rare case in the newborn: N- acetyl glutamat synthase deficiency

 Simge Karaca<sup>1</sup>,  Hakan Kurt<sup>1</sup>,  Fazilet Esen<sup>1</sup>,  Ayşen Orman<sup>2</sup>,  Yalçın Çelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD Mersin, Türkiye

#### Abstract

**Aim:** N-Acetyl Glutamate Synthase (NAGS) deficiency is the rarest urea cycle defect. Clinically, vomiting, tachypnea, lethargy, seizures, respiratory alkalosis, cerebral edema, high ammonia level are seen. Sodium phenylacetate, sodium benzoate, arginine, citrulline, carginic acid are used in the treatment. A protein-restricted diet is applied. **Case:** A male baby born at 38 weeks of gestation was referred to us due to the development of respiratory distress in an external center where she was followed up due to diarrhea, vomiting and hypotonicity. Coming with respiratory distress, unconsciousness; Urea cycle defect was considered in the patient whose laboratory values were found to have elevated ammonia levels and respiratory alkalosis. Peritoneal dialysis was performed. Sodium benzoate and carginic acid treatments were started. NAGS gene sequence analysis; NM\_153006.3:c.1450T>C p.Trp484Arg resulted as homozygous pathogenic. **Conclusion:** In patients presenting with lethargy, hypotonia, convulsions, coma, and vomiting, urea cycle defect should be considered if ammonia level is above 1000 µmol/L and accompanied by respiratory alkalosis.

**Keywords:** N- acetyl glutamat synthase deficiency, newborn

## Poster Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 250-251

### Prematüre bir yenidoğanda dev over kisti

 Ülfet Nihal İrdem Köse<sup>1</sup>,  Emine Doğan<sup>1</sup>,  Cem Geyik<sup>2</sup>,  İclal Okur<sup>3</sup>,  
 Mehmet Burak Özkan<sup>4</sup>,  İbrahim Karaman<sup>1</sup>,  Ayşe Karaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Fetal over kistleri genellikle intrauterin 3. trimesterde saptanır, basit veya komplike olabilirler. Burada prematüre bir yenidoğanda, antenatal saptanan ve postnatal akut karın bulgularına yol açan dev over kisti olgusu sunulmuştur. **Olgu sunumu:** 28 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, 35. gestasyonel haftada erken membran rüptürü nedeniyle acil sezeryan ile doğan kız bebeğin antenatal ultrasonografisinde fetal intraabdominal yerleşimli 6,5cm'lik kistik kitle olduğu öğrenildi. Postnatal solunum sıkıntısı olan hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın muayenesinde karında distansiyonu ve hassasiyeti mevcuttu. Karın ultrasonografisinde sağ adneksiyal alandan başlayan 7x6cm kistik kitle ve komşu overde ödem ve foliküller saptandı. Doppler ultrasonografide over torsiyonu şüphesi olması nedeniyle hasta acil operasyona alındı. Operasyonda sağ overden kaynaklanan, karın boşluğunu dolduran kalın duvarlı dev over kisti mevcuttu, kist over koruyucu cerrahi ile total olarak eksize edildi. Patolojik inceleme sonucu folikül kisti olarak raporlandı. Postop takiplerinde hastanın sorunu olmadı. **Sonuç:** Antenatal saptanan batın içi kistik kitlelerin, doğum sonrası ultrasonografi ile değerlendirilerek kitlenin lokalizasyonu ve özellikleri ayrıntılı olarak incelenmelidir. İntrauterin over kistleri çok büyük boyutlara ulaşır, intrauterin torsiyonla over kaybına neden olabileceği gibi, postnatal dönemdeki takiplerinde küçülüp tamamen kaybolabilir. Kistin komplike olması, çok büyük boyutlara ulaşması ve akut karın tablosuna yol açması durumunda acilen opere edilmesi gereklidir.

**Anahtar kelimeler;** neonatal over kisti, over koruyucu cerrahi

**Yazının geliş tarihi:** 11.02.2022

**Yazının kabul tarihi:**10.03.2022

**Sorumlu yazar:** : Ülfet Nihal İrdem Köse, Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara Tel: 0312 412 32 42, E-posta: ulftirdem@gmail.com

## Poster Presentation

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 250-251

### A giant ovarian cyst in a premature newborn

 Ülfet Nihal İrdem Köse<sup>1</sup>,  Emine Doğan<sup>1</sup>,  Cem Geyik<sup>2</sup>,  İclal Okur<sup>3</sup>,  
 Mehmet Burak Özkan<sup>4</sup>,  İbrahim Karaman<sup>1</sup>,  Ayşe Karaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

#### Abstract

**Aim:** Fetal ovarian cysts are frequently detected by ultrasound within the third trimester of gestation. They can be simple or complex cysts. Here we present a premature neonate with a giant ovarian cyst diagnosed antenatally and became symptomatic with abdominal tenderness postnatally. **Case report:** 28 years old woman in her first pregnancy had emergent cesarean section because of premature rupture of membrane at 35th gestational week. In her third trimester antenatal ultrasound revealed a fetal intraabdominal 6.5 cm cystic mass. After birth the newborn was accepted to neonatal intensive care unit because of respiratuar distress. In physical examination there was abdominal distention and tenderness. Abdominal ultrasound revealed a 7x6 cm cystic mass starting from the right adnexal site and edema and follicles on the left ovary. As doppler ultrasound couldn't exclude ovarian torsion, patient underwent for an emergent operation. In the exploration there was a giant ovarian cyst starting from right ovary and filling the abdominal cavity. With over sparing surgery cyst was totally excised. The histology report confirmed a follicular cyst. There was no problem during the postoperative follow up. **Conclusion:** It is necessary to evaluate the localization and features of the antenatally detected abdominal cystic masses postnatally. Intrauterin ovarian cysts can enlarge and cause loss of ovary due to intrauterin torsion and they can also regress spontaneously and completely in the postnatal period. Emergent surgical intervention is necessary if the cyst is complicated, enlarged to tremendous size or causing abdominal tenderness.

**Keywords;** neonatal ovarian cyst, over sparing surgery